THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Káva v chemoprevenci nádorů

Aktuální doporučení pro prevenci a terapii venózní trombembolické nemoci u onkologicky nemocných

Stereotaktická radioterapie karcinomu prostaty – efektivita a toxicita

Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 30 | 2017 | číslo 2

1. linie léčby pacientů s EGFR M+ NSCLC[1]

GIOTRIF®
(afatinib) tablety

...naplňujeme očekávání

- **První ireverzibilní blokátor rodiny ErbB** schválený pro léčbu pokročilého NSCLC s mutací EGFR (EGFR M+)[1]
- **První cílená léčba 1. linie s prokázaným prodloužením celkového přežití (OS) ve srovnání s chemoterapií** u pacientů s delecí 19[1,2]
- **2krát vyšší pravděpodobnost přežití bez progrese po 2 letech léčby vs. gefitinib** (18% vs. 8%, *p = 0,0165*)[3]

EGFR M+ = mutace receptoru pro epidermální růstový faktor, NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic

Reference: 1. SPC Giotrif®, datum revize textu 09/2016. **2.** Yang JC et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUXLung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). J Clin Oncol 2014;32(Suppl):abstract 8046. **3.** Park K et al. Afatinib (A) vs gefitinib (G) as first-line treatment for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations: results of the global, randomized, open-label, Phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL7), Annals of Oncology 26 (Supplement 9): ix161–ix162, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv586.

Zkrácená informace o přípravku Giotrif: Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibi dimaleas). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI; s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC se skvamózní histologií progredujícím při léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo po této terapii. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez potravy. Potrava nesmí být konzumována nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progrese onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je expozice afatinibu zvýšena. Sledujte pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a v případě netolerance upravte dávku. **Kontraindikace:** Hypersensitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby přípravkem Giotrif by hlášen průjem, včetně závažného průjmu. Při průjmu jsou důležitá proaktivní opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antidiaroik, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již připrvních známkách průjmu. Antidiaroika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiaroika musí mít pacienti pohotově k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průjmovité stolice neustanou po dobu 12 hodin. U pacientů léčených Giotrifem byla hlášena kožní vyrážka/akné. Léčba přípravkem musí být přerušena nebo vysazena, pokud se u pacienta vyvíjí závažné bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní postižení. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. Vyšší expozice vůči Giotrifu byla pozorována u žen, u pacientů s nižší tělesnou hmotností a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin. U pacientů užívajících Giotrif k léčbě NSCLC s objevily zprávy o intersticiální plicní nemoci (ILD), poruše funkce jater, keratitidě. K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel horečka). U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejekční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. Současná léčba silnými indukory P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. **Interakce:** In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itrakonazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, nelfinaviru, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné induktory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo třezalky tečkované a dalších) mohou snížit expozici vůči Giotrifu. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce jsou obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly průjem a nežádoucí příhody se vztahem ke kůži (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patřily cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgeuzie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspepsie, cheilitida, zvýšení alanin- a spartátaminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erytrodysestézie, svalové spasmy, pyrexie a pokles tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky typu intersticiálního plicního onemocnění (ILD) byla hlášeny u 0,7% pacientů léčených afatinibem. U pacientů užívajících Giotrif 40 mg byly pozorovány převážně přechodné abnormality jaterních testů (včetně zvýšení ALT a AST), která nevedla k vysazení léčby. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí a světlem. **Datum poslední revize textu:** 09/2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Giotrif 20 mg EU/1/13/879/003; Giotrif 30 mg EU/1/13/879/006; Giotrif 40 mg EU/1/13/879/009; Giotrif 50 mg EU/1/13/879/012. **Výdej pouze na lékařský předpis. ▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Před podáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.**

Materiál je určen pro odbornou veřejnost.

Boehringer Ingelheim, spol. s r.o., Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1, www.boehringer-ingelheim.cz

LET'S WORK
ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM

Boehringer Ingelheim

ZZGIO007_022016

Z historie časopisu Klinická onkologie

Prolog

Časopis Klinická onkologie se zrodil v letech 1976–1986, kdy byl Onkologický ústav **Výzkumným ústavem klinické a experimentální onkologie** (VÚKEO). V jeho čele stál prof. MUDr. Jaroslav Švejda, DrSc.

Jako dlouhodobý předseda České onkologické společnosti měl prof. Švejda dobrý přehled o stavu onkologie v Československu a rozhodl se v brněnském ústavu obnovit výzkum, který byl necitlivou reorganizací v minulosti utlumen. VÚKEO si dělal ambice získat v českých zemích podobné postavení, jako měl Výzkumný ústav onkologický v Bratislavě. K tomu potřeboval nejen dobře připravené onkology, ale také odpovídající materiální podmínky. Proto se zaměřil vedle špičkové přístrojové techniky také na přehlednou organizaci práce a vzájemnou efektivní spolupráci mezi jednotlivými odděleními a pracovišti.

Mladým nadaným lékařům a přírodovědcům Švejdovy záměry nejen vyhovovaly, ale mnohé motivovaly k obětavým pracovním výkonům a k zajímavým i účelným osobním iniciativám.

Hned v roce Švejdova nástupu bylo rozhodnuto, že se v Brně (obdobně jako v Bratislavě aj.) budou každoročně konat Brněnské onkologické dny, diskuzní platforma onkologů, kde by byla příležitost k okamžité publikaci novinek v oboru klinické onkologie i ve vědě a k rozvíjení smysluplné spolupráce mezi onkology – nejen domácími. Duší nových edukačních i léčebných programů byl tehdejší prim. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

Příhodně se změnila pozice onkologie, *klinická onkologie byla uznána jako obor léčebně-preventivní péče* (1974) a také byla zřízena Katedra klinické onkologie (v rámci Institutu pro další vzdělávání lékařů a farmaceutů v Praze a v Bratislavě), klinická onkologie se stala i nástavbovým specializačním oborem.

Koncem 70. let se ústav významně zapojil do výzkumu, ověřování a zkoušení nových cytostatik – PLATINIDAM (1981) a CYCLOPLATIN (1989), které uvedla na trh LACHEMA Brno.

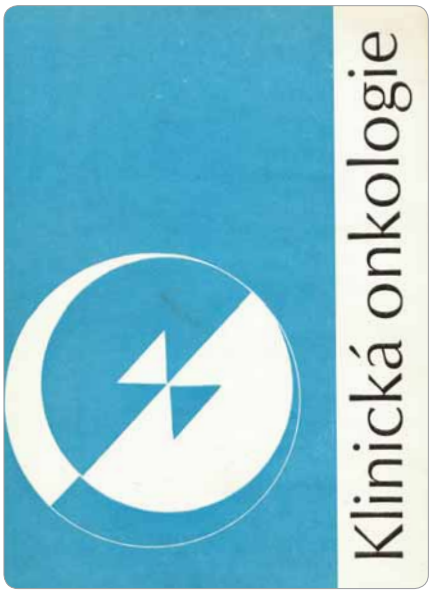
Úvahy o potřebě soustavné a pokud možno rychlé informovanosti o moderních léčebných metodách onkologicky nemocných pacientů vedly k přesvědčení, že je obecně třeba zvýšit informovanost nejen klinických, ale také ambulantních lékařů. Prim. Mechl přišel s nápadem vydávat odborný časopis.

Brněnský ústav se postupně dostával do čela onkologie (v radioterapii, v chemoterapii, v onkochirurgii), a stal se i místem rozvoje onkologie nejen jako léčebné metody, ale i vědy. Stal se školícím pracovištěm pro onkology, na pracovišti prim. Mechla byla zahájena vědecká příprava několika lékařů. V roce 1976 začaly vycházet Listy VÚKEO, publikační aktivita ústavu byla finančně podporována brněnskou firmou LACHEMA.

Časopis **Chemoterapia Oncologica** ze začátku 80. let byl zamýšlen jako „nepravidelník". Přinášel první informace o vývoji brněnského chemoterapeutika, které bylo vyrobeno ve spolupráci VÚKEO s LACHEMA Brno. Časopis byl tištěn fotoprintem v Kyjově (technicky vše obstarával Ing. Z. Bouša), tisk financovala LACHEMA. Velký zájem postupně vedl k tomu, že v dalších číslech byly uveřejněny i články mimoústavních lékařů, vč. příspěvků ze Slovenska. Později se zrodil návrh vydávat jednotlivá čísla zaměřená na jednotlivé diagnózy – tak vyšly v samostatném sešitovém vydání **Testikulární nádory, Melanom, Nádory mammy, Nádory plic, Cisplatina** – vše stále fotoprintem, s perokresbou Věry Fridrichové na obálce.

Časopis Klinická onkologie

Vzhledem k aktuálnosti obsahu byl o sešity velký zájem, proto se vydavatelé rozhodli pro řádný časopis – vyhovující potřebě praxe. Prim. Mechl, podporován vedoucím výzkumných laboratoří J. Kovaříkem i kolegy J. Němcem a A. Rejtharem, navrhl vydávat titul Klinická onkologie. Jako vše dobré a správné v našem domácím prostředí – jakoby „na kole-



nou"; redakci vedl Z. Mechl, organizační práci zastala sekretářka Slávka Haluzová a technické záležitosti nadále vyřizoval Z. Bouša.

První čísla Klinické onkologie vycházela ve spolupráci VÚKEO a KÚNZ Jihomoravského kraje, finanční podpora byla stále od LACHEMA. Časopis byl zamýšlen jako publikace nových informací.

J. Kovařík ho za redakci uvedl jako *„odbornou neperiodickou účelovou tiskovinu", která vznikla z potřeby šířit nejnovější poznatky, zkušenosti, metodická doporučení, také prevenci a statě o sociální a psychické rehabilitaci nemocných. Rovněž by měl sloužit jako odborné fórum pro publikaci výsledků státních a rezortních výzkumů a pro jejich rychlý přenos do praxe.*

Od počátku měl sloužit také onkologům v terénu. Počítalo se i s články věnovanými prevenci a sociální i psychické rehabilitaci nemocných. Záměrem bylo, aby se stal i platformou pro publikování výsledků státních a rezortních výzkumů, aby byl jejich přenos do praxe co nejrychlejší. Členům onkologické společnosti byl rozesílán bezplatně.

První číslo Klinické onkologie bylo věnováno prof. MUDr. Zdeňku Dienstbierovi, DrSc., k jeho životnímu jubileu. Vyšlo v lednu 1986 pod redakčním ve-

denním J. Kovaříka a Z. Mechla. Náklad byl 1 000 kusů. Byl to integrující onkologický časopis, který současně naplňoval onkologický program Ministerstva zdravotnictví ČSR upravený pro podmínky klinické onkologie. Původním záměrem zakladatelů bylo vydávat časopis 2–3× ročně v nákladu 1 000 kusů. Redaktoři ohlásili, že do budoucna budou usilovat o vydávání řádného periodika pod odbornou patronací České i Slovenské onkologické společnosti.

Od druhého ročníku se redakce také rozhodla, že jednotlivá čísla budou věnována vždy specifikované onkologické problematice, předem a včas ohlášené. To se dělo už od druhého čísla.

Redakční rada (první si zaslouží být jmenována: V. Foltýnová, J. Kopečný, E. Kropela, Z. Kudličková, T. Nebeský, B. Šopková, J. Žaloudík) si vyhradila právo jisté vnitřní recenze, chtěla rozhodovat o vhodnosti publikovaných příspěvků podle jejich odborné úrovně. Tématem pro následující druhé číslo druhého ročníku byl karcinom kolorekta, pro třetí karcinom mléčné žlázy. Sídlo redakce časopisu bylo v ústavu a je tomu tak dodnes. Stejně tak se stalo tradicí, že vedoucí redakční rady jsou lékaři z této instituce. První čísla vyšla ve formátu A5.

Od 3. ročníku (duben 1988) došlo k výrazné změně. Ústav byl převeden pod tehdy vzniklý Institut medicínského výzkumu Brno. Časopis se stává časopisem České lékařské společnosti J. E. Purkyně, čímž se Klinická onkologie zařadila mezi regulérní onkologická periodika. Formát se změnil na velikost A4, časopis byl tištěn na kvalitnějším papíře, což zvýšilo i kvalitu barevné obrazové dokumentace. Jeho vedoucím redaktorem byl tehdejší ředitel ústavu doc. MUDr. Bohumil Kašťák, CSc., vzhledem k novému vydavateli vyšel s označením Ročník 1 a byl ohlášen jako dvouměsíčník.

Cíle časopisu však zůstávaly stejné. Prioritou, jak uvedl předseda České onkologické společnosti V. Kubec v úvodním článku tohoto ročníku, je *odstraňovat informační roztříštěnost, aktuálně informovat a nevynechávat žádnou z oblastí onkologického zájmu – epidemiologii nádorů, sekundární prevenci, screeningové metody, klinickou diagnostiku, léčbu chirurgickou, radio- a chemoterapii, dispenzární metody, rehabilitaci i problémy sociální onkologie.* Požadoval, aby si časopis zachoval náročný program i náročné cíle.

Od roku 1991 se stal opět vedoucím redaktorem Z. Mechl, řídil časopis až do svého odjezdu do Kuvajtu (1992). Předsevzal si zkvalitnit časopis; provedl změny v jeho obsahovém profilu, v redakční radě i ve stylu redakční práce, sestavil výkonnou redakční radu s osobní odpovědností. Redakce upravila strukturu časopisu a změnila i jeho grafickou podobu. Časopis zůstal pod patronací České i Slovenské onkologické společnosti. Po odchodu prim. Mechla do Kuvajtu se stal vedoucím redaktorem prim. A. Rejthar, výkonným redaktorem pak V. Fait.

Po rozdělení Československa (od 1. ledna 1993) se na poslání časopisu nic podstatného nezměnilo, došlo však ke změnám organizačním. Nadále trvala spolupráce se Slovenskou onkologickou společností (přeregistrovala se 1. 1. 1993), ale bylo stanoveno paritní zastoupení Slováků v redakční radě. Prioritou zůstala odborná úroveň časopisu, který nadále vychází pod patronací obou onkologických společností. Oficiálním jazykem časopisu se kromě češtiny staly i slovenština a angličtina. Bylo rozhodnuto o vydávání monotematických Supplement. Sídlo redakční rady zůstalo v Masarykově onkologickém ústavu. Vedoucím redaktorem zůstal A. Rejthar a v redakční radě se poprvé objevili členové ze zahraničí – S. Eckhardt z Budapešti, J. Klastersky z Bruselu, K. Kolaći ze Zagrebu, M. Slavik z Kansas City. Časopis dostal přiděleno ISBN a souhrny prací z Klinické onkologie jsou od té doby zařazovány do Excerpta Medica – EMBASE.

V úvodníku 1/1993 prof. J. Kovařík píše: *Kvalita a výsledky jsou odrazem individuálních schopností a zodpovědnosti i teoretických znalostí a ochoty integrovat do vlastní činnosti nové přístupy a zkušenosti. Klinická onkologie se musí stát časopisem, který bude splňovat kritéria postgraduálního onkologického vzdělávání, musí zvyšovat informovanost, musí být platformou pro odborný dialog, kritiku i pro názorovou konfrontaci.* A tak to platí podnes.

Devadesátá léta byla pro vývoj časopisu velmi důležitá a obtížná. Časopis se po uvolnění poměrů a zahájení privatizací potýkal jak s financemi, tak především s menším zájmem o publikování, takže součástí práce redakční rady bylo mnohdy shánění článků a přesvědčování potenciálních autorů. Můžeme být právem hrdi na to, že i v těchto dobách se nám podařilo vyhnout poklesu odborné úrovně. V oblasti technické a finanční situace časopisu, patří maximální zásluha Ing. Boušovi, který byl schopen i v rozbouřených poměrech za cenu nesmírného osobního nasazení udržet výrobní cenu i grafickou úroveň časopisu na velmi slušné úrovni. Podařilo se i ustát pokusy o zpolitizování časopisu. V 90. letech se rodil i systém recenzí, který byl vytvářen opět na koleni, ale postupně, zvláště po opětném zvýšení zájmu o publikace, po roce 2000 umožnil dosáhnout uznání ve formě přijetí časopisu do mezinárodní databáze MEDLINE v roce 2009. V roce 2008 těžce onemocněl dosavadní sekretář časopisu Z. Bouša a vydávání ročníku bylo dokončeno za ztížených podmínek v dosavadním vydavatelství AsP za vydatné pomoci V. Faita.

V roce 2009 bylo zvoleno nové vedení, šéfredaktorem se stal doc. MUDr. Vuk Fait, CSc., a jeho zástupcem doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D. Původní poslání časopisu zůstalo zachováno, ale změnila se jeho grafická podoba, časopis přešel pod plně profesionální vydavatelsví Medica Healthworld a.s., které později přešlo pod společnost Ambit Media a. s.

V současnosti je Klinická onkologie excerpována databázemi – MEDLINE/PubMed, SCOPUS, Bibliographia Medica Czechoslovaca a Indexem Copernicus. Vzhledem k jeho kvalitě dala Rada pro výzkum a vývoj vlády ČR Klinickou onkologii na seznam uznaných neimpaktovaných časopisů. Znamená to, že články v ní publikované jsou uznávány při doktorandském studiu i při získávání akademických hodností jako v časopisech s impakt faktorem. Redakce chce pro časopis získat impakt faktor, ale k tomu musí výrazně přispět i odborná veřejnost – jednou z podmínek totiž je, že

články z Klinické onkologie musí být citovány i v jiných časopisech.

V současné době zaznamenáváme zájem o náš časopis i v zahraničí, její míra je pochopitelně ovlivněna jazykem. Proto vítáme nyní se množící články v angličtině a velký důraz klademe na kvalitní souhrny.

Nedílnou součástí vědeckých periodik je v současné době i elektronická podoba, první pokusy o jakousi webovou prezentaci se datují opět do začátku 90. let, opět původně amatérsky. Současná elektronická podoba, dostupná přes stránky České onkologické společnosti www.linkos.cz, nabízí většinu funkcí, které jsou běžné u odborných periodik.

Za 30 let urazila Klinická onkologie cestu od prvních nesmělých pokusů až k zavedenému odbornému periodiku s ambicemi o plné mezinárodní uznání.

Věříme, že náš časopis bude v zavedené cestě k dalšímu zkvalitňování a zlepšování nadále pokračovat, v čemž mu ale musí nejvíce pomoci jeho čtenáři a přispěvatelé.

Za časopis Klinická onkologie

doc. PhDr. Věra Linhartová, CSc.
doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

XLI BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY
XXXI KONFERENCE PRO NELÉKAŘSKÉ ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY
26.–28. 4. 2017
Program konference již uveřejněn na **www.onkologickedny.cz**
Těšíme se na Vaši účast!

Nemalobuněčný karcinom plic - Metastatický karcinom prsu

NAVELBINE® Oral
vinorelbine

OD PRVNÍ LINIE

Kontrola onemocnění [1-5]
Vzácně kumulativní toxicita [1-2]
Kvalita života [1-7]

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: NAVELBINE ORAL 20 MG, NAVELBINE ORAL 30 MG

SLOŽENÍ: Vinorelbinum 20 mg, resp. 30 mg jako vinorelbini ditartras v jedné měkké tobolce. **INDIKACE:** Nemalobuněčný bronchogenní karcinom; karcinom prsu v pokročilém stádiu/ABC. **DÁVKOVÁNÍ V MONOTERAPII:** Doporučené dávkování pro první tři podání je 60 mg/m2 jedenkrát týdně. Po třetím podání se doporučuje zvýšit dávku na 80 mg/m2 jedenkrát týdně. Úprava dávky při poklesu neutrofilů je popsána v SPC. **DÁVKOVÁNÍ PRO KOMBINOVANOU LÉČBU:** Pro střídání intravenózní a perorální formy podání platí, že orální dávka 80 mg/m2 odpovídá intravenózní dávce 30 mg/m2 a orální dávka 60 mg/m2 odpovídá intravenózní 25 mg/m2. Při dávkování 60 mg/m2 nemá celková týdenní dávka překročit 120 mg; při dávkování 80 mg/m2 nemá překročit 160 mg/týden. Přípravek se užívá pouze perorálně. Doporučuje se užívat tobolky během jídla. Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena, podávaní se proto nedoporučuje. Dávkování u starších osob, osob s poruchou funkce jater a ledvin popisuje SPC. **KONTRAINDIKACE:** Hypersensitivita na vinorelbin nebo vinca alkaloidy či pomocné látky; poruchy vstřebávání včetně resekce žaludku nebo tenkého střeva; počet neutrofilů pod 1500/mm3; počet trombocytů pod 100000/mm3, těhotenství, kojení, pacienti s dlouhodobou léčbou kyslíkem, v kombinaci s vakcínou proti žluté zimnici. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Obsah tobolky je dráždivý, při neúmyslném rozžvýkání je třeba vypláchnout ústa. Úprava dávky při změně hematologických parametrů a/nebo komorbiditách je specifikována v SPC. **INTERAKCE:** Oslabené živé vakcíny (vakcína proti žluté zimnici kontraindikována), fenytoin (riziko křečí), itrakonazol (neurotoxicita), mitomycin C (bronchospasmus), přípravky s myelotoxickým působením. Podrobně v SPC přípravku Navelbine oral. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Uvádíme velmi časté (≥1/10): bakteriální, virové nebo mykotické infekce; útlum kostní dřeně s neutropenií, anemií, leukopenií a/nebo trombocytopenií; neurosensorické poruchy; nauzea, zvracení, průjem a další gastrointestinální poruchy; alopecie; únava, malátnost, horečka; úbytek tělesné hmotnosti. Hlášení podezření na nežádoucí účinek prosím proveďte na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další údaje viz SPC. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C. Chraňte před světlem. **VELIKOST BALENÍ:** 1 tobolka 20 mg; jedna tobolka 30 mg. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Medicament; Boulogne, Francie **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Navelbine Oral 20 mg: 44/238/02-C; Navelbine Oral 30 mg: 44/239/02-C. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 30. 4. 2014. Před použitím přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku, který získáte buď na www.sukl.cz nebo na adrese: Pierre Fabre Medicament s.r.o., Prosecká 64/851, 190 00 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (základní úhrada) a hrazen ve druhé zvýšené úhradě, viz www.sukl.cz.

Pierre Fabre Oncology

1. Petrellif et al. EuropeanJClinMedOnco. 2011;3:32-41. 2. AaproM&Finek J.cancer Treat Rev. 2012;38:120-6. 3. Bennouna J et al. Clinlungcancer. 2014; 15:258-65. 4. Freyer G. et al. JClinOncol.2003;21:35-40. 5. Campone Metal. Breast J. 2013;19:240-9. 6. Strada MR et al. Clin Breast Cancer. 2012:12:30-9. 7. Jensen LH et al. Lung Cancer. 2008; 62:85-91.

CZ-PFO-11/2016-NAV- 003

Slovo má zakladatel a první šéfredaktor časopisu Klinická onkologie

Sedím u počítače a žasnu nad množstvím nových informací, které mi obrazovka každý den předkládá. Vzpomínám a srovnávám tuto situaci s dobou, kdy jsem začínal svou praxi v onkologii. Vývoj byl pomalý a přístup k novým informacím jako podkladu dalšího vývoje byl velmi omezený. Děkanát sice objednával několik časopisů (mezi nimi naštěstí i Cancer), které půjčoval zájemcům na velmi omezenou dobu několika dní, což naprosto nestačilo.

Pak přišla slavná doba Current Contents. Malý sešitek s aktuálním seznamem většiny současné odborné literatury (mimochodem přetištěný na černo) uváděl nejen tituly práce autora, ale také jeho adresu, což bylo nesmírně cenné. Currenty jsme si půjčovali navzájem, často jen na několik hodin. Autorovi bylo možno poslat na kartičce vytištěné pro tento účel žádost o separátek, na který většina autorů reagovala pozitivně a separátní tisk poslala. Bylo velkou zásluhou ústavu, že hradil poštovné, protože žádostí o separátky bylo týdně z ústavu hodně a poštovné do ciziny levné nebylo. Výrazně to pomohlo ke zvýšení aktuálních informací, s dopadem na vlastní praxi.

Doba poznání a léčby především dle kinetiky se začala měnit. Pozornost začala být věnována novým faktorům, např. nádorovým markerům, prognostickým a prediktivním faktorům, vše ověřováno desítkami prací v literatuře. Každý úspěšný posun vpřed byl vybudován na předchozí tvrdé práci generace základního výzkumu, translace a klinického výzkumu, výsledky jsme si konečně mohli přečíst. Mnoho otázek zůstávalo nevyjasněných, především optimalizace léčebných postupů.

Jak se zvyšovala informovanost a šíře léčebné praxe, tak se zvyšovala snaha publikovat vlastní výsledky a nápady. Ale kam? Témata z klinické onkologie bývala přijata k publikaci jen omezeně v časopisech Vnitřní lékařství nebo Časopis lékařů českých. Bratislavská Akademie věd sice začala vydávat Neoplasmu, ale výhradně pro příspěvky s experimentální tematikou. Zájem a nutnost mít publikaci s čistě klinickou onkologickou tematikou, s hlavním záměrem edukace a informací o nových léčebných postupech se stále zvyšoval. To byla předehra ke vzniku Klinické onkologie.

V současné době je výrazným, neustále se opakujícím požadavkem zrychlit proces od zkumavky k pacientovi. Pomohou tomu množící se časopisy, přehledy a různá doporučení? Téměř neuplyne týden bez ohlášení nového tisku. Jen minulý týden bylo oznámeno zahájení vydávání dvou nových časopisů s tematikou nádorů hlavy a krku (New Jersey a Kuala Lumpur) se záměrem stát se časopisem na mezinárodní úrovni. Může mít tolik informací, většinou rozdílné kvality, vliv na další vývoj a pokrok? Vzniká nová cesta k získání informací pro ty, kteří sledují jen úzký profil problematiky, s možností zadat si žádanou tematiku, třeba v Medscapu, který mu pak pravidelně týdně vygeneruje nové práce této žádané tematiky. Jinou otázkou je snaha a účelnost publikovat v impaktovaných faktorech. Funguje mimo jiné jako filtr kvality, který je vyžadován pro získání vyššího, vědeckého stupně. Znalosti, které umožní onkologovi učinit evidence-based rozhodnutí, může čerpat i z neimpaktovaných časopisů. Proto si myslím, že existence časopisů, jako je třeba Klinická onkologie, je skutečným pilířem praxe.

prim. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

Původní práce
Přehled
Kazuistika

Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce publikované v řádných číslech v roce 2017.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise Klinická onkologie 1/2018.

Nejlepší práce v každé kategorii bude oceněna částkou 10 000 Kč.

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

Proč publikovat v časopise Klinická onkologie?
Vaše práce budou dohledatelné ve 4 renomovaných světových bibliografických databázích MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, Index Copernicus a tuzemské databázi Bibliographia medica čechoslovaca.
Vaše práce budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habilitační a profesorské řízení.
Vaše práce budou čteny. Časopis Klinická onkologie patří k nejčtenějším onkologickým časopisům!

Partner

MSD

Obsah | Contents

EDITORIALY | EDITORIALS

Z historie časopisu Klinická onkologie 83

Slovo má zakladatel a první šéfredaktor časopisu Klinická onkologie 87

PŘEHLEDY | REVIEWS

Poškození kognitivních funkcí po chemoterapii u pacientů s Hodgkinovým lymfomem – patofyziologie a rizikové faktory 93
Chemotherapy-related Cognitive Impairment in Patients with Hodgkin Lymphoma – Pathophysiology and Risk Factors
Fayette D., Gahérová L., Móciková H., Marková J., Kozák T., Horáček J.

Aktuální doporučení pro prevenci a terapii venózní trombembolické nemoci u onkologicky nemocných 100
Current Recommendations for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients
Halámková J., Penka M.

Káva v chemoprevenci nádorů 106
Coffee in Cancer Chemoprevention
Neuwirthová J., Gál B., Smilek P., Urbánková P.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Vybrané epidemiologické ukazovatele karcinómu prostaty na Slovensku v porovnaní so zahraničím 115
Trends in Prostate Cancer Epidemiology in Slovakia – an International Comparison
Ondrušová M., Ondruš D.

Stereotaktická radioterapie karcinomu prostaty – efektivita a toxicita 121
Stereotactic Body Radiotherapy of Prostate Cancer – Effectiveness and Toxicity
Skácelíková E., Feltl D. , Cvek J. , Jelenová T., Knybel L., Tomášková H.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

An Autoimmune Haemolytic Anaemia Secondary to Ipilimumab Treatment 128
Autoimunní hemolytická anémie způsobená léčbou ipilimumabem
Ramos B., Gastal G., Rovere R. K.

Efekt erlotinibu u pacientů se spinocelulárním karcinomem plic ve 2. a 3. linii protinádorové léčby – kazuistická sdělení 131
Effect of Erlotinib in 2nd and 3rd line Anticancer Treatment in Patients with Squamous Cell Lung Cancer – Case Series
Šatánková M., Brat K., Tomíšková M., Robešová B., Skřičková J.

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Palbociklib v kombinaci s fulvestrantem prodlužuje přežití bez progrese u pacientek s hormonálně dependentním, HER2 negativním metastatickým karcinomem prsu po progresi na předchozí hormonální terapii – komentář ke studii PALOMA-3 **137**
Kubeček O.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE **143**

PERSONALIA | PERSONAL NEWS

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., se v dubnu 2017 dožívá 80 let **147**
Haber J., Trněný M.

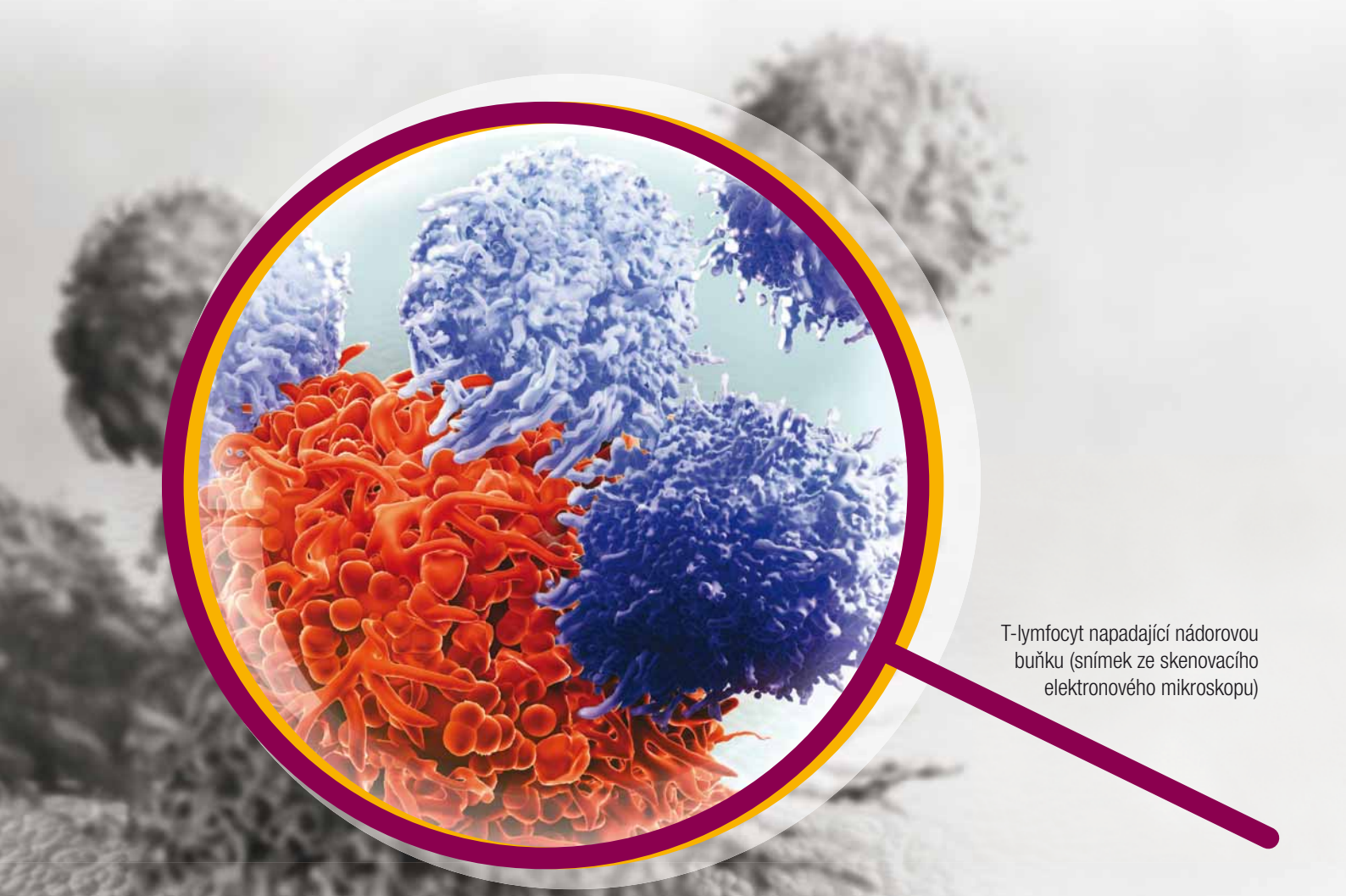
MUDr. Tačo Tačev, DrSc. – významné životní jubileum **151**
Šlampa P.

Spomienka na prof. MUDr. Juraja Šveca, DrSc. **153**
Ondruš D.

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech **155**
Reakce nádorových buněk na oxidativní stres
Martinková V., Pastorek M., Müller P.

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



T-lymfocyt napadající nádorovou buňku (snímek ze skenovacího elektronového mikroskopu)

IMUNOONKOLOGIE

AKTIVACE A MODULACE IMUNITNÍHO SYSTÉMU V BOJI PROTI NÁDORŮM

Tak jako imunitní systém rozpoznává a napadá skryté nádorové buňky, tak i detailní vědecké znalosti rozpoznávají skryté mechanismy imunoonkologie.

AstraZeneca se zaměřuje na vývoj komplexních protinádorových strategií pro boj s širokou škálou nádorů:

- modulace imunitní odpovědi T-lymfocytů a dalších efektorových buněk
- posílení prezentace antigenů
- přeprogramování mikroprostředí nádoru

PAIO0001CZ032017

Literatura: Murphy K. *Janeway's Immunobiology*. 8th ed. New York: Garland Science; 2012.

AstraZeneca

Nová úhrada od 1. 10. 2016 pro Erbitux® 100 ml§2

ERBITUX®
CETUXIMAB

První a jediná cílená léčba 1. linie pacientů s R/M SCCHN‡#2

• redukce rizika úmrtí o 20 %*1

§Cetuximab je hrazen k léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny pro skupinu pacientů s rekurentním anebo metastatickým nádorem ústní dutiny, jejichž Karnofsky performance skóre je větší nebo rovno 90. Léčba cetuximabem je hrazena do progrese onemocnění.[2]
‡R/M SCCHN = rekurentní/metastatický spinocelulární karcinom hlavy a krku
#Erbitux® plus chemoterapie (založená na platině) následovaná monoterapií Erbitux® až do progrese[1]
*versus chemoterapie samotná[1]

Reference:
1. Vermorken JB, et al. N Engl J Med 2008;359:1116–1127
2. Rozhodnutí SÚKL, Sp. zn. SUKLS119953/2016/ č.j. sukl208113/2016. Vyvěšeno dne: 17. 8. 2016

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok
Zkrácená informace o přípravku
Léčivá látka: cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatiny a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžité a trvalé přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospazmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (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. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003, EU/1/04/281/005. **Datum poslední revize textu:** 06/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:
Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307

CZ/ERBSCCHN/1216/0014

MERCK

Poškození kognitivních funkcí po chemoterapii u pacientů s Hodgkinovým lymfomem – patofyziologie a rizikové faktory

Chemotherapy-related Cognitive Impairment in Patients with Hodgkin Lymphoma – Pathophysiology and Risk Factors

Fayette D.[1], Gahérová L.[2], Mócziková H.[2], Marková J.[2], Kozák T.[2], Horáček J.[1]

[1] Národní ústav duševního zdraví, Klecany
[2] Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Východiska: Narušení kognitivních funkcí (poruchy paměti, pozornosti, koncentrace atd.) se vyskytuje po chemoterapii a dalších léčebných postupech u 17–75 % pacientů s různými nádorovými onemocněními a výrazně zhoršuje jejich kvalitu života. Kognitivní deficit spojený s chemoterapií (chemotherapy-related cognitive impairment – CRCI) postihuje pacienty všech věkových skupin. Narušení kognitivních funkcí v souvislosti s chemoterapií bývá obvykle spíše mírné, souvislost s rozvojem demence nebyla potvrzena. Chemoterapie v kombinaci s radioterapií vede k vyléčení 80–90 % pacientů s Hodgkinovým lymfomem. ***Cíl:*** Tento přehledový článek shrnuje nejčastěji popisované změny v kognitivních funkcích u pacientů s CRCI. Článek se dále zabývá popisem možných patofyziologických mechanizmů, které leží v pozadí uvedených změn a rizikových faktorů, které mohou zvyšovat pravděpodobnost vzniku poškození kognitivních funkcí po chemoterapii u nádorových onemocnění. Zvláštní zřetel přitom bereme na problematiku Hodgkinova lymfomu. Současně se věnujeme neuroprotektivním faktorům a možnostem léčebného ovlivnění narušení kognitivních funkcí po chemoterapii. ***Závěr:*** Ke změnám dochází především ve schopnosti učení a paměti, rychlosti reakcí, pozornosti a v exekutivních funkcích. Patofyziologické mechanizmy CRCI jsou komplexní a nejsou dosud plně objasněny. Studována je v této souvislosti role přímého neurotoxického působení léčby, anémie, navozený oxidační stres a zánětlivá reakce, genetické faktory a snížení konektivity mozku. CRCI je dále modifikován věkem nemocných a komorbiditami. Zkoumány jsou farmakologické i nefarmakologické možnosti léčby CRCI.

Klíčová slova

Hodgkinův lymfom – chemoterapie – poškození kognice – rizikové faktory

Projekt vznikl s podporou grantu AZV MZ ČR 16-29857A a projektu „Udržitelnost pro Národní ústav duševního zdraví", č. LO1611, za finanční podpory MŠMT v rámci Národního programu udržitelnosti I (NPU I).

The project was supported by the grant of the Agency for the Czech Republic Health Research of the Ministry of Health of the Czech Republic 16-29857A and by the project Sustainability for the National Institute of Mental Health No. LO1611 with a financial support of the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic in the frame of the National Sustainability Programme I.

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 recommendation for biomedical papers.

Mgr. et Mgr. Dan Fayette
Národní ústav duševního zdraví
Topolová 748
250 67 Klecany
e-mail: dan.fayette@nudz.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 9. 2016
Přijato/Accepted: 12. 2. 2017

doi: 10.14735/amko201793

Summary

Background: Cognitive impairment (impairment of memory, attention, or concentration) is documented in 17–75% of patients with various malignancies treated with chemotherapeutic agents that worsen quality of life. CRCI affects patients of all ages. The impairment of cognitive function in connection with chemotherapy is usually mild, but an event. relationship with dementia remains to be confirmed. Chemotherapy in combination with radiotherapy in Hodgkin lymphoma can cure 80–90% of patients. ***Aim:*** This review summarizes the most frequently observed changes in cognitive function in patients suffering from CRCI. The article further describes the possible pathophysiological mechanisms behind these changes and the risk factors that can increase the likelihood of cognitive functional impairment after chemotherapy of malignant tumors. Special attention is given to how this relates to Hodgkin's lymphoma. We also discuss the neuroprotective factors involved in chemotherapy-related cognitive impairment and its treatment options. ***Conclusion:*** Changes occur mainly in the ability to learn and remember, in the speed of reactions, and in attention and executive functions. Although CRCI pathophysiological mechanisms are complex and not yet fully understood, the involvement of neurotoxicity, such as that induced by treatment, anemia, higher levels of oxidative stress and inflammatory responses, genetic factors, and reduced brain connectivity is discussed. CRCI is further modified by comorbidities and patient age. Pharmacological and nonpharmacological treatment options for CRCI are outlined.

Key words

Hodgkin lymphoma – chemotherapy – cognitive impairment – risk factors

Úvod

V souvislosti s chemoterapií a dalšími léčebnými postupy, jako je radioterapie, hormonální terapie, operace apod., dochází u pacientů ke změnám kognitivních funkcí (např. paměti, pozornosti, psychomotorického tempa, exekutivních funkcí), které terminologicky nejsou v odborné literatuře dostatečně sjednoceny – napříč výzkumy se setkáváme s různými názvy, jako je chemobrain, chemofog atd. V textu je dále použit termín kognitivní deficit spojený s chemoterapií (chemotherapy-related cognitive impairment – CRCI). CRCI je chápán jako klinicky nebo statisticky významný pokles kognitivních funkcí, který je spojený s léčbou malignity [1]. V publikované literatuře je popsána prevalence CRCI v rozmezí od 17 do 75 % [2,3]. Tyto velké rozdíly v prevalenci jsou dány odlišnou metodologií studií, různorodostí použitých diagnostických metod a kritérií, typem a stadii nádorů, zvoleným způsobem léčby a demografickými charakteristikami pacientů [4,5]. CRCI postihuje pacienty ve všech věkových skupinách a s různým typem nádorového onemocnění [6–8]. Narušení kognitivních funkcí v souvislosti s chemoterapií bývá obvykle spíše mírné [9,10]. Souvislost s rozvojem demence nebyla potvrzena [11], i když zřejmě ojedinělé případy mohou vést až k závažné kognitivní poruše [12].

První linie léčby Hodgkinova lymfomu (HL) umožní vyléčení 80–90 % pacientů [13–15]. Léčba je spojená s vedlejšími účinky, které ovlivňují kvalitu jejich života. Akutní toxicita je známa a dobře zdokumentována v literatuře. Dlouhodobá toxicita (např. kardiální, plicní) a sekundární maligní nádory se vyskytují obvykle za 5–15 let po léčbě [16,17]. Na rozdíl od jiných nádorových onemocnění (např. tumory prsu) je doposud v literatuře velmi málo údajů o narušení kognitivních funkcí po léčbě HL u dospělých pacientů.

Poškození kognitivních funkcí u různých typů nádorových onemocnění

Kognitivní (poznávací) funkce jsou psychické procesy zodpovědné za přijímání, uchovávání, zpracovávání a expresi informací přicházejících z vnitřního i vnějšího prostředí jedince. Jednotlivé poznávací funkce spolu úzce spolupracují, hranice mezi nimi proto nejsou ostré. Nejčastěji bývají vydělovány tyto základní domény – paměť a učení, rozumové schopnosti (inteligence a myšlení), pozornost a soustředění, psychomotorické tempo (např. rychlost reakcí), zrakově-prostorové funkce (např. schopnost orientovat se v prostoru), jazykové funkce (např. plynulost řeči, výbavnost slov) a exekutivní funkce. Paměť dělíme na krátkodobou (vědomá složka paměti, trvá řádově vteřiny, má omezenou kapacitu) a dlouhodobou (uchovává obsahově a logicky zpracované informace), verbální (při zapamatování a vybavování se uplatňují slova) a vizuální (při zapamatování a vybavování se uplatňují zrak a představy). Exekutivní funkce je označení pro širokou skupinu poznávacích procesů, jako je plánování, rozhodování, strategické a abstraktní myšlení, zdůvodňování, integrace a organizace informací, přepínání mezi více úkoly, pracovní paměť (koncept podobný krátkodobé paměti, umožňuje provádět myšlenkové operace) apod. [18].

Poruchy kognitivních funkcí patří mezi nejčastěji hlášené obtíže u onkologicky nemocných během léčby, zejména při chemoterapii. Nejčastěji bývají narušeny především schopnost učení a paměti, rychlost reakcí, pozornost a exekutivní funkce [19]. CRCI je dosud nejvíc prostudována u pacientek s karcinomem prsu – magnetická rezonance mozku prokázala změny v objemu a/nebo v integritě tkáně v různých oblastech mozku, které byly prokazatelné od 1 měsíce do 1 roku po chemo- a/nebo radioterapii [20–25]. Změny v temporálních, parietálních, okcipitálních a cerebelárních oblastech mozku byly ojediněle zachyceny ještě 9,5 roku po léčbě [20,22,25]. V literatuře jsou popsány kognitivní změny i u testikulárních nádorů, kolorektálního karcinomu, ovariálního karcinomu a karcinomu prostaty [26]. Chemoterapie a radioterapie u akutní lymfoblastické leukemie (ALL) může rovněž vést ke změnám kognice [27,28]. Jedinci, kteří v dětství podstoupili radioterapii 24 Gy pro ALL, měli v dospělosti snížený kognitivní status a zejména paměť [29]. V této skupině pacientů Krull et al potvrdili rovněž pokles slovní inteligence [30]. Zimmer et al popsali vliv chemoimu-

noterapie na CRCI u pacientů s non-Hodgkinovými lymfomy a zjistili, že kognitivní funkce byly sníženy ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců [31]. Ne všechna cytostatika působí na průběh CRCI stejně. Závažnější forma CRCI se vyskytla u pacientů léčených kombinací rituximabu s bendamustinem ve srovnání se skupinou léčenou rituximabem v kombinaci s chemoterapií CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) [32].

Poškození kognitivních funkcí u HL

Pro HL je významná skutečnost, že se vyskytuje především u mladších lidí – medián věku při diagnóze je 38 let [32] – a postižení centrálního nervového systému (CNS) vlastním onkologickým procesem se u HL vyskytuje zřídka (0,05 %). V závislosti na klinickém stadiu je současným standardem léčby klasického HL chemoterapie v kombinaci s radioterapií. Pacienti v iniciálním stadiu (klinické stadium I nebo II bez rizikových faktorů) jsou léčeni dvěma cykly chemoterapie ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) s následnou radioterapií involved field (IF) 20–30 Gy [13]. V intermediárním stadiu (stadium I nebo II s rizikovými faktory) se podávají dva cykly chemoterapie BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison), po kterých následují dva cykly ABVD a radioterapie IF 30 Gy [14]. V pokročilém stadiu HL (III, IV) je standardem podání šesti cyklů chemoterapie BEACOPP [15]. U pacientů s HL se velmi často vyskytuje únava po léčbě [33]. Systematická data o poškození kognitivních funkcí u pacientů léčených v dospělosti pro HL chybí. Není rovněž jasné, zda se na kognitivním deficitu může podílet i samotný nádor. Dospělí pacienti léčení v dětství pro HL mají ve srovnání se zdravou populací ve stejné věkové kategorii statisticky vyšší riziko poškození kognitivních funkcí. Byla popsána přetrvávající porucha soustředění, poškození krátkodobé paměti, poškození dlouhodobé paměti, porucha pracovní paměti, zpomalená výbavnost slov, porucha plynulého vyjádření. Magnetická rezonance mozku odhalila leukoencefalopatii u 53 % přežívajících a 37 % z nich mělo známky cerebrovaskulárního poškození [34].

