

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Gastrointestinální toxicita systémové onkologické imunoterapie

Zevní akcelerované ozáření lůžka časného karcinomu prsu s využitím stereotaktických technik – metodologie, technické aspekty a předběžné výsledky prospektivní randomizované studie

Onkologické rány – doporučení péče vycházející z multioborové spolupráce

Společnost Pierre Fabre Medicament s.r.o. se stala partnerem České onkologické společnosti ČLS JEP.



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 35 | 2022 | číslo

5



TECENTRIQ[®]

atezolizumab

PRODLUŽTE SVÝM PACIENTŮM ŽIVOT²

Prodlužuje celkové přežití na **19,2 měsíců²**

1. LINIE POKROČILÉHO NEBO NERESEKOVATELNÉHO HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU¹

ÚHRADA
od 1. 7. 2022³



Zkrácená informace o přípravku TECENTRIQ 840 mg a 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok. Účinná látka: atezolizumab. **Indikace:** Urotelální karcinom: Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím urotelálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$. Časná stadium nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC): Přípravek Tecentriq v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s NSCLC s vysokým rizikem recidivy onemocnění, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buněk (TC) po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. Metastazující NSCLC: 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu. 2) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK. 4) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ TC nebo $\geq 10\%$ na tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. Malobuněčný karcinom plic: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic. Triple negativní karcinom prsu: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění. Hepatoceleulární karcinom: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud neužívali systémovou léčbu. **Dávkování:** doporučená dávka přípravku Tecentriq je buď 840 mg podávaná intravenózně každé dva týdny, nebo 1 200 mg podávaná intravenózně každé tři týdny nebo 1 680 mg podávaná intravenózně každé čtyři týdny (blíže viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). Při podávání přípravku Tecentriq v kombinované terapii viz také úplné informace pro předepisování kombinované terapie. **Způsob podání:** Přípravek Tecentriq je pro intravenózní podání. Infuze nesmí být podávány jako intravenózní injekce nebo bolus. Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Doporučuje se, aby pacienti s neresekovatelným, pokročilým nebo metastazujícím karcinomem byli léčeni přípravkem Tecentriq, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu, k progresi onemocnění nebo k nevládnutelné toxicitě (blíže viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). * U pacientů v časném stadiu NSCLC je doporučována léčba po dobu 1 roku do recidivy onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Snížení dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravu dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti léčení přípravkem Tecentriq v monoterapii v první linii UK, * v časném stadiu NSCLC a v první linii metastazujícího NSCLC a pacienti léčení přípravkem Tecentriq v kombinované terapii s dříve neléčeným TNBC mají být k léčbě vybráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci. **Byly pozorovány imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.** Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podporné péče. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmíněných nežádoucích reakcí a doporučení pro léčbu naleznete v SPC. Všichni lékaři, kteří předepisují přípravek Tecentriq, musí dobře znát Pokyny a informace pro lékaře týkající se léčby. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále u sebe. **Opatření specifická dle onemocnění: Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u hepatocelulárního karcinomu:** Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášeny případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jícnových varixů a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. Při léčbě atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem se může rozvinout diabetes mellitus. Je třeba, aby lékaři před léčbou atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem a pravidelně během této léčby monitorovali glykémii podle klinické indikace. **Použití atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem u metastazujícího triple negativního karcinomu prsu:** Neutropenie a periferní neuropatie vyskytující se v průběhu léčby atezolizumabu a nab-paklitaxelem mohou být reverzibilní při přerušení podávání nab-paklitaxelu. **Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u metastazujícího neskvamózního NSCLC:** Pacienti, u kterých zobrazovací metody prokázaly zřetelnou infiltraci nádorových buněk do velkých hrudních cév nebo zřetelnou kvatitaci plicních ložisek, byli vyloučeni z pilotní klinické studie IMpower 150 po zjištění několika případů fatálního krvácení do plic, které je známým rizikovým faktorem léčby bevacizumabem. **Klinicky významné interakce:** S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické lékové interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, nečekávají se žádné metabolické lékové interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky ($> 10\%$) monoterapie byly únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, vyrážka, horečka, kašel, průjem, dušnost, artralgie, astenie, bolest zad, zvracení, infekce močových cest a bolest hlavy. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byly u pacientů s různým typem nádorů anémie, neutropenie, nauzea, únava, alopecie, vyrážka, průjem, trombocytopenie, zácpa, snížená chuť k jídlu a periferní neuropatie. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u $< 10\%$ pacientů, zahrnovaly hypotyreózu. U $< 5\%$ pacientů se vyskytly: pneumonitida, kolitida, hepatitida, diabetes mellitus (u pacientů s HCC, kteří dostávali atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem) a hypertyreóza. U $< 1\%$ pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, zánět hypofýzy, diabetes mellitus (při podání atezolizumabu v monoterapii), meningococelalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida, myozitida a těžké kožní nežádoucí účinky. Vzhledem k mechanismu účinku atezolizumabu se mohou objevit další potenciální imunitně podmíněné nežádoucí účinky, včetně neinfekční cystitidy. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. U použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojenče. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospěch léčby pro ženu. **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzávěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s sedmým nebo tyrisovým plastovým odtrhávacím víčkem obsahující 14 ml nebo 20 ml koncentrátu pro infuzní roztok. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barrell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/17/1220/001 a EU/1/17/1220/002. **Datum registrace:** 21. 09. 2017 **Datum poslední úpravy textu Zkrácené informace o přípravku:** 01. 07. 2022 **Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na:** <https://www.sukl.cz>. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek TECENTRIQ 1200MG INF CNC SÖL 1X2041L (kód SUKL: D222461) je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii, dále v monoterapii v první linii léčby metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých pacientů, jejichž nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS větším nebo rovným 50 %; nebo s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buňkách nebo $\geq 10\%$ tumor infiltrujících imunitních buňkách, a první zárovek nejsou vhodní k léčbě pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií tvořenou pemetrexedem a platinovým derivátem a v kombinaci s bevacizumabem v léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem s jaterní funkcí hodnocenou skóre A dle Child-Pughovy klasifikace, kteří dosud neužívali systémovou léčbu a u kterých lokoregionální léčba nepředstavuje léčebnou možnost. Další podmínky úhrady viz www.sukl.cz. U úhrady v dalších indikacích zatím nebylo rozhodnuto. Léčivý přípravek TECENTRIQ 840MG INF CNC SÖL 1X141ML (kód SUKL: D238583) není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. * *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.*

Reference: 1. SPC Tecentriq v aktuálním znění na www.sukl.cz. 2. Finn: Presentation ASCO GI 2021. 3. <https://www.sukl.cz/lecvia/souhmy-k-hz-2022> - hodnotící zpráva ze dne 27. 5. 2022.



Spolupachatelé

V nedávném předletním editoriale s názvem Oslepení (Klinická onkologie 3/2022) jsem vyslovil vážné obavy o chod a osud Národního onkologického registru (NOR), černajícího rodinného stříbra. V letním horku se ledy lehce pohuly a více obnažily skutečný reliéf naší krajiny. Z covidí říše si odskočil do života ředitel Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) MZ ČR vysvětlit, mírně napravit, označit, ujistit. Každopádně byla incidenční data NOR na stránce www.svod.cz skokem doplněna o chybějící údaje z let 2019 a 2020 a přislíbena další stabilizace reportingu onkodat. Vnímám umění možného i mlžného.

Ředitel také s expresivitou sobě vlastní odhaloval pravdu pravdoucí. Ta se vždy hodí, byť někdy zlobí. Komplikátory pořádku či nepořádníky jsou prý zejména sama zdravotnická zařízení, která nedbají zákona a onkologické případy zhusta nehlásí. Některá příkladná zařízení mají hlásný deficit jen v řádu jednotek procent, mnohá, i velevýznamná a vážená, však až v desítkách procent. Vydobýt na nich dodržování zákona prý nesvedou ani apelační dopisy, nyní znovu hříšným rozesílané, aby doplnili, dohledali, dohlásili a řádně konali. Inu, jak už před léty stvrdili předsedové ústavního i správního soudu, právo ve vlasti problém není, ale problémem je jeho vymahatelnost. Přesto to prý ÚZIS jaksi dává dohromady také z paratoků histopatologických paradat, či dokonce z databází systému DRG (Drug Related Groups), což ani nedomýšlím. Registr zemřelých naopak stále funguje a hlášeno tam je. Smrt je jistota, příčina smrti už je k diskusi, přednost má covid.

Jestliže zdravotnická zařízení radikální reformu sběru onkodat od 1. 1. 2019 zatím nepojala, metodiku ÚZIS ignorovala či nepochopila, přijala ji různě nebo ji nedodržuje a nehlášenost prý dosahuje až desítek procent, očekával bych ve výsledcích let 2019 a 2020 dramatické zuby a stejně pak také úsilí o statistickou ortodocii, tedy rovnání zubů v grafech. Zuby nejsou a srovnává se

to asi jaksi samo či rovnátky, patrně i schopnostmi ÚZIS. Jako věčný romantik mohu jen věřit, že podhlášenost, prý až v desítkách procent, drží stále chybovost systému na nízké úrovni drobných jednotek procent. Validitě NOR je nyní asi lépe věřit, než se pítit a sahat do ran hojených i nezhojitelných.

Pozornost zaslouží vedení řady skvělých nemocnic, které darebně nehlásí, a to v míře neúnosné. Mají skvělý klinický management, skvělé právníky dohlížející na dodržování zákonů, skvělé kontrolory kvality, aby ani myška pochybení neproklouzla. Jen prostě nehlásí velké množství svých onkologických případů do registru, jak zákon nařizuje a dohled nad kvalitou péče velí. Možná mnohde není jasno, ve které fázi onkopéče a kým má být ono hlášení vystaveno. Nepochybně se to nabízí po kompletizaci diagnózy a se započatím léčby, ať už ji startuje operace, ozáření, nebo medikamentózní léčba. Nejčastěji je to v řádu několika týdnů od nálezu. Ve velkých nemocnicích, často sídlech komplexních onkologických center, na to mívali kanceláře, ladiče a sběrače dat NOR, kteří je uměli také logicky čistit a integrovat i z více zdrojů. Mnohde jsou však již vyhubeni, existovali-li, a noví se již nerodí. Vše je svěřeno odpovědnosti lékaře dole a centrálnímu mozku národa nahoře. Mnozí z nemnohých, kteří novou metodiku dokonce četli, jsou s ní nespokojeni, mají dotazy, připomínky, návrhy na doplnění. Prý to mohou oznámit centrálnímu mozku a ten podnět semele. Nepochybně tam už jde o inteligenci umělou, která se učí složitými postupy. Nebo také metodou pokusu a omylu, jak to kdysi ozkoušel kybernetický model Shannonovy myši.

Právní fundamentalista by mohl říci, že, zjistíme-li případ nehlášení zhoubného novotvaru, jsme ve stejné situaci, jako je nedodržení zákonem stanovené povinnosti nahlásit porušení zákona, např. krádeže, napadení, zabití, hanobení rasy či dalších deliktů. Nehlášení-li ono nehlášení, stáváme se spolupacha-

teli nehlásičů a protizákonné činnosti. Jistě však vzbudí veselí představa, že by třeba ředitel nemocnice, právník, ekonom, primář, sestra či technik nedodržování zákonů na svém pracovišti měli hlásit. Nejsme přece práškači. Smířlivější je náhled, že nevědomost hříchu nečiní.

Vedou se četné konference o zdraví lidu v době digitalizace a roste důraz všech politik a politiků na boj s rakovinou ve společnosti. Téma znovu rozpoznané jako vážné, hned po covidu. Mezitím se ovšem každodenní rakovina jednotlivců řeší ve zcela jiném prostoru i módu. Rozpojení bubliny proklamace a bubliny akce se zdokonaluje. Co je třeba, nám vysvětlují firmy nebo agilní vševědci. Jaké jsou priority a výsledky onkologie nám sděluje aktuální politický či mediální zájem. O to, jak se reálná data o nich sbírají, procesují, analyzují a interpretují, se už zajímá málokdo. Prostě zdroje jsou. I ty datové kdesi a jaksi a elektronické nástroje jsou ve víře lidu mocné a vedené již umělou inteligencí. Ta přirozená ustupuje.