Patofyziologie CRCI a rizikové faktory

Mechanizmus vzniku CRCI není dosud dostatečně objasněn a je nadále předmětem vědeckého zkoumání. Předpokládá se, že vznik CRCI podmiňuje celá řada faktorů spojených s léčbou. Mezi nejčastěji zvažované příčiny patří přímé neurotoxické poškození, oxidační stres [35–37], zánětlivá reakce [38], genetické faktory [39] a chemoterapií způsobená anémie [40]. Tyto patologické procesy mohou vést ke snížení konektivity mozku, které se promítá do narušení úrovně kognitivního výkonu [41,42]. Míra CRCI pak může být dále modifikována věkem nemocných a případnými psychiatrickými komorbiditami.

Přímý toxický vliv cytostatik

Některá cytostatika, např. bleomycin, pronikají přes hematoencefalickou bariéru a mohou tak mít přímý toxický vliv na mozek a jeho funkce [43]. Cytostatika, která proniknou do mozku, mohou zabraňovat regeneraci nervové tkáně a mít škodlivý vliv na zrání neuronů, a to zejména v oblasti hipokampu a subkortikálně v bílé hmotě [44], dále mohou vyvolat zánět nebo způsobit poruchu neurotransmiterů [45]. Podle Seigerse et al [46] z pozorovaných účinků cytostatik lze jen velmi obtížně rozhodnout, zda jsou tyto účinky vyvolány přímým, či nepřímým mechanizmem. Ne všechna cytostatika, u kterých byl zjištěn negativní vliv na kognitivní funkce (např. doxorubicin), procházejí hematoencefalickou bariérou. Délka chemoterapie a vysoké dávky cytostatik rovněž ovlivňují vznik a závažnost CRCI.

Oxidační stres a cytokiny

Na mozkovou tkáň působí cytostatika i pomocí tzv. nepřímých mechanizmů. Mezi tyto mechanizmy patří oxidační stres, který je považován za původce řady neurodegenerativních onemocnění (např. Alzheimerovy nemoci, Parkinsonovy nemoci, vaskulární demence). Za výskyt oxidačního stresu jsou odpovědné reaktivní formy kyslíku (ROS), které vznikají mimo jiné i působením některých chemoterapeutik, která neprocházejí hematoencefalickou bariérou [37]. ROS periferně aktivují cytokin TNF-α, který prochází hematoencefalickou bariérou. TNF-α v mozku následně vyvolává oxidační stres. Působením oxidačního stresu může v buňkách dojít k narušení propustnosti membrány mitochondrií. Membrána se stává propustnou v případě převahy proapoptických proteinů (Bax, Bad) nad antiapoptickými proteiny (Bcl-2, Bcl-XL). Pokud je membrána mitochondrií narušena, dochází k uvolnění cytochromu C, Diablo proteinu a dalších proteinů do cytozolu, a tyto proteiny zahájí aktivaci iniciačních kaspáz (cystein proteáz). Následně dochází ke spuštění kaspázové kaskády, která vede až k apoptóze buňky [37,47,48]. Zvýšená hladina TNF-α se kromě vzniku oxidačního stresu podílí, společně se změnou hladin dalších cytokinů, i na vzniku zánětu mozkové tkáně [49], který může následně vést k poškození bílé mozkové hmoty. U žen s rakovinou prsu léčených chemoterapií byla zjištěna vyšší hladina prozánětlivého cytokinu interleukinu-6 (IL-6), solubilního receptoru II pro tumor nekrotizující faktor sTNF-RII, C reaktivního proteinu (CRP) a antagonisty IL-1 receptoru IL-1ra. Vyšší hladiny těchto látek korelovaly se změnou metabolizmu v levém mediálním frontálním kortexu a v pravé laterální oblasti přední temporální kůry. Změny metabolizmu v uvedených oblastech pak opět korelovaly se subjektivními stížnostmi na poruchy paměti u takto léčených žen. Vyšší hladina TNF-α a nižší hladina IL-6 koreluje s úbytkem v objemu hipokampu [50] a je spojována se zhoršením paměti u žen po léčbě karcinomu prsu [51]. Přestože podíl prozánětlivých cytokinů na vzniku CRCI se zdá být více než zřejmý, zůstává dosud ne zcela vyřešena otázka přestupu cytokinů přes hematoencefalickou bariéru. U některých cytokinů (např. TNF-α) byl aktivní přechod přes hematoencefalickou bariéru prokázán [52]. Existují však i alternativní vysvětlení, jak může docházet ke změnám obsahu cytokinů v mozku. První možností je, že cytokiny nacházející se na periferii stimulují uvolňování cytokinů v CNS. Ke stimulaci dochází skrze aferentní bloudivý

nerv, který přenáší signály do příslušných oblastí mozku, tj. do viscerosenzitivního jádra a hypothalamu [53,54]. Změna v cytokinech CNS pak může aktivovat změnu v neurotransmiterech, které jsou posléze přímo odpovědné za deficit kognitivních funkcí [55]. Druhou možností je narušení samotné fyzické struktury či funkce bariéry cytostatiky, čímž je umožněn pasivní přechod zánětlivých imunokompetentních buněk do mozkové tkáně [38,55].

Genetické faktory

Roli v rozvoji CRCI může hrát především přítomnost apoliproteinu E4 (APOE) a genu *katechol-O-metyl-transferázy* (*COMT*), které jsou spojeny s poklesem kognitivních funkcí ve stáří. APOE je glykoprotein, který je odpovědný za příjem, transport a distribuci lipidů, hraje roli v reparaci neuronů a zvyšuje neuroplasticitu po poranění mozku [56]. U pacientů léčených chemoterapií s alespoň jednou alelou E4 byla signifikantně horší vizuální paměť, prostorové schopnosti a psychomotorické tempo oproti skupině pacientů, která touto alelou nedisponovala [57]. Gen *COMT* je spojený s častým jednonukleotidovým polymorfizmem (*rs4580*) na pozici 158 (*Val-158Met*) a vyskytuje se tak ve dvou základních variantách *Val* a *Met*, které vykazují odlišnou aktivitu enzymu COMT. Tento enzym hraje důležitou roli v regulaci hladin synaptického dopaminu a nositelé *Val* varianty katabolizují dopamin 4× více nežli nositelé varianty *Met*. Dopamin se podílí na kognitivních funkcích, a proto není překvapivé, že pacienti s variantou *Val* léčení chemoterapií podávají horší výsledky v testech pozornosti, v plynulosti řeči a v motorickém tempu v porovnání s nositeli varianty *Met* [58].

Vliv anémie

Souvislost mezi anémií po chemoterapii a poruchami kognitivních funkcí u pacientů s nádorem je rozporuplná. Jacobsen et al [59] a Vearncombe et al [60] zjistili u anemických pacientů po chemoterapii signifikantní redukci kognitivních funkcí, naproti tomu Iconomou et al [61] vztah mezi kognitivními funkcemi a hladinou hemoglobinu nepotvrdili. Nicméně je vhodné doplnit, že k měření kognitivních funkcí autoři použili pouze screeningový test MMSE (Mini-Mental State Examination), který není k jemným kognitivním poruchám dostatečně citlivý a neobsahuje úlohy určené k měření exekutivních funkcí.

Snížení funkční konektivity mozku

Mozek si dnes představujeme jako hustě propojený systém. Míru tohoto propojení pak odrážejí parametry funkční konektivity, která odkazuje k míře synchronizace (korelace) EEG nebo fMRI biosignálu mezi dvěma a více oblastmi. Funkční konektivitu můžeme hodnotit jak v celém mozku, tak uvnitř jeho jednotlivých funkčně specializovaných sítí. Kognitivní poruchy mohou být způsobeny změnami v jedné z hlavních sítí, kterou označujeme jako defaultní mód mozku (default mode network – DMN). Zahrnuje oblasti, které jsou aktivní, když je člověk v klidovém stavu a není exponován nějakému specifickému kognitivnímu úkolu. Anatomicky zahrnuje DMN precuneus a posteriorní cingulum, mediální oblast prefrontálního kortexu, mediální temporální lalok a laterální parietální oblasti mozku. Tato síť, primárně zaměřená na interní mentální procesy, se podílí na učení a paměti, vybavování vzpomínek z autobiografické paměti, na vyhledávání, sebekontrole a monitorování. V důsledku stárnutí a při neurodegenerativních onemocněních dochází ke snížení konektivity DMN. Snížení konektivity DMN bylo dokumentováno u žen s rakovinou prsu, které byly léčeny chemoterapií [62,63]. Změny v konektivitě DMN mohou být podle těchto studií podkladem kognitivních poruch, na které si stěžovaly samotné pacientky. Autoři studií se proto domnívají, že narušení DMN může pomoci vysvětlit dlouhodobé kognitivní obtíže u těchto osob a že toto narušení je důležitým biomarkerem pro rozpoznání CRCI.

Věk

Jedním z nejrizikovějších faktorů pro vznik a prognózu CRCI je věk pacienta. Starší osoby jsou vznikem CRCI více ohroženy [64]. Velké množství předpokládaných mechanizmů vzniku CRCI zahrnuje procesy, ke kterým dochází přirozeně ve stáří. Stárnutí je spojeno se zvýšenou aktivitou prozánětlivých cytokinů a s vyšším výskytem oxidačního stresu. Ve stáří dále dochází k přirozenému snižování hladiny hormonů, přičemž snížení estrogenu a progesteronu má negativní vliv na pozornost, učení a paměť. U žen tak na kognitivní funkce nepříznivě působí menopauza. Se zvyšujícím se věkem dochází též ke snížení konektivity DMN [65,66]. Z tohoto pohledu by bylo možné vnímat chemoterapií navozený kognitivní deficit jako akceleraci procesu stárnutí mozku.

Komorbidity

Dalším rizikovým faktorem, který je také často spojen právě se stářím, jsou komorbidity. Z psychických nemocí mohou průběh CRCI zhoršovat zejména poruchy nálady (deprese), úzkostné poruchy a posttraumatická stresová porucha. Z fyzických onemocnění představují riziko zejména nejrůznější vaskulární poruchy, předchozí mozková traumata, jiná onemocnění CNS (např. epilepsie), operace a jejich důsledky. Riziko vážnějšího průběhu CRCI přináší kombinace chemoterapie s dalšími léčebnými postupy, např. hormonální terapií, biologickou léčbou [67–71].

Neuroprotektivní faktory rozvoje CRCI

Mezi biologicky dané neuroprotektivní faktory patří nosičství alely *Met* na neurotrofinu BDNF (brain-derived neurotrophic factor). BDNF se podílí na neurogenezi, neuronálním přežití a neuroplasticitě mozku a je zvýšeně exprimovaný především v prefrontálním kortexu a hipokampu. Genotyp *Met/Met* je spojen s nižším rizikem rozvoje kognitivní poruchy. Pacientky s CRCI po léčbě karcinomu prsu, které disponovaly alespoň jednou alelou *Met*, měly menší pravděpodobnost narušení verbálního toku slov a schopnosti multitaskingu v porovnání s *Val/Val* homozygoty [72]. Dalším možným a dosud ne zcela potvrzeným neuroprotektivním faktorem může být cytokin IL-4, který u pacientů po chemoterapii zlepšuje rychlost psychomotorických reakcí, exekutivní funkce a schopnost učení [73]. Protektivní vý-

znam má rovněž premorbidní stav, především úroveň rozvinutosti kognitivních funkcí. Protektivně tak působí vyšší premorbidní inteligence, vyšší vzdělání, intelektuálně náročné zaměstnání (práce v oblasti matematiky, vědy a financí) a obecně stimulace kognitivních funkcí [8]. Je to tzv. kognitivní rezerva, která umožňuje funkční zachování kognitivních funkcí i přes nepříznivý neurotoxický vliv [74].

Možnosti léčebného ovlivnění CRCI

Mechanizmus vzniku CRCI není dosud plně objasněn, proto není k dispozici ani žádná jednoznačně potvrzená kauzální účinná léčba, která by vzniku CRCI buď zcela zabraňovala, nebo jej alespoň podstatně snižovala. Výzkum se tradičně zaměřuje na dvě základní léčebné možnosti, a to farmakologické a nefarmakologické intervence. Nově se pak na animálních modelech zkouší i léčba založená na transplantaci neuronů.

Farmakologická léčba je buď cílená na předpokládaný patofyziologický proces, který stojí v pozadí vzniku poruchy CRCI, nebo je vybrána na základě jejich účinku u jiných kognitivních poruch. K prvnímu typu farmakologické léčby patří podávání erytropoetinu při anémii, která se spolupodílí na vzniku CRCI. Výsledky studií vlivu erytropoetinu u CRCI však nejsou jednoznačné a zahrnují jak práce dokumentující signifikantní zlepšení kognice [75,76], tak studie, které účinek erytropoetinu na zlepšení kognitivních funkcí nepotvrdily [61,77].

Fluoxetin je antidepresivum ze skupiny SSRI zvyšující hladinu serotoninu v mozku. Podobně jako další SSRI antidepresiva, také fluoxetin stimuluje neuroplasticitu i neurogenezi, a proto by mohl být efektivní i v indikaci CRCI. Studie prováděné na animálních modelech tuto domněnku potvrzují a uvádějí, že současné podávání fluoxetinu při léčbě maligních nádorů léčených 5-fluorouracilem má pozitivní vliv na kognitivní funkce [78,79]. Lyons et al přitom zdůrazňují, že fluoxetin nefunguje jako přípravek léčebný, ale preventivní, neboť podávání fluoxetinu po skončení léčby již nevedlo k žádnému zlepšení [79]. Byl pozorován pozitivní vliv fluoxetinu i při léčbě metotrexátem. Naděje, které by výsledky těchto výzkumů mohly vzbuzovat, však tlumí Shapovalov et al, kteří upozorňují, že podávání fluoxetinu myším s modelem karcinomu prsu vedlo u těchto zvířat ke zvýšení počtu metastáz na mozku [80].

V souvislosti s CRCI se zkoušela také psychostimulancia, jako jsou modafinil [81,82], dexmetylfenidát a metylfenidát [83]. Z uvedených stimulancií vykazoval nejlepší výsledky lék modafinil. U heterogenní skupiny pacientů s pokročilou rakovinou došlo oproti skupině léčené placebem ke zvýšení úrovně pozornosti a psychomotorického tempa [82]. Kohli et al [81] zjistili u pacientek s karcinomem prsu kromě zlepšení výše uvedených kognitivních funkcí i zlepšení paměťových schopností.

K druhému typu farmakologické léčby řadíme donepezil, inhibitor cholinesterázy, který zlepšil učení a paměť na animálních modelech s kognitivním poškozením po podání metotrexátu a 5-fluorouracilu [84]. U pacientek s karcinomem prsu a CRCI po chemoterapii podání donepezilu zlepšilo verbální učení a paměť [85].

Mezi nefarmakologickou léčbu můžeme zařadit programy kognitivní rehabilitace, fyzikální cvičení, pobyt v přírodě, vhodnou stravu a její doplňky. Programy kognitivní rehabilitace pro osoby s CRCI se zpravidla skládají z tréninku kognitivních schopností, nácviku vhodných kompenzačních mechanizmů (např. minimalizování distrakcí, plánování a předjímání), edukace, sociální podpory. Fyzická cvičení zlepšují exekutivní funkce. Zimmer et al [86] uvádějí dva možné mechanizmy, které mohou být odpovědné za zlepšení exekutivních funkcí prostřednictvím cvičení. Jde o sekreci specifických neuromodulátorů, jako je dopamin, který hraje roli v regulaci aktivity prefrontálního kortexu. Cvičením se rovněž vytváří laktát, který může zlepšovat metabolizmus neuronů.

Aktuálně probíhající studie se zaměřují v souvislosti s CRCI i na výzkum vlivu aerobních cvičení a pohybových aktivit asijského původu (jóga, tai-či apod.). Aerobní pohybová aktivita zvyšuje výskyt neurotropických a neuroprotektivních faktorů, např. BDNF. Pozitivní vliv aerobního cvičení na CRCI prokazují výzkumy na animálních modelech. Účinnost aerobního cvičení u lidí s CRCI není dosud známa a k jejímu objasnění jsou potřeba další výzkumy [87]. Studie o vlivu výživových doplňků na CRCI přináší kontroverzní výsledky.

K nejnověji a zatím pouze na experimentální úrovni zkoumaným metodám léčby CRCI patří transplantace buněk do poškozených částí mozku. Transplantace lidských neurálních kmenových buněk do mozku hlodavců přinesla zlepšení v hipokampálním typu paměti. Toto zlepšení bylo spojeno se snížením zánětu a s podporou větvení (arborizace) neuronálních dendritů v cílové oblasti. Autoři výzkumu věří, že se jim podařilo prokázat, že transplantace neuronálních kmenových buněk může zabránit škodlivým důsledkům vyplývajícím z léčby chemoterapií [88]. Tento typ výzkumů však probíhá v současnosti výhradně na animálních modelech a v nejbližší budoucnosti nelze očekávat, že by tyto metody mohly významným způsobem ovlivnit léčbu CRCI v klinické praxi.

Závěr

Narušení kognitivních funkcí po chemoterapii a u nádorových onemocnění vč. HL je časté a má dopad na kvalitu života významné části léčených pacientů. Patofyziologické mechanizmy CRCI jsou komplexní a nejsou dosud plně objasněny. Studována je v této souvislosti role přímého neurotoxického působení léčby, anémie, navozený oxidační stres a zánětlivá reakce, genetické faktory a snížení konektivity mozku. CRCI je dále modifikován věkem nemocných a komorbiditami. Čím podrobněji budou známé patofyziologické procesy CRCI, tím otevřenější bude cesta k omezení jejich nepříznivého vlivu na kognitivní funkce.

Literatura

1. Hess LM, Insel KC. Chemotherapy-related change in cognitive function: a conceptual model. Oncol Nurs Forum 2007; 34(5): 981–994.
2. Correa DD, Ahles TA. Cognitive adverse effects of chemotherapy in breast cancer patients. Curr Opin Support Palliat Care 2007; 1(1): 57–62. doi: 10.1097/SPC.0b013e32813a328f.
3. Hodgson KD, Hutchinson AD, Wilson CJ et al. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. Cancer Treat Rev 2013; 39(3): 297–304. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.11.001.

4. Gehring K, Roukema JA, Sitskoorn MM et al. Review of recent studies on interventions for cognitive deficits in patients with cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2012; 12(2): 255–269. doi: 10.1586/era.11.202.
5. Nelson CJ, Nandy N, Roth AJ. Chemotherapy and cognitive deficits: Mechanisms, findings, and potential interventions. Palliat Support Care 2007: 5(3): 273–280. doi: 10.1017/S1478951507000442.
6. Raffa RB, Duong PV, Finney J et al. Is ‚chemo--fog'/'chemo-brain' caused by cancer chemotherapy? J Clin Pharm Ther 2006; 31(2): 129–138.
7. Schmidt D, Anderson L, Bingen K et al. Late effects in adult survivors of childhood cancer: considerations for the general practitioner. WMJ 2010; 109(2): 98–107.
8. Samson K. Chemobrain: large meta-analysis documents persistent mild cognitive deficits in breast cancer patients post-chemotherapy. Oncology Times 2012; 34(22): 10–11.
9. Nelson WL, Suls J. New approaches to understand cognitive changes associated with chemotherapy for non-central nervous system tumors. J Pain Symptom Manage 2013; 46(5): 707–721. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.11.005.
10. Yang M, Moon C. Neurotoxicity of cancer chemotherapy. Neural Regen Res 2013; 8(17): 1606–1614. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.17.009.
11. Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W et al. Late effects of adjuvant chemotherapy for adult onset non-CNS cancer; cognitive impairment, brain structure and risk of dementia. Crit Rev Oncol Hematol 2013; 88(1): 87–101. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.04.002.
12. Katsumata R, Sagawa R, Akechi T et al. A case with Hodgkin lymphoma and fronto-temporal lobular degeneration (FTLD)-like dementia facilitated by chemotherapy. Jap J Clin Oncol 2010; 40(4): 365–368. doi: 10.1093/jjco/hyp170.
13. Engert A, Plutschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010; 363(7): 640–652. doi: 10.1056/NEJMoa1000067.
14. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M et al. Dose--intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. J Clin Oncol 2012; 30(9): 907–913. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5807.
15. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2012; 379(9828): 1791–1799. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.
16. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. JAMA Intern Med 2015; 175(6): 1007–1017. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1180.
17. van Eggermond AM, Schaapveld M, Lugtenburg PJ et al. Risk of multiple primary malignancies following treatment of Hodgkin lymphoma. Blood 2014; 124(3): 319–327. doi: 10.1182/blood-2013-10-532184.
18. Bisiacchi P, Borella E, Bergamaschi S et al. Interplay between memory and executive functions in normal and pathological aging: A quantitative meta-analysis. J Clin Exp Neuropsychol 2008; 30(6): 723–733. doi: 10.1080/13803390701689587.
19. Wefel JS, Vardy J, Ahles T et al. International cognition and cancer task force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. Lancet Oncol 2011; 12(7): 703–708. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70294-1.
20. Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y et al. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. Cancer 2007; 109(1): 146–156.
21. Abraham J, Haut MW, Moran MT et al. Adjuvant chemotherapy for breast cancer: effects on cerebral white matter seen in diffusion tensor imaging. Clin Breast Cancer 2008; 8(1): 88–91. doi: 10.3816/CBC.2008.n.007.
22. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA et al. Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: a prospective functional magnetic resonance imaging study. J Clin Oncol 2012; 30(20): 2500–2508. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5674.
23. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA et al. Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. Breast Cancer Res Treat 2010; 123(3): 819–828. doi: 10.1007/s10549-010-1088-4.
24. Koppelmans V, de Ruiter MB, van der Lijn et al. Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 2012; 132(3): 1099–1106. doi: 10.1007/s10549-011-1888-1.
25. de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W et al. Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: converging results from multimodal magnetic resonance imaging. Hum Brain Mapp 2012; 33(12): 2971–2983. doi: 10.1002/hbm.21422.
26. Janelsins MC, Kesler SR, Ahles TA et al. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. Int Rev Psychiatry 2014; 26(1): 102–113. doi: 10.3109/09540261.2013.864260.
27. Conklin HM, Krull KR, Reddick WE et al. Cognitive outcomes following contemporary treatment without cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. J Natl Cancer Inst 2012; 104(18): 1386–1395.
28. Daams M, Schuitema I, van Dijk BW et al. Long-term effects of cranial irradiation and intrathecal chemotherapy in treatment of childhood leukemia: a MEG study of power-spectrum and correlated cognitive dysfunction. BMC Neurology 2012; 12: 84. doi: 10.1186/1471-2377-12-84.
29. Armstrong GT, Reddick WE, Petersen RC et al. Evaluation of memory impairment in aging adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiotherapy. J Natl Cancer Inst 2013; 105(12): 899–907. doi: 10.1093/jnci/djt089.
30. Krull KR, Zhang N, Santucci A et al. Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. Blood 2013; 122(4): 550–553. doi: 10.1182/blood-2013-03-487744.
31. Zimmer P, Mierau A, Bloch W et al. Post-chemotherapy cognitive impairment in patients with B-cell non--Hodgkin lymphoma: a first comprehensive approach to determine cognitive impairments after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or rituximab and bendamustine. Leuk Lymphoma 2015; 56(2): 347–352. doi: 10.3109/10428194.2014.915546.
32. Mócková H. Epidemiologie a rizikové faktory spojené s Hodgkinovým lymfomem. Transfuze Hematol Dnes 2014; 20(3): 81–86.
33. Mulrooney DA, Ness KK, Neglia JP et al. Fatigue and sleep disturbance in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study (CCSS). Sleep 2008; 31(2): 271–281.
34. Krull KR, Sabin ND, Reddick WE et al. Neurocognitive function and CNS integrity in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2012; 30(29): 3618–3624. doi: 10.1200/JCO.2012.42.6841.
35. Aluise CD, Sultana R, Tangpong J,et al. Chemo brain (chemo fog) as a potential side effect of doxorubicin administration: role of cytokine-induced, oxidative/nitrosative stress in cognitive dysfunction. Adv Exp Med Biol 2010; 678: 147–156.
36. Li J, O W, Li W et al. Oxidative stress and neurodegenerative disorders. Int J Mol Sci 2013; 14(12): 24438–24475. doi: 10.3390/ijms141224438.
37. Butterfield DA. The 2013 SFRBM discovery award: selected discoveries from the butterfield laboratory of oxidative stress and its sequela in brain in cognitive disorders exemplified by Alzheimer disease and chemotherapy induced cognitive impairment. Free Radic Biol Med 2014; 74: 157–174. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.06.006.
38. Wardill HR, Mander KA, Van Sebille YZ. Cytokine-mediated blood brain barrier disruption as a conduit for cancer/chemotherapy-associated neurotoxicity and cognitive dysfunction. Int J Cancer 2016; 139(12): 2635–2645. doi: 10.1002/ijc.30252.
39. Walker CH, Drew BA, Antoon JW et al. Neurocognitive effects of chemotherapy and endocrine therapies in the treatment of breast cancer: recent perspectives. Cancer Invest 2012; 30(2): 135–148. doi: 10.3109/07357907.2011.636116.
40. O'Shaughnessy JA. Chemotherapy-induced cognitive dysfunction: a clearer picture. Clin Breast Cancer 2003; 4 (Suppl 2): S89–S94.
41. Kesler SR, Kent JS, O'Hara R. Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. Arch Neurol 2011; 68(11): 1447–1453. doi: 10.1001/archneurol.2011.245.
42. Kesler SR, Wefel JS, Hosseini SM et al. Default mode network connectivity distinguishes chemotherapy--treated breast cancer survivors from controls. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110(28): 11600–11605. doi: 10.1073/pnas.1214551110.
43. Sleurs C, Deprez S, Emsell L et al. Chemotherapy-induced neurotoxicity in pediatric solid non-CNS tumor patients: an update on current state of research and recommended future directions. Crit Rev Oncol Hematol 2016; 103: 37–48. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.05.001.
44. Dietrich J, Han R, Yang Y et al. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. J Biol 2006; 5(7): 22.
45. Nelson CJ, Nandy N, Roth AJ. Chemotherapy and cognitive deficits: mechanisms, findings, and potential interventions. Palliat Support Care 2007; 5(3): 273–280.
46. Seigers R, Schagen SB, Van Tellingen O et al. Chemotherapy-related cognitive dysfunction: current animal studies and future directions. Brain Imaging Behav 2013; 7(4): 453–459. doi: 10.1007/s11682-013-9250-3.
47. Kluck RM, Bossy-Wetzel E, Green DR et al. The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. Science 1997; 275(5303): 1132–1136.
48. Topinková E. Apoptóza – programovaná buněčná smrt a stárnutí. Sanquis 2002; 20: 14.
49. Aluise CD, Miriyala S, Noel T et al. 2-Mercaptoethane sulfonate prevents doxorubicin-induced plasma protein oxidation and TNF-α release: implications for the reactive oxygen species-mediated mechanisms of chemobrain. Free Radic Biol Med 2011; 50(11): 1630–1638. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.009.
50. Kesler S, Janelsins M, Kooyakkattu D et al. Reduced hippocampal volume and verbal memory performance associated with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in chemotherapy-treated breast cancer survivors. Brain Behav Immun 2012; 30: S109–S116. doi: 10.1016/j.bbi.2012.05.017.
51. Ganz PA, Bower JE, Kwan L et al. Does tumor necrosis factor-alpha (TNF-a) play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction? Brain Behav Immun 2013; 30 (Suppl): S99–S108. doi: 10.1016/j.bbi.2012.07.015.
52. Gutierez EG, Banks WA, Kastin AJ. Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. J Neuroimunol 1993; 47(2): 169–176.
53. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanism and therapeutic implications. Neuroscience 2013; 246: 199–229. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.04.060.

54. Johnston GR, Webster NR. Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve. Br J Anaesth 2009(4); 102: 453–462. doi: 10.1093/bja/aep037.
55. Wang XM, Walitt B, Saligan L et al. Chemobrain: a critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. Cytokine 2015; 72(1): 86–96. doi: 10.1016/j.cyto.2014.12.006.
56. Brichtová E, Mackerle Z. Vztah genotypu apolipoproteinu E ke klinickému průběhu a následkům poranění mozku u dětí a mladistvých. Cesk Slov Neurol N 2011; 74/107(4): 437–442.
57. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW et al. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. Psychooncology 2003; 12(6): 612–619.
58. Small BJ, Rawson KS, Walsh E et al. Catechol-O-methyl--transferase genotype modulates cancer treatment-related cognitive deficits in breast cancer survivors. Cancer 2011; 117(7): 1369–1376. doi: 10.1002/cncr.25685.
59. Jacobsen PB, Garland LL, Booth-Jones M et al. Relationship of hemoglobin levels to fatigue and cognitive functioning among cancer patients receiving chemotherapy. J Pain Symptom Manage 2004; 28(1): 7–18.
60. Vearncombe KJ, Rolfe M, Wright M et al. Predictors of cognitive decline after chemotherapy in breast cancer patients. J Int Neuropsychol Soc 2009; 15(6): 951–962. doi: 10.1017/S1355617709990567.
61. Iconomou G, Koutras A, Karaivazoglou K et al. Effect of epoetin alfa therapy on cognitive function in anaemic patients with solid tumours undergoing chemotherapy. Eur J Cancer Care 2008; 17(6): 535–541. doi: 10.1111/j.1365-2354.2007.00857.x.
62. Kesler SR, Kent JS, O'Hara R. Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. Arch Neurol 2011; 68(11): 1447–1453. doi: 10.1001/archneurol.2011.245.
63. Kesler SR, Wefel JS, Hosseini SM et al. Default mode network connectivity distinguishes chemotherapy--treated breast cancer survivors from controls. Proc Natl Acad Sci USA 2013; 110(28): 11600–11605. doi: 10.1073/pnas.1214551110.
64. Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. Psychooncology 2012; 21(11): 1141–1148. doi: 10.1002/pon.3196.
65. Sambataro F, Murty VP, Callicott JH et al. Age-related alterations in default mode network: Impact on working memory performance. Neurobiol Aging 2010; 31(5): 839–852. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022.
66. Hafkemeijer A, Van der Grond J, Rombouts SA. Imaging the default mode network in aging and dementia. Biochim Biophys Acta 2012; 1822(3): 431–441. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.07.008.
67. Bender CM, Thelen BD. Cancer and cognitive changes: the complexity of the problem. Semin Oncol Nurs 2013; 29(4): 232–237. doi: 10.1016/j.soncn.2013.08.003.
68. Li J, Yu L, Long Z et al. Perceived cognitive impairment in Chinese patients with breast cancer and its relationship with post-traumatic stress disorder symptoms and fatigue. Psychoncology 2015; 24(6): 676–682. doi: 10.1002/pon.3710.
69. Walker CH, Drew BA, Antoon JW et al. Neurocognitive effects of chemotherapy and endocrine therapies in the treatment of breast cancer: recent perspectives. Cancer Invest 2012; 30(2): 135–148. doi: 10.3109/07357907.2011.636116.
70. Bury M, Borkowska AR, Daniluk B. Impact of chemotherapy on memory, attention and executive functions depending on the stages of treatment and the level of depression in female patients with cancer. Acta Neuropsychologica 2014; 12(4): 417–427.
71. Collins B, Mackenzie J, Stewart A et al. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. Psychooncology 2009; 18(2): 134–143. doi: 10.1002/pon.1379.
72. Ng T, Teo SM, Yeo HL et al. Brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism (rs6265) is protective against chemotherapy-associated cognitive impairment in patients with early-stage breast cancer. Neuro Oncol 2016; 18(2): 244–251. doi: 10.1093/neuonc/nov162.
73. Cheung YT, Ng T, Shwe M et al. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. Ann Oncol 2015; 26(7): 1446–1451. doi: 10.1093/annonc/mdv206.
74. Stern J. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. J Int Neuropsychol Soc 2012; 8(3): 448–460.
75. Massa E, Madeddu C, Lusso MR et al. Evaluation of the effectiveness of treatment with erythropoietin on anemia, cognitive functioning and functions studied by comprehensive geriatric assessment in elderly cancer patients with anemia related to cancer chemotherapy. Crit Rev Oncol Hematol 2006; 57(2): 175–182.
76. O'Shaughnessy JA, Vukelja SJ, Holmes FA et al. Feasibility of quantifying the effects of epoetin alfa therapy on cognitive function in women with breast cancer undergoing adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. Clin Breast Cancer 2005; 5(6): 439–446.
77. Fan HG, Park A, Xu W et al. The influence of erythropoietin on cognitive function in women following chemotherapy for breast cancer. Psychooncology 2009; 18(2): 156–161. doi: 10.1002/pon.1372.
78. El Beltagy M, Mustafa S, Umka J et al. Fluoxetine improves the memory deficits caused by the chemotherapy agent 5-fluorouracil. Behav Brain Res 2010; 208(1): 112–117. doi: 10.1016/j.bbr.2009.11.017.
79. Lyons L, El Beltagy M, Bennett G et al. Fluoxetine counteracts the cognitive and cellular effects of 5-fluorouracil in the rat hippocampus by a mechanism of prevention rather than recovery. PLoS One 2012; 7(1): e30010. doi: 10.1371/journal.pone.0030010.
80. Shapovalov Y, Zettel M, Spielman SC et al. Fluoxetine modulates breast cancer metastasis to the brain in a murine model. BMC Cancer 2014; 14: 598–612. doi: 10.1186/1471-2407-14-598.
81. Kohli S, Fisher SG, Tra Y et al. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. Cancer 2009; 115(15): 2605–2616. doi: 10.1002/cncr.24287.
82. Lundorff L, Jonsson B, Sjogren P. Modafinil for attentional and psychomotor dysfunction in advanced cancer: a double-blind, randomised, cross-over trial. Palliat Med 2009; 23(8): 731–738. doi: 10.1177/0269216309106872.
83. Lower EE, Fleishman S, Cooper A et al. Efficacy of dexmethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. J Pain Symptom Manage 2009; 38(5): 650–662. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.03.011.
84. Winocur G, Binns MA, Tannock I. Donepezil reduces cognitive impairment associated with anti-cancer drugs in a mouse model. Neuropharmacology 2011; 61(8): 1222–1228. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.013.
85. Lawrence JA, Griffin L, Balcueva EP et al. A study of donepezil in female breast cancer survivors with self-reported cognitive dysfunction 1 to 5 years following adjuvant chemotherapy. J Cancer Surviv 2016; 10(1): 176–184. doi: 10.1007/s11764-015-0463-x.
86. Zimmer P, Baumann FT, Oberste M et al. Effects of exercise interventions and physical activity behavior on cancer related cognitive impairments: a systematic review. Biomed Res Int 2016; 2016: 1820954. doi: 10.1155/2016/1820954.
88. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. J Psychiatr Res 2015; 60: 56–64. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.10.003.
89. Acharya MM, Martirosian V, Chmielewski NN et al. Stem cell transplantation reverses chemotherapy-induced cognitive dysfunction. Cancer Res 2015; 75(4): 676–686. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2237.

Aktuální doporučení pro prevenci a terapii venózní trombembolické nemoci u onkologicky nemocných

Current Recommendations for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients

Halámková J.[1,2], Penka M.[3]

[1] Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno
[2] Ústav lékařské etiky, LF MU, Brno
[3] Oddělení klinické hematologie, LF MU a FN Brno

Souhrn
Během svého onkologického onemocnění prodělá venózní tromboembolickou nemoc (VTE) kolem 20 % pacientů. Aktivní nádorové onemocnění společně s onkologickou léčbou toto riziko dále výrazně zvyšuje, pravděpodobnost vzniku VTE stoupá v prvních 6 měsících od stanovení diagnózy. Nejčastěji VTE doprovází hematoonkologická onemocnění, nádory centrálního nervového systému, gastrointestinálního traktu, prsu, plic, ovarií a dělohy. Přítomnost vzdálených metastáz společně se zavedením centrálního venózního katetru toto riziko ještě zvyšuje. Onkologicky nemocný pacient má během antikoagulační terapie také 2–5× vyšší riziko rekurence VTE proti pacientovi bez malignity a současně 2–6× vyšší riziko závažného krvácení. Tromboembolická nemoc je také nezávislým prognostickým faktorem úmrtí pacientů s malignitou. Prevence a léčba VTE je tak součástí každodenní praxe onkologa, který by měl znát základní doporučení, týkající se jednotlivých léčebných postupů a klinických situací, které mohou u onkologicky nemocného nastat a měl by být schopen je adekvátně vyřešit. Je třeba myslet i na jistá specifika, která profylaxi, diagnostiku a léčbu žilního tromboembolizmu v rámci onkologické péče provázejí. Mezinárodní iniciativa pro trombózu a nádorová onemocnění (ITAC-CME) vytvořila mobilní aplikaci, která se zakládá na mezinárodních pokynech pro prevenci a léčbu VTE. Jedná se o jednoduchý schématický algoritmus pro rozhodování, který pomáhá volit správné léčebné strategie a podporuje uvážlivé a odpovídající použití antikoagulancií v profylaxi a v léčbě VTE u pacientů s nádorovým onemocněním. Toto sdělení je souhrnem základních doporučení aplikovatelných v běžné klinické praxi.

Klíčová slova
embolie a trombóza – zhoubný nádor – trombóza centrálního venózního katetru – doporučení

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This work was supported by Czech Ministry of Health – RVO (MMCI, 00209805).

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 recommendation for biomedical papers.

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
LF MU a Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: jana.halamkova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 8. 2016
Přijato/Accepted: 26. 10. 2016

doi: 10.14735/amko2017100

Summary

About 20% of patients suffer from venous thromboembolism (VTE) during oncology disease. Active cancer, along with cancer therapy, increases the risk of VTE, especially in the first 6 months after diagnosis. Most often VTE accompanies haematological malignancies and CNS tumours, and gastrointestinal, breast, lung, ovary and uterine cancer. The presence of distant metastases, together with the implantation of a central venous catheter, increases the risk even more. A cancer patient also has a 2–5× higher risk of recurrence of VTE during anticoagulant therapy than patients without a malignancy, as well as a 2–6× higher risk of serious bleeding. Thromboembolic disease is also an independent prognostic factor for death in patients with malignant tumours. Management of VTE is a part of everyday oncological practice, and oncologists should be aware of the basic recommendations regarding individual medical procedures and the clinical situations that may occur in cancer patients. They should also be able to adequately treat VTE when it occurs. It is necessary to consider some specificity during prophylaxis, diagnostics and treatment of venous thromboembolism in cancer care. The International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC-CME) has created a mobile application based on international guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism. It is a simple schematic algorithm for making decisions, and it helps in choosing the best therapeutic strategy and supports the judicious and appropriate use of anticoagulants for prophylaxis and treatment of VTE in cancer patients. This text contains a summary of the recommendations applicable in routine clinical practice.

Key words

venous thromboembolism – cancer – central venous catheter thrombosis – guidelines

Úvod

Během svého onkologického onemocnění prodělá venózní trombembolickou nemoc (venous thrombembolism – VTE) kolem 20 % pacientů. Aktivní nádorové onemocnění zvyšuje u těchto nemocných riziko vzniku VTE 4,1–6,9×, společně s chemoterapií je pak toto riziko ještě vyšší (6,5–9,9×) [1]. Se stoupající incidencí nádorových onemocnění stoupá i výskyt venózního trombembolizmu vznikajícího v souvislosti s nádorem. Prevence a léčba VTE je tak součástí každodenní praxe onkologa. Nejčastěji VTE doprovází hematoonkologická onemocnění, zhoubné nádory centrálního nervového systému, gastrointestinálního traktu, prsu, plic, ovarií a dělohy. Přítomnost vzdálených metastáz společně se zavedením centrálního venózního katetru toto riziko ještě zvyšuje. Pravděpodobnost vzniku VTE se v průběhu onemocnění mění, nejvyšší je v prvních 6 měsících od stanovení diagnózy, následně stoupá s případným operačním zákrokem, systémovou léčbou či hospitalizací. Pokud se pacienta podaří uvést do kompletní remise, riziko VTE klesá a opět roste se vznikem vzdálených metastáz a následně v preterminálním a terminálním stadiu onemocnění. Onkologicky nemocný pacient má během antikoagulační terapie také 2–5× vyšší riziko rekurence VTE proti pacientovi bez malignity a současně 2–6× vyšší riziko závažného krvácení [2,3]. Trombembolická nemoc je také nezávislým prognostickým faktorem úmrtí pacientů s malignitou (graf 1) [1]. Rizikové faktory pro vznik VTE v přítomnosti nádorového onemocnění jsou shrnuty v tab. 1.

Tab. 1. Rizikové faktory pro vznik VTE [12–16].

Faktory na straně pacienta
- vyšší věk (zejména > 65 let)
- rasa (africká > asijská)
- obezita
- komorbidity
- předchozí anamnéza VTE
- dědičné protrombotické mutace
- těhotenství

Faktory v souvislosti s nádorovým onemocněním
- primární lokalizace nádorového onemocnění (zejména pankreas, gastrointestinální trakt, mozek, plíce, gynekologické, renální, hematologické nádory)
- začátek 3–6 měsíců od stanovení diagnózy
- probíhající metastazující onemocnění

Faktory v souvislosti s léčbou
- velký operační zákrok v nedávné době
- probíhající hospitalizace
- centrální žilní katetr
- aktivní chemoterapie
- aktivní hormonální léčba
- současná nebo recentní antiangiogennní léčba (thalidomid, lenalidomid, bevacizumab)
- současná léčba erytrocyty stimulujícími faktory

VTE – venózní trombembolická nemoc

Farmakologická profylaxe venózního trombembolizmu

Doporučení pro farmakologickou profylaxi u onkologického pacienta – chirurgický výkon

Operační riziko vzniku VTE u pacienta s aktivním onkologickým onemocněním je 2× vyšší než u operace z jiné než onkologické příčiny.

- V prevenci VTE se u operovaných pacientů s malignitou doporučuje nejvyšší možná profylaktická dávka nízkomolekulárního heparinu (low molecular weight heparin – LMWH) 1× denně nebo nízká dávka nefrakcionovaného heparinu (unfractionated heparin – UFH) 3× denně, zahájení 12–2 hod před výkonem a následně 7–10 dní, aplikace LMWH 1× denně je výhodnější.
- U pacientů s vysokým rizikem VTE, nízkým rizikem krvácení, po laparotomickém, příp. rozsáhlém chirurgickém výkonu je doporučena prodloužená profylaxe 4 týdny.
- V případě laparoskopie platí obdobná doporučení jako u laparotomie [1].

Doporučení pro farmakologickou profylaxi u onkologického pacienta – nechirurgická terapie

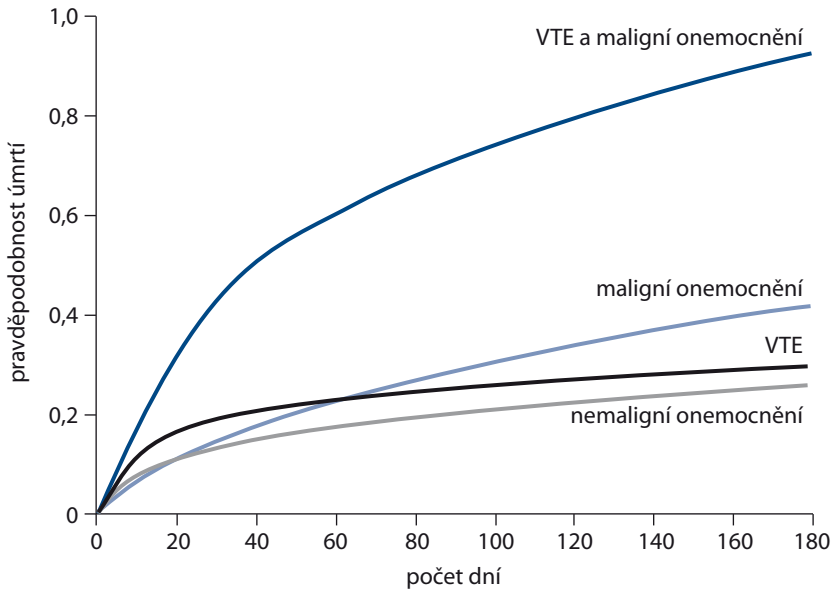
- U hospitalizovaných onkologických pacientů léčených chemoterapií, radioterapií, hormonoterapií či cílenou léčbou se profylaxe VTE doporučuje, zatímco u nemocných v ambulantní péči rutinně antitrombotická profylaxe doporučena není [4].
- Farmakologickou profylaxi VTE lze indikovat u ambulantních pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem pankreatu, kteří jsou léčeni chemoterapií a mají nízké riziko krvácení a vysoké riziko VTE. Farmakologickou profylaxi lze doporučit i u ambulantních pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem plic léčených chemoterapií s nízkým rizikem krvácení a vysokým rizikem VTE (studie PROTECHT, TOPIC 2) [1,2,5–8].
- Farmakologická profylaxe VTE je doporučena u pacientů s mnohočetným myelomem léčených talidomidem nebo lenalidomidem v kombinaci se steroidy a/nebo chemoterapií (v tomto případě lze volit mezi LMWH v profylaktických dávkách, warfarinem v nízkých nebo terapeutických dávkách, ale také kyselinou acetylsalicylovou v nízké dávce) [9].
- Prevence VTE se jednoznačně doporučuje u hospitalizovaných farmakologicky léčených málo mobilních pacientů s malignitou.
- U pacientů s centrálním žilním katetrem se primární profylaxe VTE nedoporučuje.

Tab. 2. Prediktivní model pro vznik VTE v přítomnosti nádorového onemocnění [15].

Charakteristika pacienta	Skóre rizika
lokalizace nádoru • velmi vysoké riziko (žaludek, pankreas) • vysoké riziko (plíce, lymfom, gynekologické orgány, močový měchýř, varlata)	 2 1
počet trombocytů ≥ 350 × 10^9/l	1
hladina hemoglobinu < 100 g/l nebo užívání erytrocyty stimulující faktory	1
počet leukocytů před chemoterapií > 11,0 × 10^9/l	1
BMI ≥ 35	1

Souhrnné skóre ≥ 3 označuje vysoké riziko (7% riziko vzniku VTE) u mimonemocničních pacientů s nádorovým onemocněním.

VTE – venózní trombembolická nemoc, BMI – body mass index



VTE – venózní tromboembolická nemoc

Graf 1. Pravděpodobnost úmrtí pacienta po proběhlé hospitalizaci podle Levitan et al [12].