Měl bych ještě něžně, ač trochu bratrovražedně, zmínit dělné spolupachatelství výboru České onkologické společnosti. Je v tom až po krk. Nevnímá NOR jako prioritu, nepečuje o téma, neanalyzuje přípravy na změnu metodiky sběru, nesleduje důsledky změny po roce 2019, spolupodepisuje, leč nešíří novou metodiku a nekontroluje dopady změn alespoň v komplexních onkologických centrech, přenáší odpovědnost jen na apoštolský stolec ÚZIS, nedbá na řádné fungování Rady NOR, podílí se na jejím faktickém vymazání a nechová v úctě generace zakladatelů NOR jako zdroje vlastního onkologického poznání a odborné nezávislosti. A samozřejmě se v tom spolupachatelství veze řada dalších odborných společností ČLS JEP, které mají diagnostiku a léčbu nádorů hrdě ve svém portfoliu a popisu práce.

Je zde ještě podíl jiné spolupachatelské megabubliny, a to plátců onkopéče. Nehlášení zhoubných nádorů by plátcí samozřejmě snadno korigovali, kdyby

platbu za jakoukoli léčbu nádoru podmínili řádným nahlášením zhoubného novotvaru daného klienta. Kdo předloží fakturu bez účelu platby s dokladem, bude mu ležet ladem neproplacena, než doklad dodá. Nehlášené rovná se neplacené. Jak prosté. Jenže takto financování zdravotní péče u nás nefunguje. Platí se různě, paušálem a zálohově, v režimu DRG i mimo něj, dokladuje se různě nebo vůbec, motá se péče nezbytná, zbytná i zbytečná, tam či onde, případy se balí do kategorie DRG nebo do balíčku.

Snažíme se převelice, aby se snáze účtovalo. V našem sociokapitalismu protektivního typu však nelze vyžadovat přímý vztah mezi prací a cenou, účtovanou službou a účelným vynaložením prostředků veřejného pojištění. Plátců péče nehlašeni toho, za co platí, jistě nezkorigují, ač by mohli. Budou argumentovat, že dbát na doklad o smyslu platby není v jejich kompetenci, že do systému samotného nevstupují, trčí nad ním, jen spravují a distribuují veřejné prostředky.

Ledaže by je někdo konečně popíchl. Třeba žalobou na nedoložené nakládání s veřejnými prostředky. Ale prý jsou jiné starosti. Covid, inflace, ceny energií, globální oteplování. „A komu tím pomůžete?“ otázka se nakonec investigativně novinář. Nenahráváte snad východnímu ďáblu? Rétorika priorit je dobrou nastavena.

A jak spolupáchají zdravotní výbory Sněmovny a Senátu? Nespolupáchají. Zákon už schválili. Detailu, jako je naplňování zákona, už nedbají.

Možná by nejvíce pomohla srovnatelná média a informační kampaň vedená Českou lékařskou společností a určená pro lékařskou veřejnost, a sice že kdo řádně nehlásí zhoubný novotvar, je vlastně popírač rakoviny a „antikancer“. Na jedné straně budou nehlašící síly, které nedbají zákona, a na straně druhé pak boj státu s „antikancery“. Doba láká k žertování.

Nerad zraňuji zranitelné nebo již zraněné ještě poznámkou, že ani plně způsobilý nový systém sběru

a reportingu dat NOR už nedožene svého historického předchůdce z let 1977–2018, který zahrnoval také pravidelná kontrolní hlášení v dalších letech a řadu parametrů o diagnostice a způsobech léčby. Ty prý možná pracně vykutáme někde z údajů pojišťoven, a možná ne. Každopádně s běžným sledováním křivek přežití podle typu nádoru, stadia a léčebných postupů jako hodnocení kvality naší práce se loučíme. Chráněný národní park je rozorán ve prospěch vítězství nových postupů, proudů a ideologií. Taková prý je daň za pokrok. Pod kontrolou bude dále mnohé, ale nikoli už pod kontrolou naší. Vítejte v „onkoprotektorátu“ protektivní republiky dobra, kde už výsledky vaší práce nebudou tím, co vás má zajímat.

Had onehdy popíchoval chovance systému, aby si trhali ze stromu poznání. „Tož tak ne!“ ozvalo se pojednou shůry. „Pryč s vámi, holoto!“ (Volná citace ze Starého zákona, kniha Genesis)

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

BRAFTOVI v kombinaci s přípravkem MEKTOVI je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací BRAF V600.^{1,2}

THE POWER TO GO BEYOND

FÁZE III.

BRAFTOVI+MEKTOVI vs Vemurafenib
mPFS 14,9 měs. vs 7,3 měs. (HR=0,54 [95% CI=0,41-0,71], p<0,001),
mOS 33,6 měs. vs 16,9 měs. (HR=0,61 [95% CI=0,47-0,79], p<0,0001)
s příznivým bezpečnostním profilem¹⁻⁴

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU BRAFTOVI 50 mg tvrdé tobolky, **BRAFTOVI 75 mg** tvrdé tobolky

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku (dále jen SPC), bod 4.8.

SOŠZENÍ: Každá tvrdá tobolka obsahuje 50 mg, resp. 75 mg enkorafenibu. **INDIKACE:** Enkorafenib v kombinaci s binimetinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF (viz SPC body 4.4 a 5.1). V kombinaci s cetuximabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC) s mutací V600E genu BRAF, kteří již dříve podstoupili systémovou léčbu (viz SPC body 4.4 a 5.1). **DÁVKOVÁNÍ:** Melanom: Doporučená dávka enkorafenibu je 450 mg (šest 75 mg tobolek) jednou denně v kombinaci s binimetinibem. Kolorektální karcinom: Doporučená dávka enkorafenibu je 300 mg (čtyři 75mg tobolky) jednou denně, v kombinaci s cetuximabem. Úprava dávkování u obou indikací je popsána v SPC. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC, bod 6.1). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Enkorafenib se má podávat v kombinaci s binimetinibem (u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF) nebo v kombinaci s cetuximabem (u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutací V600E genu BRAF). Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu binimetinibem nebo cetuximabem viz bod 4.4 SPC binimetinibu nebo cetuximabu. **INTERAKCE:** Enkorafenib je primárně metabolizován CYP3A4. Během léčby enkorafenibem je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných inhibitorů CYP3A. Pokud je souběžně podávání nezbytné, má se pečlivě monitorovat bezpečnost pacientů. Při současném podávání středně silných inhibitorů CYP3A s enkorafenibem je třeba postupovat s opatrností. Podrobněji v SPC, bod 4.5. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** uvádíme velmi časté, které se objevily v monoterapii, kombinaci s binimetinibem a v kombinaci s cetuximabem: kožní papilom, melanocytární névus, anemie, snížení chuti k jídlu, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgeuzie, závrať, poruchy vidění, RPED, hemoragie, hypertenze, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, průjem, PPES, hyperkeratóza, vyrážka, suchá kůže, pruritus, alopecie, erytém, hyperpigmentace kůže, akneiformní dermatitida, artralgie, myalgie, myopatie, bolest končetin, bolest zad, únava, pyrexie, periferní edém, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, GGT a aminotransferáz. Podrobněji viz SPC, bod 4.8. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu k ochraně před vlhkostí. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Médicament, Boulogne-Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** Braftovi 50 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/001 (*28x1 tvrdých tobolek); EU/1/18/1314/003 (*112x1 tvrdých tobolek); Braftovi 75 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/002 (*42x1 tvrdých tobolek), EU/1/18/1314/004 (*168x1 tvrdých tobolek). Všechna balení nemusí být na trhu. **DATUM REVIZE TEXTU:** 08/2021. Seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky www.ema.europa.eu nebo na adrese: Pierre Fabre Médicament s.r.o., Prosecká 851/64, 19000 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com. **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Léčivý přípravek je u indikovaných pacientů s maligním melanomem a kolorektálním karcinomem hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

* Vismněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku (SPC).

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU MEKTOVI 15 mg potahované tablety

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku (dále jen SPC), bod 4.8.

SOŠZENÍ: Jedna potahovaná tableta obsahuje binimetinibum 15 mg. Pomocná látka se známým účinkem: laktóza. **INDIKACE:** V kombinaci s enkorafenibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. **DÁVKOVÁNÍ V KOMBINACI S ENKORAFENIBEM:** Doporučená dávka binimetinibu je 45 mg (tři 15 mg tablety) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 90 mg, s přibližně 12 hodinovým odstupem. Úprava dávky je popsána v SPC. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC, bod 6.1). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Binimetinib se má podávat v kombinaci s enkorafenibem. Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu enkorafenibem viz bod 4.4 SPC enkorafenibu. **INTERAKCE:** Induktory enzymů CYP1A2 a induktory transportu přes Pgp (jako je třezalka tečkovaná nebo fenytoin) mohou snižovat expozici binimetinibu, což může vést k poklesu jeho účinnosti. Binimetinib je potenciálním induktorem CYP1A2 a při jeho současném podávání se senzitivními substráty (jako je duloxetin nebo theofylin) je zapotřebí postupovat s opatrností. Podrobněji v SPC, bod 4.5. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Uvádíme velmi časté: anemie, periferní neuropatie, závrať, bolest hlavy, poruchy vidění, RPED, hemoragie, hypertenze, bolest břicha, průjem, zvracení, nauzea, zácpa, hyperkeratóza, vyrážka, suchá kůže, pruritus, alopecie, artralgie, myalgie, bolest zad, bolest končetin, pyrexie, periferní edém, únava, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, aminotransferáz a GGT. Podrobněji viz SPC, bod 4.8. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Médicament, Boulogne-Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/18/1315/001 (84 potahovaných tablet), EU/1/18/1315/002 (168 potahovaných tablet). **DATUM REVIZE TEXTU:** 08/2021. Seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky www.ema.europa.eu nebo na adrese: Pierre Fabre Médicament s.r.o., Prosecká 851/64, 19000 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com. **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Léčivý přípravek je hrazen indikovaným pacientům z prostředků Veřejného zdravotního pojištění.

Reference:

1. BRAFTOVI, SPC, kap. 5.1 2. MEKTOVI SPC, kap. 5.1 3. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Enkorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma: a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, March 21, 2018. doi:10.1016/S1470-2045 (18)30142-6. 4. Dummer R, Abstract #9504. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BIN) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma, June 4, 2018. Gogas H. Abstract #9567 Adverse events of special interest in the phase 3 COLUMBUS study, June 4, 2018.

Obsah | Contents

Editorial Spolupachatelé	339
PŘEHLEDY REVIEWS	
Gastrointestinální toxicita systémové onkologické imunoterapie Gastrointestinal toxicity of systemic oncology immunotherapy Bureš J., Kohoutová D., Zavoral M.	346
Přínos empatie lékaře pro jeho pacienty a výsledky začlenění rozvíjení schopnosti empatie do kurikul lékařských fakult Patient's benefits from physician's empathy and results of including of empathy development into medical training Adam Z., Klimeš J., Boleloucký Z., Pour L., Adamová Z., Tomiška M., Marečková H.	358
Informace z České onkologické společnosti	371
Programmed death-ligand 1 expression in non-small cell lung carcinoma – mechanism of regulation, association with other markers, and therapeutic implication Expresia ligandu 1 programovanej smrti v nemalobunkovom karcinóme pľúc – mechanizmus regulácie, asociácia s ostatnými markermi a terapeutické využitie Tancoš V., Blichárová A., Plank L.	372
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Zevní akcelerované ozáření lůžka časného karcinomu prsu s využitím stereotaktických technik – metodologie, technické aspekty a předběžné výsledky prospektivní randomizované studie Adjuvant accelerated partial-breast irradiation of early-stage breast cancer using stereotactic approach – methodology, technical challenges and early results of prospective randomized trial Burkoň P., Selingerová I., Slávik M., Holánek M., Vrzal M., Kazda T., Hůlková V., Blažková M., Poláchová K., Šlampa P.	379
Cvičení jako nástroj pro zlepšení kvality života pacientek po léčbě karcinomu prsu Exercise as a tool to improve the quality of life of patients after breast cancer treatment Crhová M., Pokorná A., Hrnčířiková I., Komzák M.	392

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Bifenotypový sinonazální sarkóm – opis případu

402

Biphenotypic sinonasal sarcoma – a case report
Bartoš V., Rác P., Skálová A.

SDĚLENÍ | COMMUNICATIONS

Onkologické rány – doporučení péče vycházející z multioborové spolupráce

408

Oncology wounds – recommendations for care based on multidisciplinary cooperation
Vokurka S., Pokorná A., Stryja J., Krupová L., Mezera V., Cvek J., Holečková P., Ston R.,
Hašková L., Audyová M., Pechačová Z., Šípová S., Jirsová K., Veverková L.