Specifické situace v onkologii

- U pacientů s těžkým renálním selháním (clearance kreatininu < 30 ml/min) lze použít mechanickou profylaxi a individuálně lze zvážit farmakologickou profylaxi (po individuálním zvážení lze použít UFH).
- U pacientů s malignitou a mírnou trombocytopenií – při počtu trombocytů > 80 × 10^9/l – lze použít farmakologickou profylaxi, pokud je počet trombocytů < 80 × 10^9/l, lze individuálně uvažovat o farmakologické profylaxi za důsledné laboratorní a klinické monitorace, při počtu trombocytů < 50 × 10^9/l je antikoagulační terapie kontraindikována.
- U gravidních pacientek s karcinomem je nutno provádět standardní profylaxi [1].

Tab. 3. Wellsova klinická kritéria pro diagnostiku HŽT.

Kritérium	Hodnocení (body)
aktivní nádor	1
paréza, plegie, sádra, jiná imobilizace	1
větší operace v posledním měsíci	1
lokalizovaná bolest končetiny	1
otok celé končetiny	1
obvod lýtka > 3 cm v porovnání se zdravou končetinou	1
vytlačitelný otok končetiny	1
dilatace podkožních žil	1
HŽT v anamnéze	1
Je pravděpodobnější jiná diagnóza než HŽT?	–2

Počet bodů	Pravděpodobnost HŽT
≤ 0	nízká
2	střední
≥ 3	vysoká

HŽT – hluboká žilní trombóza

Pro výpočet pravděpodobného vzniku VTE lze využít např. prediktivní model pro vznik trombózy (tab. 2).

Diagnostika venózního trombembolizmu

Hlavní klinické projevy hluboké žilní trombózy (HŽT) jsou bolest končetiny, otok, barevné změny končetiny, zvýšená náplň žil, jedná se však o nespecifické a nespolehlivé symptomy. Homansovo případně plantární znamení může být zavádějící. U hospitalizovaných a starších pacientů často probíhá HŽT asymptomaticky. Na základě klinického vyšetření a anamnézy většinou nelze HŽT diagnostikovat, proto byly vypracovány nejrůznější skórovací systémy. Lze využít např. Wellsova klinická kritéria (tab. 3). **Mezinárodní iniciativa pro trombózu a nádorová onemocnění (ITAC-CME)** vytvořila mobilní aplikaci, která se zakládá na mezinárodních pokynech pro prevenci a léčbu VTE. Jedná se o jednoduchý schematický algoritmus pro rozhodování, který pomáhá volit správné léčebné strategie a podporuje uvážlivé a odpovídající použití antikoagulancií v profylaxi a v léčbě VTE u pacientů s nádorovým onemocněním. Je k dispozici k volnému stažení na **https://www.itaccme.com/en/practice-guidelines/guidelines-app**.

Vzhledem k možným tichým příznakům HŽT musí být každé klinické podezření řádně verifikováno zobrazovací metodou. Vyšetřovací metodou první volby je kompresní celokončetinová ultrasonografie, která má vysokou senzitivitu (91–97 %) i specifitu (91–94 %), jako metodu druhé volby lze využít i CT flebografie, kterou lze kombinovat s CT angiografií k vyloučení současně probíhající plicní embolie, případně flebografie MRI, která je také metodou druhé volby. RTG flebografie se dnes již běžně nepoužívá. Vyšetření D dimerů lze, vzhledem k modifikaci hladiny samotným nádorovým onemocněním, využít pouze k vyloučení VTE, nikoliv k potvrzení, senzitivita tohoto vyšetření je 93 %, specifita je však pouze kolem 25 %. Stanovaní hladiny D dimerů má však negativní prediktivní výpovědní hodnotu 99,5 %, v případě, že je jejich hladina v normálním laboratorním rozmezí, pak se s velkou pravděpodobností o VTE nejedná [1].

Z klinických příznaků plicní embolie se jedná nejčastěji o dušnost, bolesti na hrudníku, hypotenzi, tachykardii, případně synkopu. Kašel či hemoptýza jsou jako prvotní projev plicní embolie vzácnější. V případě hemodynamické stability pacienta s malou nebo střední pravděpodobností vzniku plicní embolie provádíme vyšetření D dimerů, pokud jsou pozitivní, pak došetřujeme provedením spirálního CT plic. U hemodynamicky nestabilních pacientů je pak spirální CT plic metodou volby. Pokud není CT dostupné, je metodou druhé volby ventilačně-perfuzní plicní scintigrafie. Dalšími pomocnými metodami je pak RTG plic, echokardiografie srdce, EKG, BNP (natriuretický peptid B), NT proBNP (N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B), troponin [1].

Terapie VTE u pacientů s maligním onemocněním

Základem konzervativní léčby VTE u onkologických pacientů je podání LMWH. Trombolýza není pro onkologické pacienty metodou volby z důvodu rizika krvácení, může však být ve specifických případech zvažována. V případě kontraindikace antikoagulační terapie či recidiv i přes adekvátní antikoagulační léčbu lze zvážit zavedení kaválního filtru, ten však není indikován jako primární profylaxe VTE u onkologických pacientů. LMWH jsou preferovány pro:

- lepší biologickou dostupnost,
- delší dobu působení než UFH,
- rychlý nástup účinku,
- dobrou korelaci antikoagulační odpovědi s hmotností,
- není třeba laboratorní monitorace (pouze u pacientů s renálním selháním, těhotných, obézních, astenických či dětí),
- menší riziko heparinem indukované trombocytopenie.

Délka podání LMWH je min. 3 měsíce, obecně je však doporučováno 3–6 měsíců dle tolerance, aktivity nádoru či preference pacienta. Delší terapie, tj. 6–12 měsíců, je indikována v případě přetrvávání vyvolávajícího faktoru VTE; u komplikovaného průběhu (např. symptomatická plicní embolie, rozsáhlá žilní trombóza) lze individuálně zvážit podávání i nad 12 měsíců (např. recidivující VTE, průkaz trombofilie). Léčba VKA (antagonisté vitaminu K) u onkolo-

gických pacientů není vhodná, protože zvyšuje riziko relapsu VTE a krvácení. Samotný LMWH na rozdíl od LMWH následovaného VKA signifikantně snižuje riziko rekurence VTE o 50 % bez současného zvýšení rizika krvácení, ale nemá žádný vliv na mortalitu [2]. Cíle terapie HŽT jsou shrnuty v tab. 4.

Tab. 4. Cíle terapie HŽT.

- Zábrana progrese vzniklé trombózy
- Zábrana dislokace trombu
- Prevence plicní embolie a následně chronické trombembolické plicní hypertenze
- Dosažení maximální rekanalizace žíly
- Prevence recidivy trombózy

HŽT – hluboká žilní trombóza

Léčba a profylaxe katetrové trombózy u onkologicky nemocných

- Pro léčbu katetrové žilní trombózy u onkologických pacientů je doporučeno min. 3měsíční podávání LMWH, VKA mohou být užity, chybí však vzájemné přímé srovnání s LMWH.
- Pokud je katetr v dobré pozici, neinfikovaný a funkční, lze jej i v případě diagnostikované žilní trombózy ponechat.
- Bez ohledu na to, zda je centrální žilní katetr ponechán na svém místě nebo vyjmut, nebyla z hlediska délky antikoagulační léčby přijata žádná standardní doporučení.
- Rutinní užití antikoagulancií v profylaxi katetrové trombózy (catheter related thrombosis – CRT) není doporučováno [10].

Role nových perorálních antikoagulačních přípravků u onkologicky nemocných

- Ve studiích s přímými orálními antikoagulancii (direct oral anticoagulants – DOAC) byla jejich účinnost u onkologických pacientů hodnocena jako noninferiorní vůči VKA; k dispozici jsou pouze omezené údaje.
- Není žádné srovnání vůči LMWH, který je standardem v léčbě onkologických pacientů.
- U onkologických pacientů léčených systémovou terapií mohou mít lékové interakce s DOAC klinický význam.
- V této chvíli nejsou z důvodu chybění údajů k dispozici žádná doporučení.
- Prospektivní klinické studie u onkologicky nemocných probíhají [2,11].

Aktuální doporučení Americké společnosti pro klinickou onkologii ASCO – Update 2014 [4]

- Většina hospitalizovaných pacientů s aktivním nádorem je indikována k profylaxi VTE během hospitalizace. Data, která by podpořila rutinní profylaxi VTE u pacientů hospitalizovaných pro krátkodobou aplikaci chemoterapie nebo pro jiné krátkodobé, např. diagnostické důvody, nejsou.
- Rutinní podávání tromboprofylaxe pro ambulantní pacienty není indikováno až na vysoce selektované skupiny s vysokým rizikem VTE.
- Pacient s mnohočetným myelomem léčený antiangiogenní léčbou s chemoterapií a/nebo kortikoidy by měl být indikován k tromboprofylaxi (LMWH nebo nízce dávkovanou kyselinou acetylsalicylovou).
- Pacient, který podstupuje chirurgický výkon, by měl mít standardní profylaxi v délce 7–10 dní začínající 12–24 hod před výkonem.
- Pacient s větším abdominálním či pelvickým výkonem by měl podstoupit rozšířenou profylaxi na 4 týdny.
- V případě diagnózy VTE je indikován LMWH na 5–10 dní s následnou profylaxí na nejméně 6 měsíců.
- DOAC zatím nejsou běžně doporučována v léčbě VTE u pacientů s malignitou.
- Antikoagulační léčba není indikována k prodloužení života nemocných s malignitou, pokud chybí další indikace.
- U onkologicky nemocných by mělo pravidelně proběhnout anamnestické i fyzikální vyšetření s pátráním po VTE.
- Pacient by měl být onkologem instruován o symptomech VTE.

Závěr

Cílem textu není uvést veškeré informace o prevenci a léčbě VTE u pacientů s nádorovým onemocněním, ale upozornit na jistá specifika, která profylaxi, diagnostiku a léčbu žilního trombembolizmu v rámci onkologické péče provázejí, a shrnout základní doporučení aplikovatelná v běžné klinické praxi.

Během recenzního řízení článku byly aktualizovány doporučené postupy ITAC-CME pro léčbu a profylaxi VTE u onkologických pacientů – Farge D, Bounameaux H, Brenner B et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol 2016; 17(10): e452–e466. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30369-2.

Literatura

1. Hirmerová J, Karetová D, Malý R et al. Akutní žilní trombóza 2014: současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Doporučený postup české angiologická společnosti ČLS JEP [citováno 23. července 2016]. Dostupné z: http://csth.cz/index.php?goto=doporucene postupy.
2. Farge D, Debourdeau P, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11(1): 56–70. doi: 10.1111/jth.12070.
3. Chew HK, Wun T, Harvey D et al. Incidence of venous thrombembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med 2006; 166(4): 458–464.
4. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. J Clin Oncol 2015; 33(6): 654–656. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7351.
5. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol 2009; 10(10): 943–949. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70232-3.
6. Verso M, Gussoni G, Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in patients with advanced lung cancer receiving chemotherapy: a combined analysis of the PROTECHT and TOPIC-2 studies. J Thromb Haemost 2010; 8(7): 1649–1651. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03901.x.
7. Maraveyas A, Waters J, Roy R et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. Eur J Cancer 2012; 48(9): 1283–1292. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.017.
8. Riess H, Pelzer U, Opitz et al. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: final results of the CONKO-004 trial. J Clin Oncol 2010; 28 (Suppl 15): abstr. 4033.
9. Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism.

N Engl J Med 2012; 366(21): 1959–1967. doi: 10.1056/NEJMoa1114238.
10. Debourdeau P, Farge D, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11(1): 71–80. doi: 10.1111/jth.12071.
11. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. Oncologist 2014; 19(1): 82–93. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0239.
12. Levitan N, Dowlati A, Remick SC et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore) 1999; 78(5): 285–291.
13. Ay C, Dunkler D, Marosi C et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. Blood 2010; 116(24): 5377–5382. doi: 10.1182/blood-2010-02-270116.
14. Farge-Bancel D, Bounameaux H, Brenner B et al. Implementing thrombosis guidelines in cancer patients: a review. Rambam Maimonides Med J 2014; 5(4): e0041. doi: 10.5041/RMMJ.10175.
15. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008; 111(10): 4902–4907. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
16. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol 2007; 25(34): 5490–5505.

Káva v chemoprevenci nádorů

Coffee in Cancer Chemoprevention

Neuwirthová J., Gál B., Smilek P., Urbánková P.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

U konzumace kávy byla vysledována spojitost se snížením rizika vzniku různých onemocnění vč. ochrany před DNA poškozením a některými druhy maligních nádorů. Chemopreventivní účinek kávy byl popsán v řadě studií *in vitro* i *in vivo* ve zvířecích experimentech a v posledních letech i ve studiích u lidí. V rámci bioaktivních složek tohoto nápoje bylo nalezeno několik mechanizmů chemopreventivního působení, a to zejména ochrana před oxidačním stresem, indukce detoxikačních jaterních enzymů zbavujících organizmus kancerogenů a protizánětlivý efekt. Vlastní antioxidační účinek kávy je dán v součtu jak obsahem kyseliny chlorogenové, tak do jisté míry i vlastním procesem pražení, a nejvyšší antioxidační potenciál byl proto popsán u středně pražené varianty. Pražení vede ke tvorbě specifických složek v kávových zrnech, tzv. melanoidinů, které mají antioxidační a protizánětlivý účinek. Vedle toho je káva zdrojem dvou specifických diterpenů cafestolu a kahweolu, které mají protinádorový potenciál. Pražená káva tedy působí v chemoprevenci díky obsahu různých protinádorových složek komplexním mechanizmem. Ve studiích byla prokázána aktivace apoptózy, potlačení růstu i metastazování nádorových buněk a inhibice angiogeneze. Na základě metaanalýz proběhlých epidemiologických studií byla nalezena spojitost mezi konzumací kávy a nižším výskytem různých druhů zhoubných nádorů. Tento přehledový článek shrnuje molekulární mechanizmy, experimentální data i epidemiologické důkazy chemopreventivního účinku kávy.

Klíčová slova

káva – chemoprevence – antioxidační enzym – detoxikační enzym – protizánětlivý účinek

Summary

Coffee consumption is associated with a reduced risk of several diseases including cancer. Its chemopreventive effect has been studied in vitro, in animal models, and more recently in humans. Several modes of action have been proposed, namely, inhibition of oxidative stress and damage, activation of metabolizing liver enzymes involved in carcinogen detoxification processes, and anti-inflammatory effects. The antioxidant activity of coffee relies partly on its chlorogenic acid content and is increased during the roasting process. Maximum antioxidant activity is observed for medium-roasted coffee. The roasting process leads to the formation of several components, e.g., melanoidins, which have antioxidant and anti-inflammatory properties. Coffee also contains two specific diterpenes, cafestol and kahweol, which have anticarcinogenic properties. Roasted coffee is a complex mixture of various chemicals. Previous studies have reported that the chemopreventive components present in coffee induce apoptosis, inhibit growth and metastasis of tumor cells, and elicit antiangiogenic effects. A meta-analysis of epidemiological studies showed that coffee consumption is associated with a lower risk of developing various malignant tumors. This review summarizes the molecular mechanisms and the experimental and epidemiological evidence supporting the chemopreventive effect of coffee.

Key words

coffee – chemoprevention – antioxidative enzyme – detoxification enzyme – anti-inflammatory effect

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 recommendation for biomedical papers.

MUDr. Břetislav Gál, Ph.D.
Klinika otorinolaryngologie
a chirurgie hlavy a krku
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 664/53
656 91 Brno
e-mail: b.gal@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 9. 2016
Přijato/Accepted: 24. 11. 2016

doi: 10.14735/amko2017106

Úvod

Co se týká původu a historie kávy, svůj název dostala podle africké provincie Kaffa, nacházející se v oblasti Etiopie. První zmínky o kávových plantážích se objevily v období před více než 1 000 lety z oblasti Jemenu. Do Evropy přivezli kávu benátští obchodníci v roce 1615, ale první kavárny byly založeny až na konci 17. století, a to ve městech, jako je Vídeň, Londýn a Benátky. V současnosti představuje káva jeden z nejprodávanějších nápojů s převažující konzumací v oblasti Severní Ameriky a Evropy. V rámci Evropy je pak nejvyšší spotřeba udávána ve Finsku [1].

V posledních desetiletích byly sledovány různé zdravotní přínosy kávy, především pak vliv na ochranu před DNA poškozením [2], některými nádory, zánětem jater, cukrovkou II. typu a neurodegenerativními chorobami, jako je Parkinsonova nemoc nebo Alzheimerova demence [1].

Mezi možné vedlejší účinky kávy patří podráždění až zánět žaludku, tachykardie, hypertenze, hyperlipidemie, předrážděnost, úzkost a nespavost. Tyto nežádoucí efekty jsou však v epidemiologických studiích spojeny spíše s nadměrnou konzumací kávy a u mnoha případů vznikají i v následku časté koincidence dalších působících faktorů, jako jsou kouření, nižší pohybová aktivita, nezdravá strava apod.

Bioaktivní složky v kávě

Káva obsahuje široké spektrum složek, z nichž se udává přes 1 400 těkavých látek, tvořících výsledné aroma nápoje. Tento přehledový článek se zaměří pouze na netěkavé látky, které jsou sledovány ve studiích pro svoje zdravotní přínosy. Mezi nejznámější z nich patří kofein, alkaloid trigonelin, který je prekurzorem niacinu, dále hydroxycinamové kyseliny, jako je kyselina kávová, ferulová, p-kumarová či chlorogenová (ester kyseliny kávové a chinové) patřící mezi fenoly, a diterpeny cafestol a kahweol.

Na vlastní obsah bioaktivních látek má vliv typ kávy i proces jejího zpracování. Během pražení se snižuje obsah kyseliny chlorogenové, zatímco naopak vznikají melanoidiny jako komplexy cukrů, aminokyselin a kyseliny chlorogenové skrze Maillardovu reakci, anebo vitamin B niacin z alkaloidu trigonelinu. Instatní káva anebo papírový filtr u zrnkové kávy vede k téměř úplnému odstranění diterpenů cafestolu a kahweolu. Obsah kofeinu se liší podle druhu kávy a může být modifikován i procesem zpracování.

Co se týče účinku bioaktivních složek kávy na lidský organizmus, ovlivňují v buňkách mnohé transkripční faktory zasahující do endogenních antioxidačních a detoxikačních procesů [3]. Působí vedle toho do jisté míry tlumivě na prozánětlivou signální cestu i na vlastní proces kancerogeneze, jedná se o multifaktoriální proces (schéma 1). Složky kávy zasahují tlumivě do všech fází kancerogeneze, tedy do iniciace, progrese i metastazování (schéma 2). Jednotlivé molekulární mechanizmy a epidemiologické důkazy protinádorového efektu kávy budou podrobněji rozebrány v následujícím textu.

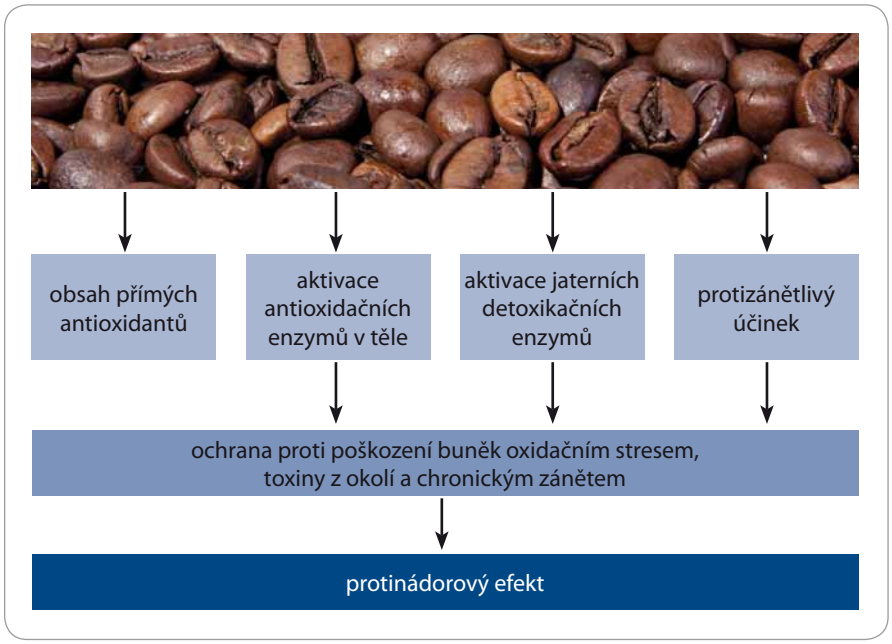
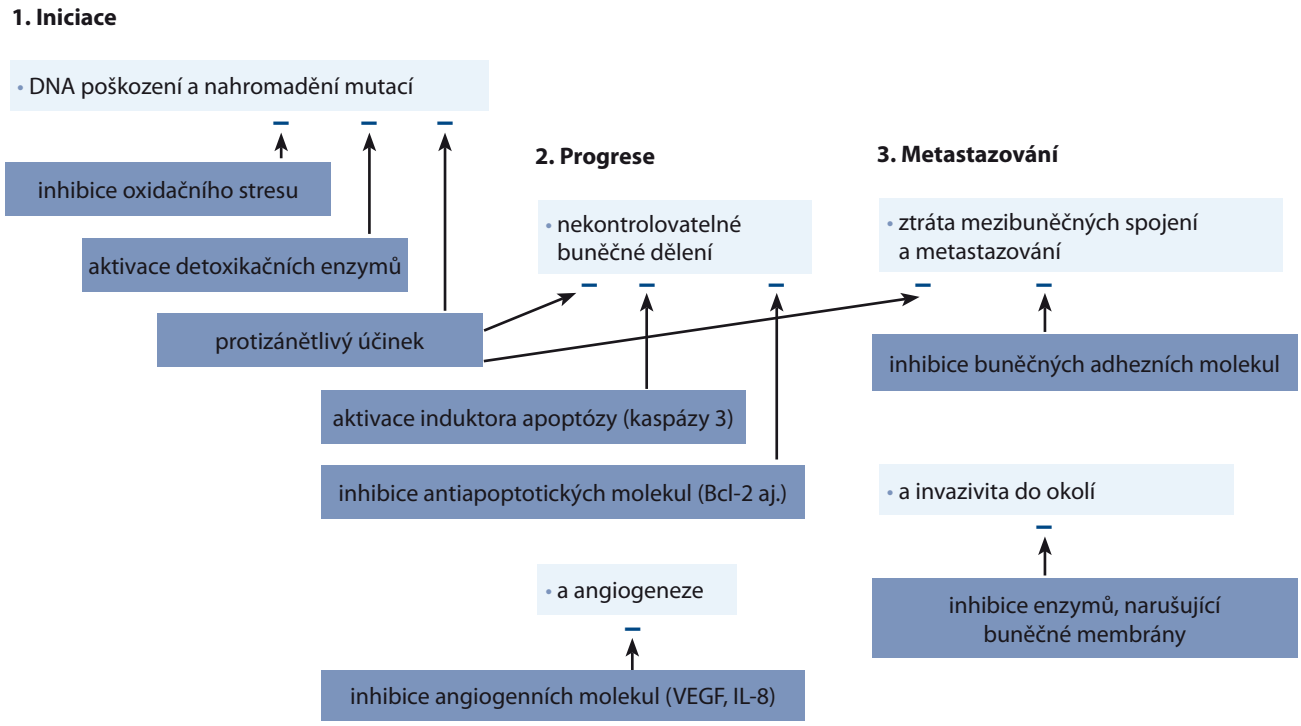


Schéma 1. Protinádorový efekt kávy jako multifaktoriální proces.

Přímý antioxidační účinek kávy a indukce endogenních antioxidačních enzymů

Antioxidační efekt kávy byl popsán *in vitro*, a to v experimentálních studiích a později i ve studiích na lidech. Ukazuje se, že se v tomto smyslu jedná o kombinaci dvou faktorů. Káva jednak obsahuje řadu přímých antioxidantů, ale má také schopnost aktivizovat náš vlastní obranný antioxidační enzymový systém. Signifikantní pokles oxidovaných forem purinů a pyrimidinů a snížená citlivost vůči volným radikálům, a tím oxidačním stresem (reactive oxygen species – ROS) indukovanému poškození DNA v periferních lymfocytech byla popsána ve studii na lidech při konzumaci 600 ml kávy denně po dobu 5 dnů [2]. Bylo zachyceno 38% zvýšení aktivity antioxidačního enzymu superoxiddismutázy (SOD). Teorie o významném antioxidačním působení kávy byla dále podpořena i italskou studií, která vedle toho popsala zvýšení antioxidačního sérového glutathionu o 16 % u konzumentů kávy [4]. Tento efekt ve smyslu aktivizace vlastních antioxidačních obranných mechanizmů kávovými diterpeny je vysvětlován indukcí enzymu tvorby glutathionu, tzv. γ-glutamylcystein syntetázy (glutamát-cystein syntetázy/ligázy), což bylo potvrzeno i na základě experimentů na zvířecích modelech [5]. Glutathion je známým endogenním antioxidantem a substrátem pro enzym glutathion-S-transferázu (GST), která inaktivuje ROS. GST katalyzuje různé škodlivé látky z prostředí, příkladem mohou být produkty kancerogenních aflatoxinů z plísní potravin, ale i jiné [6].

Co se týče způsobu zpracování kávy, bylo ve studiích sledováno, zdali a jak



VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor, IL-8 – interleukin 8

Schéma 2. Protinádorové mechanizmy kávy, zasahující do jednotlivých fází kancerogeneze.

může ovlivnit její antioxidační vlastnosti. Bylo zjištěno, že dekofeinace ani mléko nesnižují antioxidační kapacitu kávy [7]. Její antioxidační schopnost není závislá na obsahu kofeinu, ale ovlivňuje ji např. kyselina chlorogenová, která je významně více obsažena v zrnkové než instantní kávě [8]. Pražením zrn se sice snižuje obsah antioxidační kyseliny chlorogenové, avšak na straně druhé stejným procesem vznikají jiné látky s antioxidačním účinkem, tzv. melanoidiny a N-metylpyridin. Ve výsledku pražení dokonce do jisté míry zvyšuje antioxidační potenciál kávy [9]. Nejvyšší antioxidační účinek byl *in vitro* zaznamenán u středně pražené kávy (medium rosted), která v tomto smyslu předčila lehce praženou (light roasted) i silně praženou (dark roasted) variantu [10], z čehož lze usuzovat, že na antioxidačním účinku tohoto nápoje se v součtu podílejí jak melanoidiny, které pražením vznikají, tak i kyselina chlorogenová, které pražením naopak ubývá [1]. Byla popsána také korelace mezi stupněm pražení kávy a schopností inhibice prozánětlivé signální cesty nukleárního faktoru NF-κB (nuclear factor κ B) a schopností indukce antioxidační ochrany skrze aktivaci nukleárního faktoru Nrf2/EpRE (nuclear factor eyrthroid-2-related factor 2/electrophile-responsive element). Extrakty ze silně pražené kávy (dark roasted) v této studii *in vitro* NF-κB dokonce vykazovaly 80% útlum a indukovaly EpRE aktivitu více než 25× [11].

Studie s kávou prokazují zvýšení aktivity transkripčního faktoru Nrf2 na zvířecích i lidských hepatocytech [12] a tím indukci enzymů, které jsou tímto transkripčním faktorem regulovány [13]. Díky aktivizaci Nrf2 dochází k ochraně před mnohými kancerogeny a před oxidačním poškozením. Podobně jako diterpeny z kávy má tuto schopnost např. sulforan z brokolice [14] anebo EGCG (epigalokatechin galát) ze zeleného čaje [15]. Jedná se o jeden z důležitých mechanizmů v rámci chemoprevence nádorů stravou. V rámci screeningu širokého spektra fytolátek představuje káva dokonce nejsilnějšího induktora Nrf2 [16]. Schopnost kávy aktivizovat endogenní antioxidační ochranu skrze Nrf2 byla dostatečně prokázána ve studiích na lidech a byla vypozorována i určitá závislost na individuálním genotypu [17]. Studie, která prokázala významný antioxidační účinek kávy a ochranu DNA na modelu krevních buněk, na základě porovnání s předchozími výsledky studií tvrdí, že káva je v ochraně před oxidačním poškozením DNA dokonce i srovnatelná s dietou obohacenou o ovoce a zeleninu [18].

Indukce detoxikačních enzymů a ochrana před genotoxickými kancerogeny

Ochranu před toxiny a xenobiotiky představuje detoxikační jaterní proces fáze I, II a III. Fáze I konvertuje molekuly na hydrofilní, což umožňuje jejich vyloučení močí, ale tento proces může mít jako produkty škodlivé reaktivní metabolity vč. kancerogenů. Fáze II zprostředkovává detoxikaci toxických látek vč. těchto reaktivních metabolitů z fáze I pomocí celé řady reakcí, jako je glukuronidace, sulface, acetylace, metylace aj. [19]. Vli-

vem kávy byla prokázána indukce jaterních enzymů fáze I z rodiny cytochromu P450, jako je CYP1A1 a CYP1A2, i enzymů fáze II, zejména pak UDP-glukuronosyl-tranferázy (UDPGT) a již výše zmíněné GST [20,21]. Indukce enzymu GST může být vysvětlením protektivního efektu kávy proti aflatoxiny indukovanému poškození DNA, které bylo potvrzeno v experimentálních studiích na hepatocytech a na zvířecích modelech. Tímto mechanizmem káva chrání před mykotoxiny vyvolanými preneoplastickými změnami v játrech. Podobným způsobem skrze indukci detoxikačních enzymů chrání i před kancerogenními polycyklickými aromatickými uhlovodíky (polyaromatic hydrocarbons – PAH) [22,23]. Takto by do jisté míry mohla káva spolu s jinými chemopreventivními potravinami představovat ochranu před škodlivinami ze stravy, se kterou jsme denně v kontaktu, např. před aflatoxiny z potravin napadených plísněmi anebo před polycyklickými uhlovodíky vznikající tepelnou úpravou masa.

Vliv složek kávy na xenobiotika detoxikující enzymy má antimutagenní a antikancerogenní účinek a byl v této souvislosti popsán efekt kofeinu na nižší výskyt karcinomu prsu u postmenopauzálních žen [24], který je vysvětlován inhibičním účinkem na tvorbu genotoxického 2-amino-1-metyl-6-fenyl-imidazo-(4,5-b) piridinu (PhIP), prokázaným na zvířecích modelech [25]. PhIP metabolity jak známo poškozují DNA a vedou ke kancerogenezi. Výsledky 22letého sledování postmenopauzálních žen potvrdily sice slabou, ale signifikantní souvislost mezi konzumací kávy a nižším výskytem karcinomů prsu [26]. Studie, která porovnala protektivní účinek různých druhů protinádorových látek ze stravy v souvislosti s ochranou proti tvorbě kancerogenních vazeb PhIP-DNA, našla nejsilnější efekt právě u kombinace cafestolu a kahweolu z kávy [27]. Indukce detoxikačních enzymů jako mechanizmus chemoprevence kávou byla prokázána i na jiných druzích nádorů.

Diterpeny cafestol a kahweol představují nejvíce sledované složky kávy chránící DNA před mutageny. Na zvířecích modelech prokázaly ochranu jaterních buněk proti poškození DNA kancerogenním aflatoxinem B1 (AFB1) a na lidských buněčných liniích ochranu proti poškození mykotoxiny [28,29]. Diterpeny chrání také proti polycyklickým uhlovodíkům, např. v experimentu s liniemi lidských bronchiálních buněk byl nalezen nižší stupeň poškození DNA. Ochrana proti těmto látkám byla prokázána i na zvířecích modelech [22] vč. nižšího výskytu karcinomů dutiny ústní vlivem diterpenů po expozici kancerogenu 7,12-dimetylbenzanthracenu (DMBA). Křečci, kterým byl podáván mix těchto diterpenů po dobu 13 týdnů, vykazovali významně menší velikost tumorů bukální sliznice, a to dokonce o 35 % ve srovnání s kontrolní skupinou [30]. Předpokládá se, že mechanizmus chemopreventivního působení cafestolu a kahweolu proti aflatoxinům a polycyklickým uhlovodíkům spočívá v indukci detoxikačního enzymu GST, jak již bylo popsáno výše [20–23].

Ve studiích je sledován i příznivý efekt hydroxycinamových kyselin. V experimentu suplementace kyselinou hydroxycinamovou z kávy signifikantně snížila multiplicitu nádorů tlustého střeva a snížila riziko kancerogeneze v této oblasti [31]. Podobné výsledky pak byly nalezeny i u karcinomu žaludku [32] a dutiny ústní [33]. V posledně jmenované studii byl na zvířecích modelech po podání kyseliny hydroxycinamové prokázán signifikantně nižší výskyt karcinomů jazyka i preneoplastických lézí, jako jsou hyperplazie a dysplazie [33]. V těchto experimentech byly použity různé kancerogeny, u karcinomu střeva azoximetan [31], u karcinomu žaludku N-metyl-N-nitrosourea [32] a u karcinomu jazyka 4-nitroquinolin-1-oxid [33].

Protizánětlivý účinek

Neresorbující se zánět je společným pojítkem mnoha chronických onemocnění a podporuje i proces kancerogeneze. Jak je známo, v terénu chronického zánětu, oxidačního stresu a zvýšené obnovy buněk častěji vznikají a urychleně rostou malignity. Schopnost látek ze stravy modulovat imunitní odpověď a tlumit prozánětlivé prostředí v organizmu je proto považována za jeden z důležitých mechanizmů chemoprevence nádorů [3]. Káva je jedním z protizánětlivých nutričních faktorů v naší populaci a dle některých autorů dokonce redukuje riziko úmrtí na prozánětlivá onemocnění [34]. Studie na lidech prokázaly, že káva dokáže snížit markery zánětu CRP a E-selektinu [35] i marker subklinického zánětu interleukinu 18 (IL-18) [36]. Na molekulární úrovni zasahuje tlumivě přímo do signální cesty NF-κB, což je klíčový transkripční faktor, který zprostředkovává zánětlivou reakci, vede ke zvýšené tvorbě prozánětlivého prostaglandinu E2 (PGE2) skrze cyklooxygenázu-2 (COX-2) a je zvýšeně exprimován u různých druhů nádorů. Studie u kávy kromě schopnosti zvýšení antioxidační ochrany cestou aktivace signální cesty NRf2/EpRE (viz výše) prokázaly i schopnost inhibice NF-κB signální cesty a tím protizánětlivého efektu [11].

Ve vztahu ke schopnosti útlumu nadměrně aktivované signální cesty NF-κB byly sledovány jednotlivé složky kávy. Týká se to zejména kyseliny chlorogenové, kyseliny kávové, kofeinu a diterpenů. Kyselina chlorogenová snižuje aktivaci Toll-like receptoru 4 (TLR4), což je receptor na povrchu buněk spouštějící prozánětlivou signalizaci ve vazbě na cizorodé antigeny při infekci, ale i v reakci na jiné ligandy [37]. Vedle toho působí inhibičně na úrovni modulátorů signální cesty NF-κB, kde tlumí c-Jun NH2-terminální kinázu (JNK) a mitogenem aktivovnou proteinovou kinázu (MAPK) [38], a receptorového aktivátora NF-κB [39]. Kyselina kávová, která je metabolitem kyseliny chlorogenové, tlumí NF-κB signální cestu skrze inhibici JNK1/2, inhibici p38 MAPK [40], inhibici NF-κB indukující kinázy/IκB kinázy (NIK/IKK) aj. [41]. Protizánětlivý účinek má v této signální cestě i útlum translokace p50 a RelA, tedy oslabení schopnosti vazby NF-κB na DNA, což prokázala jak kyselina chlorogenová [42], tak i kávová s výsledkem protinádorového působení na modelu karcinomu jater [43]. Podobně bylo prokázáno, že i kofein skrze inhibici translokace p50 a RelA snižuje expresi prozánětlivých genů COX-2, tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF-α) a oxidu dusnatého (NO) [44]. Kávové diterpeny kahweol a cafestol snižují schopnost aktivizace signální cesty NF-κB inhibicí akti-

vity IKK a zábranou degradace IκBα [45], a skrze inhibici JAK2/PI3K/Akt [46].

Experimentální studie prokazují, že melanoidiny vznikající pražením kávy skrze Maillardovu reakci jsou schopny snížení progrese onemocnění útlumem prozánětlivého procesu na modelu zvířat s experimentálně vyvolanou kolitidou [47]. Tuky indukovaná steatohepatitida na myších má nižší procento steatózy i fibrózy jaterní tkáně, v séru pak nižší triglyceridy, alanin aminotransferázy a prozánětlivé interleukiny, a naopak zvýšené protizánětlivé interleukiny vlivem přidání melanoidinů do stravy ve srovnání se samotnou vysokotučnou dietou [48].

Aktivace apoptózy nádorových buněk

Na karcinomech kůže vyvolaných UVB zářením bylo prokázáno po podání kofeinu jak snížení markerů zánětu, tak i aktivace apoptózy s indukcí kaspázy 3 [49,50]. Kofein aktivoval apoptózu skrze kaspázu 3 i na jiných modelech nádorů, např. u glioblastomů [51].

Studie popisují schopnost indukce apoptózy i u kávových diterpenů. Diterpen kahweol byl použit ve studii na modelu leukemie, kde vyvolal apoptózu skrze aktivaci kaspázy 3 a snížení exprese antiapoptotických proteinů (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1 a XIAP). Byla prokázána inhibice MAPK a Akt signalizace v nádorových buňkách [52]. Později byla aktivace apoptózy vlivem kahweolu prokázána i u dalších nádorů, např. u karcinomu ledvin [53], karcinomu kolorekta [54] anebo spinocelulárního karcinomu dutiny ústní [55]. V poslední jmenované studii byla u kahweolu prokázána na dávce závislá suprese aktivity transkripčního faktoru Sp1, který reguluje geny antiapoptotických proteinů [55].

Podobným molekulárním mechanizmem působí aktivaci apoptózy i diterpen cafestol. Tento vyvolal apoptózu na modelu renálního karcinomu, kde snížil mitochondriální membránový potenciál (MMP), aktivoval kaspázu 3 a ztlumil expresi antiapoptotických proteinů (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1 a cFLIP). Cafestol podobně jako kahweol inhibuje signální cestu fosfatidylinositol 3 kinázy (PI3K)/Akt [56]. V nedávno uveřejněné studii prokázal schopnost inhibice růstu nádorových buněk a aktivace apoptózy i na buněčných liniích spinocelulárních karcinomů hlavy a krku [57].

Inhibice angiogeneze

Útlum angiogeneze v nádoru je jedním ze známých protinádorových mechanizmů snižujících přívod živin a kyslíku k nádorovým buňkám. Ve studiích bylo prokázáno, že více než 20 látek ze stravy je schopno do tohoto procesu zasáhnout [3]. Kofein má schopnost inhibice nedostatkem kyslíku indukované exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a IL-8, což bylo prokázáno za podmínek hypoxie na modelu kolorektálního karcinomu. Tento mechanizmus je zprostředkován skrze inhibici transkripčního hypoxicky inducibilního faktoru 1α (HIF-1α) [58]. Antiangiogenní protinádorový účinek ve studiích pak prokázaly také kávové diterpeny cafestol a kahweol [59].

Útlum metastazování

Během metastazování produkují nádorové buňky specifické enzymy, tzv. matrixové metaloproteinázy narušující membrány okolních buněk. Kyselina kávová utlumila nádorový růst a metastazování na příkladu hepatocelulárního karcinomu skrze snížení aktivity matrixové metaloproteinázy 9 a skrze současnou inhibici zánětlivé signální cesty NF-κB [60].

Další klíčový mechanizmus metastazování je produkce buněčných adhezních molekul. Diterpen kahweol v tomto procesu prokázal schopnost útlumu exprese vaskulární buněčné adhezní molekuly 1 (VCAM 1) a intracelulární adhezní molekuly 1 (ICAM 1), což má dle studií vliv jak na prevenci metastazování, tak i proti rozvoji aterosklerózy. Bylo vedle toho prokázáno také protizánětlivé působení inhibicí zánětlivé signální cesty NF-κB, tvořící součást protinádorového a antiaterogenního efektu [61].

Kromě výše uvedených mechanizmů podporují metastazování i krevní destičky a u onkologických pacientů je často nalézán v souvislosti s progresí onemocnění stav trombocytózy anebo trombembolie. Antiagregační účinek se zábranou interakce trombocytů s nádorovými buňkami může dle dostupných poznatků do jisté míry tlumit vlastní proces metastazování [62]. Konzumace kávy měla schopnost inhibice agregace trombocytů na zvířecím modelu aterosklerózy, kdy přidání kávy k vysokotučné stravě redukovalo proagregační působení tuků [63]. Antiagregační efekt kávy byl prokázán i ve studii na lidech, kde byla srovnána konzumace 200 ml kávy se skupinou konzumující vodu s čistým kofeinem. Kofein byl podáván v množství stejném, jako byl přítomen v kávě (180 mg), avšak snížení agregace trombocytů bylo prokázáno pouze ve skupině s kávou a v trombocytech byly nalezeny fenolové kyseliny z kávy, ale ne kofein. Závěrem této studie bylo, že antiagregační efekt kávy není nezávislý na obsahu kofeinu [64].

Snížení celkové úmrtnosti a výskytu zhoubných nádorů vlivem kávy v epidemiologických studiích

Zatímco první epidemiologické studie poukazovaly na možnost existence rizika vzniku některých karcinomů v souvislosti s konzumací kávy, tak další již jejich výsledky vyvrátily a prokázaly buďto neutrální vztah, anebo naopak nižší výskyt kancerogeneze. Ve výsledku byla vlivem konzumace kávy v populačních studiích zaznamenána snížená celková úmrtnost i obecně nižší výskyt zhoubných nádorů. Ovlivnění výskytu konkrétních malignit pak bylo v literatuře popsáno u mnoha orgánových lokalit [65].

Metaanalýza 40 kohortových studií, která srovnala pravidelné konzumenty kávy s nepijáky nebo zřídkavými pijáky tohoto nápoje, zjistila, že mají celkově nižší výskyt karcinomů, a souvislost byla nalezena především u vyšší konzumace. Podle této analýzy zvýšení konzumace o jeden šálek kávy denně redukuje výskyt karcinomů o 3 %. V souvislosti s pitím kávy bylo odhaleno nižší riziko karcinomu jater, ledvin, prsu, dutiny ústní, hltanu, jícnu, kolorekta, endometria, pankreatu, leukemie a prostaty [66].

Karcinomy jater

Vliv kávy na snížení hodnoty jaterních enzymů, výskytu cirhózy i karcinomů jater je již mnoho let tématem různých

studií [65]. Metaanalýza 10 observačních studií případů a kontrol a kohortových studií z období let 1966–2012 udává, že relativní riziko u nízké konzumace, která je definována v množství do tří šálků kávy denně, je 0,72, a pro vyšší konzumaci dokonce 0,44 ve srovnání s nekonzumenty kávy. Závěrem této analýzy bylo, že káva může snížit riziko vývoje hepatocelulárního karcinomu v průměru o 40 % [67]. Nižší výskyt karcinomu jater odhalily i další metaanalýzy, a to u jedinců s anamnézou i bez anamnézy jaterního onemocnění [66,68,69]. V roce 2013 byly publikovány dvě nezávislé metaanalýzy. První z nich popsala u vysoké konzumace kávy až 50% snížení rizika hepatocelulárního karcinomu ve srovnání s žádnou anebo jen občasnou konzumací [69]. Druhá popsala 40% snížení rizika tohoto druhu karcinomu u konzumentů oproti nekonzumentům kávy [3].

Karcinomy kolorekta

ČR patří v celosvětovém měřítku k zemím s nejvyšším výskytem karcinomu kolorekta [70] a káva ve čtyřech metaanalýzách studií prokázala signifikantní redukci rizika vzniku karcinomu pro tuto oblast [3,65,71,72]. Další metaanalýza popsala podobně příznivou a signifikantní korelaci ve vztahu k nižšímu výskytu karcinomů kolorekta, ale až při vysoké konzumaci čtyř a více šálků kávy denně [73]. Metaanalýza 15 kohortových studií z Japonska, Norska, Finska, Singapuru, Švédska a USA prokázala snížené riziko vývoje karcinomu kolorektálního karcinomu vlivem konzumace kávy [66]. V nedávno uskutečněných studiích o vztahu kávy ke karcinomu kolorekta byl popsán benefit u střední konzumace kávy kolem tří šálků denně [74,75]. Většina dosud proběhlých studií u kávy potvrzuje benefit v prevenci kolorektálního karcinomu, ale je potřeba brát v úvahu i existenci těch, které chemopreventivní efekt ve svých výsledcích nepotvrdily. Může se jednat o vliv rozdílů mezi jednotlivými populacemi, zejména co se týká zvyklostí metody přípravy kávy. U Evropanů je častěji nalézáno nižší riziko vzniku kolorektálního karcinomu, ale na straně druhé autoři v USA upozorňují na hraniční tendenci k vyššímu výskytu kolorektálních nádorů u postmenopauzálních žen, a doporučili proto v dalších studiích subanalyzovat i jednotlivé metody přípravy kávy [76]. Rozdílným výsledkům vlivu kávy na incidenci kolorektálního karcinomu pak mohou dle našeho názoru napomáhat i další dietní současně se vyskytující kofaktory, které je nutno v analýzách současně sledovat.

U kávy byla vedle toho prokázána také možnost prevence recidivy kolorektálního karcinomu. Prospektivní studie s pacienty III. stadia tohoto onemocnění popsala signifikantně méně rekurencí i snížení mortality. Zajímavé však je, že tato korelace byla zachycena pouze u skupiny s kofeinovou kávou, a ne u skupiny s dekofeinovanou kávou anebo u skupiny s konzumací čaje. Autoři proto vyslovili hypotézu, že v chemopreventivním mechanizmu kávy hraje roli kromě jiného i vliv kávy na zlepšení inzulinové citlivosti [77].

Karcinomy polykacích cest

U konzumentů kávy bylo popsáno i snížené riziko karcinomu jícnu [78,79] a karcinomu dutiny ústní [80].

Melanom

Konzumace kávy s kofeinem dle metaanalýzy studií snižuje také riziko melanomu [81].

Hormonálně dependentní karcinomy

U karcinomu prsu velká norská kohortová studie z 90. let 20. století (zahrnující 14 593 žen) srovnávající konzumentky kávy pěti a více šálků denně oproti nízké konzumaci pod dva šálky nalezla signifikantní snížení rizika karcinomu prsu, údaje z této studie mluví až o 50% redukci [82]. Tyto optimistické výsledky později podpořila i švédská studie, ve které byla konzumace kávy spojena s 20% snížením rizika karcinomu prsu u postmenopauzálních žen, které pily pět a více šálků kávy denně [83]. I další metaanalýza tuto příznivou korelaci potvrdila a popsala o 26 % nižší riziko vývoje karcinomu prsu vlivem kávy nezávisle na množství a o 30 % nižší při vysoké konzumaci [66].