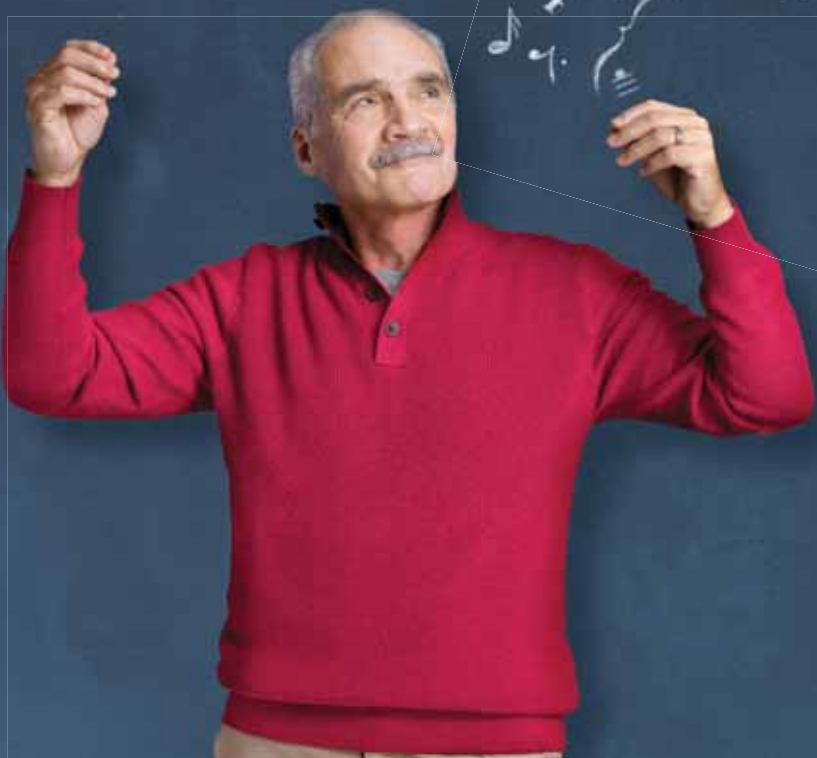
AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE

422

Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil



Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

LONSURF® (trifluridin/tipiracil) je indikován pro léčbu dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek.

LONSURF® je vyvíjen společností Servier a Taiho, a na základě licence obchodován v příslušných teritoriích.



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridin 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum), Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridin 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE***: V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální junky, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **KONTRAINDIKACE***: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ***: Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita***: antiemetika, léky proti průjmu a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno. úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin**: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). **Pacienti s poruchou funkce ledvin** mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf. **Pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin** mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater**: přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie***: doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky**: laktosa. **INTERAKCE***: Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA*, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ***: Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE***: Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: *Velmi časté*: Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. *Časté*: Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinémie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté*: Septický šok, střevní infekce, plicní infekce, infekce žilových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická sepsis. ****: infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatémie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcémie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxicita, dysestezie, hyperestezie, hypestezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, závrat, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zrudnutí, plicní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, kašel, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukální polyp, krvácení dásní, glossitida, periodontální nemoc, onemocnění zubu, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, bilární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, dyskomfort. ****: zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenazy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. **Post-marketingové zkušenosti**: hlášené případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI***: Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA. Čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ***: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ***: Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 12/2020. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci kolorektálního karcinomu, není hrazen v indikaci karcinomu žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni> Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2118/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

Gastrointestinální toxicita systémové onkologické imunoterapie

Gastrointestinal toxicity of systemic oncology immunotherapy

Bureš J.^{1,2}, Kohoutová D.³, Zavoral M.^{1,2}

¹ Ústav gastrointestinální onkologie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

² Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

³ The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK

Souhrn

Východiska: Systémová protinádorová imunoterapie představuje zásadní pokrok v současné onkologické léčbě. Avšak tento terapeutický přístup je spojen s riziky nežádoucí gastrointestinální toxicity. **Cíl:** Tento článek přináší podrobný přehled patogeneze, klinického obrazu, diagnostiky a léčby těchto komplikací. **Přehled současného stavu poznání:** Inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce – imunitních “checkpointů” (check-point inhibitors) zásadně zlepšily prognózu řady maligních onemocnění (mezi které patří např. maligní melanom, nemalobuněčný karcinom plic, rakovina žaludku a kolorektální karcinom osob s patogenními mutacemi, karcinom ledviny, spinocelulární karcinom hlavy a krku a uroteliální karcinom). Patří sem protilátky proti antigenu CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytární antigen 4; především ipilimumab a tremelimumab), dále protilátky proti receptoru programované smrti PD-1 (programmed cell death 1; především pembrolizumab a nivolumab) a proti jeho ligandu PD-L1 (např. atezolizumab a avelumab). V protinádorové imunoterapii se nově začíná využívat také adoptivní buněčná léčba (chimeric antigen receptor T cells – CAR-T cells), a to v léčbě hematologických malignit a metastazujícího kolorektálního karcinomu. Mezi hlavní projevy gastrointestinální toxicity způsobené systémovou protinádorovou imunoterapií patří průjemy (20–50 %), enterokolitida (1–10 %) a laboratorní nebo klinické známky hepatopatie (~10 %). Protinádorová imunoterapie může být komplikována také infekcemi (*Clostridium difficile*, *Mycoplasma a*/nebo cytomegalovirus). I když zatím data o dalších komplikacích chybí, lze předpokládat, že imunoterapie může být komplikována také malabsorpcí žlučových kyselin a syndromem bakteriálního přerůstání v tenkém střevě. Terapie gastrointestinálních komplikací by měla být odstupňována podle tíže postižení. Zahrnuje symptomatickou léčbu (např. loperamid), systémové glukokortikoidy a anti-TNF-alfa monoklonální protilátky (samotné nebo v kombinaci s mykofenolátem mofetilem nebo takrolimem v nejtěžších případech). **Závěry:** Povědomí o možných komplikacích systémové protinádorové imunoterapie je zásadně důležité pro bezpečnost nemocných. Je třeba pomýšlet na možné imunopatologické nežádoucí vedlejší účinky, komplikující infekce, malabsorpci žlučových kyselin a syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě. Promptní náležitá diagnostika a bezodkladná důrazná léčba zásadně ovlivňují prognózu pacientů. Přísně individualizovaný přístup je nezbytností.

Klíčová slova

gastrointestinální toxicita – malabsorpce žlučových kyselin – protinádorová imunoterapie – syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě

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

The authors declare that 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. Jan Bureš, CSc., FCMA
Ústav gastrointestinální onkologie
ÚVN Praha
U vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6
e-mail: bures.jan@uvn.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 4. 2022

Přijato/Accepted: 20. 4. 2022

doi: 10.48095/ccko2022346

Summary

Background: Systemic anti-cancer immunotherapy provides a substantial progress in options of current oncology treatment. Yet, this therapeutic approach is potentially associated with a significant gastrointestinal toxicity. **Aim:** The purpose of this paper is to provide a comprehensive review on pathogenesis, clinical features, diagnostics and therapy of these toxicities. **Review of current knowledge:** Check-point inhibitors brought a major progress in anti-cancer immunotherapy and improved significantly prognosis of several malignancies (e. g. metastatic malignant melanoma, non-small-cell lung cancer, gastric and colorectal cancers in high-risk population associated with presence of pathogenic mutations, renal cell carcinoma, squamous cell carcinoma of the head and neck and urothelial carcinoma). They include monoclonal antibodies targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4; e. g. ipilimumab, tremelimumab), programmed death-1 receptor (PD-1; e. g. pembrolizumab, nivolumab) and its ligand PD-L1 (e. g. atezolizumab, avelumab). Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is another new option for haematological malignancies and metastatic colorectal cancer. Major symptoms of gastrointestinal toxicity caused by systemic immunotherapy include diarrhoea (20–50%), entero-colitis (1–10%) and laboratory or clinical signs of hepatopathy (~10%). Anti-cancer immunotherapy can be also complicated by infections (*Clostridium difficile*, *Mycoplasma* and/or cytomegalovirus). There is no data on other possible complications so far. However, it can be assumed that these will also include bile acid malabsorption as well as small intestinal bacterial overgrowth syndrome. Treatment of gastrointestinal complications of immunotherapy should be graded according to their severity. It includes symptomatic medications (e. g. loperamide), systemic glucocorticoids and anti-TNF monoclonal antibodies (alone or together with mycophenolate mofetil or tacrolimus in the most severe cases). **Conclusions:** Awareness of possible complications of systemic anti-cancer immunotherapy is crucial for patients' safety. It is mandatory to consider immune-related adverse events, complicating infections, bile acids malabsorption and small intestinal bacterial overgrowth syndrome. Prompt proper diagnostics and immediate vigorous therapy influence the outcome of patients significantly. A strictly individualized approach is indispensable.

Key words

bile acid malabsorption – gastrointestinal toxicity – anti-cancer immunotherapy – small intestinal bacterial overgrowth syndrome

Úvod

Moderní systémová onkologická léčba, především chemo- a imunoterapie, je spojena s rizikem nežádoucích vedlejších účinků na gastrointestinální trakt [1–11]. V současné době je k dispozici řada národních a mezinárodních doporučení pro prevenci, diagnostiku a léčbu těchto komplikací [2,4,12–19]. Cílem této práce je přinést přehled gastrointestinální toxicity navozené systémovou protinádorovou imunoterapií. Práce si neklade za cíl detailní rozbor celé této rozsáhlé a komplexní problematiky, ale chce upozornit především na některé nové a/nebo méně známé aspekty.

Historie a současné možnosti použití protinádorové imunoterapie

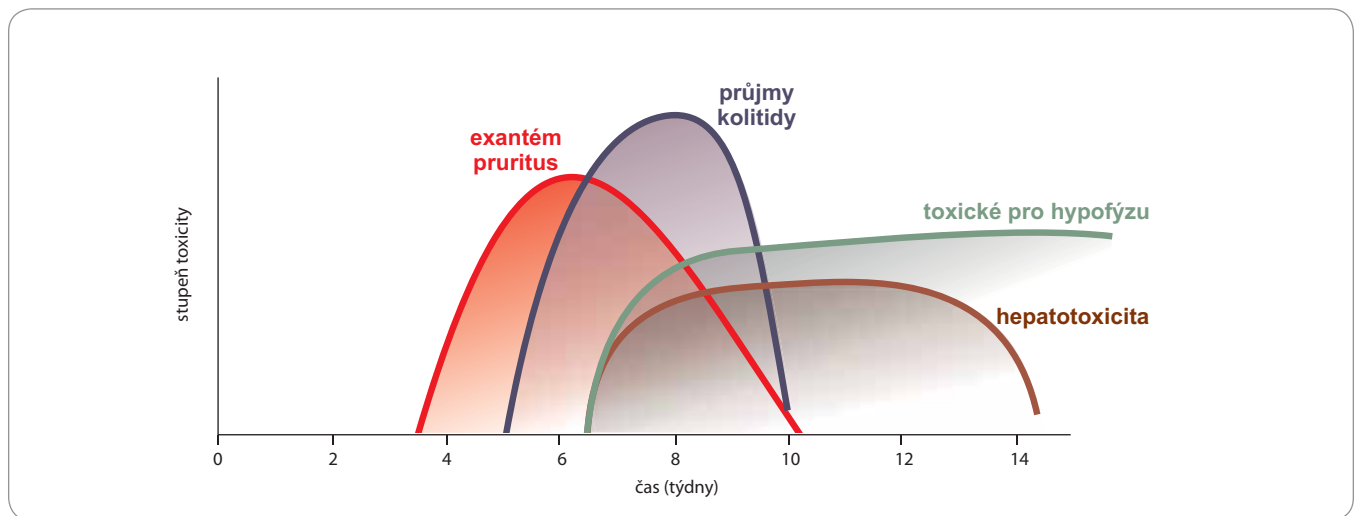
Historie protinádorové imunoterapie sahá až do druhé poloviny 19. století, záčátky moderního pojetí této léčby se datují od osmdesátých let 20. století [20]. Milníky představují především adoptivní buněčná terapie (s tumor infiltruujícími lymfocyty), rekombinantní cytokiny (např. rekombinantní interleukin 2, interferon alfa), monoklonální protilátky specificky namířené proti nádoru a vakcíny z dendritických buněk [20]. Pokrok v posledních 25 letech je dán především

pochopením některých ze vztahů komplexní interakce mezi nádorem a imunitním systémem. To umožnilo do léčby zavést postupy zajišťující manipulaci s protinádorovou odpovědí. Mezi ně patří především inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce – tzv. imunitních “check-points” (checkpoint inhibitors) [20–26].

Protinádorová léčba monoklonálními protilátkami proti kontrolním bodům imunitní reakce představuje v současné době zásadní pokrok v onkologické terapii [1,21,27–43]. Patří sem protilátka proti antigenu CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytární antigen 4; především ipilimumab, tremelimumab), dále protilátka proti receptoru programované smrti PD-1 (programmed cell death 1; především pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab, cemiplimab, sintilimab) a proti jeho ligandu PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) [21,35,40]. Využívají se ve schválených indikacích FDA (Food and Drug Administration) a EMA (European Medicines Agency) především v terapii maligního melanomu (ipilimumab, nivolumab), karcinomu plic (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab), karcinomu žaludku, spinocelulárního karcinomu hlavy a krku (nivolumab), karcinomu ledviny (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab), karcinomu močového měchýře (nivolu-

mab, pembrolizumab), a v léčbě Hodgkinovy choroby (nivolumab, pembrolizumab) [16,39,40]. V rámci klinických studií se používají i v dalších indikacích (karcinom jícnu, kolorektální karcinom, karcinom anu aj.) [21,23–25,39,43]. Kombinace anti-PD-1 a anti-CTLA-4 protilátek se ukázala být efektivnější než léčba pouze jednou nebo druhou protilátkou [21,33,35]. V říjnu 2015 schválila FDA první kombinovanou terapii anti-CTLA4 (ipilimumab) a anti-PD1 (nivolumab) [37]. V České republice je již řada z výše uvedených léčiv registrována, jsou to např. ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab a durvalumab.

V protinádorové imunoterapii se nově začíná využívat také adoptivní buněčná léčba (CAR-T cells – chimeric antigen receptor T cells). CAR-T lymfocyty jsou autologní T lymfocyty, do kterých je pomocí virového vektoru vnesena genetická informace pro chimérický buněčný receptor. Tento chimérický protein je dalším peptidem (spacer) spojen prostřednictvím transmembránového úseku s nitro-buněčnými signálními doménami [44–46]. Od roku 2017 (po schválení FDA) vedle hemato-onkologických indikací se tato nová léčba začíná uplatňovat např. v imunoterapii metastazujícího kolorektálního karcinomu [44–47].



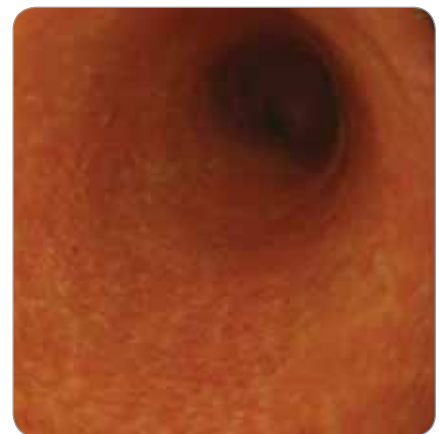
Obr. 1. Časový průběh imunologicky navozených nežádoucích vedlejších účinků léčby ipilimumabem (immune-related adverse events). Částečně zpracováno podle [16] a [31].

Nežádoucí vedlejší projevy imunoterapie

Závažným vedlejším účinkem protinádorové imunologické léčby je nežádoucí narušení imunologické tolerance vůči normálním tkáním organismu, které je svými znaky podobné autoimunitnímu onemocnění (immune-related adverse events – irAEs) [27,36,47–50]. Mezi hlavní nežádoucí vedlejší účinky patří průjemy (20–50 %; většinou grade 1–2), enterokolitida nebo kolitida (1–10 %), hepatitida a laboratorní známky hepatopatie (~ 10 %), mukokutánní toxicita (pruritus, zánětlivé dermatózy, imunobulózní choroby, depigmentace, stomatitida, slizniční afty, xerostomie, lichen planus, pemfigoid, alopecie, poškození nehtů; v 70–90 %; zpravidla lehkého stupně – grade 1–2), a endokrinopatie, především, hypofyzitida (1–6 %; s dysfunkcí adenohipofýzy: panhypopituitarismus nebo primární nadledvinová insuficience), tyreoidální dysfunkce (1–13 %; častěji hypotyreóza než hypertyreóza) a inzulinodependentní diabetes mellitus (~ 0,2 %) [27,28,36,48–53], a to s odlišným časovým průběhem (obr. 1) [16,31,38]. Podstatná část nemocných trpí nepřiměřenou únavou (16–24 % při monoterapii a až v 26 % při kombinované imunoterapii) [54,55]. Bolesti hlavy a periferní senzoričká neuropatie se vyskytuje u 4–6 % pacientů [17]. Akutní systémová zánětlivá reakce z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome)

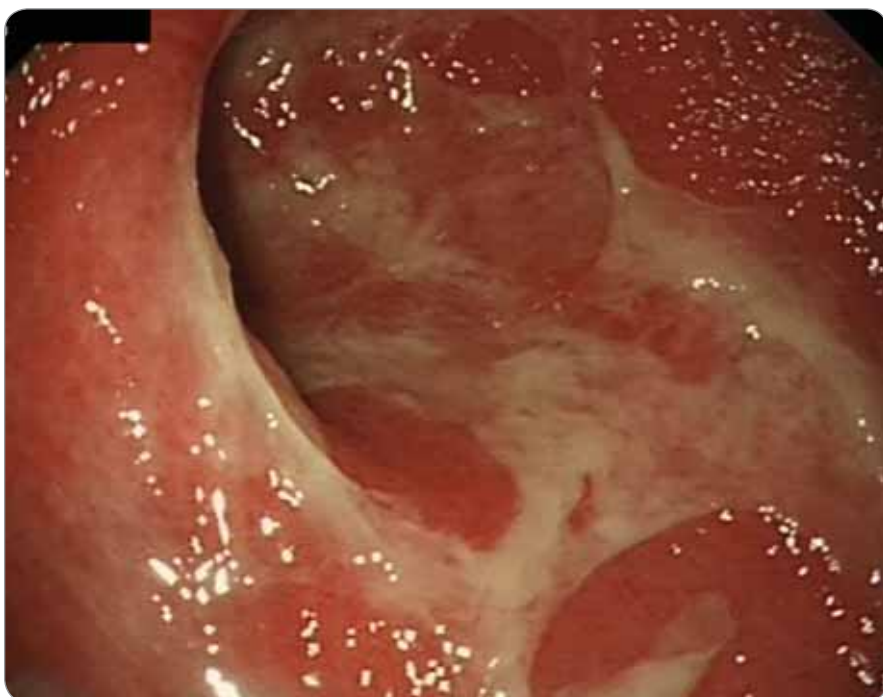
s horečkami, bez multiorgánové dysfunkce vzácně komplikuje terapii nivolumabem nebo adoptivní buněčnou léčbu (CAR-T cells) [47,56]. Při protinádorové imunoterapii byly vzácněji popsány také Stevenův-Johnsonův syndrom (toxická epidermální nekrolýza), pneumonitida, kardiotoxicita (včetně myokarditidy) a akutní poškození ledvin (acute kidney injury). Méně často je v rámci gastrointestinální toxicity postižen jícen, žaludek a tenké střevo, vzácně vznikne akutní pankreatitida (asymptomatický vzestup sérové amylázy a lipázy je však častý, v 10–15 %) [18,27].

Jak již bylo uvedeno výše, podstatná část pacientů trpí v průběhu protinádorové imunoterapie průjemy [2–4,27,38,49,54]. Průjemy s případným rozvojem kolitidy se většinou objevují po třetím týdnu od začátku imunoterapie, s kulminací obtíží kolem osmého týdne [2,4,16,38]. Většina případů se upraví během 12 týdnů [31]. Průjemy se celkově vyskytují méně často při léčbě nivolumabem (~ 21 %) ve srovnání s terapií ipilimumabem (~ 34 %) a kombinované léčbě nivolumabem a ipilimumabem (~ 45 %) [2,3]. Také závažné průjemy (grade 3–4) jsou častější při léčbě ipilimumabem (~ 5–10 % pacientů s maligním melanomem) [29,30] ve srovnání s nivolumabem nebo pembrolizumabem (~ 1–2 %) [32,54]. Tíže střevního postižení je závislá na dávce imunoterapie [30]. Frekvence průjmů (stupeň,



Obr. 2. Imunoterapií indukovaná kolitida (nivolumab pro maligní melanom) u 64letého pacienta. Koloskopie: sliznice colon descendens je edematózní, zarudlá, kryta hlenem. Jsou vymizelé haustrace i cévní kresba. Nemocný byl následně úspěšně léčen infliximabem a mykofenolátem mofetilem.

“grade CTCAE” – podle Common Terminology Criteria Adverse Events [19], viz obr. 6, nekoreluje s endoskopickým skóre dle Mayo [49,57], na rozdíl od nálezu krve ve stolici [2–4,49]. MD Anderson Cancer Center navrhuje členit tíži endoskopického nálezu do tří stupňů: první stupeň má nález normální; ve středním stupni je postižení omezeno na levý tračník, jsou nalezeny méně než 3 vředy a žádný z vředů není v průměru větší než 1 cm; ve třetím stupni je postižení závažnější (počet a velikost



Obr. 3. Imunoterapií indukovaná kolitida (ipilimumab a nivolumab pro malobuněčný karcinom plic) u 52leté pacientky. Koloskopie: sliznice sigmatu je edematózní, zarudlá, s vymizelou cévní kresbou, kryta hnisem, místy je vyjádřen granulární reliéf. Nemocná byla následně úspěšně léčena infliximabem a mykofenolátem mofetilem.



Obr. 4. Imunoterapií indukovaná kolitida (ipilimumab a nivolumab pro maligní melanom) u 62-letého pacienta. Koloskopie: ložiskově zarudlá sliznice transverza s vícečetnými afty. Nemocný byl následně úspěšně léčen infliximabem.

vředů) a/nebo je postižen i pravý tračník a/nebo je těžká zánětlivá reakce při histologickém vyšetření [4]. Závažnou

vzácnou komplikací enterokolitidy jsou perforace střeva a život ohrožující krvácení [58,59]. Následuje-li anti-PD-1 léčba

po předchozím podání anti-CTLA-4 protilátek (komplikovaném střevními obtížemi), průjemy se zpravidla neobjeví [27].

Také léčba FGFR inhibitory je komplikována průjemy, a to v 15–60 % případů. Zpravidla se jedná o lehčí nebo přechodné vedlejší účinky [44]. Adoptivní buněčná léčba (CAR-T cells) je spojena především s rizikem neurotoxicity a se syndromem uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome). Terapie kolorektálního karcinomu (HER2-specific CAR-T) může být komplikována průjemy v důsledku kolitidy [46,52,60].

Mikrobiota

Imunoterapií indukované kolitidy mají některé shodné charakteristiky s idiopatickými střevními záněty, včetně nepochybné etiopatogenetické role střevních mikrobiot [61,62], léčebného využití glukokortikoidů a biologické terapie anti-TNF-alfa [63]. Klíčovým poznatkem je skutečnost, že základní složení střevních mikrobiot může predikovat jak odpověď na protinádorovou imunoterapii, tak i toxicitu touto léčbou indukovanou [64–68]. Na základě sekvenování 16S rRNA, Dubin et al. [65] zjistili, že pacienti s vyšším zastoupením bakterií kmene *Bacteroidetes* ve střevních mikrobiotech měli menší riziko vzniku kolitidy (indukované ipilimumabem). Stejný závěr byl potvrzen i dalšími autory [66]. Naopak vyšší zastoupení rodu *Faecalibacterium* a dalších bakterií kmene *Firmicutes* je spojeno s příznivou klinickou odpovědí na terapii ipilimumabem (u pacientů s metastatickým maligním melanomem), ale i s vyšším rizikem vzniku kolitidy indukované touto léčbou [66]. Právě role bakterií rodu *Faecalibacterium* ukazuje složitost komplexní problematiky střevních mikrobiot. *Faecalibacterium prausnitzii* je bakterie s protizánětlivými účinky [69–71]. Je významným producentem butyrátu ve střevě s důležitým imunomodulačním efektem, s udržováním poměru Th17/Treg lymfocytů a inhibicí HDAC1 (histone deacetylase 1) [70,72]. U Crohnovy choroby nižší zastoupení této bakterie ve střevě hraje důležitou roli v etiopatogeneze onemocnění [73–75] a je spojeno s vyšším rizikem pooperační rekurence Crohnovy choroby [69].