Některé studie prokazují snížení rizika vývoje karcinomu prsu u postmenopauzálních žen [65], jiné se zaměřily pouze na rizikové případy mutace *BRCA1* a *BRCA2* a také prokázaly významný protektivní vliv kávy [84]. Potvrzení snížení rizika vzniku karcinomu prsu proběhlo v roce 2013 na základě metaanalýzy 37 studií ve vztahu k nosičkám *BRCA1* mutace [85]. Geny *BRCA1* a *BRCA2* jsou ve studiích spojeny především s rizikem vývoje karcinomu prsu, ale i vaječníků, prostaty anebo kolorekta [86].

Evropská prospektivní studie zahrnující 335 060 žen a 11 let sledování popsala v roce 2015 snížené riziko karcinomu prsu u postmenopauzálních žen vlivem konzumace kofeinové kávy. Byla prokázána i závislost na zvyšující se dávce. Vysledovaná korelace naopak chyběla u dekofeinované kávy nebo čaje i ve skupině premenopauzálních žen [87].

Snížené riziko u konzumentek kávy popsaly studie v rámci hormonálně závislých nádorů i ve vztahu k endometriálnímu karcinomu [65,88].

Konzumace kávy vede k hormonálním změnám, které mohou nepřímým mechanizmem pomoci redukovat výskyt hormonálně závislých nádorů. Vedle již zmíněných protinádorových mechanizmů bylo vysledováno, že vysoký příjem kofeinu zvyšuje hladiny transportního proteinu pohlavních hormonů, tzv. SHBG (sexuální hormony vázajícího globulinu), čímž snižuje hladiny volného testosteronu [89]. Bylo prokázáno, že cytochrom P450 CYP1A2, který hraje roli v metabolizmu estrogenu, je ovlivněn metabolity kofeinu [90]. Konzumace kávy zvyšuje poměr plazmového 2-hydroxyestronu a 16-alfahydroxyestronu, což má prediktivní význam u karcinomu prsu [91].

Karcinomy žaludku

Naopak zvýšené riziko udávají populační studie pro karcinom žaludku, avšak studie zároveň upozorňují, že tyto výsledky mohou být zkresleny určitými současně se vyskytující kofaktory, zejména kouřením. Jak známo, kouření je etiologickým faktorem pro tuto oblast [92] a často v koincidenci s pitím kávy. Subanalýzy po odfiltrování kouření a BMI, tedy obezity, popisují vymi-

zení rizika karcinomu žaludku ve vztahu ke konzumaci kávy [93]. Podobně i jiné studie upozorňují, že nalézané pozitivní asociace mezi pitím kávy a rizikem karcinomu žaludku jsou způsobeny především současným kouřením, které výsledky zkresluje. Kumulativní důkazy na základě prospektivních studií pak ukazují, že káva není rizikovým faktorem pro karcinom žaludku [3,65,66,94,95].

Karcinomy pankreatu

V 80. letech 20. století vzbudila pozornost studie upozorňující na možnou pozitivní korelaci mezi pitím kávy a karcinomem pankreatu [96]. Následně však IARC revidovala a zpochybnila její výsledky [97]. Poté proběhly i mnohé velké kohortové studie a jejich metaanalýza z roku 2007 bez nálezu nepříznivé asociace pro tuto oblast [98]. Následná velká populační studie v Japonsku dokonce popsala nižší riziko u mužů při konzumaci tří a více šálků denně [99]. Pozdější metaanalýza 14 kohortových studií v roce 2011 popsala ve vztahu ke karcinomům pankreatu snížené riziko, tedy opak než úvodní studie [66]. Vyvstaly proto různé teorie, které hledaly vysvětlení kontroverze prvotních výsledků. Mohlo se jednat o vliv kancerogenních kontaminantů, např. pesticidů z kávových zrn, vliv mohla mít i kontaminace antimonem (stibiem) během přepravy kávy anebo i polystyrenu uvolňujícího se z jednorázových kelímků na kávu, a byly nalezeny i nedostatky v metodologice těchto úvodních studií [65]. Velká prospektivní studie v USA, jejíž výsledky byly zveřejněny roku 2015, nenalezla riziko vzniku karcinomu pankreatu vlivem konzumace kávy, ale až po odfiltrování kancerogenního vlivu kouření [100]. Kouření je tedy významný kofaktor, který se často s pitím kávy vyskytuje, a je nutno ho při analýzách zohlednit.

Karcinomy urologické soustavy

Vzhledem ke zvyšující se incidenci karcinomů ledvin v USA a Evropě se hledají vztahy k dietním faktorům. Jednoznačný vztah byl nalezen u kouření cigaret a obezity, naopak snížené riziko při konzumaci ovoce a zeleniny. Ve vztahu ke kávě nebyl při metaanalýze nalezen etiologický vztah [65]. Další analýza, která zahrnovala 13 kohortových studií, poukázala v roce 2007 dokonce i na možnost snížení rizika vývoje karcinomu ledvin, ale pouze s hraniční významností [101]. Signifikantní pokles rizika vývoje karcinomu močového měchýře i ledvin pak později v roce 2011 prokázala velká metaanalýza všech do té doby proběhlých studií zaměřující se na snížení rizika různých druhů nádorů u konzumentů kávy [66].

Závěr

Chemoprevence je jednou z nadějných cest snížení rizika vzniku anebo recidiv zhoubných onemocnění [102]. V této oblasti je sledována řada přírodních látek z různých potravin vč. bioaktivních složek kávy. Předpokládá se, že mechanizmus protinádorového účinku kávy je založen na více mechanizmech. Jednak byl prokázán antioxidační účinek, který je podmíněn nejen obsahem přímých antioxidantů, ale i schopností aktivace endogenních antioxidačních enzymů. Určitých antioxidantů pražením zrn sice ubývá, avšak na straně druhé jiné vznikají, a nejvyšší antioxidační potenciál byl proto prokázán u středně pražené varianty. Vedle toho káva indukuje i detoxikační enzymy zbavující organizmus některých toxických látek vč. kancerogenů. Do protinádorových mechanizmů kávy patří také určitý protizánětlivý efekt. U kávy byla ve studiích ve vztahu ke zhoubným nádorům vysledována schopnost aktivace apoptózy, útlumu růstu nádorových buněk a inhibice angiogeneze. V metaanalýzách studií se pak ve vztahu ke konzumaci kávy prokázal vliv na nižší výskyt nádorů různých orgánových lokalit. Sledovány byly v tomto smyslu karcinomy jater, dutiny ústní, jícnu, kolorekta, pankreatu, prsu, endometria, prostaty, ledvin, močového měchýře a některé další. Nejsilnější chemopreventivní účinek je popisován u karcinomů jater a vedle toho u hormonálně dependentních karcinomů, zejména pak prsu. U těchto typů nádorů má káva prokázaný chemopreventivní potenciál. Pozitivní vliv však byl nečekaně odhalen v menších studiích i u dalších nádorů, např. u karcinomů polykacích cest, karcinomů močové soustavy anebo např. melanomu. Naopak u karcinomů žaludku, tlustého střeva a pankreatu některé studie upozornily na možnost existence kancerogenity kávy. Tento rizikový vliv však byl následně na podkladě dalších studií, metaanalýz a odhalení metodologických chyb prvotních studií popřen. U těchto specifických orgánových lokalit je nutno při analýzách zohlednit zejména koincidenci kancerogenního vlivu kouření, které se často současně s pitím kávy vyskytuje. Do budoucna by dle našeho názoru bylo vhodné se v subanalýzách také více zaměřit nejen na celkovou dávku kávy, ale i na jednotlivé její druhy, stupeň pražení a vlastní metody přípravy, tedy faktory, které mohou ve výsledku značně ovlivnit chemopreventivní potenciál kávy.

Literatura

1. Faustmann G, Cavin CH, Nerseyan A et al. Chemopreventive properties of coffee and its constituents. In: Knasmüller S, DeMarini DM, Jihnson I et al. Chemoprevention of cancer and DNA demage by dietary factors. Wiley-VCH 2009: 579.
2. Bichler J, Cavin C, Simic T et al. Coffee consumption protects human lymphocytes against oxidative and 3-amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-b]indole acetate (Trp-P-2) induced DNA-damage: results of an experimental study with human volunteers. Food Chem Toxicol 2007; 45(8): 1428–1436.
3. Bøhn SK, Blomhoff R, Paur I. Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms. Mol Nutr Food Res 2014; 58(5): 915–930. doi: 10.1002/mnfr.201300526.
4. Esposito F, Morisco F, Verde V et al. Moderate coffee consumption increases plasma glutathione but not homocysteine in healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17(4): 595–601.
5. Huber WW, Scharf G, Rossmanith W et al. The coffee components kahweol and cafestol induce gamma-glutamylcysteine synthetase, the rate limiting enzyme of chemoprotective glutathione synthesis, in several organs of the rat. Arch Toxicol 2002; 75(11–12): 685–694.
6. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005; 45: 51–88.
7. Richelle M, Tavazzi I, Offord E. Comparison of the antioxidant activity of commonly consumed polyphenolic beverages (coffee, cocoa, and tea) prepared per cup serving. J Agric Food Chem 201l; 49(7): 3438–3442.
8. Moreira DP, Monteiro MC, Ribeiro-Alves M et al. Contribution of chlorogenic acids to the iron-reducing activity of coffee beverages. J Agric Food Chem 2005; 53(5): 1399–1402.
9. Wei F, Furihata K, Koda M et al. Roasting process of coffee beans as studied by nuclear magnetic resonance: time course of changes in composition. J Agric Food Chem 2012; 60(4): 1005–1012. doi: 10.1021/jf205315r.
10. del Castillo MD, Ames JM, Gordon MH. Effect of roasting on the antioxidant activity of coffee brews. J Agric Food Chem 2002; 50(13): 3698–3703.
11. Paur I, Balstad TR, Blomhoff R. Degree of roasting is the main determinant of the effects of coffee on NF-kappaB and EpRE. Free Radic Biol Med 2010; 48(9): 1218–1227. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.02.005.
12. Cavin C, Marin-Kuan M, Langouët S et al. Induction of Nrf2-mediated cellular defenses and alteration of

phase I activities as mechanisms of chemoprotective effects of coffee in the liver. Food Chem Toxicol 2008; 46(4): 1239–1248.
13. Higgins LG, Cavin C, Itoh K et al. Induction of cancer chemopreventive enzymes by coffee is mediated by transcription factor Nrf2. Evidence that the coffee-specific diterpenes cafestol and kahweol confer protection against acrolein. Toxicol Appl Pharmacol 2008; 226(3): 328–337.
14. Juge N, Mithen RF, Traka M. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review. Cell Mol Life Sci 2007; 64(9): 1105–1127.
16. Balstad TR, Carlsen H, Myhrstad MC et al. Coffee, broccoli and spices are strong inducers of electrophile response element-dependent transcription in vitro and in vivo – studies in electrophile response element transgenic mice. Mol Nutr Food Res 2011; 55(2): 185–197. doi: 10.1002/mnfr.201000204.
17. Boettler U, Volz N, Teller N et al. Induction of antioxidative Nrf2 gene transcription by coffee in humans: depending on genotype? Mol Biol Rep 2012; 39(6): 7155–7162. doi: 10.1007/s11033-012-1547-6.
18. Bichler J, Cavin C, Simic T et al. Coffee consumption protects human lymphocytes against oxidative and 3-amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-b]indole acetate (Trp-P-2) induced DNA-damage: results of an experimental study with human volunteers. Food Chem Toxicol 2007; 45(8): 1428–1436.
19. Xu C, Li CY, Kong AN. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. Arch Pharm Res 2005; 28(3): 249–268.
20. Huber WW, Parzefall W. Modification of N-acetyltransferases and glutathione S-transferases by coffee components: possible relevance for cancer risk. Methods Enzymol 2005; 401: 307–341.
21. Huber WW, Rossmanith W, Grusch M et al. Effects of coffee and its chemopreventive components kahweol and cafestol on cytochrome P450 and sulfotransferase in rat liver. Food Chem Toxicol 2008; 46(4): 1230–1238.
22. Wattenberg LW. Inhibition of neoplasia by minor dietary constituents. Cancer Res 1983; 43 (Suppl 5): 2448s–2453s.
23. Majer BJ, Hofer E, Cavin C et al. Coffee diterpenes prevent the genotoxic effects of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) and N-nitrosodimethylamine in a human derived liver cell line (HepG2). Food Chem Toxicol 2005; 43(3): 433–441.
24. Ganmaa D, Willett WC, Li TY et al. Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up. Int J Cancer 2008; 122(9): 2071–2076. doi: 10.1002/ijc.23336.
25. Hirose M, Nishikawa A, Shibutani M et al. Chemoprevention of heterocyclic amine-induced mammary carcinogenesis in rats. Environ Mol Mutagen 2002; 39(2–3): 271–278.
26. Ganmaa D, Willett WC, Li TY et al. Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up. Int J Cancer 2008; 122(9): 2071–2076. doi: 10.1002/ijc.23336.
27. Huber WW, McDaniel LP, Kaderlik KR et al. Chemoprotection against the formation of colon DNA adducts from the food-borne carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) in the rat. Mutat Res 1997; 376(1–2): 115–122.
28. Cavin C, Mace K, Offord EA et al. Protective effects of coffee diterpenes against aflatoxin B1-induced genotoxicity: mechanisms in rat and human cells. Food Chem Toxicol 2001; 39(6): 549–556.
29. Cavin C, Bezencon C, Guignard G et al. Coffee diterpenes prevent benzo[a]pyrene genotoxicity in rat and human culture systems. Biochem Biophys Res Commun 2003; 306(2): 488–495.
30. Miller EG, McWhorter K, Rivera-Hidalgo F et al. Kahweol and cafestol: inhibitors of hamster buccal pouch carcinogenesis. Nutr Cancer 1991; 15(1): 41–46.
31. Yagasaki K, Miura Y, Okauchi R et al. Inhibitory effects of chlorogenic acid and its related compounds on the invasion of hepatoma cells in culture. Cytotechnology 2000; 33(1–3): 229–235. doi: 10.1023/A:1008141918852.
32. Shimizu M, Yoshimi N, Yamada Y et al. Suppressive effects of chlorogenic acid on N-methyl-N-nitrosourea-induced glandular stomach carcinogenesis in male F344 rats. J Toxicol Sci 1999; 24(5): 433–439.
33. Tanaka T, Kojima T, Kawamori T et al. Inhibition of 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis by the naturally occurring plant phenolics caffeic, ellagic, chlorogenic and ferulic acids. Carcinogenesis 1993; 14(7): 1321–1325.
34. Andersen LF, Jacobs DR Jr, Carlsen MH et al. Consumption of coffee is associated with reduced risk of death attributed to inflammatory and cardiovascular diseases in the Iowa Women's Health Study. Am J Clin Nutr 2006; 83(5): 1039–1046.
35. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Qi L et al. Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women. Am J Clin Nutr 2006; 84(4): 888–893.
36. Kempf K, Herder C, Erlund I et al. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. Am J Clin Nutr 2010; 91(4): 950–957. doi: 10.3945/ajcn.2009.28548.
37. Shi H, Dong L, Jiang J et al. Chlorogenic acid reduces liver inflammation and fibrosis through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway. Toxicology 2013; 303: 107–114. doi: 10.1016/j.tox.2012.10.025.
38. Lee CH, Yoon SJ, Lee SM. Chlorogenic acid attenuates high mobility group box 1 (HMGB1) and enhances host defense mechanisms in murine sepsis. Mol Med 2013; 18: 1437–1448. doi: 10.2119/molmed.2012.00279.
39. Kwak SC, Lee C, Kim JY et al. Chlorogenic acid inhibits osteoclast differentiation and bone resorption by down-regulation of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand-induced nuclear factor of activated T cells c1 expression. Biol Pharm Bull 2013; 36(11): 1779–1786.
40. Búfalo MC, Ferreira I, Costa G et al. Propolis and its constituent caffeic acid suppress LPS-stimulated pro-inflammatory response by blocking NF-κB and MAPK activation in macrophages. J Ethnopharmacol 2013; 149(1): 84–92. doi: 10.1016/j.jep.2013.06.004.
41. Kim SR, Jung YR, Kim DH et al. Caffeic acid regulates LPS-induced NF-κB activation through NIK/IKK and c-Src/ERK signaling pathways in endothelial cells. Arch Pharm Res 2014; 37(4): 539–547. doi: 10.1007/s12272-013-0211-6.
42. Chang WC, Chen CH, Lee MF et al. Chlorogenic acid attenuates adhesion molecules upregulation in IL-1 beta-treated endothelial cells. Eur J Nutr 2010; 49(5): 267–275. doi: 10.1007/s00394-009-0083-1.
43. Chung TW, Moon SK, Chang YC et al. Novel and therapeutic effect of caffeic acid and caffeic acid phenyl ester on hepatocarcinoma cells: complete regression of hepatoma growth and metastasis by dual mechanism. FASEB J 2004; 18(14): 1670–1681.
44. Kang CH, Jayasooriya RG, Dilshara MG et al. Caffeine suppresses lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells by suppressing Akt-mediated NF-κB activation and ERK phosphorylation. Food Chem Toxicol 2012; 50(12): 4270–4276. doi: 10.1016/j.fct.2012.08.041.
45. Kim JY, Jung KS, Jeong HG. Suppressive effects of the kahweol and cafestol on cyclooxygenase-2 expression in macrophages. FEBS Lett 2004; 569(1–3): 321–326.
46. Kim HG, Kim JY, Hwang YP et al. The coffee diterpene kahweol inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced expression of cell adhesion molecules in human endothelial cells. Toxicol Appl Pharmacol 2006; 217(3): 332–341.
47. Anton PM, Craus A, Niquet-Léridon C et al. Highly heated food rich in Maillard reaction products limit an experimental colitis in mice. Food Funct 2012; 3(9): 941–949. doi: 10.1039/c2fo30045a.
48. Vitaglione P, Morisco F, Mazzone G et al. Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: the underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins. Hepatology 2010; 52(5): 1652–1661. doi: 10.1002/hep.23902.
49. Lou Y, Peng Q, Li T et al. Cancer. Oral caffeine during voluntary exercise markedly inhibits skin carcinogenesis and decreases inflammatory cytokines in UVB-treated mice. Nutr Cancer 2013; 65(7): 1002–1013. doi: 10.1080/01635581.2013.812224.
50. Conney AH, Lu YP, Lou YR et al. Mechanisms of Caffeine-Induced Inhibition of UVB Carcinogenesis. Front Oncol 2013; 3: 144. doi: 10.3389/fonc.2013.00144.
51. Liu JD, Song LJ, Yan DJ et al. Caffeine inhibits the growth of glioblastomas through activating the caspase-3 signaling pathway in vitro. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015; 19(16): 3080–3088.
52. Oh JH, Lee JT, Yang ES et al. The coffee diterpene kahweol induces apoptosis in human leukemia U937 cells through down-regulation of Akt phosphorylation and activation of JNK. Apoptosis 2009; 14(11): 1378–1386. doi: 10.1007/s10495-009-0407-x.
53. Um HJ, Oh JH, Kim YN et al. The coffee diterpene kahweol sensitizes TRAIL-induced apoptosis in renal carcinoma Caki cells through down-regulation of Bcl-2 and c-FLIP. Chem Biol Interact 2010; 186(1): 36–42. doi: 10.1016/j.cbi.2010.04.013.
54. Choi DW, Lim MS, Lee JW et al. The Cytotoxicity of Kahweol in HT-29 Human Colorectal Cancer Cells Is Mediated by Apoptosis and Suppression of Heat Shock Protein 70 Expression. Biomol Ther (Seoul) 2015; 23(2): 128–133. doi: 10.4062/biomolther.2014.133.
55. Chae JI, Jeon YJ, Shim JH. Anti-proliferative properties of kahweol in oral squamous cancer through the regulation specificity protein 1. Phytother Res 2014; 28(12): 1879–1886. doi: 10.1002/ptr.5217.
56. Choi MJ, Park EJ, Oh JH et al. Cafestol, a coffee-specific diterpene, induces apoptosis in renal carcinoma Caki cells through down-regulation of anti-apoptotic proteins and Akt phosphorylation. Chem Biol Interact 2011; 190(2–3): 102–108. doi: 10.1016/j.cbi.2011.02.013.
57. Kotowski U, Heiduschka G, Seemann R et al. Effect of the coffee ingredient cafestol on head and neck squamous cell carcinoma cell lines. Strahlenther Onkol 2015; 191(6): 511–517. doi: 10.1007/s00066-014-0807-x.
58. Merighi S, Benini A, Mirandola P et al. Caffeine inhibits adenosine-induced accumulation of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor, and interleukin-8 expression in hypoxic human colon cancer cells. Mol Pharmacol 2007; 72(2): 395–406.
59. Moeenfard M, Cortez A, Machado V et al. Anti-angiogenic properties of cafestol and kahweol palmitate diterpene esters. J Cell Biochem 2016; 117(12): 2748–2756. doi: 10.1002/jcb.25573.
60. Chung TW, Moon SK, Chang YC et al. Novel and therapeutic effect of caffeic acid and caffeic acid phenyl ester on hepatocarcinoma cells: complete regression of hepatoma growth and metastasis by dual mechanism. FASEB J 2004; 18(14): 1670–1681.
61. Kim HG, Kim JY, Hwang YP et al. The coffee diterpene kahweol inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced expression of cell adhesion molecules in human endothelial cells. Toxicol Appl Pharmacol 2006; 217(3): 332–341.
62. Honn KV, Tang DG, Crissman JD. Platelets and cancer metastasis: a causal relationship? Cancer Metastasis Rev 1992; 11(3–4): 325–351.
63. Bhaskar S, Rauf AA. Modulatory effect of coffee on platelet function. Indian J Physiol Pharmacol 2010; 54(2): 141–148.
64. Natella F, Nardini M, Belelli F et al. Effect of coffee drinking on platelets: inhibition of aggregation and phenols incorporation. Br J Nutr 2008; 100(6): 1276–1282. doi: 10.1017/S0007114508981459.

65. Arab L. Epidemiologic evidence on coffee and cancer. Nutr Cancer 2010; 62(3): 271–283. doi: 10.1080/01635580903407122.
66. Yu X, Bao Z, Zou J et al. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. BMC Cancer 2011; 11(1): 96. doi: 10.1186/1471-2407-11-96.
67. Bravi F, Bosetti C, Tavani A et al. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11(11): 1413–1421. doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.039.
68. Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. Gastroenterology 2007; 132(5): 1740–1745.
69. Sang LX, Chang B, Li XH et al. Consumption of coffee associated with reduced risk of liver cancer: a meta-analysis. BMC Gastroenterol 2013; 13(1): 34. doi: 10.1186/1471-230X-13-34.
70. Dušek L, Mužík J, Malúšková D et al. Epidemiologie zhoubných nádorů se zavedeným screeningem v mezinárodním srovnání. Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S40–2S48. doi: 10.14735/amko20142S40.
71. Galeone C, Turati F, La Vecchia C et al. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of case-control studies. Cancer Causes Control 2010; 21(11): 1949–1959. doi: 10.1007/s10552-010-9623-5.
72. Li G, Ma D, Zhang Y et al. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. Public Health Nutr 2013; 16(2): 346–357. doi: 10.1017/S1368980012002601.
73. Tian C, Wang W, Hong Z et al. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a dose-response analysis of observational studies. Cancer Causes Control 2013; 24(6): 1265–1268.
74. Wang ZJ, Ohnaka K, Morita M et al. Dietary polyphenols and colorectal cancer risk: the Fukuoka colorectal cancer study. World J Gastroenterol 2013; 19(17): 2683–2690. doi: 10.3748/wjg.v19.i17.2683.
75. Crippa A, Discacciati A, Larsson SC et al. Coffee consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a dose-response meta-analysis. Am J Epidemiol 2014; 180(8): 763–775. doi: 10.1093/aje/kwu194.
76. Groessl EJ, Allison MA, Larson JC et al. Coffee consumption and the incidence of colorectal cancer in women. J Cancer Epidemiol 2016; 2016: 6918431. doi: 10.1155/2016/6918431.
77. Guercio BJ, Sato K, Niedzwiecki D et al. coffee intake, recurrence, and mortality in stage III colon cancer: results from CALGB 89803 (Alliance). J Clin Oncol 2015; 33(31): 3598–3607. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5062.
78. Zheng JS, Yang J, Fu YQ et al. Effects of green tea, black tea, and coffee consumption on the risk of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Nutr Cancer 2013; 65(1): 1–16. doi: 10.1080/01635581.2013.741762.
79. Turati F, Galeone C, La Vecchia C et al. Coffee and cancers of the upper digestive and respiratory tracts: meta-analyses of observational studies. Ann Oncol 2011; 22(3): 536–544. doi: 10.1093/annonc/mdq603.
80. Li YM, Peng J, Li LZ. Coffee consumption associated with reduced risk of oral cancer: a meta-analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2016; 121(4): 381–389. doi: 10.1016/j.oooo.2015.12.006.
81. Liu J, Shen B, Shi M et al. Higher caffeinated coffee intake is associated with reduced malignant melanoma risk: a meta-analysis study. PLoS One 2016; 11(1): e0147056. doi: 10.1371/journal.pone.0147056.
82. Vatten LJ, Solvoll K, Løken EB. Coffee consumption and the risk of brest cancer. A prospective study of 14,593 Norwegian women. Br J Cancer 1990; 62(2): 267–270.
83. Li J, Seibold P, Chang-Claude J et al. Coffee consumption modifies risk of estrogen-receptor negative breast cancer. Breast Cancer Res 2011; 13(3): R49. doi: 10.1186/bcr2879.
84. Nkondjock A, Ghadirian P, Kotsopoulos J et al. Coffee consumption and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Int J Cancer 2006; 118(1): 103–107.
85. Jiang W, Wu Y, Jiang X. Coffee and caffeine intake and breast cancer risk: an updated dose-response meta-analysis of 37 published studies. Gynecol Oncol 2013; 129(3): 620–629. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.03.014.
86. Bartoňková H, Foretová L, Helmichová E. Doporučené zásady péče o nemocné s nádory prsu a vaječníků a zdravé osoby se zárodečnými mutacemi genů BRCA1 nebo BRCA2. Klin Onkol 2003; 16(1): 28–34.
87. Bhoo-Pathy N, Peeters PH, Uiterwaal CS et al. Coffee and tea consumption and risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. Breast Cancer Res 2015; 17(1): 15. doi: 10.1186/s13058-015-0521-3.
88. Hashibe M, Galeone C, Buys SS et al. Coffee, tea, caffeine intake, and the risk of cancer in the PLCO cohort. Br J Cancer 2015; 113(5): 809–816. doi: 10.1038/bjc.2015.276.
89. Nagata C, Kabuto M, Shimizu H. Association of coffee, green tea, and caffeine intakes with serum concentrations of estradiol and sex hormone-binding globulin in premenopausal Japanese women. Nutr Cancer 1998; 30(1): 21–24.
90. Wierzejska R. Coffee consumption vs. cancer risk – a review of scientific data. Rocz Panstw Zakl Hig 2015; 66(4): 293–298.
91. Jernstrom H, Klug TL, Sepkovic DW et al. Predictors of the plasma ratio of 2-hydroxyestrone to 16-alpha-hydroxyestrone among pre-menopausal, nulliparous women from four ethnic groups. Carcinogenesis 2003; 24(5): 991–1005.
92. Falt P, Hanousek M, Kundrátová E. Prekancerózy žaludku. Klin Onkol 2013; 26 (Suppl): S22–S28. doi: 10.14735/amko2013S22.
93. Deng W, Yang H, Wang J et al. Coffee consumption and the risk of incident gastric cancer – a meta-analysis of prospective cohort studies. Nutr Cancer 2016; 68(1): 40–47. doi: 10.1080/01635581.2016.1115093.
94. Xie F, Wang D, Huang Z et al. Coffee consumption and risk of gastric cancer: a large updated meta-analysis of prospective studies. Nutrients 2014; 6(9): 3734–3746. doi: 10.3390/nu6093734.
95. Abnet CC, Corley DA, Freedman ND et al. Diet and upper gastrointestinal malignancies. Gastroenterology 2015; 148(6): 1234–1243. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.007.
96. MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D et al. Coffee and cancer of the pancreas. N Engl J Med 1981; 304(11): 630–633.
97. Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 27 February to 6 March 1990. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1991; 51: 1–513.
98. Hart AR, Kennedy H, Harvey I. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6(3): 275–282.
99. Luo J, Inoue M, Iwasaki M et al. JPHC Study Group. Green tea and coffee intake and risk of pancreatic cancer in a large-scale, population-based cohort study in Japan (JPHC study). Eur J cancor Prev 2007; 16(6): 542–548.
100. Guertin KA, Freedman ND, Loftfield E et al. A prospective study of coffee intake and pancreatic cancer: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. Br J Cancer 2015; 113(7): 1081–1085. doi: 10.1038/bjc.2015.235.
101. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D et al. Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. Int J Cancer 2007; 121(10): 2246–2253.
102. Klener P. Chemoprevence nádorových onemocnění. Klin Onkol 1999; 12(3): 78–81.

Vybrané epidemiologické ukazovatele karcinómu prostaty na Slovensku v porovnaní so zahraničím

Trends in Prostate Cancer Epidemiology in Slovakia – an International Comparison

Ondrušová M.[1,2], Ondruš D.[3]

[1] Pharm-In, spol. s r. o., Bratislava
[2] Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava
[3] I. onkologická klinika LF UK a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava

Súhrn

Úvod: Slovensko sa v celosvetových odhadoch zaraďuje ku krajinám so stredne vysokými hodnotami incidencie karcinómu prostaty. Predikcie incidencie naznačujú, že v krátkej budúcnosti bude karcinóm prostaty najfrekventovanejší spomedzi všetkých zhubných nádorov u mužov na Slovensku. ***Ciele:*** Cieľom práce je analyzovať vývoj incidencie a mortality na karcinóm prostaty na Slovensku, porovnať trendy s vybranými krajinami a regiónmi sveta, ako aj predikovať vývoj vybraných ukazovateľov deskriptívnej epidemiológie karcinómu prostaty v Slovenskej republike a poskytnúť relevantné a aktualizované údaje pre potreby ďalších analýz a hodnotenia dosahov intervencií. ***Materiál a metódy:*** Analýzy národných údajov sa robili za roky 1968–2009. Trendy incidencie a mortality karcinómu prostaty sa počítali pomocou joinpoint regresie a sú prezentované s príslušným 95% CI a údajom o štatistickej významnosti (p). Predikcie vývoja incidencie a mortality sa počítali do roku 2014, resp. 2015. ***Výsledky:*** Na Slovensku sa zaznamenáva signifikantný nárast štandardizovanej incidencie ochorenia (z hodnôt 14,5/100 000 v roku 1980 na 49,0/100 000 v roku 2009) v posledných rokoch až o 6,7 % medziročne. Mortalita vykazuje pomalší vzostupný trend, z hodnôt 9,4/100 000 v roku 1980 na 13,3/100 000 zaznamenaných v roku 2009, pričom v posledných rokoch sa eviduje výrazný pokles hodnôt mortality. Tieto fakty prispievajú k tomu, že karcinóm prostaty sa stáva zhubným nádorom s najvyššou prevalenciou u mužov. ***Záver:*** Na Slovensku sa v doterajších národných dátach nezaznamenáva vyvrcholenie a následný pokles hodnôt incidencie karcinómu prostaty, ako je to v niektorých krajinách praktizujúcich skríning tohto ochorenia. Vývoj mortality má na aktuálnych národných údajoch priaznivý trend.

Kľúčové slová

karcinóm prostaty – incidencia – mortalita – prevalencia – klinické štádiá

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 recommendation for biomedical papers.

prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.
I. onkologická klinika LF UK
a Onkologického ústavu sv. Alžbety
Heydukova 10
812 50 Bratislava
e-mail: dalibor.ondrus@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 14. 12. 2016
Prijaté/Accepted: 25. 1. 2017

doi: 10.14735/amko2017115

Summary

Introduction: According to worldwide estimates, Slovakia is classed as a country with a medium-high incidence of prostate cancer. Current predictions indicate that in the near future prostate cancer will become the most frequent cancer among males in Slovakia. ***Aims:*** The aims of the study presented in this paper were to analyse trends in the incidence and mortality of prostate cancer in Slovakia and compare these trends with those in other countries and regions of the world, predict epidemiological indicators of prostate cancer in Slovakia, and provide relevant and updated data for the purposes of further analyses and evaluation of the impacts of interventions. ***Material and Methods:*** National data were analysed for the period 1968–2009. Trends in prostate cancer incidence and mortality were extracted using the joinpoint regression model and are presented with correspoding 95% CI and p values. Predictions of incidence and prevalence were calculated for the years 2014 and 2015, resp. ***Results:*** A significant increase in standardized incidence was observed in Slovakia (from 14.5/100,000 in 1980 to 49.0/100,000 in 2009), representing as much as a 6.7% annual percentage change in recent years. The mortality values showed a slower rate of increase, from 9.4/100,000 in 1980 to 13.3/100,000 in 2009, while national mortality of prostate cancer decreased in recent years. These facts have made prostate cancer the most prevalent malignant tumor in males in Slovakia. ***Conclusion:*** Unlike in other countries, in Slovakia, no peak in prostate cancer incidence with a subsequent drop is observed. Mortality values reveal a favorable trend in the current national data.

Key words

prostate cancer – incidence – mortality – prevalence – clinical stages

Úvod

Karcinóm prostaty predstavuje najčastejšiu urologickú malignitu u mužov. Dlhodobý trend celosvetového nárastu incidencie ochorenia sa pripisuje aj vysokému a postupne sa predlžujúcemu priemernému veku populácie najmä vo vyspelých krajinách [1,2]. Predikcie počtov ochorení na základe dlhodobých záznamov o demografickom vývoji jednotlivých krajín poukazujú na vzostup celosvetového počtu prípadov karcinómu prostaty na 1 094 916 v roku 2012 a v roku 2015 na 1 201 619, z toho by počet novozistených ochorení v Európe mal v roku 2015 dosiahnuť 420 899 [3]. Karcinóm prostaty sa vo viacerých, najmä západných a severských krajinách Európy dostáva v odhadoch pre roku 2012 na prvé miesto zo všetkých zhubných nádorov u mužov (s výnimkou ne-melanómových nádorov kože) [3]. Celosvetovo predstavuje 14,8 % zo všetkých onkologických ochorení [3]. Nízka fatalita tejto malignity spôsobuje, že veľa mužov prežíva viac ako 1 rok od stanovenia diagnózy [4] – odhad celosvetovej 5-ročnej intervalovej prevalencie v roku 2012 predstavuje 3 857 500 chorých. To značí nádor s najväčšou prevalenciou u mužov vôbec a značný podiel pacientov pritom môže prežívať viac, ako je uvedený interval 5 rokov. Na počtoch zomretých sa však karcinóm prostaty podieľa menej často, než je tomu pri incidencii, odhady predstavujú 6,6 % a 5. miesto v rebríčku úmrtnosti [3].

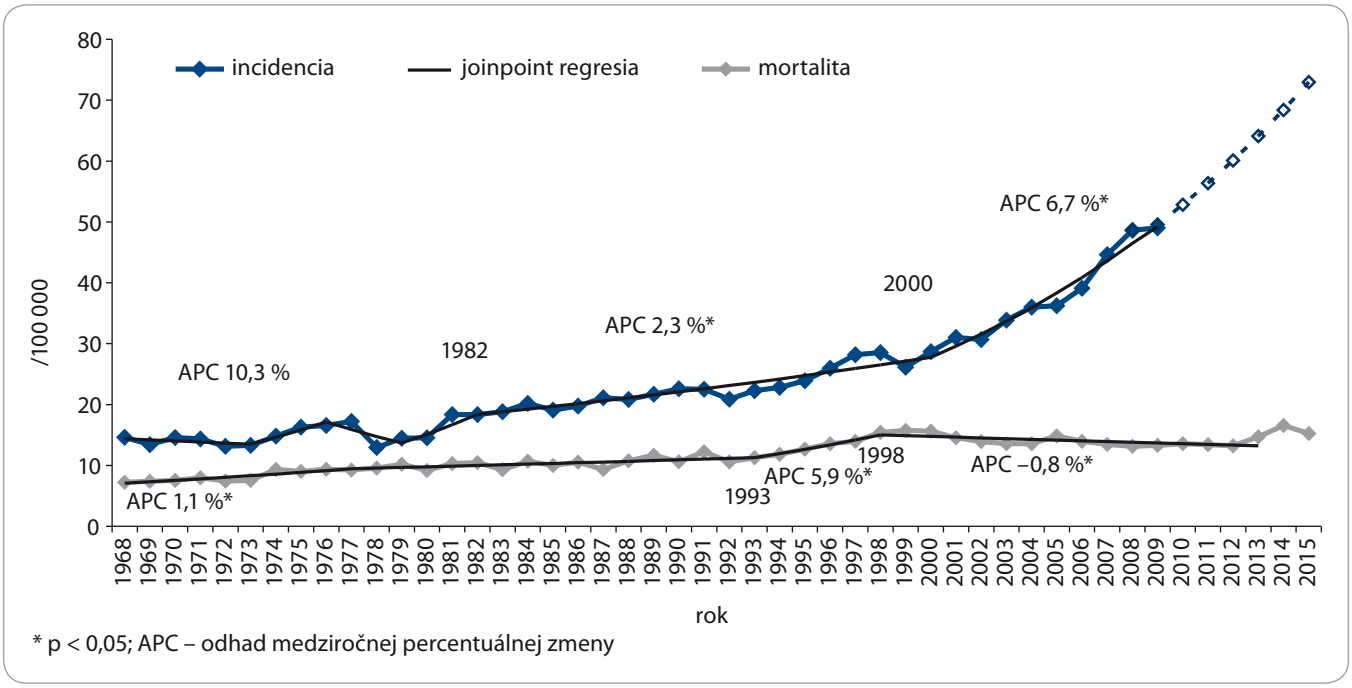
Cieľ

Slovenská republika (SR) sa v odhadoch IARC WHO pre rok 2012 zaraďuje medzi krajiny Európy so stredne vysokými hodnotami výskytu ochorenia [3]. Incidencia ochorenia má pritom najmä v posledných rokoch prudko narastajúci trend, čo sa v krátkej budúcnosti odrazí aj na rastúcich nákladoch potrebných na manažment ochorenia. Cieľom predkladanej práce je monitorovanie vývoja incidencie a mortality karcinómu prostaty v čase v SR, interpretácia a porovnanie zistených rozdielov so situáciou v zahraničí. Analýzou vývojových trendov incidencie a mortality je možné určiť prípadné pokroky alebo nedostatky v starostlivosti o onkologického pacienta, predikovať ochorenie prospektívne, a odhadnúť tak celkovú záťaž populácie v nasledujúcich rokoch.

Materiál a metodika

Analýzy zastúpenia vybraných epidemiologických ukazovateľov vývoja karcinómu prostaty v SR sa uskutočnili z predspracovaného dátového portálu Národného onkologického registra SR (NOR SR), platného do konca júla 2009 [5], ktorý publikoval sumárne národné dáta za roky 1978–2003, a zo štandardných deskriptívnych výstupov a ročeniek NOR SR [6–12]. Údaje o vývoji incidencie sú v SR dostupné na národnej úrovni v rokoch 1968–2009. Mortalita je súčasťou oficiálnej štatistiky úmrtí, kontrolovanej a prevzatej do NOR SR zo Štatistického úradu SR, sprístupňovanej v publikáciách od roka 1968. V SR sú posledné aktuálne údaje o mortalite na národnej úrovni publikované po rok 2015, vrátane [13].

Na analýzu vývoja časového trendu incidencie a mortality sa použil log-lineárny model joinpoint regresnej analýzy s využitím softvéru Joinpoint Regression Program [14]. Na hladine významnosti 0,05 pre permutačný test založený na metóde Monte Carlo, za predpokladu homoskedasticity a nekorelácie náhodných chýb, sa pomocou metódy grid search stanovil κ počet zlomov v príslušnom trende údajov za podmienky $\kappa \varepsilon \{0;5\}$. Následne prvý a posledný zlom musel byť minimálne vo vzdialenosti troch pozorovaných údajov od začiatku a konca sledovaného obdobia a minimálne štyri pozorovania museli byť medzi dvoma zlomami [15]. Výstupom uvedeného softvéru je aj odhad medziročnej percentuálnej zmeny (annual percentage change – APC) [16]. Na základe týchto analýz sa predikoval vývoj incidencie ochorenia prospektívne do roku 2014 a mortality do roku 2015. Na výpočet absolútnej prevalencie sa vytvoril matematický model založený na absolútnych hodnotách incidencie a mortality a na všeobecnej úmrtnosti. Celková prevalencia je súčtom prevalencií v jednotlivých vekových kategóriách. Model ďalej predpokladá, že prevalencia na začiatku sledovaného obdobia, v ktorom sa začína modelovanie, je ná-



Graf 1. Časové trendy štandardizovanej incidencie a mortality na karcinóm prostaty u mužov v SR, roky 1978–2009 (predikcia incidencie do roku 2014).

sobkom incidencie v danom prvom roku modelovania. Koeficient, ktorý zodpovedá uvedenému násobku, sa pre model dopočítal individuálne, interakčne, ako konzistentný odhad podielu prevalencie a incidencie.

Výsledky

Incidencia

V SR sa v poslednom štatisticky publikovanom roku 2009 [12] registrovalo 1 801 prípadov karcinómu prostaty u mužov, čo predstavovalo hrubú incidenciu (crude rates – CR) 68,4/100 000 a štandardizovanú (priamou metódou na svetovú štandardnú populáciu; age standardized rates –world – ASR-W) 49,0/100 000 (graf 1). V danom roku tak karcinóm prostaty v SR predstavoval 11,5 % zo všetkých zhubných nádorov u mužov a vyskytoval sa na 3. mieste (s výnimkou ne-melanómových nádorov kože). Podľa výsledkov joinpoint regresie pre roky 1978–2008 [5–11] mala ASR-W incidencia v SR narastajúci trend za celé sledované obdobie, pričom sa registrovali tri body zlomu, v rokoch 1979, 1982 a 2000 a z toho vyplývali nasledovné časové trendy. V rokoch 1979–1982 mala ASR-W incidencia karcinómu prostaty u mužov v SR nesignifikantne narastajúci trend o priemernú medziročnú hodnotu (APC) 10,3 % (p = NS; 95% CI 4,2–27,1 %). V rokoch 1982–2000 rástla ASR-W incidencia signifikantne o APC 2,3 % (p < 0,001; 95% CI 1,8–2,8 %), od roku 2000 až do roku 2008 sa nárast zrýchlil na APC 6,7 % (p < 0,001; 95% CI 5,0–8,3 %) (graf 1). Pri zachovaní tohto trendu sa predpokladá počet novodiagnostikovaných prípadov ochorenia v roku 2014 na 3 204, ASR-W 75,5/100 000 (95% CI ± 3,60).

Vekovo-špecifická incidencia karcinómu prostaty v SR mala v priebehu obdobia rokov 1978–2008 prudko vzostupný trend od vekovej skupiny 50–54 rokov, pričom až do priemeru rokov 1993–1997 kulminovala u 80–84-ročných mužov s následným veľmi miernym poklesom výskytu ochorenia v najvyššej vekovej skupine (85+). V posledných obdobiach má vekovo-špecifická incidencia stúpajúci trend až do najvyšších vekových skupín (85+). Priemerný odhadovaný vek pacientov v čase diagnostikovania karcinómu prostaty predstavuje v SR pre rok 2008 70,4 rokov [17,18].

Mortalita

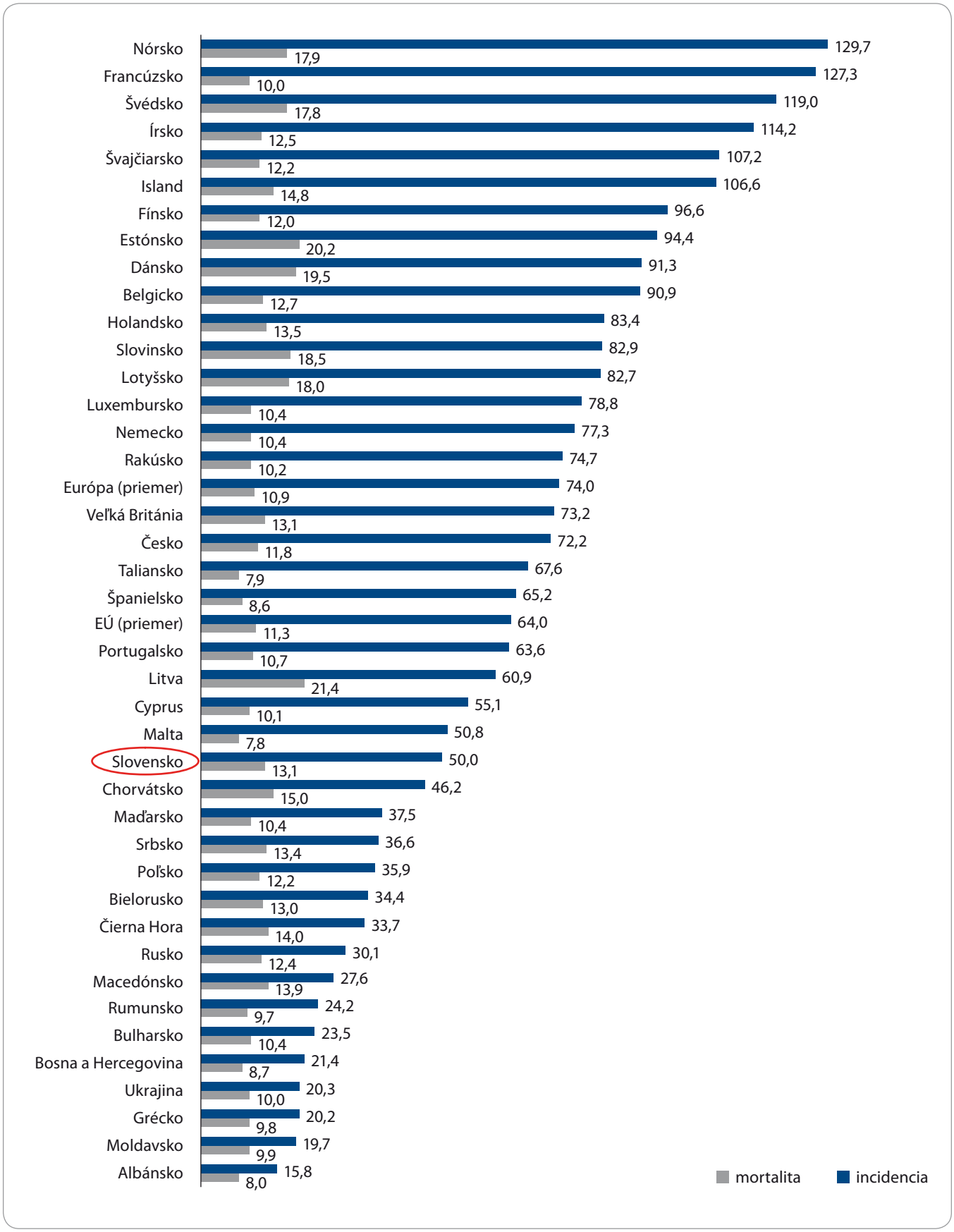
V roku 2009 zomrelo v SR 506 mužov s karcinómom prostaty, čo predstavuje hrubú mortalitu 19,2/100 000 a ASR-W 13,3/100 000 [12]. V roku 2015 zomrelo podľa Štatistického úradu SR [13] v SR 696 mužov s karcinómom prostaty, čo predstavuje hrubú mortalitu 26,2/100 000 a ASR-W mortalitu 15,2/100 000. Celkovo sa karcinóm prostaty v danom roku podieľal až 9,7 % na všetkým úmrtiach na zhubné nádory u mužov. Podľa výsledkov joinpoint regresie analyzovanej v rokoch 1978–2008 vykazovala ASR-W mortalita u mužov dva body zlomu, a to v rokoch 1993 a 1998, s následnými časovými trendmi – do roku 1993 rástla ASR-W mortalita o APC 1,1 % (p = 0,002; 95% CI 0,4–1,8 %) a v rokoch 1993–1998 sa jej nárast zrýchlil na APC 5,9 % (p = 0,03; 95% CI 0,5–11,5 %). Po roku 1998 sa až do roku 2013 zaznamenáva signifikantný trend poklesu ASR-W mortality o APC –0,8 % (p = 0,01; 95% CI –1,5–0,2 %) (graf 1) [17,18].