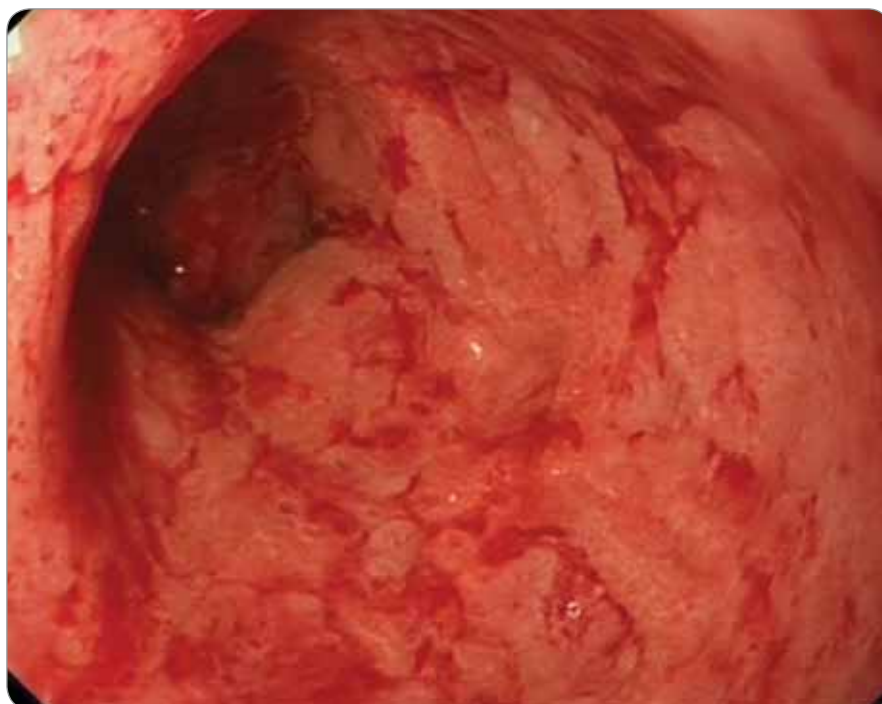
Interakci nádoru a imunitního systému makroorganismu modulují také některé bakteriální metabolity a mediátory mikrobiot přímo nebo nepřímo ovlivňované. Patří mezi ně např. žlučové kyseliny, mastné kyseliny s krátkým řetězcem nebo inosin a jeho metabolity [62]. Novým předmětem výzkumu jsou interakce viromu a fungomu s probíhající protinádorovou imunoterapií [62].

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Na možnost kolitidy komplikující protinádorovou imunoterapii je třeba pomyslet především, pokud se průjmy objeví za 3–6 týdnů po zahájení onkologické léčby [16]. Kromě nejlehčího stadia (grade 1), je v ostatních případech třeba vždy provést sigmoideoskopii s odběrem biopsií. Endoskopický obraz je značně variabilní, a to i při jednom použitém léčivu (obr. 2–5). Častěji bývají postižené rektum a levý tračník, proto sigmoideoskopie může být dostatečným vyšetřením. V endoskopickém obraze bývá vymizelá cévní kresba, eroze, afty, méně často jsou přítomné vředy [49]. Často je přítomná výrazně zvýšená produkce hlenu. Makroskopický nález však může být normální. Při histologickém vyšetření bioptických vzorků může být neutrofilní, lymfocytární nebo smíšený infiltrát, častým nálezem jsou kryptové pseudoabscesy [49,76,77]. Histologický nález může předcházet jeden až tři týdny průjmy a endoskopický obraz kolitidy [49].

Hematologická, biochemická a imunologická vyšetření jsou nespecifická a ke správné diagnóze zpravidla nepřispějí. Kalprotektin ve stolici je vysoký [49]. Specifické biomarkery jsou předmětem výzkumu [51]. Enterokolitida indukovaná ipilimumabem může nést některé znaky reakce štěpu proti hostiteli [49].

Diferenciálně diagnosticky je třeba vyloučit infekce, především *Clostridium difficile* a cytomegalovirovou infekci (viz níže), malabsorpci žlučových kyselin (viz níže), koincidující až dosud latentní onemocnění v pozadí (např. celiakii, intoleranci laktózy), syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě (viz níže) a chemoterapií indukované kolitidy (při kombinované onkologické léčbě).



Obr. 5. Imunoterapií indukovaná kolitida (nivolumab pro maligní melanom) u 51letého pacienta. Koloskopie: sliznice sigmatu je edematózní, s vymizelou cévní kresbou, fragilní, spontánně krvácející, s naznačeným nodulárním reliéfem. Nemocný byl léčen vedolizumabem. Nelepšící se stav si vyžádal subtotální kolektomii.

Je třeba si uvědomit, že u jednoho pacienta může mít průjem více příčin současně [78–81].

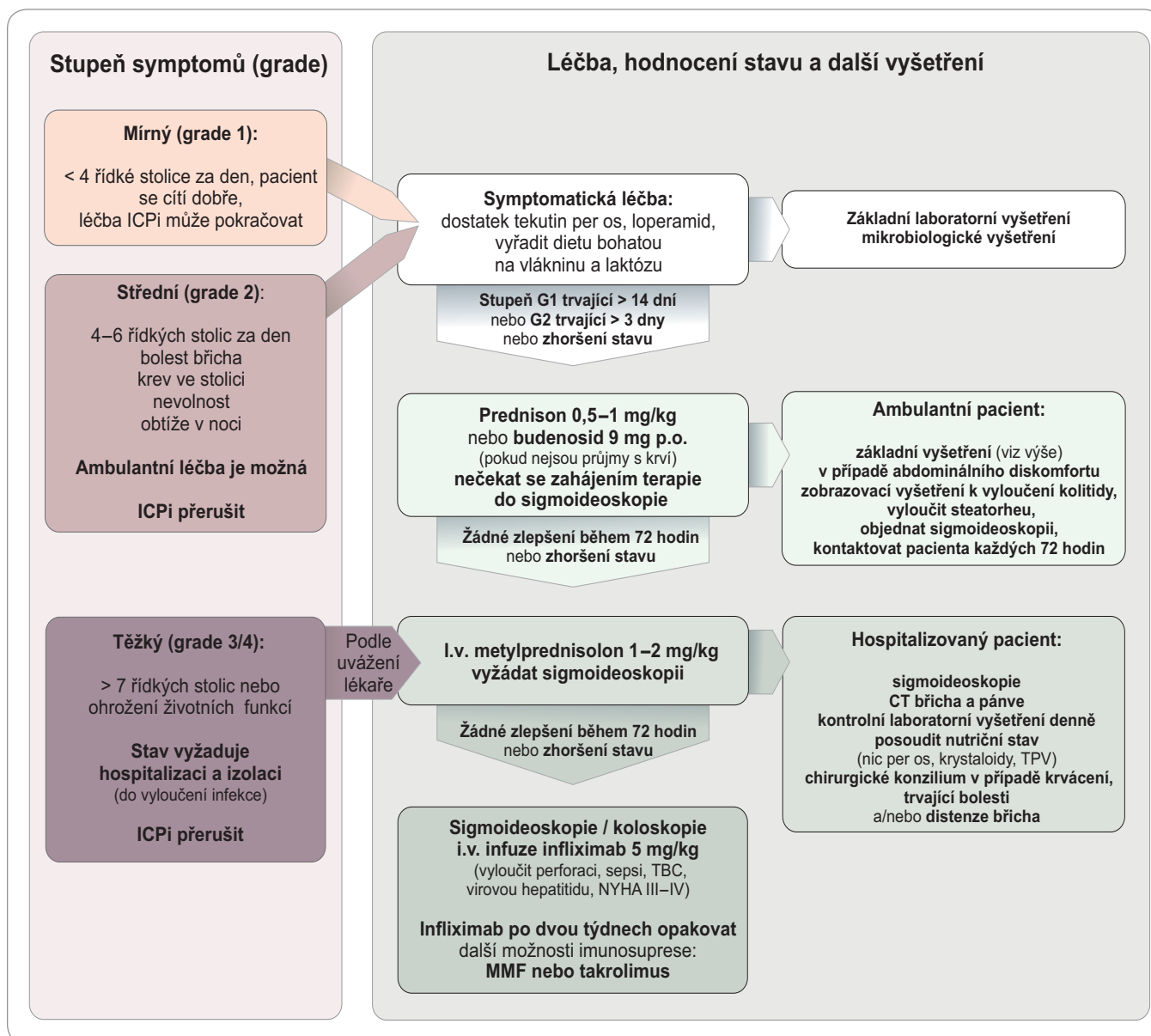
Principy léčby

Léčbu kolitidy indukované protinádorovou imunoterapií je třeba přísně individualizovat. Vodítkem jsou stupně tíže postižení (obr. 6) s využitím mezinárodních doporučení [2,4,16,49]. Opatření je třeba realizovat bez prodlevy, ihned po objevení se průjmů. Vždy je třeba vyloučit komplikující infekci (viz níže). U stupně 1 postačí dostatečná hydratace spolu se symptomatickou léčbou (loperamid v denní dávce 2–16 mg). Protinádorovou imunoterapii u stupně 1 není třeba přerušovat. U stupně 2 je třeba neprodleně zahájit léčbu systémovými glukokortikoidy (prednison 0,5–1 mg/kg/den per os). V případě, že průjmy nejsou zjevně s krví, je možno jako alternativu zvážit budenosid (9 mg denně per os) [3,4,16]. Před zahájením glukokortikoterapie je třeba vyloučit infekci *Clostridium difficile* [49].

Vždy je třeba zvažovat možné nežádoucí vedlejší účinky systémových glu-

kokortikoidů. Je-li nezbytná nutriční terapie, vždy je třeba preferovat enterální před parenterální výživou [2]. Profylaktické podání vitamínu D (do dosažení normálních hodnot) snižuje riziko vzniku kolitidy indukované protinádorovou imunoterapií [82].

Důležitá je současná symptomatická a rehydratační léčba. Imunoterapii je třeba přerušit. Léčba může probíhat ambulantně, s nemocným je třeba udržovat pravidelný telefonní kontakt. Již v této fázi doporučujeme provést sigmoideoskopii. Stupeň 3 a 4 vyžaduje hospitalizaci. Časná sigmoideoskopie je nezbytná. Ihned je třeba zahájit i.v. podání glukokortikoidů (metylprednisolon 1–2 mg/kg/den), rehydrataci krystaloidy, úpravu vnitřního prostředí a nutriční podporu (perorálními polymerními přípravky). Na indikaci totální parenterální výživy není jednotný názor, doporučené postupy Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO) ji uvádějí (obr. 6) [16], britské nepovažují její podání za indikované [2]. Imunoterapii je třeba přerušit. Důležité je podrobné laboratorní vyšetření (včetně posouzení



Obr. 6. Tíže gastrointestinální toxicity systémové protinádorové imunoterapie. Hodnocení a principy léčby. Částečně zpracováno podle [16].

CT – počítačová tomografie, ICPI – inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce (immune check-point inhibitors), MMF – mykofenolát mofetil, NYHA – stupeň kardiální kompenzace podle New York Heart Association, TBC – tuberkulóza, TPV – úplná parenterální výživa

stavu výživy). Zpravidla je třeba provést CT vyšetření břicha k vyloučení komplikací vyžadujících bezodkladnou chirurgickou intervenci [4,16]. Nedojde-li během 72 hodin ke zlepšení stavu, je indikována i.v. infuzní biologická léčba (infliximab 5 mg/kg nebo vedolizumab 300 mg). Po 2 týdnech následuje další infuze biologické léčby [3,4,83]. Zhruba 60 % nemocných příznivě odpoví na léčbu systémovými glukokortikoidy a 80 % na podání infliximabu [2,3]. Při

terapeutickém selhání glukokortikoidů je nezbytná koloskopie [84]. Zhruba 10 % pacientů má nález v colon ascendens, ne v levém tračníku, proto někdy sigmoideoskopie nestačí. Před rozhodnutím o biologické léčbě musí být zvažena rizika anti-TNF-alfa terapie (včetně vyloučení latentní tuberkulózy, chronické virové hepatitidy B a kardiálního selhávání) [49]. Podle dosavadních výsledků se zdá, že vedolizumab (ve srovnání s infliximabem) je spojen s menším

rizikem snížení léčebného efektu imunoterapie a s menším rizikem nádorové progresy [49].