Prevalencia

Posledné publikované údaje o bodovej prevalencii karcinómu prostaty pre rok 2008 predstavujú v SR 7 167 ochorení, odhad pre rok 2013 až 10 369 prípadov [18].

Klinické štádiá

V roku 2009 sa 3,2 % chorých (n = 57) diagnostikovalo v I. klinickom štá-



Graf 2. Zastúpenie SR v odhadoch incidencie a mortality na karcinóm prostaty v Európe pre rok 2012.

diu, 51,1 % (n = 921) v II. klinickom štádiu, 15,8 % (n = 285) v III. klinickom štádiu a 18,8 % (n = 338) pacientov vo IV. klinickom štádiu. Podiel nezatriedených klinických štádií predstavoval až 11,1 % (n = 200) [12].

Diskusia

V jednotlivých oblastiach a krajinách sveta sa zisťujú značné rozdiely vo výskyte karcinómu prostaty. Najvyšší odhad incidencie tejto malignity sa pre rok 2012 [3] uvádza na ostrove Martinik v Karibiku (227,2/100 000). V rámci Európy sa najvyššia incidencia karcinómu prostaty pre rok 2012 odhaduje v škandinávskych krajinách (Nórsko 129,7/100 000, Švédsko 119,0/100 000, Fínsko 96,6/100 000, Dánsko 91,3/100 000) a v niektorých západných krajinách (Írsko 106,6/100 000, Island 106,6/100 000) (graf 2), pričom v týchto krajinách prevyšujú hodnoty incidencie karcinómu prostaty aj zhubné nádory pľúc, čo je ovplyvnené aj typickou špecifickou distribúciou karcinómu prostaty vo vyšších vekových skupinách a prestarnutím obyvateľstva v Škandinávii [17,18]. Najnižšie hodnoty karcinómu prostaty sa celosvetovo uvádzajú v niektorých krajinách Ázie (Bhután 1,2/100 000, Nepál 1,5/100 000, Bangladéš 1,7/100 000). Nízke hodnoty v rozvojových krajinách sveta možno vysvetliť vyššou morbiditou na infekčné choroby a sociálne katastrofy, ktoré významne skracujú život obyvateľstva, a tým aj vek dožitia sa manifestácie karcinómu prostaty [17,18]. Druhý faktor, ktorý ovplyvňuje geografickú distribúciu karcinómu prostaty, je rozdielna intenzita vyšetrení PSA a schopnosť odhaliť latentné nádory [19].

V odhadoch IARC WHO na rok 2012 sa SR zaraďuje spolu s ČR medzi krajiny so strednými hodnotami incidencie karcinómu prostaty (50,0/100 000, resp. 72,2/100 000) [3], aj keď v regióne strednej a východnej Európy ide skôr o vyšší výskyt (Maďarsko 37,5/100 000, Poľsko 35,9/100 000).

V ČR sa v roku 2009 [20] registrovalo 6 280 novozistených prípadov karcinómu prostaty u mužov, čo predstavovalo ASR-W incidenciu ochorenia 70,6/100 000, ktorá v roku 2012 reálne stúpla na 73,7/100 000, čo je vyššia hodnota v porovnaní s odhadmi IARC WHO pre rok 2012 (72,2/100 000) [3]. V roku 2009 zomrelo v ČR 1 666 mužov s karcinómom prostaty, čo predstavovalo ASR-W mortalitu 17,0/100 000 [20], pričom v roku 2012 reálne klesla na 16,2/100 000, čo je však výrazne vyššia hodnota v porovnaní s odhadmi IARC WHO pre rok 2012 (12,7/100 000) [3].

V SR sa testovanie PSA zaviedlo v druhej polovici 80. rokov 20. storočia [21]. Napriek tomu sa nárast incidencie karcinómu prostaty významne zrýchlil až po roku 1999 a pokračuje do posledných štatisticky spracovaných rokov. Dočasný pokles hodnôt incidencie spôsobený vychytaním asymptomatických prípadov ochorenia, ktorý je možné pozorovať v krajinách so zavedeným populačným screeningom, sa zatiaľ v SR nezaznamenal. Tento jav je možné vysvetliť neskorším a v úvode len na centrá obmedzeným vyšetrovaním PSA, pričom kulminácia hodnôt incidencie ani nemusí nastať, nakoľko v SR nie je zavedený organizovaný screening na toto ochorenie [17,18].

Epidemiologické analýzy z posledných 10 rokov ukazujú, že vo väčšine krajín sveta dochádza k vzostupu incidencie karcinómu prostaty (najmä v Ázii a v severnej a západnej Európe) [22,23]. Na vzostup incidencie môže vplývať westernizácia, spojená so zvýšenou konzumáciou živočíšneho tuku, obezita a fyzická inaktivita [24].

Rozdiely v hodnotách mortality medzi jednotlivými krajinami sveta sú menej výrazné, ako je to pri incidencii [19] a môžu byť ovplyvnené aj spôsobom určovania príčiny smrti z Listov o prehliadke mŕtveho, najmä u starších mužov [17]. Vo väčšine rozvinutých krajín (s vysokým HDP) dochádza k postupnému poklesu mortality na karcinóm prostaty (najmä v severských krajinách, Francúzsku a v USA). Príčiny tohto poklesu nie sú jasné, ale môžu reflektovať zlepšenie liečebných postupov a včasnú diagnostiku vďaka rutinnému používaniu PSA testu [24]. Naproti tomu sa v niektorých krajinách strednej a východnej Európy (napr. Bielorusko, Bulharsko a Rusko) stále zaznamenáva mierny až výrazný vzostup mortality. V SR aj v ČR zostáva mortalita na karcinóm prostaty v posledných 10 rokoch stabilizovaná, resp. s naznačenou tendenciou k poklesu [22,23].

V SR sa v priebehu posledných 4 rokov (2006–2009) zaznamenáva pokles počtov ochorení diagnostikovaných v I. klinickom štádiu, do ktorého patria aj karcinómy diagnostikované iba na základe zvýšenej hodnoty PSA pri negatívnom digitálnom rektálnom vyšetrení. Na druhej strane je veľa karcinómov diagnostikovaných vo IV. klinickom štádiu [9,12]. Tieto údaje sú v rozpore so skúsenosťami z klinickej praxe a nie je možné určiť, či ide o ich skutočný vývoj na národnej úrovni alebo vplyv nepoznanej chyby, keďže nie je k dispozícii podrobná metodická pomôcka ani výsledky validácie kódovacích systémov z národných registračných systémov [18].

Záver

Súčasné trendy vývoja incidencie (prudký nárast) a mortality (pomalý pokles) v SR majú vplyv na prevalenciu, a tým aj na celkové náklady v manažmente tohto ochorenia.

Literatúra

1. Signorello LB, Adami HO. Prostate cancer, chapter 18. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (eds). Textbook of cancer epidemiology. New York: Oxford University Press Inc 2002: 400–428.
2. Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. Urol Clin North Am 2003; 30(2): 209–217.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, IARC, 2013; [cited 2016 Oct 10]. Available from: http://globocan.iarc.fr.
4. Gatta G, Zigon G, Buemi A et al. Prostate cancer treatment in Europe at the end of 1990s. Acta Oncol 2009; 48(6): 867–873. doi: 10.1080/02841860902719174.
5. Ondrušová M, Pleško I, Safaei-Diba CH et al. Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhubné nádory v Slovenskej republike (online). Bratislava: NOR SR, NCZI 2007. Dostupné z: www.nor-sk.org.
6. Ondrušová M, Pleško I, Safaei-Diba CH et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2003. 2. vyd. Bratislava: NOR SR, NCZI 2007: 229.
7. Safaei-Diba CH, Pleško I, Frindtová V et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2004. Bratislava: NOR SR, NCZI 2008: 168.
8. Safaei-Diba CH, Pleško I, Obšitníková A et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2005. Bratislava: NCZI 2009: 173.
9. Safaei-Diba CH, Pleško I, Hlava P (eds). Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2006. Bratislava: NCZI 2010: 177.
10. Safaei-Diba CH, Pleško I, Hlava P (eds). Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2007. Bratislava: NCZI 2012: 135.

11. Safaei-Diba CH, Pleško I (eds). Incidencia zhubných nádorov v SR 2008. Bratislava: NCZI 2014: 175.
12. Safaei-Diba CH (ed.). Incidencia zhubných nádorov v SR 2009. Bratislava: NOR SR, NCZI 2015: 191.
13. Kolektiv autorov. Úmrtnostné tabuľky SR. Štatistický úrad SR (online). Dostupné na: http://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators/:Obyvateľstvo a migrácia, príčiny smrti:nádory 2015.
14. Join point regression program, Version 4.2.0.1. May 2015; Statistical Research and Application Branch, National Cancer Institute, Bethesda.
15. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. Stat Med 2000; 19(3): 335–351.
16. Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R et al. Estimating average annual percent change in trend analysis. Stat Med 2009; 28(29): 3670–3682.
17. Ondrušová M, Ondruš D. Karcinóm prostaty – vývoj incidencie a mortality na Slovensku v porovnaní so zahraničím. Onkológia (Bratisl.) 2013; 8(1): 29–31.
18. Ondrušová M, Kliment J, Pšenková M. Vybrané ukazovatele epidemiológie karcinómu prostaty na Slovensku. Onkológia (Bratisl.) 2015; 10(4): 226–229.
19. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009; 360(13): 1310–1319. doi: 10.1056/NEJMoa0810696.
20. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Verze 7.0 [2007]. Masarykova univerzita 2005, [citováno 13. prosince 2016]. Dostupný z: http://www.svod.cz.
21. Kaušitz J. Možnosti využitia rádioimunoanalýzy nádorových markerov pri diagnostike karcinómov testes a prostaty. Bratisl Lek Listy 1988; 89(10): 715–724.
22. Wong MC, Goggins WB, Wang HH et al. Global incidence and mortality for prostate cancer: analysis of temporal patterns and trends in 36 countries. Eur Urol 2016; 70(5): 862–874. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.043.
23. Levi F, Lucchini F, Negri E et al. Leveling on prostate cancer mortality in Western Europe. Prostate 2004; 60(1): 46–52.
24. Jemal A, Center MM, DeSantis C et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19(8): 1893–1907. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437.

Stereotaktická radioterapie karcinomu prostaty – efektivita a toxicita

Stereotactic Body Radiotherapy of Prostate Cancer – Effectiveness and Toxicity

Skácelíková E.[1], Feltl D. [1], Cvek J. [1], Jelenová T.[2], Knybel L.[1], Tomášková H.[3]

[1] Onkologická klinika LF OU a FN Ostrava
[2] Úsek hygienika, Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, LF OU a FN Ostrava
[3] Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, LF OU v Ostravě

Souhrn

Východiska: Karcinom prostaty je nejčastějším nádorovým onemocněním mužské populace, jehož incidence nadále stoupá. Velká část onemocnění je diagnostikována v časném bezpříznakovém období, kdy má velice dobrou prognózu. Při rozhodnutí o léčbě pro konkrétního pacienta hraje roli účinnost jednotlivých terapeutických modalit a jejich toxicita. Jednou z metod léčby časných stadií karcinomu prostaty je stereotaktická radioterapie, jejíž první výsledky z našeho pracoviště článek prezentuje. ***Soubor pacientů a metody:*** Soubor zahrnuje 261 pacientů s diagnózou nízce nebo středně rizikového karcinomu prostaty léčených na našem pracovišti stereotaktickou radioterapií v období od srpna 2010 do července 2012. Pacienti absolvovali SBRT (stereotactic body radiotherapy) v dávce 36,25 Gy v pěti frakcích po 7,25 Gy obden. Toxicita léčby byla hodnocena dle škály RTOG. Pro hodnocení kvality života pacienti vyplňovali modifikovaný dotazník EPIC (Expanded Prostate Index Composite). ***Výsledky:*** Celkové přežití pacientů po léčbě dosahuje 93,1 %. Vysoká je i hodnota bRFS (biochemical relapse free survival) – 97,7 % pro celý soubor našich pacientů, očekávaně horší výsledky jsou ve skupině pacientů se středním rizikem rekurence. Akutní i chronická urologická a gastrointestinální toxicita léčby dle RTOG je nízká. Kvalita života pacientů po léčbě dle dotazníku EPIC byla bezprostředně po léčbě mírně snížena, s delším časovým odstupem se vrátila minimálně ke vstupním hodnotám. ***Závěr:*** Stereotaktická radioterapie je účinnou léčebnou modalitou časného karcinomu prostaty s akceptovatelnou časnou a minimální pozdní toxicitou.

Klíčová slova

karcinom prostaty – stereotaktická radioterapie – kvalita života

Summary

Background: Prostate cancer is the most prevalent cancer in males and its incidence is steadily increasing. Most cases of prostate cancer are diagnosed during the early asymptomatic period, in which case the prognosis is very good. Therapies differ widely in their efficacies and toxicities, and this is an important consideration when it comes to deciding which treatment is optimal for a particular patient. One treatment method for early stage prostate cancer is stereotactic body radiotherapy (SBRT). We present the first results obtained using this modality at our institution. ***Patients and Methods:*** A total of 261 patients with low or intermediate risk prostate cancer were treated with SBRT between August 2010 and July 2012. Patients received a total dose of 36.25 Gy in five fractions of 7.25 Gy every other day. The toxicity of the treatment was evaluated according to RTOG criteria. For assessment of quality of life, patients filled out a modified EPIC questionnaire (Expanded Prostate Composite index). ***Results:*** Overall survival (OS) in this study was 93.1%. Biochemical relapse free survival (bRFS) was 97.7%. As expected, OS and bRFS were worse in the group of patients with an intermediate risk of recurrence. Acute and chronic urinary and gastrointestinal RTOG toxicity was very low. Quality of life after treatment, as determined using the EPIC questionnaire, was slightly reduced immediately after treatment but returned to baseline or even improved during long term follow-up. ***Conclusion:*** SBRT is an effective therapeutic modality for early prostate cancer and has acceptable rates of acute and low late toxicity.

Key words

prostate cancer – stereotactic body radiotherapy – quality of life

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

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

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

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

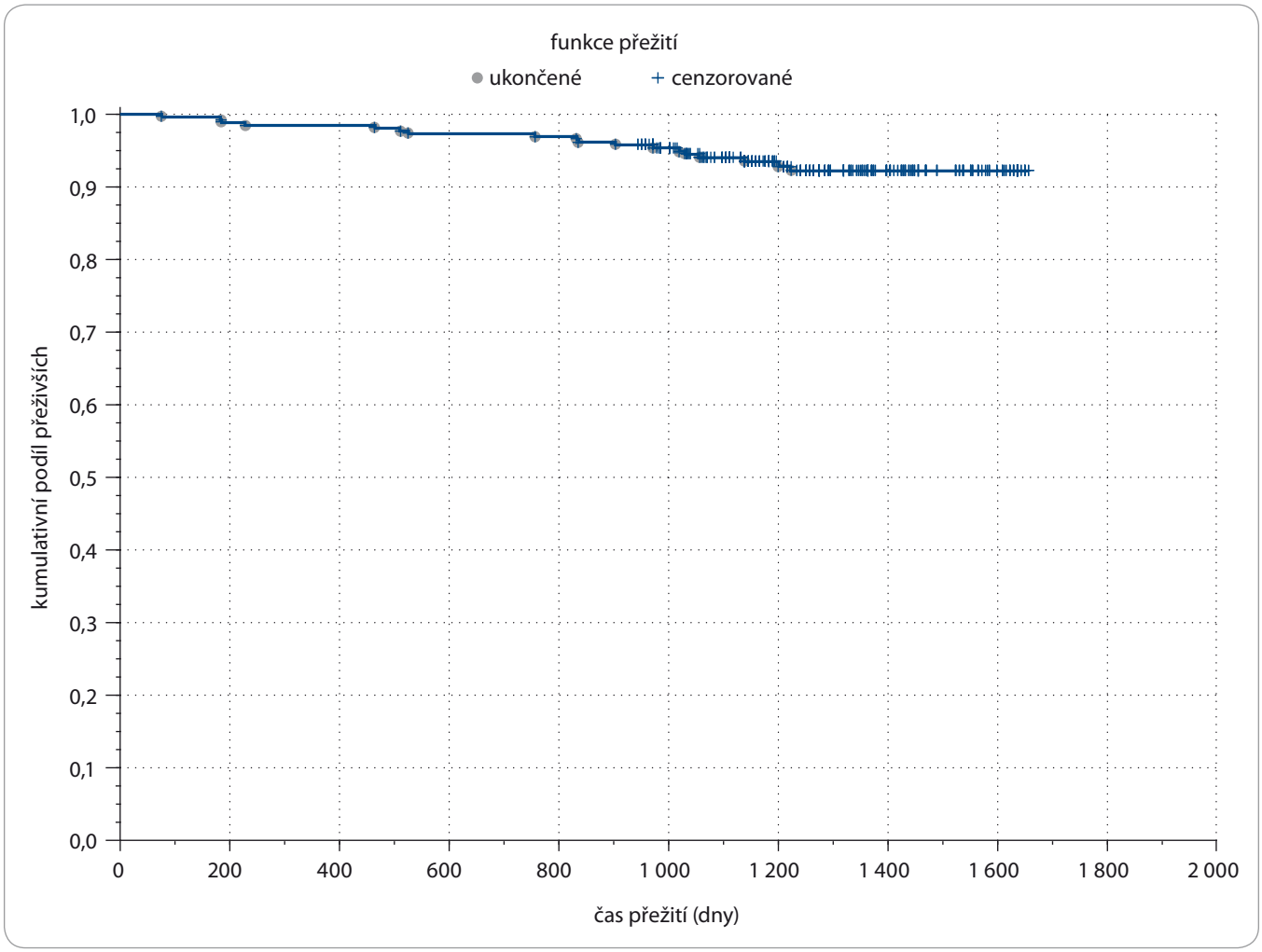
MUDr. Eva Skácelíková
Onkologická klinika
LF OU a FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava
e-mail: eva.skacelikova@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 1. 2017
Přijato/Accepted: 1. 2. 2017

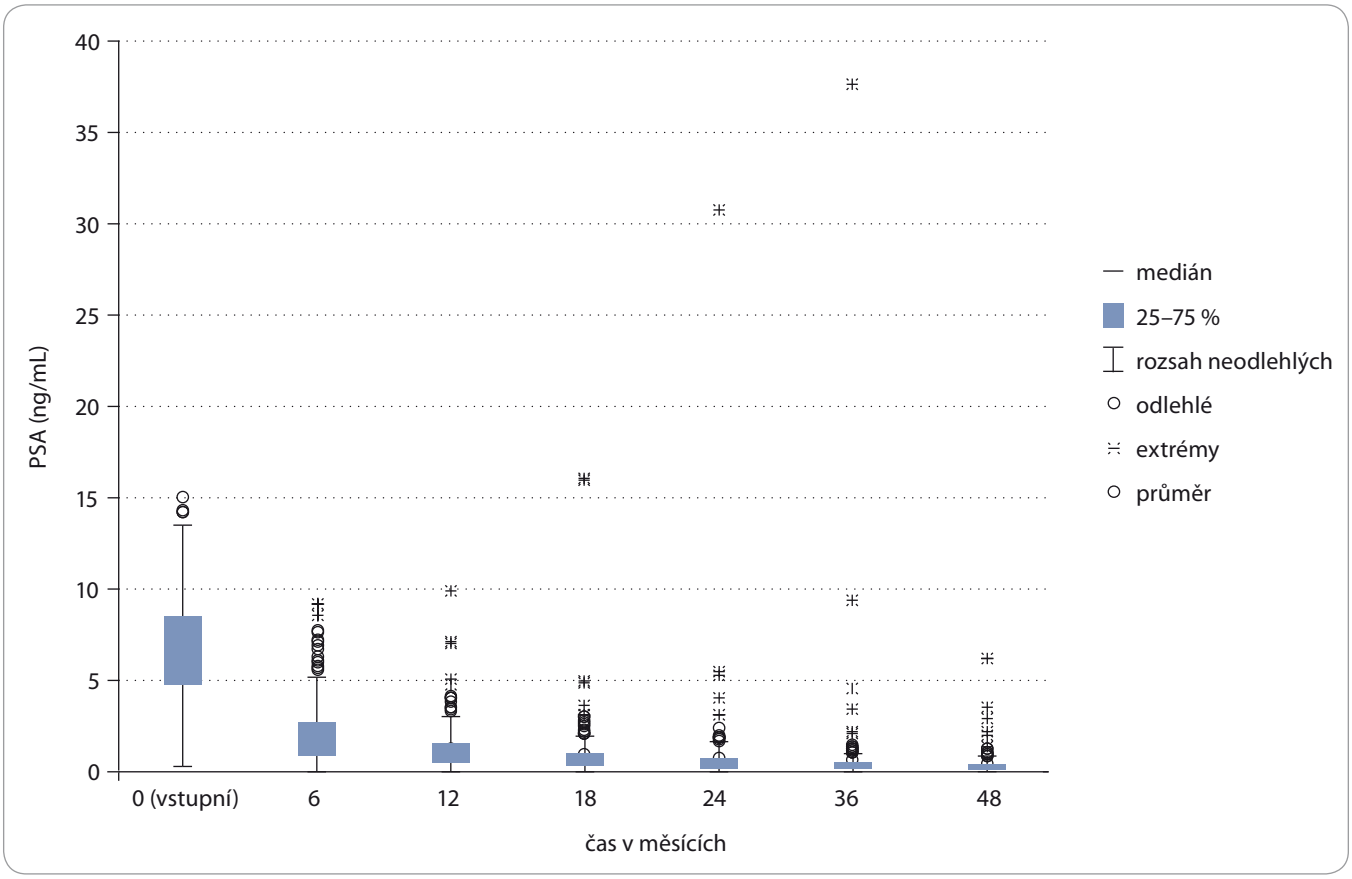
doi: 10.14735/amko2017121

Úvod

Karcinom prostaty je nejčastějším onkologickým onemocněním mužské populace, v ČR byla v roce 2014 tato diagnóza nově stanovena u 6 584 pacientů, zemřelo na ni 1 509 mužů. Zvyšující se incidence tohoto onemocnění spolu s velice dobrou prognózou pacientů, kterou dokládá i setrvalý nestoupající stav mortality, vede k nárůstu prevalence tohoto onemocnění, která koncem roku 2014 dosáhla počtu 49 941 pacientů [1,2]. Jedná se zde tedy o významnou a neustále narůstající skupinu pacientů, kteří po léčbě karcinomu prostaty přežívají řadu let a je pro ně důležitá nejen otázka účinnosti onkologické léčby, ale stále více také kvalita dalšího života, a to v dlouhodobém časovém horizontu. O druhu lokální léčby rozhodujeme na základě rozsahu onemocnění, míře rizikovosti nemoci, předpokládané délce života, která souvisí s věkem pacienta, přidruženými nemocemi a jeho celkovým biologickým stavem. Významnou roli v rozhodování o dalším postupu hraje také toxicita jednotlivých modalit léčby, jako jsou obtíže s močením, inkontinence, erektilní dysfunkce a potíže s vyprazdňováním [3,4]. Na výběr máme chirurgické řešení, tj. radikální prostatektomii, kurativní radioterapii (konvenční radioterapii, stereotaktickou radioterapii, event. brachyterapii), nebo lze v určitých případech léčbu odložit a zvolit taktiku watchfull waiting nebo active survaillance [5–7]. Podle dostupných údajů, např. v roce 2016 publikovaných výsledků studie ProtecT, kde byly srovnávány výsledky aktivního sledování, operačního řešení a kurativní radioterapie s 10letou dobou sledování, jsou jednotlivé léčebné modality srovnatelné v celkovém přežití (overall survival – OS) pacientů, rozdíly jsou zejména v toxicitě léčby – radioterapie bývá více spojena s gastrointestinální toxicitou, zatímco v operované skupině je vyšší výskyt inkontinence a sexuálních poruch [8]. V radiační onkologii dochází na základě radiobiologických prací publikovaných v posledních letech ke změně frakcionačních režimů směrem k hypofrakcionaci [9–11]. Tyto práce udávají nejčastěji hodnotu α/β pro karcinom prostaty 1,5 Gy, což je hodnota nižší než hodnota udávaná pro většinu zhoubných nádorů – cca 10 Gy – a je i nižší než hodnota 3 Gy, která je používána pro výpočet pozdní rektální toxicity. Tento rozdíl v poměru α/β tumorózní prostatické a rektální tkáně otevřel cestu hypofrakcionovaným režimům, díky kterým jsme



Graf 1. Celkové přežití pacientů po léčbě.



Graf 2. Vývoj PSA po léčbě (PSA v jednotkách ng/mL).

schopni dosáhnout vyšší lokální kontroly onemocnění bez navýšení toxicity léčby. Vyšší klinické rozšíření ultrahypofrakcionovaných režimů zajistila dostupnost stereotaktické radioterapie (stereotactic body radiotherapy – SBRT, event. SABR – stereotactic ablative radiotherapy), která umožňuje aplikaci vysokých dávek v jednotlivých frakcích do limitovaného objemu, s tím souvisí také šetření přiléhajících rizikových orgánů [12–14].

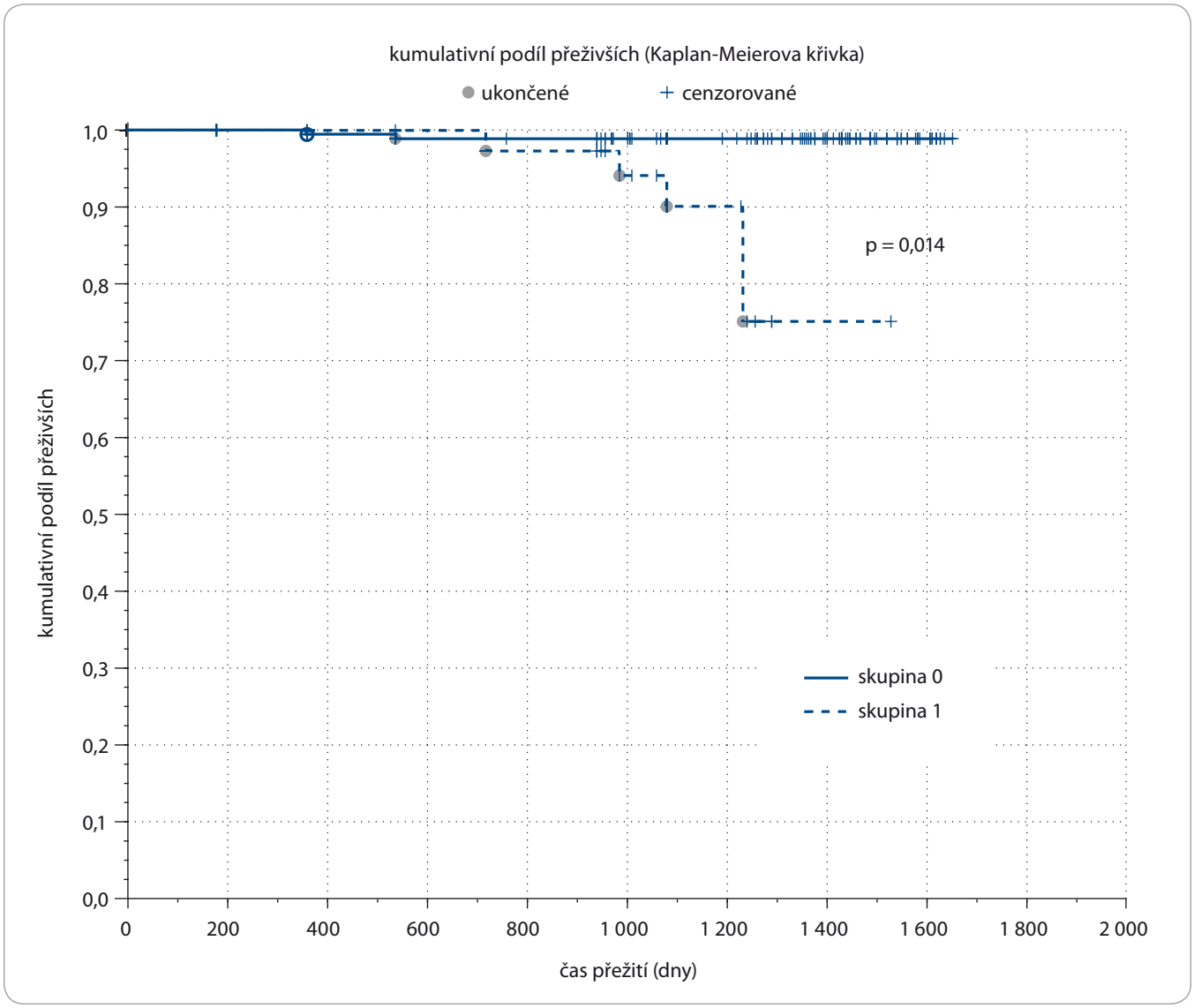
Soubor pacientů a metody

V období od srpna 2010 do července 2012 jsme na našem pracovišti léčili hypofrakcionovanou stereotaktickou radioterapií 261 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty, z tohoto počtu bylo 175 (64 %) pacientů s onemocněním nízkého rizika a 86 (33 %) pacientů s onemocněním středního rizika. Vstupními kritérii pro léčbu SBRT bylo onemocnění lokalizovaným karcinomem prostaty s nízkým rizikem, event. prognosticky příznivější skupina pacientů se středním rizikem, kdy za horní hranici pro indikaci léčby SBRT byl považován prostatický specifický antigen (PSA) max. 15,0 ng/mL, GS 3 + 4. Náš soubor zahrnuje muže ve věku 46–83 let, medián věku byl 67 let, vstupní hodnoty PSA se pohybovaly v rozmezí 1,5–15,0 ng/mL (medián 6,7 ng/mL), velikost CTV (clinical target volume), který určuje velikost prostaty při zahájení terapie, byl v rozmezí 18–67 ml (medián 49 ml). Před samotnou radioterapií byly do prostaty pod sonografickou kontrolou transrektálně zavedeny čtyři RTG kontrastní markery, tzv. fiducials. Předepsaná cílová dávka byla ve všech případech 36,25 Gy v pěti frakcích po 7,25 Gy aplikovaná obden ke snížení rektální toxicity. SBRT byla aplikovaná přístrojem CyberKnife firmy Accuray.

Akutní a chronická urologická, gastrointestinální toxicita byla hodnocena podle škály RTOG lékařem při pravidelných dispenzárních kontrolách, akutní toxicita při kontrole za 3 měsíce po ukončení léčby, chronická kontrola s minimálním odstupem 2 roky po léčbě.

Při hodnocení kvality života a nežádoucích vedlejších účinků po léčbě karcinomu prostaty radioterapií se postupně stále více klade důraz na kvalitu života tak, jak ji vnímá samotný pacient [15]. Pro hodnocení kvality života u pacientů s rakovinou prostaty po léčbě byl sestaven standardizovaný dotazník EPIC (Expanded Prostate Index Composite). EPIC slouží jako nástroj usnadňující obsáhlejší zhodnocení kvality života po léčbě rakoviny prostaty, pomocí něhož lze kvantifikovat subjektivně vnímané akutní i pozdní účinky léčby [16–18].

Pacienti v našem souboru opakovaně vyplňovali modifikovaný EPIC dotazník, a to nejprve před léčbou, následně po 3 měsících a 3–5 let po ukončení léčby. Otázky v rámci dotazníku jsou rozděleny do pěti domén, kdy pacienti hodnotí své močové obtíže (udržení moči, krev v moči, bolesti a pálení při močení, kontrola nad močením, počet plen na den, slabý proud moči, vnímání problému nočního močení, vnímání problému častého močení, celková spoko-



Graf 3. Kumulativní přežití pro pacienty s nízkým rizikem (skupina 0) a pro pacienty se středním rizikem onemocnění (skupina 1).

jenost s močením), problémy se stolicí a střevy (nucení na stolici, nekontrolovaný únik stolice, vodnatá a kašovitá stolice, krev ve stolici, bolesti při stolici, množství stolic za den, křečovité bolesti břicha), sexuální život (chuť na sex, schopnost erekce, schopnost dosáhnout vyvrcholení, kvalita erekce, frekvence erekcí, četnost probuzení se s erekcí, četnost sexuální aktivity, četnost sexuálního styku), hormonální funkce (návaly horka, pocit napětí v prsou, přítomnost deprese, ztráta energie, změna váhy), závěrečná otázka pak shrnuje celkový stav pacienta. Jednotlivé odpovědi byly dle metodiky převedeny na škálu od 0–100, kdy hodnota 100 odpovídá maximální kvalitě života.

Pro grafické zobrazení OS byla použita Kaplan-Meierova metoda, pro statistické zhodnocení jednotlivých parametrů kvality životy je využita analýza rozptylu ANOVA (Analysis of variance).

Výsledky

Všech 261 pacientů absolvovalo celou plánovanou léčbu – tj. pět frakcí. Celková doba léčby byla v průměru 11 dnů (v rozmezí 9–20 dnů). OS pacientů po léčbě je očekávaně vysoké, během sledovaného období zemřelo po léčbě 18 pacientů (tj. 6,9 %), ani v jednom případě nebylo úmrtí v souvislosti s onemocněním karcinomem prostaty (graf 1).

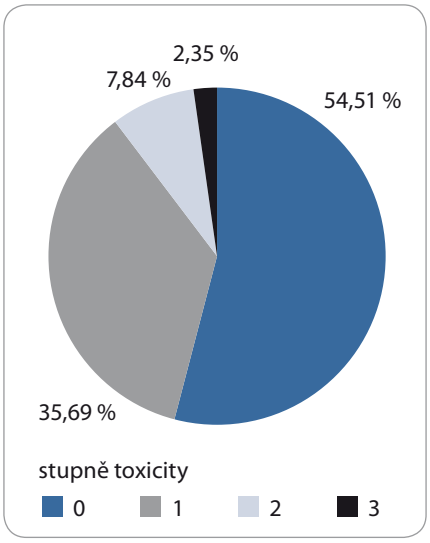
V rámci hodnocení účinnosti léčby jsme sledovali vývoj PSA po léčbě. Z následujícího grafu vyplývá, že nejvýraznější pokles PSA byl zaznamenán v prvních 6 měsících po léčbě, dále byl pokles pozvolnější, nicméně je trend k dalšímu snižování PSA po celé sledované období. Medián PSA 36 měsíců po léčbě je 0,29 ng/mL (v rozmezí 0–37,6 ng/mL) (graf 2).

Dále jsme sledovali, zda se liší četnost výskytu biochemického relapsu u pacientů s nízkým rizikem onemocnění (tj. T1–T2a, GS max. 6, PSA max. 10 ng/mL) a středním rizikem onemocnění (tj. T2b + c, GS 3 + 4 nebo PSA 10,1–15,0 ng/mL). Pro hodnocení biochemického relapsu jsme používali Phoenix kritéria, tj. vzestup PSA na hodnotu nadiru PSA + 2 ng/mL [19]. Během

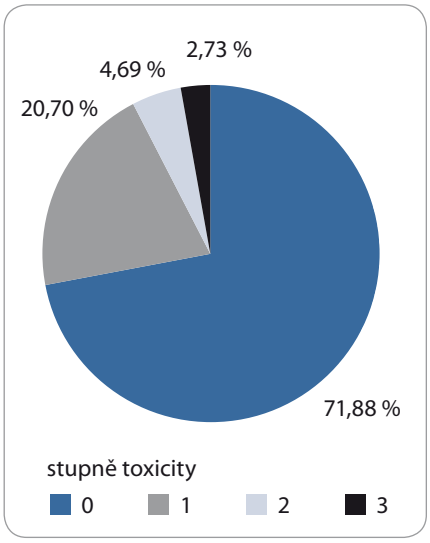
sledovaného období se u skupiny pacientů s onemocněním ve středním riziku vyskytly čtyři (4,65 %) případy biochemického relapsu, ve skupině s nízkým rizikem dva (1,14 %) případy. Výsledná p hodnota Gehan-Wilcoxonova testu p = 0,173 neprokazuje statisticky významné zhoršení prognózy pacientů se středním rizikem. Pokud jsme pro klasifikaci středního rizika zadali pouze hodnotu PSA a GS, bylo pacientů ve skupině nízkého rizika 210 a středního rizika 51, biochemický relaps byl potvrzen u dvou pacientů nízkého rizika (0,95%) a čtyřech pacientů středního rizika (7,48 %). Výsledná hodnota Gehan-Wilcoxonova testu p = 0,014 ukazuje na horší výsledky pacientů se středně rizikovým karcinomem dle PSA a GS (graf 3).

Akutní toxicita byla hodnocena u 256 pacientů při kontrole za 3 měsíce po ukončení léčby podle RTOG škály. Nejvyšší zaznamenaná urologická toxicita byla stupně 3 dle RTOG u šesti pacientů (2,35 %), gastrointestinální toxicita stupně 3 dle RTOG byla zjištěna u sedmi pacientů (2,73 %). U žádného pacienta nebyla urologická ani gastrointestinální toxicita 4. stupně dle RTOG (graf 4, 5).

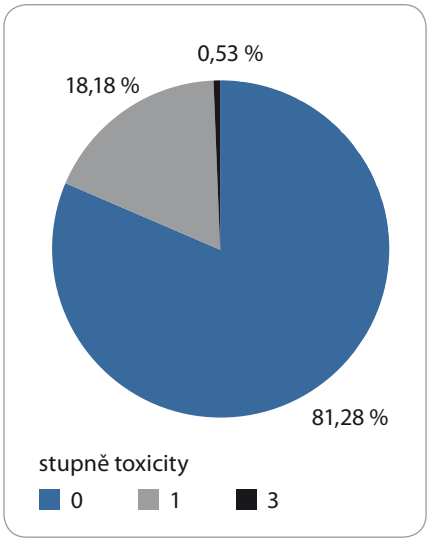
Chronická toxicita byla hodnocena lékařem během dispenzárních kontrol s minimálním odstupem 2 roky po radioterapii – u 187 pacientů urologická toxicita, resp. u 189 pacientů gastrointestinální toxicita. Chronická urologická toxicita stupně 3 byla popsána u jednoho pacienta (0,53 %), nejvyšší chronická gastrointestinální toxicita byla pouze stupně 2 u dvou pacientů (1,06 %) (graf 6, 7).



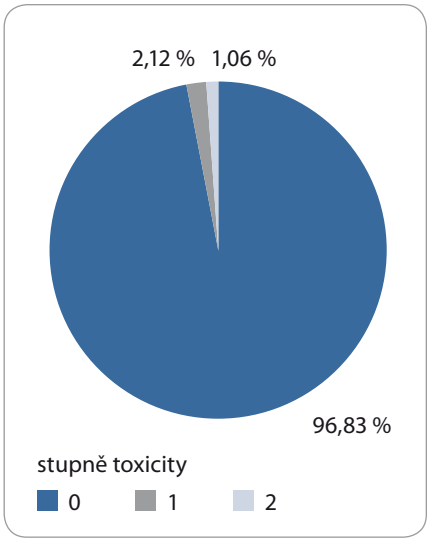
Graf 4. Akutní urologická toxicita dle RTOG.



Graf 5. Akutní gastrointestinální toxicita dle RTOG.



Graf 6. Chronická urologická toxicita dle RTOG.



Graf 7. Chronická gastrointestinální toxicita dle RTOG.

Další část naší práce byla zaměřena na subjektivní hodnocení kvality života samotnými pacienty. Námi použitý dotazník byl tematicky rozdělen do několika částí, tzv. domén – otázky 1–7 se zaměřením na potíže s močením, otázky 8–15 se týkaly potíží se stolicí a střevy, otázky 16–23 zkoumaly sexuální život, otázky 24–29 byly zaměřeny na hormonální změny a závěrečná otázka číslo 30 vyjadřovala celkové pacientovo hodnocení aktuálního stavu po léčbě. Při vyhodnocení jednotlivých domén dotazníku pacienti před zahájením léčby nejlépe hodnotili doménu 2, tedy problémy se stolicí a střevy, dále doménu 1 močové obtíže, nejhůře hodnotili doménu 3 sexuální život. U všech domén je bezprostředně po ukončení léčby zřetelné snížení hodnocení kvality života. Naopak při hodnocení provedeném 3–5 let po léčbě hodnocení kvality života ve všech doménách vzrostlo. Celkové srovnání jednotlivých domén je uvedeno v tab. 1.

Diskuze

Námi získané výsledky jsme srovnávali s dosud nejrozsáhlejší publikovanou metaanalýzou studií fáze II celkem 1 100 pacientů léčených v období 2003–2011 na celkem osmi pracovištích, publikovanou Kingem et al v roce 2013, která prokázala srovnatelné výsledky 5letého OS bez biochemického relapsu onemocnění, které dosahovaly 93 % pro všechny pacienty, 95 % pro nízce rizikové pacienty, 84 % pro pacienty se středním rizikem a 81 % pro vysoce rizikové pacienty [13]. Při hodnocení odpovědi na léčbu dochází k poklesu PSA, který je nejvýraznější prvních 6 měsíců po léčbě, celkově pokračuje dále po dobu až 3 let, nadir PSA dosahuje k 0,4 ng/mL. U části pacientů dochází k tzv. bounce feno-

Tab. 1. Kvalita života pacientů s diagnostikovaným karcinomem prostaty hodnocena před zahájením léčby, po ukončení léčby a 3–5 let po léčbě.

Doména	Čas	Počet	Medián	Aritmetický průměr	SD	Min.	Max.	p
Doména 1 Močové obtíže	před zákrokem	110	91,7	88,4	11,05	40,3	100	
	po ukončení léčby	110	78	78,2	14,73	43,9	100	< 0,001
	kontrola za 3–5 let	110	93,8	90,4	10,17	47,2	100	0,089
Doména 2 Problémy se stolicí a střevy	před zákrokem	109	94,2	91,8	8,89	61,5	100	
	po ukončení léčby	109	88,5	84,9	12,19	48,1	100	< 0,001
	kontrola za 3–5 let	109	92,3	90,5	10,37	42,3	100	0,152
Doména 3 Sexuální život	před zákrokem	117	51,4	46	25,87	0	95,8	
	po ukončení léčby	117	34	39,1	25,69	0	93,8	< 0,001
	kontrola za 3–5 let	117	36,8	41,2	26,34	0	100	< 0,001
Doména 4 Hormonální funkce	před zákrokem	119	86,4	84,8	6,98	63,9	95,5	
	po ukončení léčby	119	88,6	85	8,13	59,1	95,5	0,526
	kontrola za 3–5 let	119	88,6	86,1	6,8	61,4	95,5	0,025
Doména 5 Celkové hodnocení	před zákrokem	86	75	68,9	25,99	0	100	
	po ukončení léčby	86	62,5	64,8	27,75	0	100	0,217
	kontrola za 3–5 let	86	75	76,5	25,83	0	100	0,026

*neparametrický párový Wilcoxonův test, srovnáváno se stavem před zahájením léčby
SD – směrodatná odchylka

ménu, který je definován jako nárůst PSA o 0,2 ng/mL nad nadir. Tento fenomén bývá popsán u cca 30 % pacientů, častěji mladších, a jeho přítomnost není spojena s horší prognózou onemocnění. Pětileté OS zatím vzhledem k době poléčebného sledování na našem pracovišti nemůžeme srovnat, ale trend zachování vysoké účinnosti léčby se nemění. Vývoj PSA po léčbě je srovnatelný s publikovanými daty, pozorujeme také obdobný trend k rychlému poklesu PSA prvních 6 měsíců po léčbě s dalším postupným snižováním po dobu až 36 měsíců.

Námi získané údaje o kvalitě života pacientů jsme srovnávali s výsledky prospektivní studie publikované Kingem et al v roce 2013. Studie hodnotila 864 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty léčených pomocí stereotaktické radioterapie v období let 2005–2012. Ve zmíněné studii byl použit standardizovaný dotazník EPIC o 26 otázkách. Pacienti zařazení do studie hodnotili kvalitu života každé 3 měsíce po dobu 1 roku, po ukončení léčby a dále 1× za rok až do 6 let po léčbě. U močových a gastrointestinálních obtíží pacienti uváděli nejvyšší snížení kvality života bezprostředně po ukončení léčby (po 3 měsících). Při hodnocení 6 měsíců po ukončení léčby uváděli pacienti vyšší hodnocení kvality života, které bylo trvalé zhruba 3 roky po ukončení léčby. Po 3 letech se hodnocení zvyšovalo na hodnoty vyšší, než uváděli před zahájením léčby [20]. Tyto výsledky korelují s výsledky naší práce, kdy se při hodnocení kvality života bezprostředně po ukončení léčby hodnoty snížily oproti hodnotám před zahájením léčby, naopak při hodnocení 3–5 let po léčbě byly uváděny hodnoty vyšší než před zahájením léčby.

Závěr

Výsledky léčby pacientů v našem souboru prokazují vysokou efektivitu a nízkou toxicitu SBRT nízce nebo středně rizikového karcinomu prostaty. Kvalita života pacientů po léčbě zůstává dlouhodobě na vysoké úrovni. Vzhledem k horším výsledkům pacientů se středním rizikem karcinomu prostaty jsme u těchto pacientů nově standardně zařadili krátkodobou neoadjuvantní androgen deprivační terapii. Vzhledem k prozatím krátké době sledování pokračujeme ve sběru dat a výhledově plánujeme hodnocení OS, bRFS (biochemical relapse free survival) i kvality života podstatně většího souboru pacientů.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, c2005, [citováno 8. prosince 2016]. Dostupný z: http://www.svod.cz.
2. Úzis.cz [online]. Zdravotnictví ČR: Nová data Národního onkologického registru ČR/NOR) za rok 2014, NZIS report č. R/1 (09/2016), 2015, [citováno 16. prosince 2016]. Dostupný z: http://www.uzis.cz.
3. Novotný J, Vítek P et al. Onkologie v klinické praxi. Standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. 1. vyd. Praha: Mladá fronta 2012.
4. Nccn.org [online]. Prostate cancer. version 3.2016, 05/26/16, [cited 2016 Dec 10]. Available from: http://www.nccn.org.
5. Grepl M. Radikální prostatektomie. Onkologie 2010; 4(2): 72–74.

6. Soumarová R, Homola L. Nové indikace a techniky brachyterapie. Postgrad Med 2009; 11(3): 288–294.
7. Soumarová R, Homola L, Perková H et al. Místo permanentní brachyterapie v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty. Klin Onkol 2010; 23(3): 141–145.
8. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med 2016; 375(15): 1415–1424.
9. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43(5): 1095–1101.
10. Fowler J, Chapell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50(4): 1021–1031.
11. Zaorsky N, Palmer J, Hurwitz M et al. What is the ideal radiotherapy dose to treat prostate cancer? A meta-analysis of biologically equivalent dose escalation. Radiother Oncol 2015; 115(3): 295–300. doi: 10.1016/j.radonc.2015.05.011.
12. Katz A, Santoro M, Diblasio F et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. Radiat Oncol 2013; 8: 118. doi: 10.1186/1748-717X-8-118.
13. King C, Freeman D, Kaplan I et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. Radiother Oncol 2013; 109(2): 217–221. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.030.
14. Tan TJ, Siva S, Foroudi F et al. Stereotactic body radiotherapy for primary prostate cancer: a systematic review. Med Imaging Radiat Oncol 2014; 58(5): 601–611. doi: 10.1111/1754-9485.12213.
15. Sonn GA, Sadetsky N, Presti JC et al. Differing perceptions of quality of life in patients with prostate cancer and their doctors. J Urol 2013; 189 (Suppl 1): S59–S65. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.032.
16. Litwin MS, Havs RD, Fink A et al. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. Med Care 1998; 36(7): 1002–1012.
17. Szymanski KM, Wei JT, Dunn RL et al. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors Urology 2010; 76(5): 1245–1250. doi: 10.1016/j.urology.2010.01.027.
18. EPIC Expanded Prostate Cancer Index Composite. Medicine Umich [online]. Michigan: Urology, University od Michigan Health System. Available from: https://medicine.umich.edu/dept/urology/research/epic.
19. Roach M, Hanks G, Thames H Jr et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65(4): 965–974.
20. King C, Collins S, Fuller D et al. Health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: results from a multi-institutional consortium of prospective trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 87(5): 939–945. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.08.019.

An Autoimmune Haemolytic Anaemia Secondary to Ipilimumab Treatment

Autoimunní hemolytická anémie způsobená léčbou ipilimumabem

Ramos B., Gastal G., Rovere R. K.

Department of Internal Medicine and Medical Oncology, Hospital Santo Antonio, Blumenau, Santa Catarina, Brazil

Summary

Background: Melanoma is one of the fastest growing neoplasms worldwide. Treatment of metastatic disease has swiftly shifted in the last decade from generally ineffective chemotherapy regimens to highly effective targeted treatments or immunotherapy, with a range of side effects that differ completely from those of previous treatments for this disease. ***Case:*** We present a case of a 71-year-old man with diagnosis metastatic melanoma. This patient was treated with anti-CTLA-4 antibody ipilimumab. Despite minor skin toxicity, the regimen was well tolerated until he developed hemolytic anemia, an autoimmune side effect of ipilimumab. The treatment was withdrawn and steroids were administered until the issue was resolved. ***Conclusion:*** Immunotherapy has become the standard of care for many tumors, and its side effects are completely different from those of chemotherapy, meaning that oncologists must be aware of this to avoid a potentially life-threatening situation and arrive at an early diagnosis and implement prompt treatment.

Key words

anemia – autoimmune event – anti-CTLA-4

Souhrn

Úvod: Melanom je jedním z nejrychleji rostoucích nádorů po celém světě. V posledních 10 letech se léčba metastatického melanomu rychle přesunula od obecně neúčinné chemoterapie k vysoce účinným cíleným terapiím nebo k imunoterapii, s řadou vedlejších účinků, které jsou zcela jiné, než u dříve používaných postupů. ***Případ:*** Prezentujeme případ 71letého muže s diagnózou metastatického melanomu. Tento pacient byl léčen protilátkou anti-CTLA-4 ipilimumabem. Navzdory menší toxicitě kůže byl tento režim dobře tolerován, dokud se nerozvinula hemolytická anémie, jako autoimunitní vedlejší účinek způsobený ipilimumabem. Léčba byla zastavena a byly nasazeny steroidy do vyřešení problému. ***Závěr:*** Imunoterapie se stala standardem péče pro mnohé nádory, ale vedlejší účinky této léčby jsou zcela odlišné od chemoterapie. To znamená, že onkologové musí dávat větší pozor, protože časná diagnóza a okamžitá léčba může zachraňovat život.

Klíčová slova

anémie – autoimunitní událost – anti-CTLA-4

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 recommendation for biomedical papers.

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

Rodrigo Kraft Rovere, MD
Oncology Unit
Santo Antonio Hospital
Rua Itajai 54
Blumenau, Santa Catarina
CEP 89050100, Brazil
e-mail: rodrigorovere@hotmail.com

Submitted/Obdrženo: 12. 1. 2017
Accepted/Přijato: 1. 2. 2017

doi: 10.14735/amko2017128

A 71-year-old male presented with an ulcerated lesion on the right hallux, skin nodules on the right leg and a right inguinal mass in September 2014. Incisional biopsy revealed an undifferentiated epithelioid cell malignant neoplasm. Immunohistochemistry favored the diagnosis of melanoma, with positivity for S100 and A103 and negativity for cytokeratins. *BRAF* mutation analysis was negative.

^{18}F-FDG-PET-Scan in 10/11/2014 demonstrated anomalous enhancing in a 15 mm right external iliac lymph node, a large right inguinal mass (21 × 4.5 × 6 cm), a subcutaneous nodule in the right leg (9 mm) and the right hallux lesion. CT scan showed two non-enhancing suspicious lung nodules (6 and 8 mm resp.).

In January 2015, the patient initiated palliative chemotherapy with dacarbazine 250 mg/m^2 from days 1 to 5 each 28 days, while awaiting for approval of ipilimumab (Yervoy®). He had a MRI-confirmed reduction in the inguinal mass after four cycles of dacarbazine.

Ipilimumab was then started at the standard dose of 3 mg/kg each 3 weeks, and after four cycles (24/06/2015), he had additional decrease in the inguinal mass, while chest CT evidenced stable lung nodules, suggestive of granulomas.

He was reevaluated by the surgical oncologist who performed a complete resection of the remaining lesions (right hallux, satellite nodules and iliac mass and lymph nodes) in 24/08/2015. He was treated with a 14-day parenteral antibiotic course after surgery due to surgical site infection. After recovery, he received 44 Gy of adjuvant radiation to the groin and pelvic region until January 2016.

In 27/05/2016, he visited the emergency department due to an increasing asthenia in the preceding couple weeks. Physical exam revealed pallor and jaundice, with a normal cardiopulmonary evaluation and no hepatosplenomegaly.

Laboratory revealed a slightly macrocytic anemia, with normal leukocyte and platelet counts. Liver function tests and vitamin B_{12} levels were normal, but lactate dehydrogenase and indirect bilirubin levels were high, raising suspicion of hemolytic anemia.

Further testing revealed a low haptoglobin level, positive direct Coombs test (IgG and monoclonal C3d) and elevated reticulocyte count. Antinuclear and anti-DNA antibodies were negative, and urine and serum protein electrophoresis were normal.

There was no history of medication use or respiratory, urinary or gastrointestinal infections in the preceding 4 months.

Chest and abdominal computed tomography were normal, as well as the upper endoscopy and colonoscopy.

Bone marrow biopsy revealed an erythroid hyperreactive marrow, excluding aplastic anemia.

He was started on daily prednisolone at 1 mg/kg, and a rise in erythrocyte count ensued in two weeks. Steroids were maintained for eight weeks, with normalization of blood and reticulocyte counts and bilirubin and lactate dehydrogenase levels. Subsequently, the steroids were gradually tapered.

Discussion

Treatment with immune checkpoint inhibitors is associated with toxicity distinct from that seen with cytotoxic chemotherapy, the so-calledimmune--related adverse events (irAEs) [1–9]. Interest in the prevalence, detection and management of such phenomena is growing, consonant with the rise in prescriptions of these medications.

Ipilimumab is an antibody that targets and inhibits the immune checkpoint called cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4), resulting in T-cell activation and proliferation and enhancing the host's antitumor response [3,4,7–12]. It has been approved for the treatment of unresectable metastatic melanoma since 2011 [2,3,12], being the first therapy to actually prolong survival in these patients [1,2,5,7–9,11,12].

With standard dosage, serious (CTCAEs grade 3 or higher) adverse events occur in approximately 15–20% of patients, mostly dermatologic, gastrointestinal, hepatic or endocrine [1–4,6,8,9]. Hematologic events are uncommon [1,5,6, 10,13], even with higher doses in recent adjuvant trials [3,4,7,11]. There are two case reports of ipilimumab-associated anemia with red cell aplasia [10,13], and only one case of autoimmune hemolytic anemia [5].

Hemolytic anemia needs to be considered in any patient with pallor and jaundice, especially if accompanied by macrocytic anemia and indirect bilirubinemia. High LDH and haptoglobin and reduced haptoglobin corroborate and positivity in either direct Coombs or anti-C3d confirms the diagnosis. In a minority of cases, an associated disorder can be present, mainly viral infections, autoimmune disorders (mainly lupus), lymphoproliferative disorders, certain drugs and blood transfusions [14].

Management of irAEs involves, depending on the grade of the event, discontinuing of the drug and steroid usage (event. other immunosupressors in rare cases), overlapping with the treatment recommendations of autoimmune hemolytic anemia [14]. Mild and early toxicity can be completely reverted, as happened to our patient [1,3–5].

References

1. Champiat S, Lambotte O, Barreau E et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann Oncol 2016; 27(4): 559–574. doi: 10.1093/annonc/mdv623.
2. Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab CTLA-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management. Scientifica (Cairo) 2013; 2013: 857519. doi: 10.1155/2013/857519.
3. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012; 30(21): 2691–2697. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750.
4. Weber J. Review: anti-CTLA-4 antibody ipilimumab: case studies of clinical response and immune-related adverse events. Oncologist 2007; 12(7): 864–872. doi: 10.1634/theoncologist.12-7-864.
5. Simeone E, Grimaldi AM, Esposito A et al. Serious haematological toxicity during and after ipilimumab treatment: a case series. J Med Case Rep 2014; 8(1): 240. doi: 10.1186/1752-1947-8-240.
6. Weber JS, Yang JC, Atkins MB et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. J Clin Oncol 2015; 33(18): 2092–2099. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0379.
7. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011; 364(26): 2517–2526. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.
8. Kopecký J, Trojanová P, Kubeček O et al. Treatment possibilities of ipilimumab-induced thrombocytopenia – case study and literature review. Jpn J Clin Oncol 2015; 45(4): 381–384. doi: 10.1093/jjco/hyu222.
9. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363(8): 711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
10. Gordon IO, Wade T, Chin K et al. Immune-mediated red cell aplasia after anti-CTLA-4 immunotherapy

for metastatic melanoma. Cancer Immunol Immunother 2009; 58(8): 1351–1353. doi: 10.1007/s00262-008-0627-x.

11. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16(5): 522–530. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1.

12. Sondak VK, Smalley KS, Kudchadkar R et al. Ipilimumab. Nat Rev Drug Discov 2011; 10(6): 411–412. doi: 10.1038/nrd3463.

13. Nair R, Gheith S, Nair SG. Immunotherapy-associated hemolytic anemia with pure red-cell aplasia. N Engl J Med 2016; 374(11): 1096–1097. doi: 10.1056/NEJMc1509362.

14. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol 2002; 69(4): 258–271. doi: 10.1002/ajh.10062.

Efekt erlotinibu u pacientů se spinocelulárním karcinomem plic ve 2. a 3. linii protinádorové léčby – kazuistická sdělení

Effect of Erlotinib in 2nd and 3rd Line Anticancer Treatment in Patients with Squamous Cell Lung Cancer – Case Series

Šatánková M.[1], Brat K.[1], Tomíšková M.[1], Robešová B.[2], Skřičková J.[1]

[1] Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno
[2] Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Spinocelulární karcinom plic tvoří v současnosti cca 30–40 % z nově zjištěných případů nemalobuněčného karcinomu plic (non-small lung cancer – NSCLC) v České republice. Tyrozinkinázový inhibitor – erlotinib – je v České republice indikován v 1. linii protinádorové léčby u pacientů s NSCLC ve stadiu lokálně pokročilém a metastatickém s prokázanými aktivačními mutacemi genu pro receptor endoteliálního růstového faktoru (EGFR). Erlotinib je dále indikován k léčbě EGFR negativních pacientů ve 2. a 3. linii protinádorové léčby, po zdokumentovaném selhání chemoterapie. ***Pozorování:*** Naše tři prezentované kazuistiky dokumentují léčebný efekt erlotinibu ve 2. a 3. linii protinádorové léčby u pacientů se spinocelulárním karcinomem plic. Všichni pacienti byli verifikováni histologicky. Jejich EGFR mutační status v době zahájení léčby nebyl vyšetřen. Zpětně bylo možné vyšetřit pouze vzorek pacienta č. 2 (EGFR negativní), dostupný biologický materiál ostatních dvou nemocných nebyl vhodný k molekulárně-genetické analýze. Doba do progrese nemoci při léčbě erlotinibem byla 68, 40 a 14 měsíců, přičemž pacient č. 1 k prosinci 2016 v léčbě stále pokračuje. Celkové přežití u dvou zemřelých pacientů bylo 50 a 43 měsíců. Jeden pacient zemřel z neznámé příčiny, bez zdokumentované progrese onkologického onemocnění. Jeden pacient zemřel na terminální progresi onkologického onemocnění. Všem třem pacientům erlotinib výrazně prodloužil celkové přežití. ***Závěr:*** Naše kazuistiky i literární data dokazují, že erlotinib může mít významný efekt i u pacientů se spinocelulárním karcinomem plic. Erlotinib ve 2. a 3. linii protinádorové léčby může být alternativou pro pacienty s omezenými možnostmi jiné léčby, v některých případech pak léčba může vést ke dlouhodobé stabilizaci onemocnění.

Klíčová slova

nemalobuněčný karcinom plic – spinocelulární karcinom plic – erlotinib – léčba – tyrozinkinázový inhibitor

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 recommendation for biomedical papers.

MUDr. Kristián Brat
Klinika nemocí plicních
a tuberkulózy LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: Brat.Kristian@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 8. 2016
Přijato/Accepted: 14. 12. 2016

doi: 10.14735/amko2017131

Summary

Background: Squamous cell carcinoma of the lung (SCC) represents cca 30–40% of new cases of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Czech Republic. The tyrosine kinase inhibitor erlotinib is indicated as a 1st line treatment for patients with locally advanced and metastatic disease and activating mutations in endothelial growth factor receptor (EGFR), or as a 2nd or 3rd line treatment in EGFR-negative NSCLC patients after chemotherapeutic failure. ***Observation:*** We present three case reports of patients with SCC treated with erlotinib as a 2nd or 3rd line of treatment. All patients were verified by histological analysis of tumor samples. EGFR mutation status was negative in one patient, while the other samples were not suitable for genetic screening. ***Results:*** The therapeutic response to erlotinib lasted for 68, 40, and 13 months, resp. The patient with the longest therapeutic response (patient no. 1) is still continuing erlotinib treatment (as of December 2016). The overall survival of the two patients who died was 50 and 43 months, resp. One patient died of an unknown cause with no signs of progression of the disease on CT scans. The other patient died of terminal progression of the oncological disease. All three patients experienced major therapeutic benefit from erlotinib treatment as shown by the long periods of progression-free survival and prolonged overall survival. ***Conclusion:*** The three case reports demonstrate that erlotinib may be effective as a 2nd or 3rd line treatment in patients with SCC, especially in patients with limited alternative anticancer treatment options.

Key words

non-small cell lung cancer – squamous cell carcinoma – erlotinib – treatment – tyrosine kinase inhibitor

Úvod

Spinocelulární karcinom (squamous cell carcinoma – SCC) plic tvoří v současnosti cca 30–40 % z nově zjištěných případů výskytu nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) v ČR [1]. SCC je typický svým pomalým růstem a menší tendencí k metastazování (ve srovnání s jinými typy NSCLC) [2]. Je také spojen s lepší prognózou, než jakou vídáme u adenokarcinomů plic [2].

Mnohem častěji než u adenokarcinomu je nalézán větší počet kopií a nadměrná exprese genu pro receptor pro endoteliální růstový faktor (EGFR) [3]. Tyto nálezy však byly v klinických studiích spíše ukazatelem špatné prognózy [3]. U SCC se uvažuje o mnoha dalších kandidátních onkogenech, jejichž klinický význam zatím není objasněn (FGFR1, SOX1, PIK3CA, MDM2, PDGFRA, NRF2, MET, P53, PTEN, EPHA2, LKB1, AKT, EGFRvIII) [4,5]. Aktivační mutace genu pro EGFR jsou u SCC popsány pouze ojediněle [3].

Tyrozinkinázový inhibitor – erlotinib – je v ČR indikován v 1. linii protinádorové léčby u pacientů s NSCLC ve stadiu lokálně pokročilém a metastatickém [6]. Podmínkou zahájení léčby v 1. linii je průkaz aktivačních mutací genu pro EGFR [6]. Erlotinib je dále indikován k léčbě EGFR negativních pacientů ve 2. a 3. linii protinádorové léčby, po zdokumentovaném selhání chemoterapie [6].

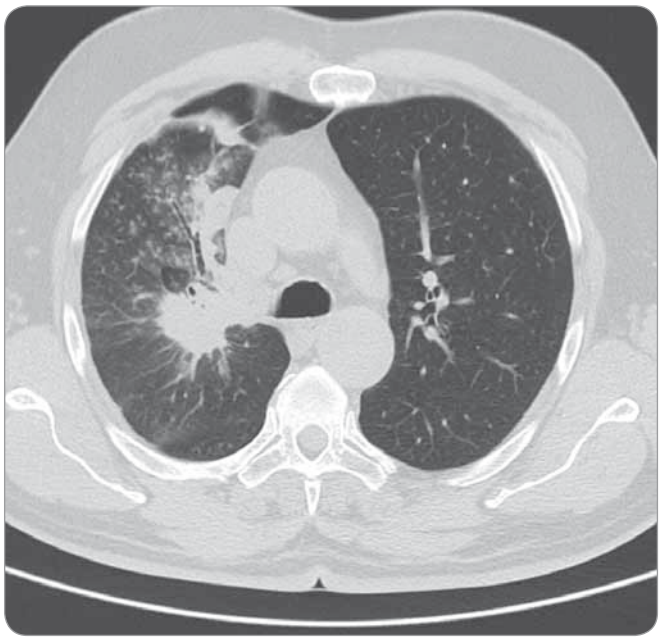
Výhodami léčby tyrozinkinázovými inhibitory jsou především možnost perorálního podávání a příznivý bezpečnostní profil léku. Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují rash, průjem, konjunktivitidu, paronychia a hepatopatie [6]. Díky tomuto faktu tak můžeme erlotinibem léčit i pacienty se závažnějšími komorbiditami (např. ICHS, CHRI), pro které by podávání systémové chemoterapie bylo příliš rizikové.

Léčebné úspěchy tyrozinkinázových inhibitorů byly prokázány u pacientů s NSCLC s prokázanou pozitivitou aktivačních mutací EGFR [6]. Nicméně efekt erlotinibu byl prokázán také ve 2. linii léčby EGFR negativních pacientů s NSCLC [6,7].

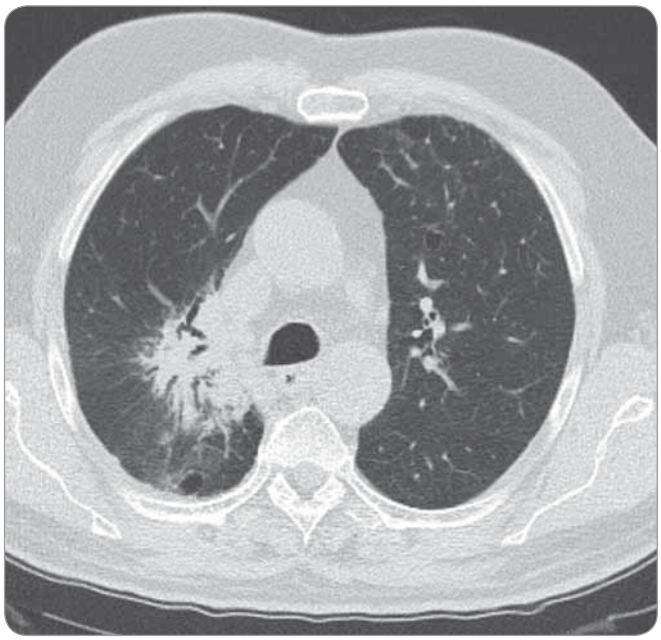
Naše tři prezentované kazuistiky dokumentují léčebný efekt erlotinibu ve 2. a 3. linii protinádorové léčby u pacientů se SCC. Všichni pacienti byli verifikováni histologicky. Jejich EGFR mutační status v době zahájení léčby nebyl vyšetřen. Zpětně bylo možné vyšetřit pouze vzorek pacienta č. 2 (EGFR negativní), dostupný biologický materiál ostatních dvou nemocných nebyl vhodný k molekulárně-genetické analýze.

Kazuistika 1

Muž ve věku 67 let, kuřák, s chronickou obstrukční plicní nemocí měl v září 2009 na základě histologie z endobronchiálního nálezu tumoru diagnostikován středně diferencovaný (grade 2) SCC horního laloku pravé plíce na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy (KNPT) FN Brno. Diagnostika onemocnění byla zahájena již v červenci 2009 na pneumologickém pracovišti okresní nemocnice, kde se dle stagingových vyšetření jednalo o stadium IIA (T2 N0 M0). V mezidobí došlo k rychlé progresi onemocnění a v době zahájení léčby na KNPT FN Brno se dle aktuálního CT nálezu jednalo o stadium IIIB (T4 N0 M0). Pacient byl léčen sekvenčně chemoterapií (paklitaxel + karboplatina, říjen 2009 až leden 2010, bez komplikací) a radioterapií hrudníku (duben až květen 2010, bez komplikací) v celkové dávce 64 Gy (32 × 2 Gy) s efektem parciální regrese nemoci. Dle CT hrudníku po radioterapii došlo k parciální regresi velikosti tumoru (do klinického stadia IIA), známky poradiační pneumonitidy nebyly na CT přítomny. Následně byl zvažován resekční výkon, který byl ale kontraindikován pro limitující spiroergometrické výsledky. Pro progresi onemocnění v lednu 2011 (progrese tumoru dle CT hrudníku a progrese endobronchiálního nálezu) byla zahájena 2. linie chemoterapie docetaxelem, která byla ale po dvou cyklech ukončena pro další progresi velikosti nádoru jednoznačně patrnou již na skiagramu hrudníku (únor 2011). Následně byla zahájena léčba erolotinibem ve 3. linii protinádorové léčby (únor 2011) (CT hrudníku – obr. 1). Klinické stadium nemoci v době zahájení léčby erlotinibem bylo IIIA, léčba byla schválena zdravotní pojišťovnou mimo platná indikační kritéria, s ohledem na vyčerpané možnosti onkologické léčby. Pacient byl v době zahájení léčby erlotinibem v dobrém klinickém stavu, performance status (PS) 0. Příznivý efekt léčby erlotinibem (stabilizace onemocnění – SD) byl poprvé zdokumentován v květnu



Obr. 1. CT hrudníku pacienta č. 1 v době zahájení léčby erlotinibem (únor 2011).
Obrázek zobrazuje tumor horního laloku pravé plíce a související dys-/atelektatické změny v oblasti horního laloku pravé plíce.



Obr. 2. Kontrolní CT hrudníku pacienta č. 1 v době probíhající léčby erlonitibem.
Obrázek zobrazuje stacionární velikost tumoru horního laloku pravé plíce a regresi dys-/atelektatických změn horního laloku pravé plíce. Efekt léčby erlotinibem – stabilizace nemoci (červenec 2016).

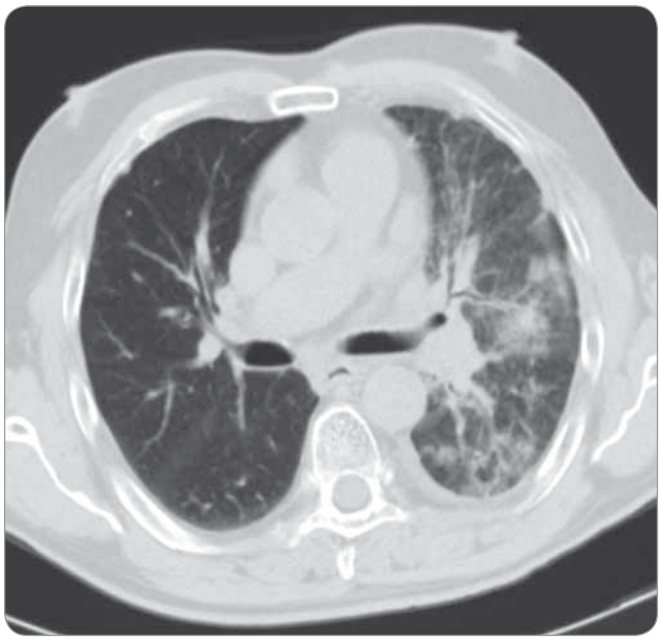
2011 pomocí skiagramu hrudníku a trvající SD opakovaně pomocí CT hrudníku (únor 2013, květen 2014, květen 2015). Léčba byla tolerována bez významných nežádoucích účinků. V září 2015 byla na CT vyšetření detekována expanze pravé ledviny. Ve spolupráci s urologem byla indikována pravostranná nefrektomie (provedena v září 2015), histologicky byl prokázán primární adenokarcinom ledviny. Až na krátké přerušení v době operace a bezprostředně po ní nemocný pokračoval v užívání erlotinibu. K prosinci 2016 efekt léčby v podobě stabilizace nemoci trvá, aktuálně po dobu 68 měsíců od zahájení léčby erlotinibem (CT hrudníku – obr. 2), přičemž nemocný stále v léčbě erlotinibem pokračuje.

Kazuistika 2

Muž ve věku 68 let, bývalý kuřák, v předchorobí po radikální laryngektomii pro SCC v únoru 2006, s hypertenzní nemocí, chronickou obstrukční plicní nemocí a diabetem měl v březnu 2009 diagnostikován středně až nízce diferencovaný (grade 2–3) SCC levé plíce, T3 N0 M0, klinické stadium IIIA. Diagnóza byla stanovena histologicky z endobronchiálního nálezu tumoru v levém dolním lobárním bronchu. Nemocný byl v dubnu až červnu 2009 léčen neoadjuvantní chemoterapií (paklitaxel + karboplatina), která byla po třech cyklech ukončena pro výraznou endobronchiální progresi tumoru. V srpnu až září 2009 následovala radioterapie hrudníku v dávce 60 Gy (30 × 2 Gy, bez komplikací) s efektem stabilizace nemoci. Pro rychlou progresi nemoci v listopadu 2009 (nově hemoptýza a dle CT progrese velikosti tumoru a nově lymfadenopatie) byla brzy poté zahájena 2. linie protinádorové léčby docetaxelem. Dle CT hrudníku nebyly přítomny známky poradiační pneumonitidy. I léčba docetaxelem byla již po dvou cyklech podání ukončena pro progresi tumorózního infiltrátu vlevo (dle skiagramu i CT hrudníku) a pro zhoršení klinického stavu (nechutenství, recidiva hemoptýzy, váhový úbytek). V lednu 2010 byla zahájena 3. linie léčby erlotinibem (CT hrudníku – obr. 3). V době zahájení terapie erlotinibem bylo klinické stadium nemoci IIIB. Pro četné nežádoucí účinky léčby (exantém, průjem, paronychia, konjunktivitida, hepatopatie) byla denní dávka léku redukována. První léčebný efekt erlotinibu byl dokumentován v březnu 2010 dle skiagramu hrudníku (parciální regrese tumorózního infiltrátu). V říjnu 2011 i v březnu 2013 byla dle CT hrudníku dokumentována nadále stabilizace onemocnění, nemocný byl v dobrém klinickém stavu (CT hrudníku – obr. 4). Záhy po poslední klinické kontrole v březnu 2013 byl pacient ztracen ze sledování. Zpětně bylo zjištěno úmrtí v dubnu 2013, příčina smrti nebyla zjištěna. Doba do progrese při léčbě erlotinibem byla 40 měsíců, celkové přežití (overall survival – OS) od stanovení diagnózy nemocného bylo 50 měsíců.

Kazuistika 3

Muž ve věku 70 let, bývalý kuřák, s ischemickou chorobou srdeční a diabetem II. typu měl v říjnu 2009 z bioptického odběru pod CT kontrolou diagnostikován středně diferencovaný (grade 2) SCC dolního laloku levé plíce, T3 N1 M0, klinické stadium IIIA. Byl léčen sekvenčně neoadjuvantní chemoterapií (paklitaxel + karboplatina) v listopadu 2009 až březnu 2010 a radioterapií hrudníku v květnu až červenci roku 2010 v celkové dávce 76 Gy (38 × 2 Gy, bez akutních komplikací). Dle kontrolního CT hrudníku v listopadu 2010 byly patrny poradiační změny v dorzobazál-



Obr. 3. CT hrudníku pacienta č. 2 v době zahájení léčby erlotinibem (leden 2010).
Obrázek znázorňuje tumor dolního laloku levé plíce cirkulárně zužující průsvit dolního lobárního bronchu a související dys-/atelektatické změny dolního laloku levé plíce.

Obr. 4. CT hrudníku pacienta č. 2 v době probíhající léčby erlotinibem (duben 2013).
Obrázek zobrazuje částečné zmenšení velikosti tumoru levé plíce a téměř úplné vymizení dys-/atelektatických změn dolního laloku levé plíce. Efekt léčby erlotinibem – parciální regrese.

ních segmentech levé plíce a efekt radioterapie byl SD. V červnu 2011 byl pacientovi diagnostikován adenokarcinom colon ascendens, který byl radikálně odoperován pravostrannou hemikolektomií. Stabilizace plicního onkologického onemocnění trvala do ledna 2012, kdy byly dle CT vyšetření nově detekovány solitární metastáza v horním laloku pravé plíce, paramaligní fluidotorax vpravo a perikardiální výpotek (klinické stadium IV) a byl zhoršen klinický stav pacienta (dušnost, váhový úbytek, bolesti na hrudi). Ve stejné době byl proveden ultrazvuk břicha i ultrazvuk střev, které byly bez patologie, ani dle CT hrudníku nebyly v části břišní dutiny (játra, nadledviny, přehledná část retroperitonea) přítomny ložiskové změny. Laboratorně byla hladina CEA v normě. Pro hraniční výkonnostní stav pacienta (PS 1–2) nebyla histologická verifikace provedena a s ohledem na výše zmíněné nálezy byl stav uzavřen jako progrese plicního nálezu. Ani v dalším průběhu v letech 2012 a 2013 žádné z nálezů (sonografie břicha, CT hrudníku, tumor markery) nesvědčily pro recidivu adenokarcinomu tlustého střeva. V rámci další (pneumo-) onkologické léčby byla s ohledem na stav výkonnosti zvolena v 2. linii protinádorové léčby šetrnější léčba erlotinibem. Pacient až na mírné nežádoucí účinky léčbu toleroval dobře. V dubnu 2013 byla léčba erlotinibem pro progresi nemoci ukončena (dle CT hrudníku v dubnu 2013 dvojnásobné zvětšení metastázy pravé plíce, nově další nodularity pravé plíce). Následovala 3. linie protinádorové léčby docetaxelem (květen až červenec), která již byla bez efektu, a pacient v únoru 2014 zemřel. Doba do progrese nemoci při léčbě erlotinibem byla 14 měsíců, OS nemocného bylo 43 měsíců od stanovení diagnózy.

Diskuze

U třech námi popsaných pacientů byl pozorován významný efekt léčby erlotinibem. Doba do progrese nemoci při léčbě erlotinibem byla 68, 40 a 14 měsíců, přičemž pacient č. 1 k prosinci 2016 v léčbě stále pokračuje. OS u dvou zemřelých pacientů bylo 50 a 43 měsíců od stanovení diagnózy.

Vysvětlením pro tak dobrý léčebný efekt erlotinibu u námi popsaných pacientů by mohl být pomalý vývoj nemoci, který je u SCC popisován. Dalším možným vysvětlením je, že již v úvodu nemoci se mohlo jednat o smíšené typy nádoru, u nichž složka adenokarcinomu nebyla zachycena. Teoreticky mohlo dojít ke změně histologické povahy nádoru v průběhu léčby (žádný z nemocných nebyl v době zahájení léčby erlotinibem histologicky reverifikován ani vyšetřen na přítomnost mutací EGFR). Průkaz mutací genu pro EGFR není pro SCC typická, naopak v případě průkazu EGFR mutace ve vzorku zhodnoceném jako SCC se při podrobnějším zhodnocení obvykle prokáže přítomnost složky adenokarcinomu [8]. Recentní studie Sette et al pak poodhaluje potenciální molekulárně-genetické mechanizmy účinku erlotinibu u SCC [9]. U pacienta č. 1 může vysvětlovat dlouhotrvající efekt léčby erlotinibem i nižší stadium nemoci v době zahájení léčby erlotinibem (IIIA).

Pětileté OS pacientů s neléčeným NSCLC napříč všemi stadii je kolem 12 % [10], ve stadiích IIIB a IV pak v intervalu 1–7 % [11,12]. Použitím chemoterapeutického režimu platinovým dubletem (kombinace cisplatina nebo karboplatina + paklitaxel/docetaxel/vinorelbin/gemcitabin) lze u cca 30 %

pacientů v pokročilých stadiích NSCLC dosáhnout léčebné odpovědi trvající v průměru 4–5 měsíců [7].

Výhody léčby erlotinibem byly prokázány ve studii TITAN – stejná léčebná odpověď i doba OS (5,3 měsíce s erlotinibem vs. 5,5 měsíce ve skupině s chemoterapií; p = 0,73) u nemocných se SCC léčených erlotinibem vs. platinovým dubletem ve 2. linii [7]. Při léčbě erlotinibem byl ale zaznamenán nižší výskyt závažnějších nežádoucích účinků. Ve studii BR21 byl prokázán příznivý vliv erlotinibu na dobu do progrese (2,2 vs. 1,8 měsíce pro placebo; p < 0,001) i na celkovou dobu přežití (6,7 vs. 4,7 měsíce pro placebo; p < 0,001) ve 3. linii léčby SCC [13].

Recentně publikovaná studie LUX-Lung 8 srovnávající efekt erlotinibu a afatinibu u pacientů ve 2. linii léčby pokročilého SCC prokázala delší dobu do progrese (2,6 vs. 1,9 měsíce; p = 0,01) i delší dobu OS (7,9 vs. 6,8 měsíce; p = 0,007) ve prospěch afatinibu [14]. Afatinib by tak v budoucnu mohl rozšířit terapeutické možnosti léčby SCC.

Závěr

Naše kazuistiky i dostupné literární údaje dokládají, že léčba erlotinibem může mít významný léčebný efekt také u pacientů se SCC. Erlotinib ve 2. a 3. linii protinádorové léčby SCC může být alternativou i u pacientů, u kterých nelze zahájit chemoči radioterapii. V individuálních případech pak léčba erlotinibem může vést ke dlouhodobé stabilizaci onemocnění, a tím i k několikaletému přežívání pacientů.

Literatura

1. Dušek L, Májek O, Mužík J et al. Morfologie zhoubných nádorů průdušnice, průdušek a plic. In: Skřičková J, Kolek V (eds). Základy moderní pneumoonkologie. 1. vyd. Praha: Maxdorf 2012: 22–24.
2. Skřičková J, Tomíšková M, Kaplanová J. Nemalobuněčný karcinom plic. Onkologická péče 2008; 12(4): 5–9.
3. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. J Clin Oncol 2003; 21(20): 3798–3807.
4. Robešová B. Molekulárně genetické vyšetření v diagnostice karcinomu plic. In: Skřičková J, Kolek V (eds). Základy moderní pneumoonkologie. 1. vyd. Praha: Maxdorf 2012: 87–95.
5. Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. Genetic changes in squamous cell lung cancer: a review. J Thorac Oncol 2012; 7(5): 924–933. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824cc334.
6. Skřičková J, Jakubíková L, Kadlec B. Biologická léčba nemalobuněčného karcinomu plic. In: Skřičková J, Kolek V (eds). Základy moderní pneumoonkologie. 1. vyd. Praha: Maxdorf 2012: 235–254.
7. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas S et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2012; 13(3): 300–308. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70385-0.
8. Paik PK, Varghese AM, Sima CS et al. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. Mol Cancer Ther 2012; 11(11): 2535–2540. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0163.
9. Sette G, Salvati V, Mottolese M et al. Tyr1068-phosphorylated epidermal growth factor receptor (EGFR) predicts cancer stem cell targeting by erlotinib in preclinical models of wild-type EGFR lung cancer. Cell Death Dis 2015; 6(8): e1850. doi:10.1038/cddis.2015.217.
10. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 1995; 311(7010): 899–909.
11. Favaretto AG, Pasello G, Magro C. Second and third line treatment in advanced non-small cell lung cancer. Discov Med 2009; 8(43): 204–209.
12. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111(6): 1710–1717.
13. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353(2): 123–132.
14. Soria JC, Felip E, Cobo M et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16(8): 897–907. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00006-6.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 14. 3. 2017 ve FN Motol naleznete na **www.linkos.cz.**

IBRANCE® + AI nebo IBRANCE® + fulvestrant[1]

PRVNÍ
INHIBITOR CDK 4/6 SCHVÁLENÝ K LÉČBĚ mBC[1,2]

SPOLEČNĚ MĚNÍME VYHLÍDKY

Přípravek IBRANCE® v kombinaci s letrozolem je **průlomovou terapií u nepředléčených pacientek** s mBC a ve studii prokázal **> 2 roky mPFS**.*[1]

V kombinaci s fulvestrantem **přináší vyšší účinnost i pacientkám, které byly již dříve léčeny endokrinní terapií**.*[1]

Přípravek IBRANCE® je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického HR+/HER2- karcinomu prsu:[1]
- v kombinaci s AI
- v kombinaci s fulvestrantem u pacientek, které podstoupily předcházející ET

U pre- a peri-menopauzálních pacientek by měla být ET kombinována s agonistou LHRH

* Na základě výsledků randomizovaného klinického hodnocení fáze III.

AI = inhibitor aromatázy, ET = endokrinní terapie, HR+/HER2- = pozitivní pro hormonální receptor, negativní pro receptor lidského epidermálního růstového faktoru, LHRH = hormon uvolňující luteinizační hormon, mBC = metastatický karcinom prsu, mPFS = medián přežití bez progrese, CDK 4/6 = cyklin dependentní kinázy 4/6.

Literatura: 1. IBRANCE® – Souhrn údajů o přípravku (SPC). **2.** McCain J. P&T. 2015;40(8):511-520.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. SPC.

Zkrácená informace o přípravku IBRANCE® 125 mg, 100 mg, 75 mg tvrdé tobolky

Složení – léčivá látka: palbociclibum odpovídající 125 mg, 100 mg, 75 mg palbociklibu v jedné tvrdé tobolce; a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek Ibrance je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) a to v kombinaci s inhibitory aromatázy, nebo v kombinaci s fulvestrantem u žen, které předtím užívaly hormonální léčbu. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená dávka je 125 mg palbociklibu jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů následovaná 7denní přestávkou v léčbě (režim 3/1), což představuje kompletní cyklus 28 dnů. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je přípustné snížení dávky na 100 mg nebo 75 mg jednou denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. **Zvláštní upozornění:** U pre/perimenopauzálných žen, kterým je podáván přípravek Ibrance v kombinaci s inhibitorem aromatázy, je nutná ablace ovarií nebo suprese agonistou LHRH. Palbociklib v kombinaci s fulvestrantem byl u pre/perimenopauzálních žen sledován pouze při současném podání LHRH agonisty. Přípravek Ibrance nesmí být podávat pacientům s viscerální krizí. U pacientů s neutropenií stupně 3 nebo 4 se doporučuje přerušení podávání dávky, snížení dávky nebo odložení zahájení léčebných cyklů. Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky a příznaky infekce, a léčit je vhodným způsobem. Podávat s opatrností u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. Vyhnout se souběžnému podávání se silnými induktory/inhibitory CYP3A. **Interakce:** silné inhibitory/induktory CYP3A. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Pacienti ve fertilním věku musí během užívání přípravku IBRANCE používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. U zvířat prokázána reprodukční toxicita. Není známo, zda se palbociklib vylučuje do lidského mateřského mléka, kojení má být během léčby přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Má minimální vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobovat únavu, proto je nutná zvýšená opatrnost. **Nežádoucí účinky:** Nejčetnějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně hlášenými u 20 % pacientů byly neutropenie, infekce, leukopenie, únava, nauzea, stomatitida, anémie, alopecie a průjem. **Předávkování:** Může se objevit jak gastrointestinální toxicita (např. nauzea, zvracení), tak i hematologická toxicita (např. neutropenie) a je třeba poskytnout obecnou podpůrnou léčbu. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** Papírová krabička se 3 blistry (1 blistr obsahuje 7 tvrdých tobolek nebo 21 tvrdých tobolek v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/16/1147/001-006. **Datum poslední revize textu:** 9. 11. 2016. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku.

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

Pfizer Oncology

IBRANCE® palbociklib

IBR-2017.01.009

Palbociklib v kombinaci s fulvestrantem prodlužuje přežití bez progrese u pacientek s hormonálně dependentním, HER2 negativním metastatickým karcinomem prsu po progresi na předchozí hormonální terapii – komentář ke studii PALOMA-3

Kubeček O.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Přibližně u 75 % pacientek s karcinomem prsu lze prokázat expresi estrogenového receptoru (ER) [1]. Exprese hormonálních receptorů určuje nejen biologické vlastnosti nádoru, ale slouží i jako významný prediktor odpovědi na hormonální léčbu. Nezanedbatelná část pacientek je však k hormonální terapii rezistentní *de novo* nebo se u nich rezistence rozvine sekundárně v průběhu léčby. Jedním z možných mechanizmů rezistence je aberantní aktivace retinoblastomové signální kaskády [2]. Za normálních okolností dochází po vazbě estrogenu na ER k transkripci cyklinu D1 s následnou aktivací cyklin dependentních kináz 4 a 6 (CDK 4/6), které fosforylují retinoblastomový protein (Rb) [3]. Rb ve svém nefosforylovaném stavu váže jaderný transkripční faktor E2F, který tím inaktivuje. Po fosforylaci Rb je faktor E2F uvolněn a může se podílet na transkripci genů nutných pro progresi buněčného cyklu z fáze G1 do fáze S [4]. V případě aberantní aktivace této signální kaskády dochází k nekontrolované proliferaci nádorových buněk, která je nezávislá na aktivitě ER a nelze ji ovlivnit hormonální intervencí [5]. Inhibice CDK 4/6 tak představuje účinný nástroj k překonání hormonální rezistence. Palbociklib (Ibrance®, Pfizer Inc., New York, NY, USA) je perorální selektivní inhibitor CDK 4/6, jehož činností je blokován přechod z G1 do S fáze buněčného cyklu [6]. Na základě výsledků klinické studie PALOMA-1 byl palbociklib v kombinaci s letrozolem schválen jako vůbec první zástupce nové třídy léků v klinické praxi [7].

Studie PALOMA-3 je multicentrická, randomizovaná klinická studie fáze III hodnotící efektivitu palbociklibu v kombinaci s fulvestrantem u pacientek s ER+, HER2– metastatickým karcinomem prsu po progresi na předchozí hormonální terapii [8]. Zařazeny byly jak pacientky léčené pro metastatické onemocnění, tak pacientky relabující do 12 měsíců od dokončení adjuvantní hormonální léčby. Povolena byla max. 1 předchozí linie paliativní chemoterapie. Randomizace proběhla do dvou ramen v poměru 2 : 1 (schéma 1). Ve studijním rameni byl podáván palbociklib (125 mg/den p.o. po dobu 3 týdnů s následným týdenním přerušením) v kombinaci s fulvestrantem (500 mg i. m. den 1 a 15, poté den 1 každých 28 dní). V kontrolním rameni byl podáván fulvestrant s placebem. Na rozdíl od studie PALOMA-2 mohly být zařazeny i premenopauzální pacientky, které však musely alespoň 4 týdny před randomizací zahájit terapii LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) agonistou goserelinem. Celkem bylo zařazeno 521 pacientek – 347 do ramene s fulvestrantem a palbociklibem, 174 do ramene s fulvestrantem a placebem. Studie splnila svůj primární cíl, kterým bylo signifikantní prodloužení přežití bez progrese onemocnění (progression-free survival – PFS) v rameni s palbociklibem (PFS 9,5 vs. 4,6 měsíce; HR 0,46, 95% CI 0,36–0,59; p < 0,0001) [9]. Objektivní odpověď (objective response rate – ORR) byla zaznamenána u 24,6 % pacientů v rameni s palbociklibem a fulvestrantem vs. 10,9 % v rameni s fulvestrantem a placebem (ORR 2,69, 95% CI 1,43–5,26; p = 0,0012). Analýza podskupin nevedla k identifikaci potenciálních prediktorů efektivity. Benefit byl prokázán u všech pacientek bez ohledu na menopauzální stav, míru hormonální rezistence a přítomnost *PIK3CA* mutace stanovené z cirkulující DNA. Za velký přínos studie lze považovat zařazení pre- a peri-

Tato aktualita byla podpořena společností Pfizer.