Terapii kolitidy indukované protinádorovou imunoterapií může posílit mykofenolát mofetil (1–1,5 g dvakrát denně) nebo takrolimus (0,1–0,3 mg/kg/den za kontrol cílové koncentrace takrolimu v plné krvi 5–15 ng/ml) [2–4,16]. U refrakterních forem kolitidy se nově zkouší také ustekinumab nebo tofacitinib [2]. Při nelepším se stavu nebo

komplikací (perforace, toxické megakolon) je třeba neodkladně indikovat chirurgickou léčbu (subtotální kolektomie) [4,16,49].

V léčbě průjmů indukovaných imunoterapií FGFR inhibitory je doporučována symptomatická léčba loperamidem. Při závažnějším stupni (grade 3 nebo 4) je třeba imunoterapii přerušit [44]. V léčbě závažné gastrointestinální toxicity adoptivní buněčné terapie (CAR-T cells) se doporučují systémové glukokortikoidy a tocilizumab [45,52].

Na možný příznivý efekt probiotik v prevenci a léčbě kolitidy indukované protinádorovou imunoterapií není jednotný názor [61,62,83]. Z experimentálních prací je zřejmé, že modulační efekt probiotik trvá pouze po dobu jejich podávání [85]. Prozatím pouze v rámci klinických studií je u kolitid indukovaných protinádorovou imunoterapií zkoušena fekální bakterioterapie (fekální transplantace; faecal microbiota transfer) [47,68,86]. Jedná se o snahu posílit protinádorovou účinnost imunoterapie a snížit nebo dokonce zabránit její gastrointestinální toxicitě [87]. Mezi "ne-nádorové indikace" v rámci komplexní onkologické péče patří fekální transplantace u recidivující a/nebo refrakterní infekci *Clostridium difficile* [62,87].

Biologická léčba (infiximab, vedolizumab) enterokolitidy nebo kolitidy navozené protinádorovou imunoterapií je v České republice v současné době možná podle §16 (výjimečná úhrada jinak nehrazené zdravotní péče; Zákon o veřejném zdravotním pojištění č. 48/1997, paragraf 16).

Infekce komplikující systémovou protinádorovou imunoterapii

Protinádorová imunoterapie je spojena také s rizikem infekčních komplikací. Jedná se především o infekci *Clostridium difficile*, mykoplazmaty a o cytomegalovirovou infekci [88–91]. Vyšší riziko klostridiové infekce je u starších osob, léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, a u pacientů s dlouhodobou úplnou enterální výživou [92–98]. Riziko cytomegalovirové infekce je vyšší při kombinované imunopresní léčbě / chemoterapii a protinádorové imunoterapii [89]. Byly popsány také případy tu-



Obr. 7. Cytomegalovirová kolitida krátce po chemoradioterapii pro karcinom rektu 67letého imunosuprimovaného pacienta. Koloskopie: sliznice sigmatu je edematózní, zarudlá, je vymizelá cévní kresba. Cytomegalovirus byl prokázán v biopsiích sigmatu i v séru (CMV PCR: 40 501 IU/ml).

berkulózy komplikující protinádorovou imunoterapii, a to i v neendemických oblastech [99].

Na možnost komplikující střevní infekce je třeba pamatovat, protože klinický i endoskopický obraz bývá značně nespecifický (obr. 7). Průjmy mohou mít vedle infekčních příčin současně i příčiny neinfekční. Léčba musí být přísně individualizována po stanovení infekčního agens.

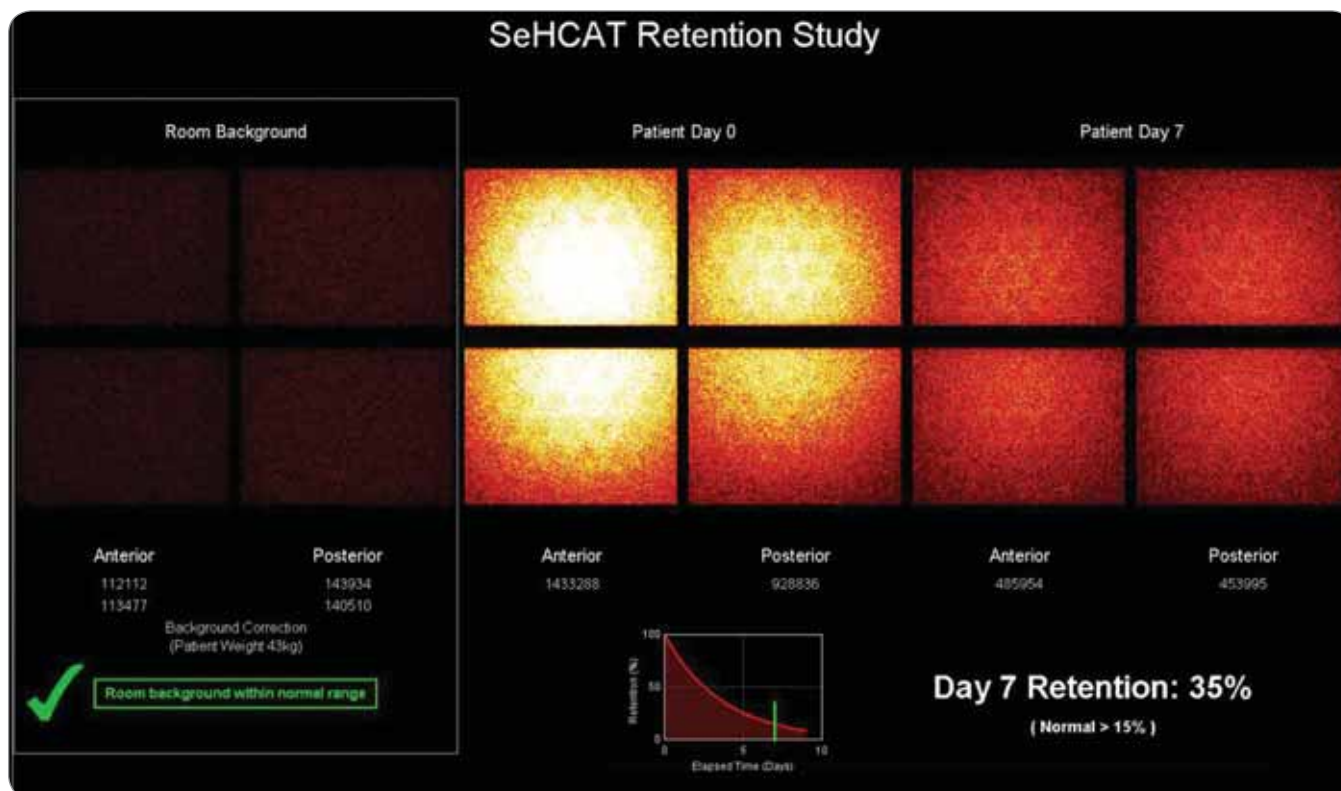
Malabsorpce žlučových kyselin u enterokolitid navozených protinádorovou onkologickou léčbou

Malabsorpce žlučových kyselin patří k nejvíce opomíjeným diagnózám v gastroenterologii a onkologii. Dobře je doložena především u onkologických pacientů s chemo- a/nebo radioterapií, kdy postihuje až polovinu nemocných [100–102]. Širší zkušenosti s malabsorpcí žlučových kyselin komplikující systémovou protinádorovou imunoterapii dosud chybí, lze ji očekávat především u komplikující enterokolitidy. Z patofyziologického hlediska se malabsorpce žlučových kyselin dělí do tří skupin: typ I

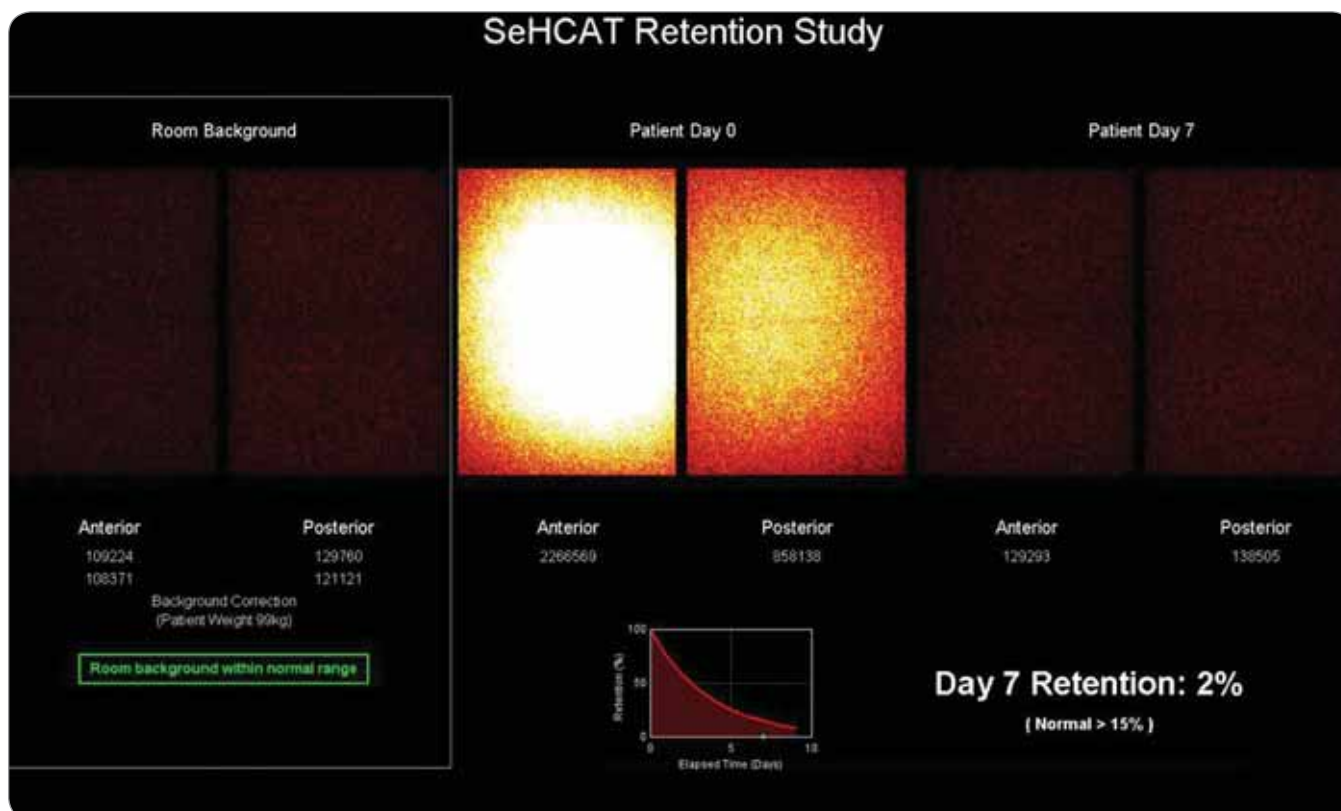
(sekundární ve vazbě na dysfunkci ilea; stavy po resekcích ilea, terminální ileitida u Crohnovy choroby, stavy po radioterapii malé pánve), typ II (primární; až u třetiny nemocných s dráždivým tračnickem) a typ III (sekundární bez vazby na terminální ileum, např. stavy po cholecystektomii, chronická pankreatitida, celiakie, syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě aj.) [100,103,104].

Klinický obraz

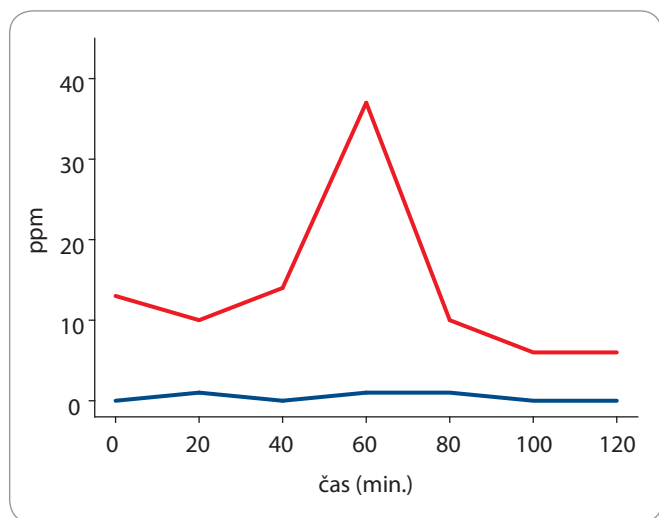
V klinickém obraze malabsorpce žlučových kyselin dominují průjmy. V jejich patogenezi se uplatňují vícečetné mechanismy, poruchy transportu / vstřebávání sodíku a vody, zvýšená střevní permeabilita, nedostatečná zpětnovazebná inhibice biosyntézy žlučových kyselin, zvýšená motilita tenkého i tlustého střeva se zkrácením tranzitního času, funkční nebo morfologické poškození sliznice tenkého a/nebo tlustého střeva, zvýšená produkce hlenu a stimulace defekace [103–105]. Důležitá je interakce střevních mikrobiot se žlučovými kyselinami [105]. Syndrom bakteriálního přerůstání může být jak příčinou, tak i následkem malabsorpce žlučových kyselin.