MUDr. Ondřej Kubeček
Klinika onkologie a radioterapie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: okubec@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 14. 3. 2017

menopauzálních pacientek, které tvořily 21 % studijní populace (shodně v obou ramenech). Máme tak k dispozici data dokazující, že léčba palbociklibem je u premenopauzálních pacientek stejně účinná jako u postmenopauzálních za předpokladu, že současně užívají analoga LHRH. Ve shodě s výsledky subanalýzy studie PALOMA-2 nebyla efektivita palbociklibu závislá na míře exprese ER a progesteronového receptoru (PR) [10].

Na konferenci San Antonio Breast Cancer Symposium 2016 (SABCS 2016) byla prezentována aktualizovaná data s delší dobou sledování (15,8 měsíce), kde byl potvrzen benefit ve smyslu prodloužení PFS (11,2 vs. 4,6 měsíce; HR 0,50, 95% CI 0,40–0,62; p < 0,0001) (graf 1) [11]. Současně byly zveřejněny informace týkající se další léčby po progresi onemocnění. V obou skupinách byly nejčastějšími lokalizacemi progrese játra a skelet. Další léčbu podstoupilo 86,9 % pacientek v rameni s palbociklibem a 90,8 % pacientek v rameni s placebem. Nejčastěji používaným lékem byl exemestan (často v kombinaci s everolimem), kapecitabin a paklitaxel. U progredujících pacientek se ukázalo, že čas do zahájení další linie léčby, stejně jako čas do ukončení další linie léčby pro progresi byl delší ve skupině s palbociklibem. Lze tedy říci, že benefit z léčby palbociklibem přetrvával i po progresi onemocnění. Výsledky celkového přežití zatím publikovány nebyly.

Léčba palbociklibem byla poměrně dobře tolerována. Podíl pacientek, které léčbu ukončily pro toxicitu, byl 4 % v rameni s palbociklibem a 2 % v rameni s placebem. Při srovnání dat týkajících se toxicity mezi studiemi PALOMA-1 a PALOMA-3 je patrné, že podíl pacientek, které ukončily léčbu z důvodu toxicity, byl ve studii PALOMA-3 významně nižší (13 vs. 4 %). Lze tedy předpokládat, že narůstající zkušenosti s léčbou vedly ke zlepšení managementu toxicity. Nejčastěji dokumentovaným nežádoucím účinkem grade 3/4 byla neutropenie, která se vyskytla u 65 % pacientek léčených palbociklibem (v kontrolním rameni byla pouze 1 %). Výskyt febrilní neutropenie byl však v obou skupinách ojedinělý (0,9 vs. 0,6 %). Na tomto místě je nutné zmínit, že neutropenie indukována inhibitory CDK 4/6 má zcela odlišný charakter než neutropenie doprovázející klasickou cytostatickou léčbu. Za možnou příčinou nižšího rizika rozvoje infekčních komplikací lze spatřit fakt, že cytostatický efekt palbociklibu na buňky kostní dřeně je reverzibilní a odezní po přerušení léčby. Chemoterapie naopak vede k apoptóze progenitorových buněk krvetvorby, tedy ději ireverzibilnímu [12]. Výskyt mukozitidy a kožní toxicity, které představují možnou cestu pro průnik infekčních patogenů, je navíc u palbociklibu významně nižší než u chemoterapie [13]. Tyto odlišnosti přispívají k tomu, že hematotoxicita palbociklibu je oproti hematotoxicitě chemoterapie lépe zvládnutelná. Méně častými nežádoucími účinky v rameni s palbociklibem byly infekce, únava, nauzea, anémie, trombocytopenie, alopecie, kožní vyrážka a stomatitida. Recentně byla publikována analýza toxicity v rámci studie PALOMA-3, která identifikovala příslušnost k asijskému etniku a nízký počet neutrofilů v době zahájení léčby jako rizikové faktory pro rozvoj neutropenie grade 3/4. Důležité bylo zjištění, že modifikace dávky z důvodu toxicity neměla nepříznivý vliv na výsledný efekt léčby [14]. Na základě výsledků studie PALOMA-3 schválila FDA palbociklib v kombinaci s fulvestrantem u pacientek s ER+ HER2– karcinomem prsu po progresi na předchozí hormonální terapii.

V současnosti probíhají klinické studie fáze III, které hodnotí efekt dalších inhibitorů CDK 4/6 v kombinaci s fulvestrantem u metastatického ER+, HER2– karcinomu prsu. Studie MONARCH 2 hodnotí efekt abemaciclibu s fulvestrantem u pacientek s lokálně pokročilým inoperabilním nebo metastatickým onemocněním po progresi na předchozí paliativní nebo (neo)adjuvantní hormonální terapii. Stejně jako ve studii PALOMA-3 jsou zde zařazeny i premenopauzální pacientky, za předpokladu inhibice ovariální funkce LHRH agonistou. Přestože výsledky předběžné analýzy nedosáhly prespecifikovaných cílů, studie nadále pokračuje a její finální výsledky by měly být k dispozici v první polovině roku 2017. V současné době je dokončen nábor pacientek do stu-

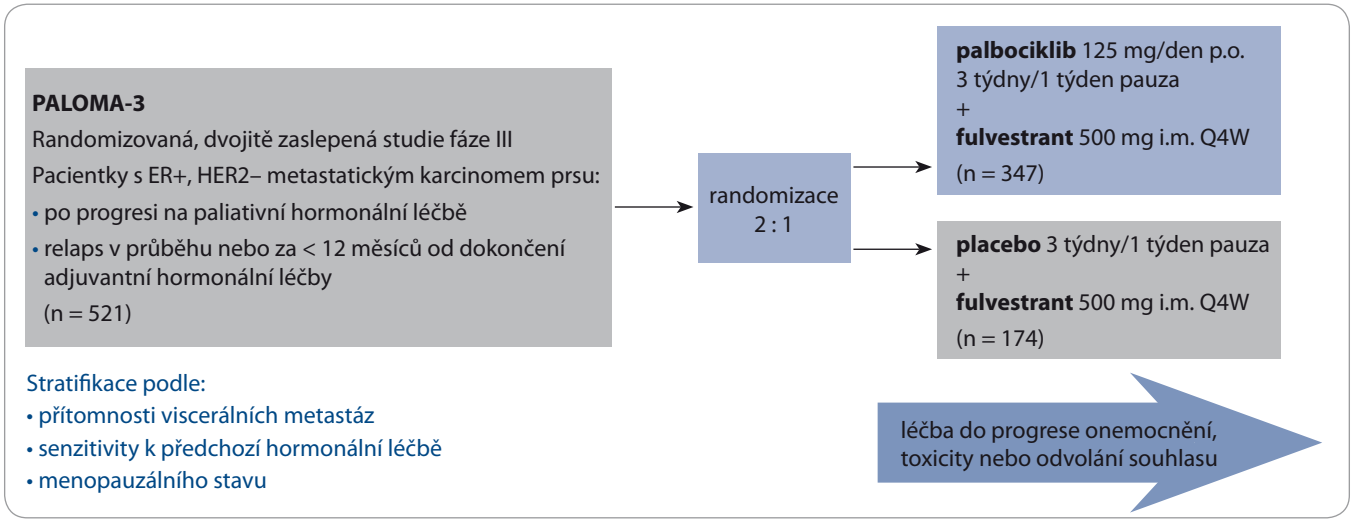
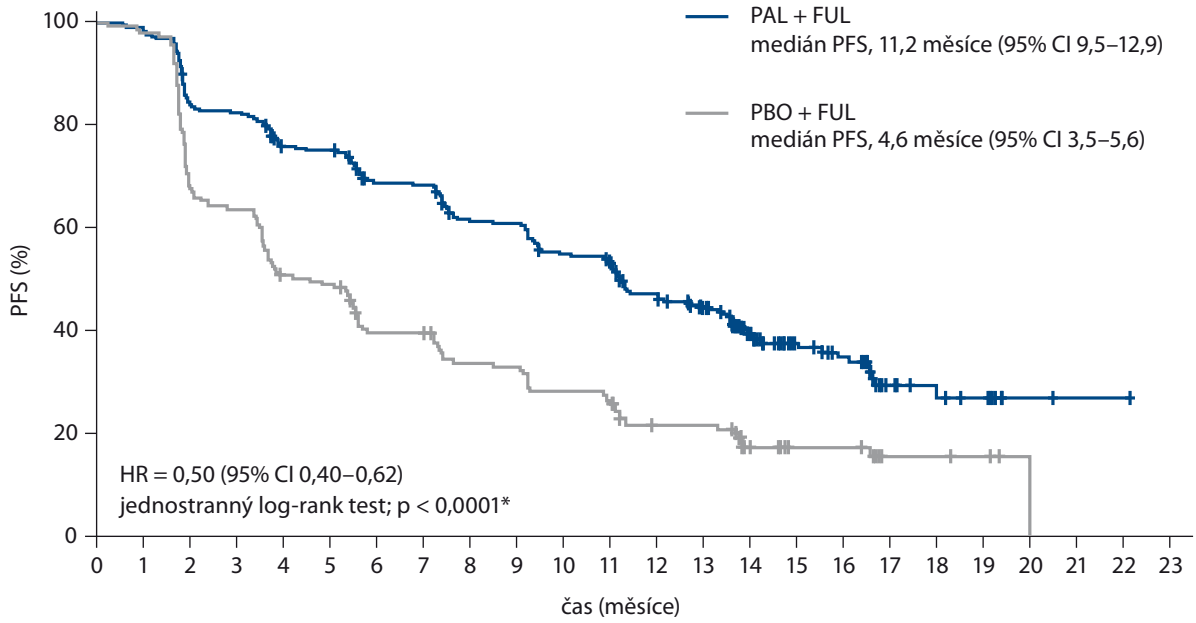


Schéma 1. Design studie PALOMA-3.



Pacientky v riziku (n)

PAL + FUL	347	324	276	271	245	242	215	214	189	188	168	162	137	119	69	45	38	15	12	9	2	1	1	0
PBO + FUL	174	162	112	105	83	80	62	61	51	50	43	40	29	29	15	11	11	4	4	3	1	0		

FUL – fulvestrant, HR – hazard ratio, ITT – intent to treat, PAL – palbociklib, PBO – placebo, PFS – doba přežití bez progrese

* Stratifikace dle přítomnosti viscerálních metastáz a citlivosti k předchozí hormonální léčbě.

Graf 1. Aktualizovaná data doby přežití bez progrese onemocnění (PFS).

die MONALEESA-3, ve které je hodnocena účinnost léčby kombinací ribociklibu a fulvestrantu. Jsou zde zařazeny postmenopauzální pacientky s doposud neléčeným metastatickým onemocněním, pacientky po progresi na (neo)adjuvantní hormonální terapii a pacientky po progresi na 1. linii hormonální léčby. Zajímavé bude porovnání účinnosti a nežádoucích účinků těchto léků. Zatím nemáme k dispozici přímé srovnání, ale z doposud publikovaných dat se zdá, že efektivita i toxikologický profil palbociklibu a ribociklibu jsou obdobné. Oba léky pro svoji účinnost potřebují kombinaci s hormonální léčbou. Abemaciklib naproti tomu prokázal svou účinnost i v monoterapii (ORR 31 %) [15]. Od zbylých dvou léků se odlišuje spektrem nežádoucích účinků, kdy nejčastějšími jsou průjem a únava, zatímco výskyt neutropenie je méně častý. Tyto rozdíly lze vysvětlit mimo jiné tím, že abemaciklib je potentnějším inhibitorem CDK 4 než CDK 6 [16].

Přesto, že doposud nemáme k dispozici data celkového přežití, je již nyní zřejmé, že inhibitory CDK 4/6 představují průlom v léčbě hormonálně dependentního karcinomu prsu. Na kongresu ESMO 2016 v Kodani byla vedena diskuze o tom, že uvedení inhibitorů CDK 4/6 do praxe pravděpodobně povede ke změně léčebného paradigmatu u pacientek s metastatickým, hormonálně dependentním karcinomem prsu. Je pravděpodobné, že část rizikových pacientek, pro které cytostatická terapie představovala léčbu volby, budou v budoucnu léčeny lépe tolerovanou kombinací hormonální léčby a inhibitorů CDK 4/6. Chemoterapie však zřejmě zůstane léčbou volby pro pacientky s tzv. viscerální krizí [17]. Tato populace nebyla do studie zařazena a proti použití inhibitorů CDK 4/6 v této indikaci navíc hovoří fakt, že efekt léčby se rozvíjí relativně pomalu (medián času do klinické odpovědi byl v této studii 4 měsíce).

Závěr

Palbociklib v kombinaci s fulvestrantem signifikantně prodlužuje přežití bez progrese onemocnění u pacientek s ER+, HER2– metastatickým karcinomem prsu po progresi na předchozí hormonální terapii. Z léčby profitují všechny skupiny pacientek bez ohledu na menopauzální stav, míru hormonální rezistence, exprese hormonálních receptorů a přítomnost *PIK3CA* mutace. Léčba je poměrně dobře tolerována, přes vysokou incidenci neutropenie grade 3/4 je výskyt febrilní neutropenie vzácný. Neutropenie je navíc dobře zvládnutelná snížením dávky nebo dočasným přerušením léčby bez negativního ovlivnění efektivity. Lze očekávat, že vzhledem k dobré tolerabilitě a účinnosti kombinace hormonální terapie s inhibitory cyklin-dependentních kináz u některých pacientek v budoucnosti nahradí doposud užívanou cytostatickou léčbu.

Literatura

1. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P et al. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. Am J Clin Pathol 2005; 123(1): 21–27.

2. Miller TW, Balko JM, Fox EM et al. ERalpha-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer. Cancer Discov 2011; 1(4): 338–351. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0101.
3. Thangavel C, Dean JL, Ertel A et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. Endocr Relat Cancer 2011; 18(3): 333–345. doi: 10.1530/ERC-10-0262.
4. Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. Endocr Relat Cancer 2011; 18(4): C19–C24. doi: 10.1530/ERC-11-0112.
5. Zwijsen RM, Wientjens E, Klompmaker R et al. CDK-independent activation of estrogen receptor by cyclin D1. Cell 1997; 88(3): 405–415.
6. Toogood PL, Harvey PJ, Repine JT et al. Discovery of a potent and selective inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6. J Med Chem 2005; 48(7): 2388–2406.
7. Finn RS, Crown JP, Lang I et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16(1): 25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
8. Turner NC, Ro J, Andre F et al. Palbociclib in Hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2015; 373(3): 209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.
9. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17(4): 425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
10. Finn R, Jiang Y, Rugo H et al. Biomarker analyses from the phase 3 PALOMA-2 trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with placebo (PLB) plus L in postmenopausal women with ER+ /HER2– advanced breast cancer (ABC). Ann Oncol 2016; 27 (Suppl 6): LBA15–LBA15.
11. Turner NC, Andre F, Cristofanilli M et al. [P4-22-06] Treatment postprogression in women with endocrine-resistant HR+ HER2– advanced breast cancer who received palbociclib plus fulvestrant in PALOMA-3. In 39th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). San Antonio, TX, USA: 2016.
12. Hu W, Sung T, Jessen BA et al. Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies. Clin Cancer Res 2016; 22(8): 2000–2008. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1421.
13. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. Breast Cancer Res 2016; 18(1): 17. doi: 10.1186/s13058-015-0661-5.
14. Verma S, Bartlett CH, Schnell P et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/her2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). Oncologist 2016; 21(10): 1165–1175.
15. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM et al. Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of cdk4 and cdk6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors. Cancer Discov 2016; 6(7): 740–753. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0095.
16. Gelbert LM, Cai S, Lin X et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. Invest New Drugs 2014; 32(5): 825–837. doi: 10.1007/s10637-014-0120-7.
17. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2009; 101(17): 1174–1181. doi: 10.1093/jnci/djp235.

Erratum

V Klin Onkol 2017; 30(1): 48–54 byla v původní práci **Differences in Incidence and Biological Characteristics of Breast Cancer between Roma and non-Roma Patients in Slovakia** autorů Rečková et al chybně uvedena hodnota věkově-standardizované incidence.

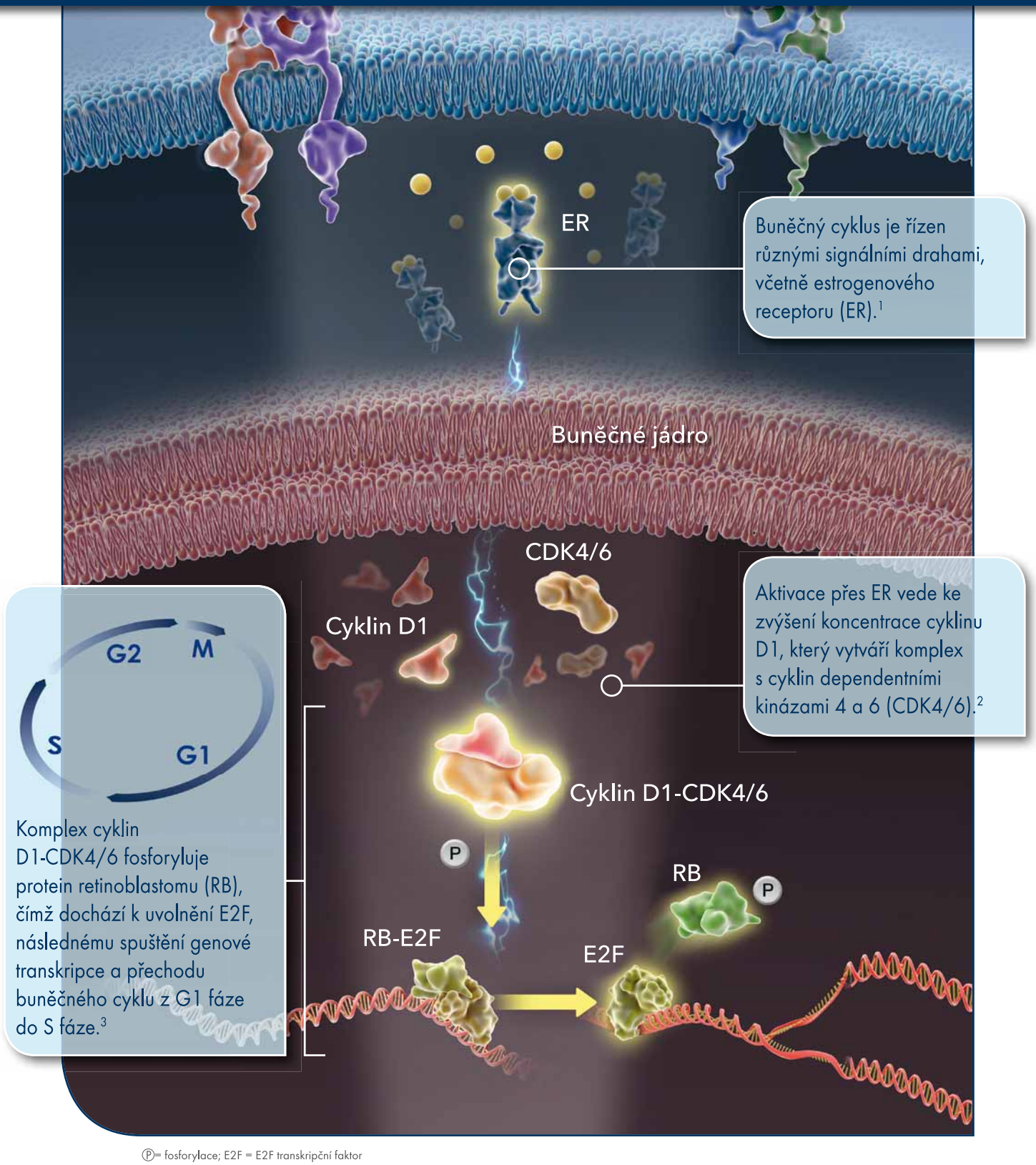
Na webových stránkách **www.linkos.cz** je uveřejněna nová verze článku se všemi autorskými opravami. Níže uvádíme souhrn po úpravách.

Summary

Background: Roma (Gypsies) constitute one of the largest ethnic minorities in Slovakia. Some reports have supported a higher prevalence of communicable diseases in Roma but data on cancer prevalence in Roma is absent. The aim of this study was to compare differences in the incidence and pathological characteristics of breast cancer between Roma and non-Roma in Slovakia. ***Patients and Methods:*** Roma and non-Roma breast cancer patients were identified using the Slovak HER2 Registry. The database from the last Census of Slovakia in 2011 was matched by gender, date of birth, and residency with the HER2 Registry from 2011 to 2013. Based on the match, Roma and non-Roma breast cancer patients were identified. ***Results:*** Thirty-two and 5,775 women with breast cancer were identified as Roma and non-Roma, resp. The age-standardized breast cancer incidence rate was 2.12 times higher for non-Roma than for Roma patients (36 vs. 17 per 100,000 people). Roma patients were younger than non-Roma patients (median 49 vs. 61 years; p = 0.00001). Roma patients had more hormone receptor negative (34.4% vs. 18.1%; p = 0.03) and triple negative tumors (28.1% vs. 12.3%; p = 0.01) than non-Roma, and these differences remained statistically significant in multivariate analysis. ***Conclusion:*** For the first time, this study has revealed that the incidence and biological characteristics of breast cancer are different between Roma and non-Roma. Our data suggests that Roma patients are younger at diagnosis, have a lower age-standardized breast cancer incidence rate, and have more aggressive tumors than non-Roma.

CDK4/6

ŘÍDÍ BUNĚČNOU PROLIFERACI U ER+ KARCINOMU PRSU



Ⓟ= fosforylace; E2F = E2F transkripční faktor

U ER+ karcinomu prsu zvyšuje estrogenová signalizace aktivitu signální dráhy cyklin D1-CDK4/6-RB, která má za následek ztrátu kontroly proliferace.[4,5] V preklinických modelech byla zjištěna synergie při duální inhibici CDK4/6 a ER.[6]

Společnost Pfizer zaměřuje svůj výzkum na inhibici CDK4/6.

Reference: 1. Lukas J, Bartkova J, Bartek J. *Mol Cell Biol.* 1996;16(12):6917-6925. **2.** Prall OWJ, Sarcevic B, Musgrove EA, Watts CK, Sutherland RL. *J Biol Chem.* 1997;272(16):10882-10894. **3.** Ji J-Y, Dyson NJ. In: Enders GH, ed. *Cell Cycle Deregulation in Cancer.* New York, NY: Humana Press; 2010:23-42. **4.** Rocca A, Farolfi A, Bravaccini S, Schirone A, Amadori D. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(3):407-420. **5.** Weinberg RA. In: *The Biology of Cancer.* 2nd ed. New York, NY: Garland Science; 2013. **6.** Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. *Breast Cancer Res.* 2009;11:R77. doi:10.1186/bcr2419.

Pfizer Oncology

ONC-2016-01-031

Podpořte činnost České onkologické společnosti!

„Fond České onkologické společnosti ČLS JEP pro vědu, vzdělávání a propagaci“ byl založen výborem ČOS ČLS JEP za účelem získávání finančních prostředků pro:

1. **Podpora vydávání a distribuce doporučených postupů „Modrá kniha ČOS“, časopisu Klinická onkologie a provozu internetových stránek ČOS „www.linkos.cz“.**
2. **Podpora a propagace Národního onkologického programu ČR.**
3. **Podpora a propagace vzdělávání a výzkumu v onkologii (včetně akademických klinických studií) v ČR.**

Fond existuje v podobě samostatného nákladového střediska České onkologické společnosti v rámci účetnictví České lékařské společnosti ČLS JEP, které je ČOS ČLS JEP organizační součástí. To zaručuje maximální transparentnost a kontrolu hospodaření fondu a současně nevytváří žádné dodatečné náklady na provoz. O použití finančních prostředků rozhoduje Výbor ČOS ČLS JEP.

Finanční prostředky na tento Fond lze poukázat nejlépe cestou darovací smlouvy, přičemž účel použití darovaných prostředků může být přesně specifikován, nad rámec uvedený výše.

Bankovní spojení: ČSOB, číslo účtu: 500 617 613/0300
Variabilní symbol Fondu ČOS pro vědu, vzdělávání a propagaci: 503002

Děkujeme!

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA
předsedkyně ČOS ČLS JEP

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.
pokladník ČOS ČLS JEP

Česká onkologická společnost ČLS JEP

www.linkos.cz

Aktuality z odborného tisku

Impact of Viral Status on Survival in Patients Receiving Sorafenib for Advanced Hepatocellular Cancer: a Meta-analysis of Randomized Phase III Trials

Jackson R, Psarelli EE, Berhane S et al.
J Clin Oncol 2017; 35(6): 622–628. doi: 10.1200/JCO.2016.69.5197. PubMED PMID: 28045619.

V návaznosti na studii SHARP (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol) se sorafenib stal standardem péče o pacienty s pokročilým neresekabilním hepatocelulárního karcinomem, ale vztah mezi přežitím a etiologií nemoci zůstává nejasný. K řešení tohoto problému byla provedena metaanalýza dat tří velkých prospektivních randomizovaných studií, ve kterých byl sorafenib kontrolním ramenem léčby. Z celkem 3 256 pacientů bylo k analýze vhodných 1 643 (50 %), kteří byli léčeni sorafenibem. Primárním cílem bylo celkové přežití (overall survival – OS) hodnocené ve vztahu léčby sorafenibem proti jiné užité terapii k infekci pacienta hepatitidou B (HBV) a hepatitidou C (HCV). Z této analýzy vyplývá, že delší OS při terapii sorafenibem bylo prokázáno u pacientů, kteří jsou HBV negativní, ale HCV pozitivní (log (HR) –0,27; 95% CI –0,46 až –0,06). Medián OS byl v této podskupině 12,6 (11,15–13,8) měsíce u sorafenibu a 10,2 (8,88–12,2) měsíce pro ostatní typy léčby, se kterými byl sorafenib porovnáván. Závěrem autoři uvádějí, že účinek sorafenibu je závislý na stavu infekce hepatitidou. OS při léčbě sorafenibem je delší u pacientů s HBV negativitou, ale HCV pozitivitou. Naopak pro zlepšení OS při léčbě sorafenibem pro pacienty HBV pozitivní a HCV negativní nebyl v této metaanalýze nalezen žádný důkaz.

Association of the Timing of Pregnancy with Survival in Women with Breast Cancer

Iqbal J, Amir E, Rochon PA et al.
JAMA Oncol 2017. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0248. PubMED PMID: 28278319.

Zvyšující se počet žen s karcinomem prsu v reprodukčním období vede ke snaze výzkumníků pochopit vliv těhotenství na přežití pacientek s touto diagnózou, což by mohlo pomoci při poradenství a léčbě těchto žen. Cílem studie bylo porovnat celkové přežití (overall survival – OS) žen s diagnózou karcinomu prsu během těhotenství nebo v poporodním období s ženami, které měly karcinom prsu, ale těhotné nebyly. Retrospektivně bylo zhodnoceno 7 553 žen ve věku 20–45 let s diagnózou invazivního karcinomu prsu v období 2003–2014 s mediánem věku 40 let (20–44 let). Ženy byly rozděleny do následujících skupin: netěhotné, těhotenství před karcinomem prsu, karcinom prsu v souvislosti s těhotenstvím a těhotenství po diagnóze karcinomu prsu. Pětileté OS u netěhotných žen dosahovalo 87,5 % (95% CI 86,5–88,4 %), 85,3 % (95% CI 82,8–87,8 %) pak bylo u žen s těhotenstvím před diagnózou karcinomu prsu (95% CI 0,85–1,27; p = 0,73) a 82,1 % (95% CI 78,3–85,9 %) u žen s těhotenstvím spojeným s karcinomem prsu (95% CI 0,91–1,53; p = 0,20). U žen, které otěhotněly nejméně 6 měsíců a více po stanovení diagnózy karcinomu prsu, bylo 5leté OS 96,7 % (95% CI 94,1–99,3 %) proti 87,5 % (95% CI 86,5–88,4 %) u žen netěhotných (HR 0,22; 95% CI 0,10–0,49; p < 0,001). Těhotenství dle této analýzy tedy nemělo nepříznivý vliv na OS pacientek s karcinomem prsu.

Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-modifying Agents in Breast Cancer: a Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS et al.
J Clin Oncol 2017; 35: published online. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7257.

Na webových stránkách časopisu JCO byla v březnu tohoto roku publikována doporučení týkající se využití bisfosfonátů a jiných látek modifikujících kostní metabolizmus jako doplňkové léčby u pacientek s karcinomem prsu. Dle těchto doporučení vede adjuvantní podání bisfosfonátů ke snížení rizika recidivy v oblasti skeletu a zlepšení přežití u postmenopauzálních pacientek s časným karcinomem prsu. Jedná se o pacientky s přirozenou menopauzou nebo ty, u kterých byla menopauza vyvolána ovariální supresí nebo ablací. Absolutní výhoda je vyšší u žen, u nichž je vyšší riziko recidivy, a téměř všechny studie byly hodnoceny u pacientek, které byly léčeny i systémovou léčbou. Většina studií je založena na podání kyseliny zoledronové nebo klodronátu, pro ostatní bisfosfonáty jsou data limitována. U denosumabu zatím chybí data o dlouhodobém přežití. Jako adjuvantní je doporučováno podání kyseliny zoledronové (4 mg intravenózně každých 6 měsíců) na 3–5 let nebo klodronátu (1 600 mg/den perorálně) 2–3 roky,

je však třeba dalších studií k porovnání jednotlivých preparátů, jejich dávkování, intervalů podání a délky podávání. Před zahájením léčby musí být řádně zhodnoceny rizikové faktory pro vznik osteonekrózy čelisti a poškození ledvin a měly by být vyřešeny všechny stomatologické afekce. Je taktéž doporučována suplementace kalciem a vitaminem D. Oční bolest nebo zrakové obtíže mohou nastat jako důsledek uveitidy nebo skleritidy v souvislosti s podáním bisfosfonátů a musí být vyšetřeny očním lékařem. Konečné rozhodnutí o tom, zda má, nebo nemá být bisfosfonát podán v této indikaci, by mělo být učiněno v průběhu konzultací mezi pacientem a onkologem s přihlédnutím k charakteru onemocnění, riziku recidivy a zvážení potenciálních přínosů a rizik vč. nežádoucích účinků bisfosfonátů.

Adiposity and Cancer at Major Anatomical Sites: Umbrella Review of the Literature

Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G et al.
BMJ 2017; 356: j477. doi: 10.1136/bmj.j477. PubMED PMID: 28246088.

Velká metaanalýza s cílem vyhodnotit vztah mezi obezitou a rizikem vzniku nebo úmrtí na zhoubné nádorové onemocnění byla publikována v časopise BMJ. Bylo identifikováno 204 metaanalýz, které zkoumaly asociaci mezi tukovou tkání a rozvojem 36 primárních nádorů a jejich podtypů. Zvýšení indexu tělesné hmotnosti bylo spojeno s vyšším rizikem vzniku adenokarcinom jícnu; tlustého střeva a konečníku u mužů; žlučových cest a pankreatu; karcinomu endometria u premenopauzálních žen; ledvin a mnohočetného myelomu. Přibývání na váze a větší poměr obvodu pasu k bokům byly spojeny s vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu po menopauze u žen, které nikdy neužívaly hormonální substituční terapii, a karcinomu endometria. Zvýšení rizika vzniku zhoubného nádoru pro každých 5 kg zvýšení hmotnosti na m^2 v indexu tělesné hmotnosti se pohybovalo od 9 % (RR 1,09; 95% CI 1,06–1,13) pro karcinom rekta u mužů až na 56 % (RR 1,56; 95% CI 1,34–1,81) pro karcinom žlučových cest. Riziko karcinomu prsu po menopauze u žen, které nikdy neužívaly hormonální substituční léčbu, se zvýšilo o 11 % na každých 5 kg tělesné hmotnosti (RR 1,11; 95% CI 1,09–1,13) a riziko vzniku karcinomu endometria se zvýšilo o 21 % pro každých 0,1 zvýšení poměru pas/boky (RR 1,21; 95% CI 1,13–1,29). Vztah vzniku zhoubných nádorů a obezity byl jednoznačně prokázán pro 11 malignit (adenokarcinom jícnu, mnohočetný myelom, karcinom kardie žaludku, tlustého střeva a konečníku, žlučových cest, pankreatu, prsu, endometria, ovarií a ledviny). Obezita se stává jedním z největších problémů veřejného zdraví; silná evidence rizik může vést k výběru osob s vyšším rizikem vzniku malignit, na které by měla být zaměřena cílená individualizovaná strategie prevence.

Role of Troponins I and T and N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients with Early-stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: a Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy

Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ et al.
J Clin Oncol 2017; 35(8): 878–884. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7916.

Ženy, které jsou léčeny trastuzumabem společně s chemoterapií, mají vyšší riziko kardiálního poškození. Autoři této studie se zaměřili na hodnocení prognostického významu kardiologických markerů (troponin I a T, NT-proBNP) pro rozvoj trastuzumabem navozené kardiální toxicity a zkoumali, zda byla počáteční elevace těchto kardiomarkerů spojena s významným poklesem ejekční frakce levé komory (LVEF). Ve studii bylo podrobeno analýze 452 pacientek. Primárním cílem sledování byl vznik symptomatického srdečního selhání stupně III nebo IV podle New York Heart Association, potvrzené kardiologem a signifikantně snížená ejekční frakce levé komory (EFLK) nebo úmrtí na podkladě kardiální příčiny. Jako sekundární cíl byl definován signifikantní asymptomatický nebo středně symptomatický pokles EFLK. Zvýšené hodnoty troponinu I (> 40 ng/l) vyskytující se v 56 případech ze 412 nemocných (13,6 %) a T (> 14 ng/l) u 101 pacientek ze 407 (24,8 %) nemocných byly spojeny se zvýšeným rizikem významného poklesu EFLK. Dvě pacientky dosáhly primárního cíle sledování a u 31 pacientek bylo dosaženo sekundárního cíle. Závěrem autoři uvádějí, že zvýšená hladina troponinu I nebo T před podáním trastuzumabu je spojena se zvýšeným rizikem srdečního poškození. Podobný závěr pro NT-proBNP však nelze vyvodit z důvodu nedostatku dobře stanovených limitů zvýšení, nicméně byl zaznamenán vyšší nárůst hladin oproti výchozím hodnotám u pacientů s kardiální toxicitou vyvolanou trastuzumabem proti pacientům, u kterých se kardiotoxicita nevyvinula.

Low-value Practices in Oncology Contributing to Financial Toxicity

Gyawali B.

Ecancermedicalscience [online]. The European Institute of Oncology in Milan, 2017.
doi: 10.3332/cancer.2017.727.

Zajímavý text byl uveřejněn na webové stránce Ecancermedicalscience, ve kterém autor upozorňuje na tzv. finanční toxicitu léčby zhoubných nádorů. Jedná se o dnes dobře známý problém onkologické péče, který vede k velkým finančním nákladům pro pacienta, případně zdravotní systém, a dokonce jej může provázet i horší přežití nemocných, a to i ve vyspělých zemích a zemích s funkčními systémy veřejného zdravotnictví. Dle textu mnozí onkologové, přestože jsou informováni o finančních nákladech na onkologickou léčbu, rezignovali na odpovědnost za snížení těchto nákladů. Autor upozorňuje na důležitost onkologa, který může hrát v tomto směru významnou roli. Je zde prezentováno několik příkladů z praxe, kdy jsou finanční prostředky vynakládány dle autora v neadekvátních medicínských situacích a snížení nákladů nemusí nutně znamenat snížení efektivity. Hledání úsporných strategií v běžné klinické praxi bude do budoucna nutností.

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

SOUTĚŽ NA PODPORU AUTORSKÝCH TÝMŮ PUBLIKUJÍCÍCH V ZAHRANIČNÍCH ODBORNÝCH TITULECH

Odměna pro vítěze: 10 000 Kč

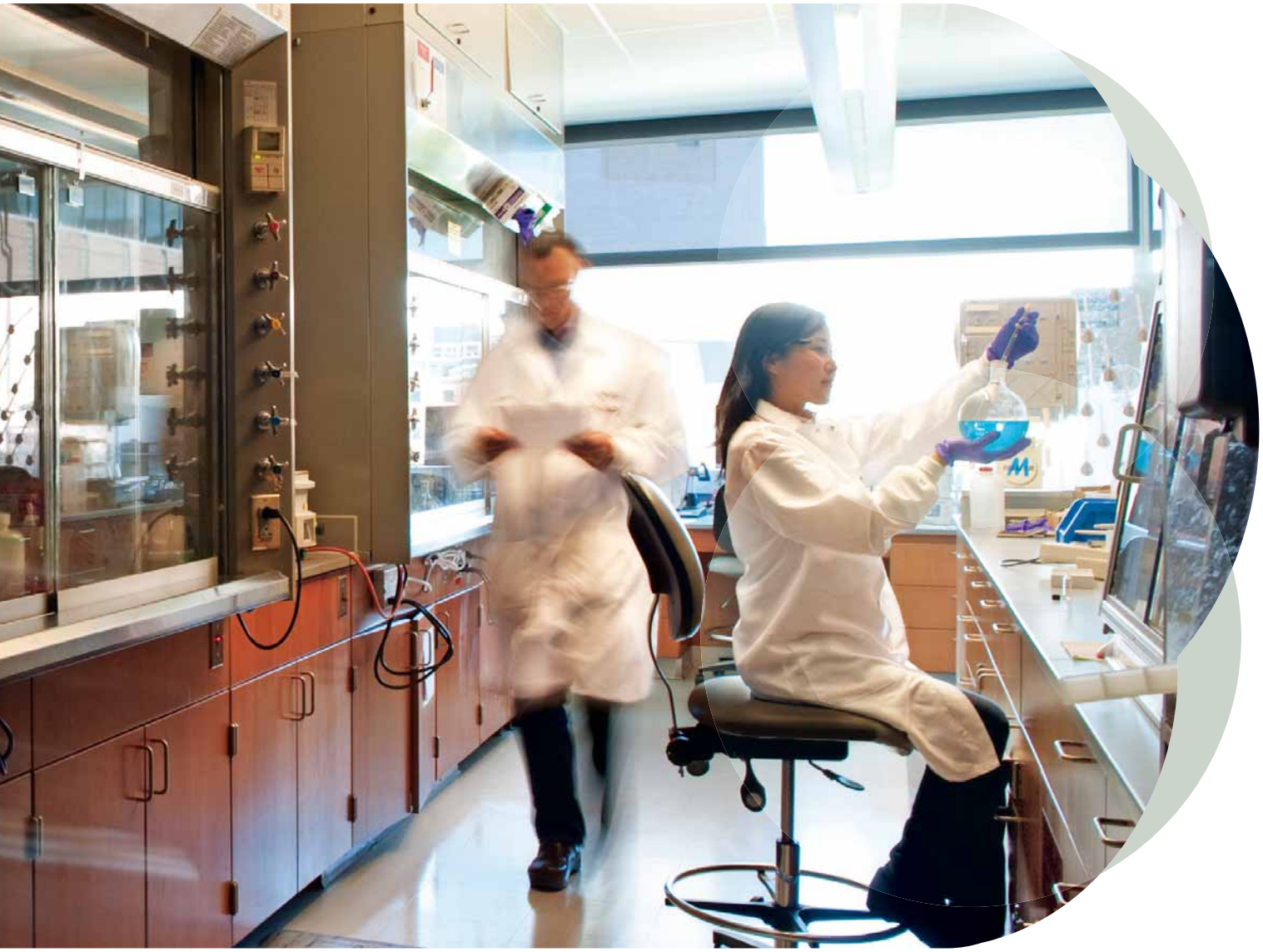
Cíl soutěže:
Podpořit renomé a prestiž časopisu Klinická onkologie – oficiálního časopisu ČOS ČLS JEP – u domácích i zahraničních autorů, lékařů a akademických pracovníků.

Podmínky soutěže:

1. Soutěž je určena autorským týmům, které publikují v zahraničních odborných titulech.
2. Do soutěže budou zařazeny práce publikované v zahraničních titulech od ledna do prosince 2017.
3. Ve svých článcích zaslaných k publikaci do zahraničního periodika budou autoři citovat práci, která byla otištěna v časopise Klinická onkologie (k vyhledání lze použít databáze www.pubmed.org nebo www.linkos.cz).
4. Do soutěže nebudou zařazeny autocitace.
5. Ze všech prací, které splní podmínky soutěže, bude redakční radou vylosována jedna, jejíž autorský tým bude oceněn částkou 10 000 Kč.

KLINICKÁ ONKOLOGIE

ambit media®



PŘEVRATNÉ OBJEVY NOVÝCH LÉKŮ VZNIKAJÍ V LABORATOŘÍCH,

ALE RODÍ SE UŽ V NAŠICH SRDCÍCH.

Přes 100 let pohání zaměstnance MSD společná touha: vyvíjet léky a vakcíny, které zlepšují miliony lidských životů. S podobnou péčí se věnujeme novým veterinárním přípravkům. Uvědomujeme si však, že je před námi ještě dlouhá cesta, proto klademe důraz na výzkum a vývoj. Stejné úsilí věnujeme zlepšování dostupnosti lékařské péče a spolupráci s těmi, kteří sdílejí naše nadšení pro zdravější svět. Víme, že to zvládneme. Dáváme do toho vše.

Chcete vědět více o našem poslání? Navštivte www.msd.cz

MSD
Be well

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, tel.: +420 233 010 111, email: dpoc_czechslovak@merck.com
02-2019-CORP-1209415-0000

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., se v dubnu 2017 dožívá 80 let

Haber J., Trněný M.

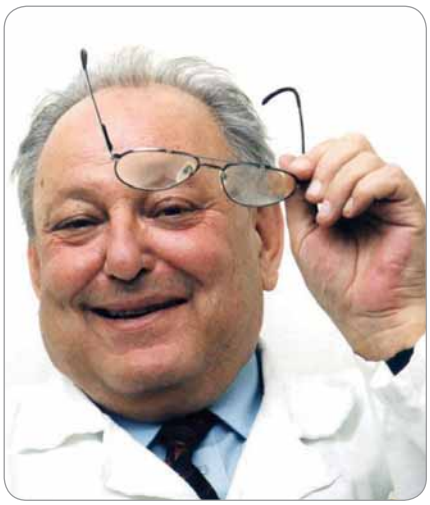
V dubnu tohoto roku se prof. Pavel Klener, DrSc., dožívá 80 let. Před 10 lety k jeho sedmdesátinám jsme napsali, že se tohoto životního jubilea dožívá v plné pracovní aktivitě. Uplynulých 10 let bylo velmi podobných, jen již nevede klinická pracoviště a v současné době pracuje jako profesor 1. LF UK v Praze a konzultant Ústavu hematologie a krevní transfuze (ÚHKT), ale zůstal stále aktivním autorem, stále přednášel na odborných fórech, stále je žádaným konzultantem ve svém oboru, stále je členem redakčních rad, odborných společností, vedení grantových agentur.

Jen si připomeňme: prof. Klener se narodil 9. 4. 1937 v Bratislavě českým rodičům, vystudoval Fakultu všeobecného lékařství UK v Praze a promoval v roce 1961. Elévské období ukončil v roce 1982 docenturou z vnitřního lékařství na II. interní klinice VFN, roku 1998 se stal profesorem vnitřního lékařství. V letech 1988–1990 byl přednostou Onkologické kliniky, poté byl 17 let, až do 31. 12. 2007, přednostou I. interní kliniky VFN. V letech 1989–2009 byl vedoucím Katedry klinické onkologie Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví (IPVZ) a v době 2002–2007 byl ředitelem ÚHKT.

Napsal více než 300 odborných sdělení, 20 monografií (10× jako jediný autor, 9× jako hlavní autor a editor). Co je však pozoruhodné, jak je z jeho bibliografie patrná jeho koncepčnost a cílevědomost. Dominantním odborným zájmem prof. Klenera byla již od studentských let hematologie a onkologie, mezinárodní rozměr zformoval jeho první studijní pobyt ve Francii v letech 1965–1966, kde obhájil dizertaci a získal titul „assistant étranger" Univerzity v Paříži. Jeho největší zájem byl v oblasti protinádorové chemoterapie a také jeho první monografie z roku 1974, která odráží počátky protinádorové chemoterapie, řadí prof. Klenera k zakladatelům této disciplíny u nás. Později (2002) následovala monumentální monografie Klinická onkologie. Stejně systematicky pokračoval v oblasti vnitřního lékařství, nejdříve vydal Interní propedeutiku, pak následovala monografie Vnitřní lékařství. Pedagogický přínos dokladují další učební texty pro mediky, bakaláře a zdravotnické školy. Za své publikace získal opakovaně různé ceny. Monografii Protinádorová chemoterapie byla udělena Cena ministra školství, 1. cena za odbornou literaturu IPVZ a cena Nadace Paula Janssena.

Odborné znalosti a mezinárodní kontakty využil prof. Klener při organizování domácích i mezinárodních konferencí, opakovaně přednášel jako „visiting professor" a „invited speaker" v USA, v Británii a v dalších evropských státech, ale i v rámci European School of Oncology, jejímž byl místopředsedou. Také u nás aktivně pracoval v odborných společnostech, např. jako vědecký sekretář České hematologické společnosti a jako předseda České onkologické společnosti ČLS JEP.

Za svého působení jako přednosta I. interní kliniky obnovil její orientaci na hematologii se zaměřením na maligní lymfoproliferace i myeloproliferace. V tomto období se klinika modernizovala, byla otevřena transplantační jednotka, byla vytvořena laboratoř molekulární genetiky a buněčné biologie, ustavil Kooperativní lymfomovou skupinu (KLS), která je dnes v tomto oboru vůdčí společností s celostátní působností a širokou mezinárodní spoluprací, podobně vznikla i pracovní skupina pro mnohočetný myelom a dnes se dominantním způsobem podílí na



činnosti České myelomové skupiny. Stál rovněž u vzniku pracovní skupiny pro myelodysplastický syndrom (MDS), která postupně získala vůdčí postavení v oboru s mezinárodním přesahem. Od roku 2002, kdy se stal prof. Klener ředitelem ÚHKT, prohloubil úzkou spolupráci obou pracovišť, což podpořilo další spolupráci v oblasti klinické hematologie, ale i transfuzního lékařství a v neposlední řadě v základním i experimentálním výzkumu.