Obr. 8. SeHCAT sken: malabsorpce žlučových kyselin neprokázána (retence radiofarmaka v den 7: 35 %). Převzato se svolením autorů [100].

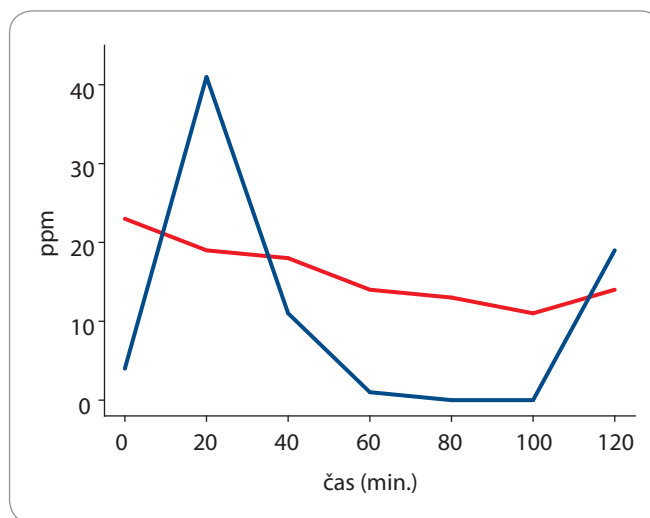


Obr. 9. SeHCAT sken: malabsorpce žlučových kyselin prokázána (retence radiofarmaka v den 7: 2 %). Převzato se svolením autorů [100].



Obr. 10. Vodíkový a metanový dechový test u 60leté pacientky, od roku 2020 léčené pro adenokarcinom pankreatu. Současně byla diagnostikována exokrinní pankreatická insuficience – elastáza 1 ve stolici: 104 $\mu\text{g E1 / g stolice}$ (norma > 200 $\mu\text{g E1 / g stolice}$). Vzestup koncentrace vodíku je patologický (za 60 minut po perorálním podání 75 g glukózy), je diagnostický pro syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě (hydrogenní fenotyp).

ppm (parts per milion) – počet částic na jeden milion (bezrozměrný zlomek); vodík červeně, metan modře.



Obr. 11. Vodíkový a metanový dechový test u 60letého pacienta, od roku 2015 léčeného pro liposarkom malé pánve. Opakovaně došlo k recidivě bakteriálního přerůstání v tenkém střevě. Současně byla diagnostikována závažná malabsorpce žlučových kyselin (SeHCAT scan – retence radiofarmaka: 0 % v den 7; norma > 20 %). Vzestup koncentrace metanu ve vydechaném vzduchu je patologický (za 20 minut po perorálním podání 75 g glukózy), je diagnostický pro syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě (metanogenní fenotyp).

ppm (parts per milion) – počet částic na jeden milion (bezrozměrný zlomek); vodík červeně, metan modře.

Diagnostika a léčba

Zlatým standardem pro diagnostiku malabsorpce žlučových kyselin je SeHCAT sken (75-Selenium HomoCholic Acid Taurine test) (obr. 8 a 9). Je jednoduchý k provedení, neinvazivní, s minimální radiační zátěží (370 kBq, tj. 10 μCi) [100,106,107]. Diagnostický SeHCAT sken není dosud v České republice k dispozici, jeho zavedení je plánováno na podzim 2022. Při velmi důvodném podezření na malabsorpci žlučových kyselin je možno zahájit terapeutický test s cholestyraminem [100,102]. Sérové koncentrace C4 (7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one) se v diagnostice malabsorpce žlučových kyselin využívají méně často [108–110]. Dechové testy (s ^{14}C - nebo ^{13}C -glykocholeátem) a přímé stanovení žlučových kyselin ve stolici se v běžné klinické praxi neprovádějí.

Při laboratorním vyšetření mohou být zjištěny známky malabsimilace (normocytární nebo makrocytární anemie; nízká sérová koncentrace vitamínu B12; nízký sérový prealbumin a deficit vitamínu D) a minerálové dysbalance v důsledku chronických průjmů (hypovolemická

hypotonická hyponatremie s tendencí k hypokalemii a metabolické alkalóze, pokud současně převládají ztráty kalia nad ztrátami bikarbonátů) [105].

Principy léčby zahrnují terapii základního onemocnění (je-li to možné) a léčbu gastrointestinální toxicity navozené imunoterapií a/nebo chemoterapií (viz výše). Terapie malabsorpce žlučových kyselin zahrnuje dietní opatření (omezení příjmu tuků v potravě na 20 % denního energetického příjmu), symptomatickou léčbu (loperamid per os v denní dávce 2–16 mg), sekvestranty a substituci vitamínu D a vitamínu B12 [100,102,111–114]. Ze sekvestrantů je v České republice k dispozici cholestyramin. Je nutno ho podávat odděleně od dalších léčiv a zvyšovat postupně (až na cílovou dávku 12 g denně). Mezi časté vedlejší účinky patří zácpa (~ 10 %) a dále nadýmání, pyróza, nechutenství, nevolnost, zvracení a bolesti hlavy (1–10 %). V zahraničí se v terapii používá cholesevelam, který je obvykle lépe tolerován než cholestyramin [112,115]. Cholesevelam není v České republice dosud k dispozici. Léčba sekvestranty

může interferovat s absorpcí vitamínů rozpustných v tucích, proto je vhodné tyto kontrolovat. Kontrolovat je třeba také jaterní testy a sérové koncentrace triacylglycerolů.

Syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě

Opomíjenou komplikací onkologické léčby je syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě [116,117], vyskytuje se až u poloviny nemocných [116–118]. Na vzniku se zpravidla podílí více faktorů. Může se jednat o komplikaci základního onemocnění, předchozí chirurgické léčby a/nebo chemo-/imunoterapie [116,117]. Syndrom bakteriálního přerůstání je klinická porucha, kdy symptomy a/nebo laboratorní abnormality jsou přičítány zvýšenému počtu bakterií a/nebo abnormálnímu složení bakterií v tenkém střevě. Symptomatologie může být nespecifická, připomínat dráždivý tračník nebo jiné funkční poruchy, méně často je plně vyjádřen malabsimilací syndrom [116,118]. Při laboratorním vyšetření může být zdánlivě paradoxně snižena sérová koncentrace

vitaminu B12 (bakteriemi konzumován) a normální nebo zvýšená koncentrace kyseliny listové (bakteriemi produkována) [116–118]. V minulosti byl pro diagnózu požadován průkaz $> 10^5$ mikroorganismů/ml aspirátu z proximálního jejunu. Jednalo se o náročné vyšetření jak pro odběr, vyžadující speciální odběrový systém (aspirační katétr s převlečnou trubicí a gumovým obturátorem k zabránění kontaminace z jiných částí trávicího ústrojí) [119], tak i pro následné mikrobiologické zpracování.

Americká gastroenterologická asociace (AGA) v roce 2020 navrhla zjednodušenou definici: průkaz $> 10^3$ CFU (colony-forming units, kolonie tvořící jednotky) koliformních bakterií v 1 ml čerstvého jejunálního aspirátu [118]. Toto vyšetření je snáze proveditelné. Arbitrární hranice byla stanovena na základě poznatku, že jen zřídka u zdravého dospělého člověka hodnota CFU přesáhne 10^2 /ml jejunálního aspirátu [118].

V běžné klinické praxi se využívají neinvazivní dechové testy, kdy se po perorálním podání glukózy nebo laktulózy měří vzestup koncentrace vodíku a/nebo metanu ve vydechaném vzduchu [116]. Britská Asociace gastrointestinálních fyziologů (AGIP) v roce 2020 navrhla standardní protokol [120]. Pro pozitivní hodnocení je rozhodující vzestup vodíku a/nebo metanu ≥ 20 ppm oproti bazální hodnotě kdykoliv v průběhu testu (obr. 10 a 11) [120].

Východiskem léčby je ovlivnění základního onemocnění nebo stavu, který bakteriální přerůstání v tenkém střevě způsobí (je-li to možné). V terapii se používá především cyklické podávání rifaximinu a/nebo metronidazolu a/nebo vankomycinu [121–124]. Relativní novinkou v léčbě je coligenta (kolimycin s gentamycinem pro perorální podání). V zahraničí je již k dispozici komerční přípravek, jedna kapsle obsahuje 135 mg kolimycinu a 100 mg gentamycinu. Ve studii 150 pacientů desetidenní podávání léčiva (tři kapsle denně) vedlo ke zlepšení symptomů u 86 % nemocných a normalizaci vodíkového dechového testu ve 42 % [125].

Závěry

Systémová protinádorová imunoterapie představuje zásadní pokrok v současné

onkologické léčbě. Je však spojena s riziky nežádoucích vedlejších účinků. Jedná se o imunopatologické reakce (podobné autoimunitním chorobám), infekční komplikace a velmi pravděpodobně také o malabsorpci žlučových kyselin a syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě. Na tato rizika je třeba pamatovat, včas komplikace diagnostikovat a bezodkladně léčit.

Dedikace

Práce byla podpořena z projektu DZRO MO1012 (institucionální podpora výzkumu ÚVN).

Literatura

- Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB et al (eds). *Abeloff's clinical oncology*. 6th Edition. Philadelphia: Elsevier Books 2020. ISBN 978-0-323-47674-4.
- Powell N, Ibraheim H, Raine T et al. British Society of Gastroenterology endorsed guidance for the management of immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(7): 679–697. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30014-5.
- Ibraheim H, Baillie S, Samaan MA et al. Systematic review with meta-analysis: effectiveness of anti-inflammatory therapy in immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52(9): 1432–1452. doi: 10.1111/apt.15998.
- Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A et al. AGA clinical practice update on diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor colitis and hepatitis: expert review. *Gastroenterology* 2021; 160(4): 1384–1393. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.063.
- Petruželka L, Konopásek B. *Klinická onkologie*. Praha: Karolinum 2002.
- Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J. *Speciální onkologie*. Praha: Galén 2010.
- Klener P. *Základy klinické onkologie*. Praha: Galén 2011.
- Petera J, Melichar B. *Klinická onkologie*. In: Bureš J, Horáček J, Malý J (eds). *Vnitřní lékařství*. Praha: Galén 2014: 684–726.
- Kiss I, Matějovská Kubešová H. *Geriatrická onkologie*. Praha: Mladá fronta 2015.
- Krejsek J, Andrys K, Krčmová I. *Imunologie člověka*. Hradec Králové: Garamon 2016.
- Hucl T, Petruželka L, Kiss I et al. *Základy gastrointestinální onkologie*. In: Zavoral M, Bureš J, Ryska M et al. (eds). *Mařátkova gastroenterologie*. Praha: Karolinum 2021.
- Society guideline links. Management of symptoms and toxicities of anticancer therapy. [online]. Dostupné z: www.uptodate.com.
- Society guideline links. Management of toxicities due to checkpoint inhibitor immunotherapy. Dostupné z: www.uptodate.com.
- Společnost pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP. *Vzdělávací webináře, 2020–2022* [online]. Dostupné z: www.sgo-cls.cz.
- Česká onkologická společnost ČLS JEP. *Doporučené postupy, 2022*. [online]. Dostupné z: www.linkos.cz/tags/doporucene-postupy/.
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4): iv119–iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225.
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5(1): 95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z.
- Hryniewicz AT, Wang C, Shatsky RA et al. Management of Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities: A Review and Clinical Guideline for Emergency Physicians. *J Emerg Med* 2018; 55(4): 489–502. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.07.005.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. US Dept Health Human Services, 2017. [online]. Dostupné z: www.ctep.cancer.gov.
- Ríhová B, Štastný M. History of immunotherapy – from Coley toxins to checkpoints of the immune reaction. *Klin Onkol* 2015; 28(Suppl 4): 8–14. doi: 10.14735/amko2015458.
- Shoushtari AN. Principles of cancer immunotherapy. [online]. Dostupné z: www.uptodate.com.
- Lakomy R, Poprach A. Side effects of modern immunotherapy and how to solve them in the clinics. *Klin Onkol* 2015; 28(Suppl 4): 103–114.
- Obermannová R. Checkpoint inhibitors in the treatment of upper gastrointestinal tract tumors. *Klin Onkol* 2017; 30(Suppl 3): 50–54. doi: 10.14735/amko20173550.
- Tomášek J, Kiss I. Imunoterapie nádorů dolní části trávicí trubice. *Klin Onkol* 2017; 30(Suppl 3): 62–65. doi: 10.14735/amko20173562.
- Fiala O, Šorejs O, Šustr J et al. Side effects and efficacy of immunotherapy. *Klin Onkol* 2020; 33(1): 8–10. doi: 10.14735/amko202008.
- Špaček J. Gastrointestinal toxicity of immunotherapy. *Klin Onkol* 2020; 33(1): 23–28. doi: 10.14735/amko202023.
- Postow M. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. [online]. Dostupné z: www.uptodate.com.
- Patel AB, Lacouture ME. Mucocutaneous toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. [online]. Dostupné z: www.uptodate.com.
- 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.
- Wolchok JD, Neyns B, Linette G et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 155–164. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70334-1.
- 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.
- Topalian SL, Sznol M, McDermott DF et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32(10): 1020–1030. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0105.
- Snyder A, Makarov V, Merghoub T et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2189–2199. doi: 10.1056/NEJMoa1406498.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
- Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016; 39(1): 98–106. doi: 10.1097/COC.0000000000000239.
- Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 51–60. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.02.001.