Jak jsme již uvedli, vědecké práci a akademické činnosti prof. Klenera se dostalo řady ocenění. Byly to ceny odborných lékařských společností, fakult Univerzity Karlovy a nadací. Mezi nejvýznamnější ocenění se řadí Cena ministra školství za vědu (1997), Zlatá medaile Univerzity Karlovy (1997) a Státní vyznamenání za zásluhy o stát v oblasti vědy (2003). V poslední dekádě pak medaile AV ČR „De scientia et humanitate optime meritis" (2007), Cena rektora UK za nejlepší vědeckou publikaci v roce 2007, Medaile Jana Evangelisty Purkyně (2011), Cena předsednictva ČLS za nejlepší publikaci v roce 2010. Nejvýznamnějším oceněním

vědecké práce byla v roce 2012 Národní cena vlády ČR „Česká hlava".

Prof. Klener se angažuje i společensky. Ať už jako náš první porevoluční ministr zdravotnictví v letech 1989–1990, jako poslanec České národní rady (1990–1992) a člen Rady vlády pro vědu (1992–1998), nebo jako proděkan 1. LF UK v Praze či jako prorektor UK pro vědu, kde působil 12 let. Projevem celospolečenského uznání byl i návrh na post prezidenta republiky. V posledních letech se častěji vyjadřuje k celospolečenským otázkám v různých médiích.

Odpočinkovou součástí jeho života je láska k divadlu a hudbě, je pravidelným návštěvníkem Pražského jara a divadelních představení. Oporou je mu rodina a zejména manželka Marcela, bez níž, jak sám prof. Klener říká, by všechny ty povinnosti nezvládl.

Profesor Klener je „ze staré školy". My, kteří vedle něj pracujeme po celý náš odborný život, jsme oceňovali laskavý a velkorysý přístup k lidem, racionální, klidný a povzbuzující způsob vedení pracovních týmů, které považoval za základ pracovního úspěchu celku. A tak i chápeme zlehčující úsměv, kterým reaguje na žabomyší kompetenční bitvy v malém českém rybníčku. Přejeme mu hodně elánu a zdraví do dalších let.

Ad multos annos!

Za kolektiv I. interní kliniky – kliniky hematologie 1. LF UK a VFN v Praze
MUDr. Jan Haber, CSc.
prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

První fixní kombinace

Zásah dvou CINV mechanizmů jedinou dávkou
Zajištění účinné pětidenní prevence CINV

Jedna tobolka
Dvojitý účinek
5 dní prevence[1–5]

Akynzeo®

300 mg/0,5 mg
netupitant/palonosetron

PREVENTION MADE SIMPLE

CINV – chemoterapií vyvolaná nauzea a zvracení

Literatura: 1. Aapro M et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1328-33. 2. Hesketh et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-46. 3. Gralla RJ et al, Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1333-39. 4. Rojas C et al. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5;722:26-37. 5. Aktuální souhrn údajů o přípravku.

AKYNZEO 300 MG/0,5 MG: ▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **S:** Netupitantum 300 mg a palonosetroni hydrochloridum ekvivalentní 0,5 mg palonosetronum v 1 tobolce. **I:** Přípravek Akynzeo je indikován u dospělých k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na cisplatině a k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. **D:** Jedna tobolka přibližně jednu hodinu před zahájením každého cyklu chemoterapie. Tobolku spolknout celou, s jídlem nebo bez jídla. Doporučenou p.o. dávku dexamethasonu při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit přibližně o 50 %. Podávání pacientům v konečném stadiu renálního onemocnění vyžadujícím hemodialýzu se nedoporučuje. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. **ZU:** Sledovat pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce, výskyt příznaků podobných serotoninovému syndromu. Je třeba dbát opatrnosti při souběžném používání léčivých přípravků prodlužujících QT interval nebo u pacientů, kteří mají prodloužený QT interval. Akynzeo obsahuje sorbitol a sacharózu, může obsahovat stopy sójového lecitinu. **IT:** Souběžné užití přípravku a induktoru CYP3A4 může vést ke snížení účinnosti. Akynzeo může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, metabolizovaných CYP3A4. Při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit dávku dexamethasonu, expozice docetaxelu a etoposidu je zvýšena. Je třeba zohlednit potenciální účinky zvýšených plazmatických koncentrací benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4. Podání se silnými inhibitory CYP3A4 (ketokonazol) s opatrností, se silnými induktory CYP3A4 (rifampicin) je třeba se vyhnout. Podání se substrátem UGT2B7 (zidovudin, kys. valproová, morfin) a substráty P-gp (dabigatran, kolchicin, digoxin) s opatrností. **TL:** Ženy ve fertilním věku nesmí být těhotné ani nesmí otěhotnět během léčby přípravkem. U všech žen před menopauzou je nutné před léčbou provést těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přerušeno. **NÚ:** Časté: bolest hlavy, zácpa, únava. **B:** Tobolka 1 × 300 mg/0,5 mg. **Držitel registračního rozhodnutí:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Irsko. **Datum poslední revize textu SPC:** 16. 6. 2016. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

ANGELINI | Angelini Pharma Česká republika s.r.o., Páteřní 7, 635 00 Brno, tel.: 546 123 111, www.angelini.cz

XLI. brněnské onkologické dny
26.–28. dubna 2017
Nenechte si ujít
26.–28. dubna 2017
kongresové
zpravodajství na
congress-live.eu

MUDr. Tačo Tačev, DrSc. – významné životní jubileum

Šlampa P.

V závěru loňského roku oslavil v rodinném kruhu a po Novém roce i s nejbližšími spolupracovníky významné životní jubileum, 80 let, dlouholetý lékař radioterapie ústavu na Žlutém kopci v Brně MUDr. Tačo Tačev, DrSc. Vzhledem ke svým výzkumným a reformátorským aktivitám v oblasti radioterapie a radiobiologie se právem zařazuje mezi největší osobnosti tohoto ústavu.

Narodil se 29. 10. 1936 v Kazanlaku, Bulharsku, kde ukončil středoškolské vzdělání na reálném gymnáziu. Dále pokračoval ve studiu na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně. Po ukončení studia nastoupil do Biofyzikálního ústavu ČSAV v Brně, kde působil na Oddělení radiosenzitivity savců. Získané odborné poznatky a zkušenosti v oblasti radiobiologického výzkumu následně účelně využil ve výzkumu radioterapie nádorů. V prosinci roku 1966 přešel do Masarykova onkologického ústavu v Brně (MOÚ), kde pracoval zprvu jako radiofyzik na Oddělení radioterapie až do svého odchodu z aktivního profesního zařazení.

Ve své odborné činnosti se věnoval převážně brachyterapii nádorů se zaměřením na ozařování nemocných s rakovinou děložního hrdla. Po vzniku Výzkumného ústavu klinické a experimentální onkologie (VÚKEO) byl iniciátorem a odpovědným řešitelem četných výzkumných projektů počínaje optimalizací fyzikálně-technických a biologických parametrů ozařování gynekologických nádorů, vč. některých kvalitativně nových léčebných postupů v brachy a teleterapii nádorů.

Ve spolupráci s Biofyzikálním ústavem v Brně se podílel na experimentálním potvrzení možnosti diferencované radioprotekce zdravé a nádorové tkáně při ozařování ve stavu akutní hypoxie. Získané výsledky byly podkladem k vypracování metody hypoxyradioterapie, umožňující aplikovat do nádorů vyšší dávku ozáření při současném překročení tolerance okolních zdravých tkání na záření. Byl iniciátorem a navrhovatelem třetího pracoviště ve světě, po USA a Rusku, k využití neutronové komponenty radionuklidu Californium-252 (^{252}Cf) v brachyterapii. V této souvislosti navázal spolupráci s lexinktonskou univerzitou v USA a s Radiologickým výzkumným ústavem v Obninsku (Rusko), který zprostředkoval dodávky neutronových zdrojů pro Radioterapeutické oddělení MOÚ.

Poté na oddělení brachyterapie anotoval výzkumný projekt na vypracování kvalitativně nového postupu kurativní léčby pokročilejších nádorů děložního hrdla, založeného na neutronové brachyterapii s ^{252}Cf a hypoxyradioterapii v průběhu zevního ozáření. Součástí projektu byla klinicko-experimentální studie na stanovení vztahu mezi rychlostí regrese a parciálního tlaku kyslíku (pO_2) v nádoru při aplikaci různě velkých dávek neutronů v průběhu kombinované léčby se zářením gama. Stanovení některých z parametrů biologického efektu interakce neutronů a fotonů s nádorem v průběhu kombinovaného postupu ozáření umožnilo navrhnout takový postup časového rozložení záření neutronů a fotonů v průběhu léčebného cyklu, který optimalizoval efekt inaktivace nádorové populace, vč. její hypoxické frakce. Léčebné výsledky dlouhodobého sledování nemocných ozařovaných navrženým léčebným postupem potvrdily, že byly dosaženy požadované předpoklady pro signifikantní zlepšení kurability pokročilejších nádorů děložního hrdla.

V následujících letech byl odpovědným řešitelem klinicko-experimentálního projektu zaměřeného na flow-cytometrické posouzení regresivních změn nádoru děložního hrdla po aplikaci neutronové brachyterapie, který potvrdil platnost dříve učiněných závěrů. Dále byl navrhovatelem a odpovědným řešitelem výzkumného projektu u nádorů konečníku zaměřeného na zvýšení biologického efektu předoperační aplikace vyšších dávek v krátkém čase v podmínkách hypoxyradioterapií. V rámci mezinárodní spolupráce byl spoluřešitelem dvou výzkumných projektů se zaměřením na neutronovou brachyterapii a hypoxyradioterapii. Aktivně se podílel na vybudování experimentálního pracoviště pro neutronovou brachyterapii ve spolupráci s Ústavem fyziky kovů ČSAV v Brně a firmou Delong instruments v Brně.

Výsledky výzkumu, vč. dlouhodobých léčebných výsledků, prezentoval na četných mezinárodních workshopech, konferencích a kongresech v Lexinktonu, Detroitu, Kjótu, Bologni, Barceloně, Petropavlovsku a publikoval v odborném tisku. Je autorem 110 původních odborných publikací, převážně v zahraničním tisku.

V roce 1984 obhájil dizertační práci na získání vědecké hodnosti kandidáta věd a v roce 1992 obhájil na Univerzitě Karlově vědeckou hodnost doktora věd. Byl dlouholetým vedoucím úseku brachyterapie a po roce 1989 také 2× vedoucím lékařem celého oddělení radioterapie (1991–1992 a 1996–1997).

Vážený pane doktore, chtěl bych Vám poděkovat za mnoholetou poctivou a vysoce odbornou práci v našem ústavu a do dalších let Vám přeji za všechny bývalé i současné spolupracovníky hlavně pevné zdraví, hodně štěstí a osobní pohody. Jsem osobně rád, že se i nadále aktivně zajímáte o dění v ústavu a na naší klinice.

prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
Klinika radiační onkologie LF MU
a Masarykův onkologický ústav, Brno

Somatuline® Autogel® 120 mg

DRŽTE PROGRESI NA UZDĚ

PRVNÍ A JEDINÝ SSA*
SCHVÁLENÝ K LÉČBĚ NET**
PANKREATU A STŘEDNÍHO STŘEVA

Somatuline® Autogel® 120 mg je **nově indikován** k léčbě gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 do 10 %) **středního střeva**, **pankreatu** nebo **s neznámou lokalizací**, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.[1]

* Somatostatinový analog; ** neuroendokrinních tumorů

1. Somatuline® Autogel® SPC. Datum poslední revize textu: 27. 2. 2015

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Somatuline Autogel 60 mg, 90 mg, 120 mg. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lanreotidum 60 mg, 90 mg, 120 mg (jako lanreotidi acetas). Každá předplněná stříkačka obsahuje supernasycený roztok lanreotid acetátu, odpovídající 0,246 mg baze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60 mg, 90 mg nebo 120 mg lanreotidu. **Terapeutické indikace:** Dlouhodobá léčba pacientů s akromegalií,kde hladiny GH a/nebo IGF-1 zůstávají abnormální po chirurgické léčbě a/nebo radioterapii a u pacientů, pro které není chirurgická léčba a/nebo radioterapie možností volby. Úleva od příznaků spojených s akromegalií. Léčba symptomů spojených s neuroendokrinními tumory. ***Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10%) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním. Dávkování a způsob podání:** 60 mg, 90 mg nebo 120 mg každých 28 dnů formou hluboké subkutánní injekce do hýždí. U pacientů léčených pro akromegalii nebo symptomy související s neuroendokrinními tumory, může být podán buď pacientem, nebo poučenou osobou. V případě samoinjekce by měla být injekce podána do horní zevní části stehna. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na somatostatin nebo příbuzné peptidy nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Lanreotid může snižovat motilitu žlučníku a vést ke vzniku žlučových kamenů. Pacienti by měli být pravidelně sledováni. Podle farmakologické studie u zvířat a u lidí může způsobit přechodnou inhibici sekrece inzulínu a glukagonu. Proto se může u diabetiků, léčených přípravkem Somatuline Autogel, objevit hypoglykémie nebo hyperglykémie. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi. U akromegalických pacientů bylo pozorováno mírné snížení funkcí štítné žlázy. U pacientů bez kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení pulsové frekvence. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Pozornosti je třeba, pokud se zahajuje léčba lanreotidem u pacientů s bradykardií. **Interakce:** Souběžné podání injekce lanreotidu s cyklosporinem může snížit hladinu cyklosporinu v krvi, z toho důvodu je třeba hladinu cyklosporinu v krvi monitorovat. **Farmakodynamické vlastnosti:** **Randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie fáze III s fixní dobou trvání 96 týdnů s přípravkem Somatuline Autogel byla provedena u pacientů s gastroenteropankreatickými neuroendokrinními tumory za účelem hodnocení antiproliferativního účinku lanreotidu. Pacienti měli metastatické a/nebo lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění s histologicky potvrzeným dobře nebo středně dobře diferencovaným tumorem primárně lokalizovaným v pankreatu (44,6 % pacientů), středním střevě (35,8 %), zadním střevě (6,9 %) nebo jiné/neznámé primární lokalizace (12,7 %). Primárním cílem bylo přežití bez progrese (PFS) měřeno buď jako doba do progrese dle RECIST 1.0 nebo doba do úmrtí během 96 týdnů od prvního podání léčby. Analýza PFS využila nezávislého centrálně hodnoceného radiologického hodnocení progrese.* ***Lanreotid, ve srovnání s placebem, významně prodloužil přežití bez progrese*** *(medián nebyl dosažen vs. medián 18,0 měsíců; p < 0,001 podle stratifikovaného log-rank testu;* ***poměrem rizik progrese nebo úmrtí 0,47*** *s 95% intervalem spolehlivosti [confidence interval, CI] 0,30–0,73. Příznivý účinek lanreotidu na snížení rizika progrese nebo úmrtí byl konzistentní bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru, nálož tumoru v játrech, předchozí chemoterapii, počáteční Ki67, stupeň tumoru nebo dalších předem specifikovaných vlastnostech. V otevřené studii byl Somatuline Autogel 120 mg podáván každých 28 dní po dobu 48 týdnů 90-ti dosud neléčeným akromegalickým pacientům s diagnostikovaným hypofyzárním makroadenomem. Pacienti, u kterých se v průběhu trvání studie očekávala potřeba operace hypofýzy nebo radioterapie, byli vyloučeni. Zatímco počet pacientů, kteří dosáhli požadovaných hodnot, nedosáhl statistické významnosti, u 56/89 pacientů (63%–95% CI:52%–73%) bylo v týdnu 48 pozorováno klinicky významné zmenšení objemu tumoru o ≥ 20%. Zmenšení o méně než 20% bylo získáno u 24/89 pacientů (27%) a zvětšení objemu tumoru bylo pozorováno u 9/89 pacientů (10%). V týdnu 48 bylo průměrné procentuální zmenšení objemu tumoru 26,8 %. Při počátečním vyšetření byly hladiny růstového hormonu ≤ 2,5 µg/l u 13 (14,4%) pacientů a hladiny IGF-1 byly v normálním rozsahu u 1 (1,1%) pacienta. V týdnu 48 byly hladiny růstového hormonu pod 2,5 µg/l u 77,8% pacientů a hladiny IGF-1 byly normalizovány u 50%. Normalizované hladiny IGF-1 se současnou hladinou růstového hormonu pod 2,5 µg/l byly pozorovány u 43,5 % pacientů. Většina pacientů hlásila zřetelnou úlevu od symptomů akromegalie jako je bolest hlavy (38,7%), únava (56,5%), nadměrné pocení (66,1%), artralgie (59,7%) a otoky měkkých tkání (66,1%). Snížení objemu tumoru stejně jako hladin růstového hormonu a IGF-1 bylo pozorováno od 12. až do 48. týdne.* ***Nežádoucí účinky:** *Velmi časté nežádoucí účinky:* průjem, řídká stolice, bolest břicha, cholelitiáza. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě 2°C–8°C (v chladničce) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Nemrazit. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **Registrační číslo:** 56/002/03-C, 56/003/03-C, 56/004/03-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 8. 1. 2003/23. 9. 2009. **Datum poslední revize textu:** 27. 2. 2015.

****Prosím, všimněte si změny textu SPC.***

Ke dni tisku je síla 120 mg částečně hrazena zdravotní pojišťovnou s výjimkou indikace: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs), síla 60 mg plně hrazena zdravotní pojišťovnou dle podmínek režimu A.

IPSEN Innovation for patient care

aifp Asociace inovativního farmaceutického průmyslu

Somatuline® autogel® lanreotid

Ipsen Pharma o.s., Olbrachtova 2006/9, 140 00 Praha 4, tel.: 242 481 821, fax: 242 481 828, e-mail: info@ipsen.cz, **www.ipsen.cz**

SOM/212/2015

Spomienka na prof. MUDr. Juraja Šveca, DrSc.

Ondruš D.

S hlbokým zármutkom sme prijali správu, že nás 17. februára 2017 po ťažkej chorobe navždy opustil náš kolega, lekár-onkológ, vysokoškolský pedagóg, politik a vzácny človek, prof. MUDr. Juraj Švec, DrSc.

Juraj Švec sa narodil 16. januára 1938 v Bratislave, v rodine vysokoškolského pedagóga, lekára a vedca, niekdajšieho dekana Lekárskej fakulty Univerzity Komenského (LF UK) prof. MUDr. Františka Šveca, DrSc. (1906–1976), popredného československého farmakológa a zakladateľa samostatného farmaceutického štúdia na Slovensku, ako najstarší z jeho troch synov. Po absolvovaní stredoškolského štúdia, ktoré ukončil maturitou v roku 1955 na 11-ročnej strednej škole v Bratislave, študoval medicínu na LF UK v Bratislave, ktorú v roku 1961 ukončil s vyznamenaním (promovaný lekár).

Už pred skončením vysokoškolského štúdia podpísal umiestenku do Sobraniec na východnom Slovensku, kde odišiel pôsobiť ako sekundárny lekár. V rokoch 1961–1962 pracoval ako sekundárny lekár v Liečebni TBC vo Vyšných Hágoch.

V lete roku 1962 prijal MUDr. Juraj Švec miesto odborného asistenta na Katedre rádiológie Inštitútu pre ďalšie vzdelávanie lekárov a farmaceutov (ILF) v Bratislave a tam napísal svoje prvé klinické práce zamerané na rádioizotopovú diagnostiku urologických komplikácií v gynekologickej onkológii. V rámci svojho pracovného zadelenia na Rádiologickom oddelení a Oddelení nukleárnej medicíny Ústavu klinickej onkológie absolvoval klinickú prax a po predatestačnej príprave získal v roku 1966 špecializáciu I. stupňa z vnútorného lekárstva. Pôsobil aj ako sekundárny lekár na oddelení chemoterapie nádorov pod vedením významného onkológa doc. MUDr. Alojza Winklera, DrSc. (1919–1981). V roku 1969 obhájil kandidátsku dizertačnú prácu na tému „Interakcia vtáčích retrovírusov s heterológnou bunkou cicavcov" a získal vedeckú hodnosť kandidáta lekárskych vied (CSc.) z odboru onkológia.

V roku 1970 prijal ponuku akademika prof. MUDr. Viliama Thurzu, DrSc. (1912 až 1984) a nastúpil na miesto asistenta a neskôr odborného asistenta na vtedajšiu Katedru onkológie, rádiológie a nukleárnej medicíny LF UK.

V roku 1980 dosiahol nadstavbovú špecializáciu z klinickej onkológie a zároveň po obhajobe habilitačnej práce aj vedecko-pedagogickú hodnosť docenta pre odbor onkológia. V roku 1983 obhájil doktorskú dizertačnú prácu na tému „Hormón-responzívny genóm vírusu myšieho mammárneho karcinómu" a získal vedeckú hodnosť doktora lekárskych vied (DrSc.) (lekárske vedy: všeobecná biológia). V roku 1987 bol vymenovaný za profesora pre odbor onkológia.

V roku 1980 sa Juraj Švec stal vedúcim Katedry onkológie, rádiológie a nukleárnej medicíny LF UK. V rokoch 1985 až 1988 bol externým vedúcim Laboratória molekulárnej biológie nádorov Ústavu experimentálnej onkológie (ÚEO) Slovenskej akadémie ved (SAV). V rokoch 1992 až 1996 bol riaditeľom ÚEO SAV a zároveň v rokoch 1990–1997 aj prednostom Onkologického ústavu LF UK, neskôr v rokoch 1998–2003 prednostom Onkologickej kliniky LF UK. Od roka 2004 pôsobil prof. Švec vo funkcii zástupcu prednostu I. onkologickej kliniky LF UK a Onkologického ústavu sv. Alžbety, kde zotrval a významne pomáhal, najmä prednáškami a skúšaním zahraničných poslucháčov medicíny zo študijného predmetu onkologická propedeutika až do konca svojej životnej púte.

V rokoch 1991–1997 prof. MUDr. Juraj Švec, DrSc. pôsobil vo funkcii rektora UK v Bratislave, kde v porevolučných rokoch viedol svoju alma mater tak, aby navigovala svojich kreatívnych a talentovaných študentov do výšok vzdelania, výskumu a vedy, ale aj humanizmu, kultúry a etiky. V rokoch 2003–2010 bol dve funkčné obdobia prorektorom pre mezinárodné vzťahy Slovenskej zdravotníckej univerzity (SZU). Počas pôsobenia v akademických funkciách zapájal UK i SZU do medzinárodného akademického a vedeckého prostredia, do siete najvýznamnejších európskych vysokoškolských inštitúcií. Tieto vysoké školy teda aj jeho pričinením prechádzali procesom internacionalizácie. Usiloval o spoluprácu s kvalitnými zahraničnými vysokými školami a vedeckými inštitúciami aj formou štipendijných výmenných pobytov pre študentov, absolventov slovenských vysokých škôl, vedeckých pracovníkov a pedagógov.

Vo svojej vedecko-výskumnej činnosti sa zaoberal problematikou klinickej a experimentálnej onkológie, študoval problematiku onkovirológie, rozvíjal problematiku molekulárnej biológie, onkogenézy, imunológie nádorovej choroby, predovšetkým karcinómu prsníka. Bol zodpovedným riešiteľom viacerých vedeckovýskumných projektov, ktoré boli riešené v rámci programu rozvoja vedy a techniky. Prioritné výsledky a mimoriadny vedecký ohlas v zahraničí dosiahol v oblasti výskumu nádo-

rotvorného procesu a úlohy hormónov, chemických látok a genetického vybavenia buniek v tomto procese. Od začiatku 80. rokov minulého storočia koordinoval československý onkologický výskum v rámci Štátneho plánu technického rozvoja, bol hlavným riešiteľom úlohy „Komplexné mechanizmy mammárnej karcinogenézy", ktorá sa riešila aj v rámci Komplexného programu onkologického výskumu členských štátov Rady vzájomnej hospodárskej pomoci (RVHP) v spolupráci s pracoviskami vo vtedajšom Sovietskom zväze, v Holandsku a Veľkej Británii. Už koncom 80. rokov minulého storočia bol prof. Švec považovaný za vedca, ktorý vyoral hlbokú brázdu v onkológii a zapísal sa nielen do slovenských, ale i svetových análov.

Ako vysokoškolský pedagóg prednášal prof. Švec onkologickú problematiku slovenským i zahraničným poslucháčom LF UK, Prírodovedeckej a Farmaceutickej fakulty UK, SZU i Vysokej školy zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety. Dlhé roky viedol kurzy Študentskej vedeckej a odbornej činnosti, z ktorých viacerí účastníci získali popredné umiestnenia na celoštátnych i medzinárodných konferenciách. Prof. Švec vytvoril početnú vedeckú školu a pod jeho vedením vyrástli desiatky pedagogických a vedeckých pracovníkov (kandidátov vied, doktorandov, docentov i profesorov onkológie). V rámci zabezpečovania postgraduálneho vzdelávania bol členom Komisie pre obhajoby kandidátskych a doktorských dizertačných prác z rádiológie, Komisie ČR pre obhajoby kandidátskych dizertačných prác z odboru onkológia, členom komisií SR pre obhajoby kandidátskych, doktorandských a doktorských dizertačných prác z odboru onkológia.

Počas svojho odborného a vedeckého rastu absolvoval niekoľko medzinárodných štipendií (Eleanor Roosewelt International Cancer Fellowship, Yamagiwa-Yoshida International Cancer Fellowship, ICRETT, Alexander von Humboldt Stiftung, Queen Willhelmina Research Fellowship, DAAG Stiftung), študijných a pracovných pobytov na významných onkologických pracoviskách a univerzitách nielen v Európe (napr. Rakúsko, Nemecko, Anglicko, Holandsko, Taliansko), ale aj v USA.

V rámci mnohých akademických a politických funkcií bol napr. prezidentom Slovenskej rektorskej konferencie, predsedom Klubu rektorov českých a slovenských vysokých škôl, členom Klubu európskych rektorov, Európskej rektorskej konferencie i Konferencie rektorov Podunajskej nížiny, členom Stálej komisie Rady Európy pre vysoké školstvo a vedu, Stálej komisie Rady Európy pre legislatívnu reformu vysokého školstva v Európe, zástupcom SR v Európskej komisii pri Rade Európy pre humanizmus a toleranciu, zástupcom SR v Edukačnej komisii OECD v Paríži a pod. Ako člen Výkonného výboru Rady Európy pre legislatívnu reformu vysokých škôl bol spoluautorom monografie Rady Európy „Demokracia a riadenie vo vysokom školstve".

Juraj Švec bol aj členom viacerých medzinárodných onkologických spoločností, napr. European Association for Cancer Research (EACR), Union Internationale Contre le Cancer (UICC), bol členom výkonného výboru Organization of European Cancer Institutes (OECI), výkonného výboru International Agency for Research on Cancer (IARC), bol zakladajúcim členom a členom predsedníctva International Association for Breast Cancer Research, členom komisie pre postgraduálnu výučbu onkológie International Agency Against Cancer (IAAC), Európskej onkologickej spoločnosti (ESMO), Komisie vlády SR pre boj proti rakovine, Slovenskej lekárskej spoločnosti, Slovenskej onkologickej spoločnosti, Slovenskej rádiologickej spoločnosti i členom Komisie expertov RVHP pre problém Zhubné novotvary.

Juraj Švec bol držiteľom viacerých domácich i zahraničných, najmä akademických vyznamenaní: Zlatej medaily Cornell University (Ithaca, NY, USA), City University Seattle, University Ottawa, University Utrecht, University Trieste, Pontificia Universitas Gregoriana (Roma), Ain Shams University Al-Assune (Kairo), The Zinman College of Physical Education (Jerusalem), University Groningen, Eötvös Loránd University (Budapest), Universidad Complutense di Madrid, Masarykovej Univerzity v Brne, ale aj napr. Zlatej medaily Rady Európy, Ceny Ministerstva školstva SSR za rok 1987, Striebornej medaily LF UK, Zlatej medaily LF UK, Pamätnej zlatej medaily UK, Veľkej zlatej medaily UK, Hynkovej medaily LF UK, Pamätnej medaily k 80. výročiu založenia LF UK, Pamätnej medaily pápeža Jána Pavla II. z príležitosti audiencie vo Vatikáne, Zlatej medaily pápeža Jána Pavla II. za rozvoj teologických štúdií v SR.

Prof. Švec vstúpil do politiky v roku 1994 ako nezávislý kandidát Demokratickej únie. V rokoch 1993–2002 bol poslancom Národnej rady SR a členom jej zahraničného výboru. V roku 1999 kandidoval na funkciu prezidenta SR.

Okrem svojej bohatej pedagogickej, vedeckovýskumnej, politickej, organizátorskej aktivite sa venoval aj športu – pretekársky hrával volejbal, bol reprezentantom Slovenska v lyžovaní. Takmer 70-ročný absolvoval potápačský kurz s medzinárodnou licenciou. Športové aktivity i práce na chalupe na strednom Slovensku a jeho rodina ho udržiavali v kondícii do posledných chvíľ a aj pri nerovnom zápase so zákerným ochorením sa odmietal vzdať a vytrvalo bojoval do samého konca.

Pri poslednej rozlúčke akademickej obce UK v Bratislave s prof. Švecom vyzdvihli jej čelní predstavitelia jeho silné osobnostné črty. Do akademického neba odišiel vzácny človek, významná pedagogická, vedecká aj manažérska osobnosť, po ktorej zostáva výrazná stopa na mape slovenského vzdelávania a slovenskej vedy. Svoje poslanie vždy plnil s bravúrou, eleganciou a ľahkosťou. Na takéto výkony však nestačí mať len talent a vhodné podmienky či šťastné okolnosti v živote. Vždy to vyžaduje aj nesmiernu námahu. Prof. Švec pritom pôsobil dojmom, akoby ho poháňali solárne motory. Životná energia z neho sálala aj na jeho okolie.

Vážený pán profesor, milý Juraj, rád by som sa Ti aj touto formou a v mene Tvojich spolupracovníkov, kolegov, priateľov, študentov, celej akademickej obce, ktorým si odovzdával kus seba, poďakoval za všetko, čo si nám dal. Budeš nám všetkým veľmi chýbať.

Česť Tvojej pamiatke.

prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.
I. onkologická klinika LF UK
a Onkologického ústavu sv. Alžbety,
Bratislava

Onkologie v obrazech

Reakce nádorových buněk na oxidativní stres

Martinková V., Pastorek M., Müller P.

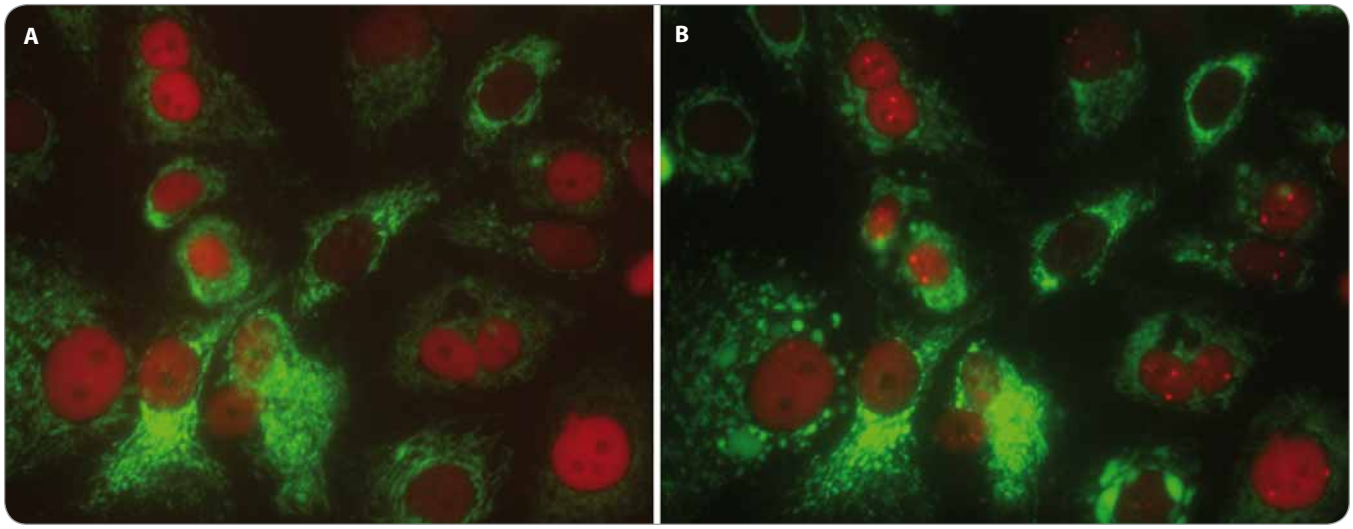
Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Práce byla podpořena projektem MŠMT – NPU I – LO1413.

MUDr. Petr Müller, Ph.D.
Regionální centrum aplikované molekulární onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: muller@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 25. 3. 2017

Fluorescenční zobrazení živých buněk maligního melanomu A375 před a po ovlivnění celastrolem, který v buňkách navozuje oxidativní stres. Zeleně je zobrazen mitochondriální protein SSBP1 fúzovaný se zeleným fluorescenčním proteinem EmGFP, červeně je zobrazen transkripční faktor HSF1 fúzovaný s fluorescenčním proteinem mCherry. Na obr. 1A jsou zobrazeny kontrolní buňky před přidáním celastrolu, na obr. 1B buňky vystavené 1 μM celastrolu, 30 min. Vlivem oxidativního stresu dochází k poškození mitochondrií a následné mitofagii. Na snímku obr. 1B je patrné splynutí mitochondrie s lyzozomem. Oxidativní stres rovněž navozuje aktivaci transkripčního faktoru HSF1, která se morfologicky projevuje vytvářením „nuclear stress bodies" (červené jaderné tečky na snímku obr. 1B).



Obr. 1. Reakce nádorových buněk na oxidativní stres.

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.

výkonný redaktor
doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, PhD., Bratislava
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
doc. MUDr. Alexandra Kolenová, PhD., Bratislava
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosievičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, PhD., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skřičková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c., 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. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. Jan Klasterský, Brusel
prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2017

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. Simona Nováková, e-mail: simona.novakova@ambitmedia.cz.

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

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

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2017 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: e-mail: predplatne@ambitmedia.cz.

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

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: http://redakce.ambitmedia.cz/ko; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz
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.

Toto číslo vychází 15. 4. 2017.

Votrient (pazopanib) prokázal v 1. linii mRCC vysokou účinnost,[1,2,3] odlišný bezpečnostní profil vs. sunitinib[2] a preferenci pacienty[4]

Votrient®
pazopanibum
SÍLA PRVNÍ LINIE

SÍLA NA CESTU VPŘED

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

VOTRIENT 200 mg, potahované tablety
VOTRIENT 400 mg, potahované tablety

Složení: Pazopanibum 200 mg., Pazopanibum 400 mg. **Indikace:** Přípravek Votrient je indikován u dospělých k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokiny pro pokročilé onemocnění. Votrient je indikován k léčbě dospělých pacientů s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání, kteří podstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění nebo u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění během 12 měsíců po (neo)adjuvantní terapii. **Dávkování:** Doporučená dávka pazopanibu u obou indikací je 800 mg jednou denně. Dávka se upravuje postupným přidáváním 200 mg podle individuální snášenlivosti. *Speciální skupiny pacientů:* U poruchy renálních funkcí u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min (0,5 ml/s) je třeba věnovat zvýšenou pozornost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je doporučeno podávat léčbu pazopanibem v dávce 800 mg, event. podle transamináz a hladin sérového bilirubinu dávku sníženou na 200 mg viz SPC. Přísnější kritérium se vztahuje na pacienty, u kterých dochází k současnému zvýšení transamináz a bilirubinu během léčby, viz SPC (vyjma Gilbertova sy). Současné užívání pazopanibu a simvastatinu (statinů) zvyšuje riziko zvýšení hladin ALT a má probíhat s opatrností a za pečlivého monitorování. Pazopanib se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí. Přípravek nemá být podáván dětem mladším 2 let. O použití pazopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí. **Zvláštní upozornění/opatření:** Byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). V klinických studiích s pazopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolovaně bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu, s větším rizikem u starších 60 let. Jaterní testy je třeba provést před zahájením léčby, ve 3., 5., 7. a 9. týdnu léčby, dále ve 3. a ve 4. měsíci a s doporučením pokračovat v jejich pravidelném monitorování i po 4. měsíci. V klinických studiích s pazopanibem se objevily případy hypertenze, prodloužení QT intervalu a torsade de pointes. Doporučuje se provést úvodní a pravidelné monitorování EKG a hladiny elektrolytů. Pazopanib má být podáván pacientům s rizikem gastrointestinální perforace nebo vzniku píštělí s opatrností. V klinických studiích s pazopanibem byly zaznamenány případy hypotyreózy, proteinurie a kožních infekcí. V souvislosti s užíváním pazopanibu byla vzácně hlášena intersticiální plicní nemoc (ILD)/pneumonitida. Přípravek nemá být podáván pediatrickým pacientům mladším než 2 roky. **Interakce:** Vzhledem k riziku zvýšení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžné léčby silnými inhibitory CYP3A4, glykoproteinem P (P-gp) nebo BCRP. V nezbytných případech souběžné léčby se silnými inhibitory CYP3A4 by se měl pazopanib podávat ve snížené dávce 400 mg denně. Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat podávání induktorů CYP3A4 nebo inhibitorům protonové pumpy (esomeprazol) viz SPC. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem se nesmí pít grapefruitový džus. **Těhotenství a kojení:** Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Možné riziko pro člověka není známo. Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem *a nejméně 2 týdny po jejím ukončení* užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se otěhotnění. Pacienti – muži (včetně těch, kteří podstoupili vasektomii) musí používat kondom během pohlavního styku v průběhu užívání pazopanibu a nejméně 2 týdny po poslední dávce pazopanibu, aby těhotné partnerky a partnerky v reprodukčním věku uchránili od možného vystavení léku. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky: snížení chuti k jídlu, průjem, změna barvy vlasů a kůže, hypertenze, nauzea, únava, anorexie, zvracení, dysgeuzie, zvýšení hladiny ALT, AST a bolesti břicha. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, hypofosfatémie, bolest hlavy, závratě, letargie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, hypopigmentace kůže, erytém, pruritus, depigmentace kůže, suchá kůže, hyperhidróza, myalgie, svalové spasmy, proteinurie, asténie, zánět sliznic, otok, bolest na hrudi, snížení hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení lipázy, zvýšení krevního tlaku, zvýšení TSH v krvi, zvýšení GMT, zvýšení jaterních enzymů, nově mikroangiopatická angiopatie a zadní reverzibilní encefalopatie (PRES). Pazopanib není indikován do kombinace s jinou léčivou látkou. *Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání se nevyžadují. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg.číslo:** EU/1/10/628/001-004. **Datum registrace:** 14. 6. 2010. **Datum poslední revize textu SPC:** 13.10.2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

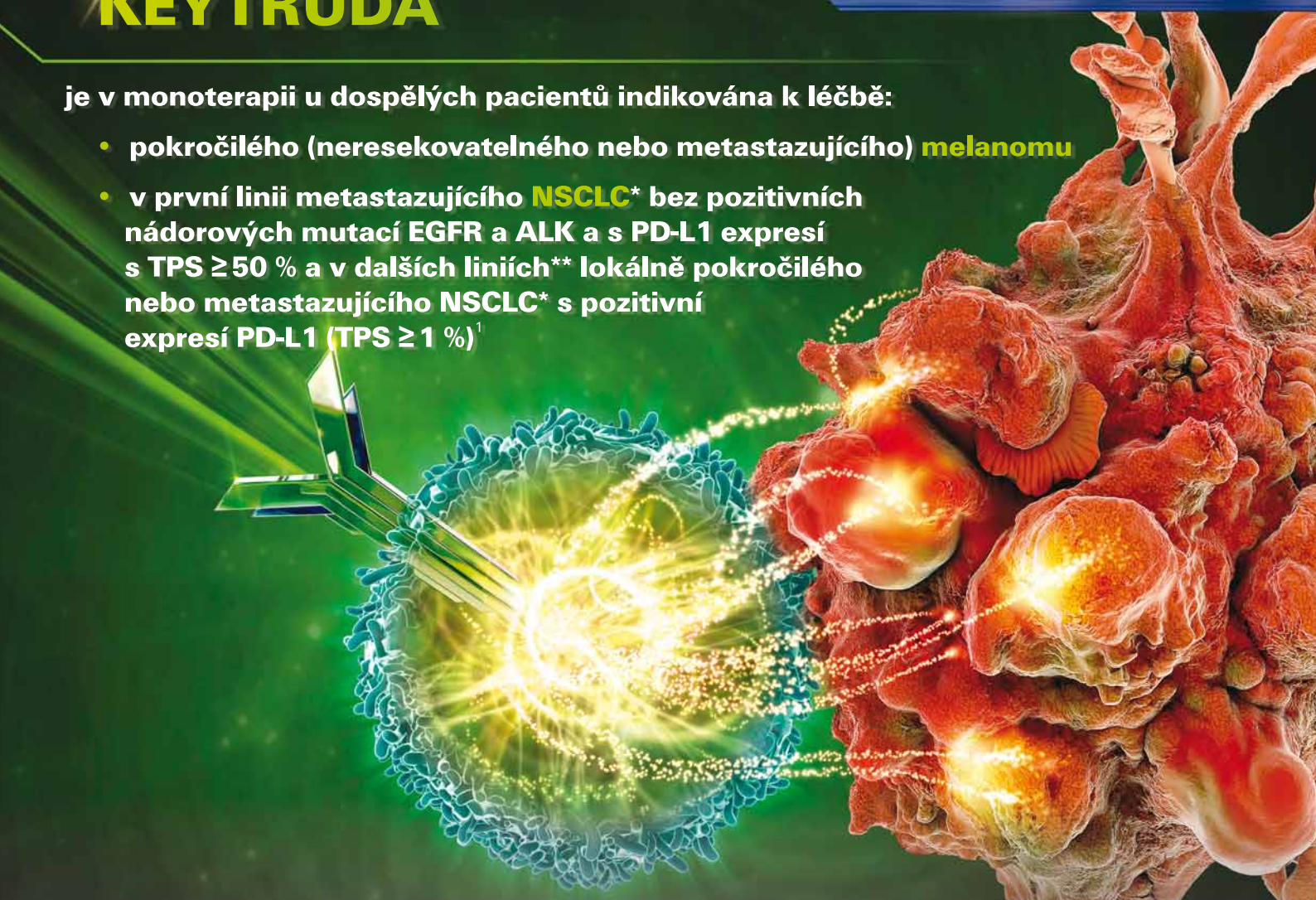
Reference:
1. Sternberg CN et al, Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial, JCO 2010
2. Motzer RJ et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma, NEJM 2013
3. Motzer RJ et al. Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib, NEJM 2014
4. Escudier B et al. Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study, JCO 2014

CZ1611560347(1)12016

NOVARTIS
Novartis s.r.o. | Oncology | Gemini, budova B | Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 | tel: +420 225 775 111 | www.novartis.cz

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

KEYTRUDA



je v monoterapii u dospělých pacientů indikována k léčbě:

- **pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu**
- **v první linii metastazujícího NSCLC* bez pozitivních nádorových mutací EGFR a ALK a s PD-L1 expresí s TPS ≥ 50 % a v dalších liniích** lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC* s pozitivní expresí PD-L1 (TPS ≥ 1 %)[1]**

Zkrácená informace o léčivém přípravku. KEYTRUDA 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
Léková forma: Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** *Léčivá látka:* Pembrolizumabum. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu histidinu. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je: 1. v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých; *2. v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung carcinoma - NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS) ≥50 % bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 3. v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 1 %, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií. ***Dávkování a způsob podání:** KEYTRUDA se podává intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Doporučená dávka je 200 mg u NSCLC v první linii a 2 mg/kg u pacientů s předléčeným NSCLC a melanomem. Přípravek nesmí být podán jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Léčba probíhá do progrese nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity. Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienty s počátečními známkami progrese nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progrese nepotvrdí. **Zvláštní upozornění:** Pacienti s NSCLC musí být při léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovaným testem.* *Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:* *Mohou se vyskytnout imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů. Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit: při toxicitě stupně 4 kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty substitučními hormony; pokud během 12 týdnů nelze snížit dávku kortikosteroidů na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den; pokud se toxicita související s léčbou během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA nesníží na stupeň 0 – 1; pokud se podruhé objeví jakákoli příhoda závažnosti stupně ≥ 3; při pneumonitidě stupně 3 nebo 4, nebo recidivující stupně 2; kolitidě stupně 4; nefritidě stupně ≥ 3 s kreatininem ≥ 3násobku ULN; hepatitidě stupně ≥ 3 s AST nebo ALT > 5násobek ULN nebo celkovým bilirubinem > 3 násobek ULN; v případě jaterních metastáz se zvýšením AST nebo ALT stupně 2 při zahájení léčby pak v případě, že AST nebo ALT stoupne o ≥ 50 % a trvá ≥ 1 týden; reakcí spojené s infuzí stupně 3 nebo 4. Přípravek KEYTRUDA je nutno dočasně vysadit (než se nežádoucí účinky zlepší na stupeň 0 – 1) při: pneumonitidě stupně 2; kolitidě stupně 2 nebo 3; nefritidě stupně 2 s kreatininem > 1,5 až ≤ 3násobek ULN; symptomatické hypofyzitidě; diabetu typu 1 s hyperglykémií stupně > 3 nebo spojeného s ketoacidózou; hypertyreóze stupně ≥ 3; hepatitidě stupně 2 s AST nebo ALT > 3 až 5násobek ULN nebo celkový bilirubin > 1,5 až 3násobek ULN. Přípravek má být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce, pokud nežádoucí účinek zůstává na stupni ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky*:** Velmi časté (≥ 1/10): průjem, nauzea, vyrážka, pruritus, artralgie, únava. Časté (≥ 1/100 až 1/10): anemie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrať, dysgeuzie, suché oko, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, břišní bolest, zácpa, suchá ústa, těžké kožní reakce, vitiligo, suchá kůže, erytém, ekzém, myozitida, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, artritida, astenie, edém, pyrexie, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená AST, ALT, ALP, zvýšený kreatinin. Pro podrobnější informace viz SPC přípravku. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Uchovávání:** V chladničce (2 °C – 8 °C). *Rekonstituovaný roztok má být použit okamžitě, nesmí být zmrazen a fyzikální a chemická stabilita po otevření byla prokázána při teplotě 2-8°C maximálně po dobu 24 hodin od naředění. Až 6 hodin z tohoto 24 hodinového limitu je možné přípravek uchovávat při pokojové teplotě (≤ 25°C) **Balení:** 15ml injekční lahvička à 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. Kontaktní e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 2.2.2017. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Úhrada zatím nebyla stanovena.

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

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

*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. SPC LP Keytruda 2017.
* nemalobuněčný karcinom plic
**pacienti předléčení chemoterapií a příslušným tyrozinkinázovým inhibitorem u nádorových mutací EGFR nebo ALK

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, E-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

ONCO-1214898-0000

MSD Oncology