37. Topalian SL, Taube JM, Anders RA et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2016; 16(5): 275–287. doi: 10.1038/nrc.2016.36.
38. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(7): 785–792. doi: 10.1200/JCO.2015.66.1389.
39. Flynn M, Young K, Cunningham D et al. The evolving immunotherapeutic landscape in advanced oesophagogastric cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1758835918786228. doi: 10.1177/1758835918786228.
40. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1103–1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047.
41. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381(16): 1535–1546. doi: 10.1056/NEJMoa1910836.
42. Kohoutova D, Worku D, Aziz H et al. Malignant melanoma of the gastrointestinal tract: symptoms, diagnosis, and current treatment options. *Cells* 2021; 10(2): 327. doi: 10.3390/cells10020327.
43. Pühr HC, Preusser M, Ilhan-Mutlu A. Immunotherapy for esophageal cancers: what is practice changing in 2021? *Cancers (Basel)* 2021; 13(18): 4632. doi: 10.3390/cancers13184632.
44. Martinez M, Moon EK. CAR T cells for solid tumors: new strategies for finding, infiltrating, and surviving in the tumor microenvironment. *Front Immunol* 2019; 10: 128. doi: 10.3389/fimmu.2019.00128.
45. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* 2019; 34: 45–55. doi: 10.1016/j.blre.2018.11.002.
46. Larson RC, Maus MV. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CART cells. *Nat Rev Cancer* 2021; 21(3): 145–161. doi: 10.1038/s41568-020-00323-z.
47. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin* 2020; 70(2): 86–104. doi: 10.3322/caac.21596.
48. Malikova H, Holesta M, Fialova A et al. Hypophysitis and other autoimmune complications related to immune checkpoint inhibitors' treatment: spectrum of imaging appearances. *Neuro Endocrinol Lett* 2018; 39(3): 196–204.
49. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a comprehensive review. *World J Clin Cases* 2019; 7(4): 405–418. doi: 10.12998/wjcc.v7.i4.405.
50. Ibraheem H, Perucha E, Powell N. Pathology of immune-mediated tissue lesions following treatment with immune checkpoint inhibitors. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(Suppl 7): vii17–vii28. doi: 10.1093/rheumatology/kez465.
51. Jia XH, Geng LY, Jiang PP et al. The biomarkers related to immune related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39(1): 284. doi: 10.1186/s13046-020-01749-x.
52. Dahiya DS, Wani F, Guidi JC et al. Gastrointestinal adverse effects of immunotherapeutic agents: a systematic review. *Gastroenterology Res* 2020; 13(6): 227–232. doi: 10.14740/gr1340.
53. Jamal S, Hudson M, Fifi-Mah A et al. Immune-related adverse events associated with cancer immunotherapy: a review for the practicing rheumatologist. *J Rheumatol* 2020; 47(2): 166–175. doi: 10.3899/jrheum.190084.
54. Naidoo J, Page DB, Li BT et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2016; 27(7): 1362. doi: 10.1093/annonc/mdw141.
55. Zhou X, Yao Z, Bai H et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2021; 22(9): 1265–1274. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00333-8.
56. Zhao L, Yang Y, Li W et al. Nivolumab-induced cytokine-release syndrome in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: a case report and literature review. *Immunotherapy* 2018; 10(11): 913–917. doi: 10.2217/imt-2018-0025.
57. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing severity of disease in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2020; 49(4): 671–688. doi: 10.1016/j.gtc.2020.08.003.
58. Kewan T, Covut F, Ahmed R et al. Clinically significant bleeding with immune checkpoint inhibitors: a retrospective cohort study. *Eur J Cancer* 2020; 137: 285–287. doi: 10.1016/j.ejca.2020.07.005.
59. Young K, Lin E, Chen E et al. Small bowel hemorrhage from check point inhibitor enteritis: a case report. *BMC Gastroenterol* 2021; 21(1): 345. doi: 10.1186/s12876-021-01915-1.
60. Tey SK. Adoptive T-cell therapy: adverse events and safety switches. *Clin Transl Immunology* 2014; 3(6): e17. doi: 10.1038/cti.2014.11.
61. Li J, Butcher J, Mack D et al. Functional impacts of the intestinal microbiome in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(1): 139–153. doi: 10.1097/MIB.0000000000000215.
62. Jain T, Sharma P, Are AC et al. New insights into the cancer-microbiome-immune axis: decrypting a decade of discoveries. *Front Immunol* 2021; 12: 622064. doi: 10.3389/fimmu.2021.622064.
63. Marthey L, Mateus C, Mussini C et al. Cancer immunotherapy with Anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10(4): 395–401. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv227.
64. Furusawa Y, Obata Y, Hase K. Commensal microbiota regulates T cell fate decision in the gut. *Semin Immunopathol* 2015; 37(1): 17–25. doi: 10.1007/s00281-014-0455-3.
65. Dubin K, Callahan MK, Ren B et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016; 7: 10391. doi: 10.1038/ncomms10391.
66. Chaput N, Lepage P, Coutzac C et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28(6): 1368–1379. doi: 10.1093/annonc/mdx108.
67. Rezasoltani S, Yadegar A, Asadzadeh Aghdaei H et al. Modulatory effects of gut microbiome in cancer immunotherapy: a novel paradigm for blockade of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Med* 2021; 10(3): 1141–1154. doi: 10.1002/cam4.3694.
68. Yu ZK, Xie RL, You R et al. The role of the bacterial microbiome in the treatment of cancer. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 934. doi: 10.1186/s12885-021-08664-0.
69. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(43): 16731–16736. doi: 10.1073/pnas.0804812105.
70. Ferreira-Halder CV, Faria AVS, Andrade SS. Action and function of Faecalibacterium prausnitzii in health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31(6): 643–648. doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.011.
71. Quévrain E, Maubert MA, Michon C et al. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016; 65(3): 415–425. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307649
72. Zhou L, Zhang M, Wang Y et al. Faecalibacterium prausnitzii produces butyrate to maintain Th17/Treg balance and to ameliorate colorectal colitis by inhibiting histone deacetylase 1. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24(9): 1926–1940. doi: 10.1093/ibd/izy182.
73. Jia W, Whitehead RN, Griffiths L et al. Is the abundance of Faecalibacterium prausnitzii relevant to Crohn's disease? *FEMS Microbiol Lett* 2010; 310(2): 138–144. doi: 10.1111/j.1574-6968.2010.02057.x.
74. Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K et al. Decreased abundance of Faecalibacterium prausnitzii in the gut microbiota of Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(4): 613–619. doi: 10.1111/jgh.12073.
75. Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ et al. Faecalibacterium prausnitzii: diagnosis, management, and clinical pearls. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(4): 39. doi: 10.1007/s11912-020-0897-9.
76. Fountzilias E, Lampaki S, Koliou GA et al. Real-world safety and efficacy data of immunotherapy in patients with cancer and autoimmune disease: the experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer Immunol Immunother* 2022; 71(2): 327–337. doi: 10.1007/s00262-021-02985-6.
77. Muls AC, Klimova K, Andreyev HJN. Clinical decision-making in managing changes in gastrointestinal function following cancer therapies: is experience enough? *Eur J Cancer Care (England)* 2018; 27(1). doi: 10.1111/ecc.12766.
78. Larsen HM, Borre M, Christensen P et al. Clinical evaluation and treatment of chronic bowel symptoms following cancer in the colon and pelvic organs. *Acta Oncol* 2019; 58(5): 776–781. doi: 10.1080/0284186X.2018.1562211.
79. Gadhok R, Paulon E, Tai C et al. Gastrointestinal consequences of cancer treatment: evaluation of 10 years' experience at a tertiary UK centre. *Frontline Gastroenterol* 2020; 12(6): 471–477. doi: 10.1136/flgastro-2020-101430.
80. Andreyev HJN, Lalji A, Mohammed K et al. The FOCUS study: a prospective evaluation of the frequency, severity and treatable causes of gastrointestinal symptoms during and after chemotherapy. *Support Care Cancer* 2021; 29(3): 1443–1453. doi: 10.1007/s00520-020-05610-x.
81. Grover S, Dougan M, Tyan K et al. Vitamin D intake is associated with decreased risk of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *Cancer* 2020; 126(16): 3758–3767. doi: 10.1002/cncr.32966.
82. Lui RN, Chan SL. Management of gastrointestinal side effects of immune checkpoint inhibitors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19(11): 2262–2265. doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.038.
83. Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open* 2018; 3(1): e000278. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000278.
84. Bures J, Smajs D, Kvetina J et al. Bacteriocinogeny in experimental pigs treated with indomethacin and *Escherichia coli* Nissle. *World J Gastroenterol* 2011; 17(5): 609–617. doi: 10.3748/wjg.v17.i5.609.
85. Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med* 2018; 24(12): 1804–1808. doi: 10.1038/s41591-018-0238-9.
86. McQuade JL, Ologun GO, Arora R et al. Gut microbiome modulation via fecal microbiota transplant to augment immunotherapy in patients with melanoma or other cancers. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(7): 74. doi: 10.1007/s11912-020-00913-y.
87. Wanik J, Teevan C, Pepin L et al. Implementation of a bowel protocol to improve enteral nutrition and re-

- duce clostridium difficile testing. *Crit Care Nurse* 2019; 39(6): e10–e18. doi: 10.4037/ccn2019304.
89. Badran O, Ouryvaev A, Baturov V et al. Cytomegalovirus pneumonia complicating immune checkpoint inhibitors-induced pneumonitis: a case report. *Mol Clin Oncol* 2021; 14(6): 120. doi: 10.3892/mco.2021.2282.
90. Bird D, Singh M. An unusual case of invasive pleuritis and miliary *Mycoplasma pneumonia* during check-point inhibitor therapy. *Respirol Case Rep* 2021; 9(9): e0813. doi: 10.1002/rcr2.813.
91. Sumiyoshi T, Uemura K, Aoki G et al. Increased clostridium difficile infection in the era of preoperative chemotherapy for pancreatic cancer. *Pancreatology* 2021; 22(2): 258–263. doi: 10.1016/j.pan.2021.12.009.
92. Pitta MR, Campos FM, Monteiro AG et al. Tutorial on diarrhea and enteral nutrition: a comprehensive step-by-step approach. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019; 43(8): 1008–1019. doi: 10.1002/jpen.1674.
93. Wang D, Dong D, Wang C et al. Risk factors and intestinal microbiota: clostridioides difficile infection in patients receiving enteral nutrition at intensive care units. *Crit Care* 2020; 24(1): 426. doi: 10.1186/s13054-020-03119-7.
94. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR et al. ACG Clinical Guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of clostridioides difficile infections. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(6): 1124–1147. doi: 10.14309/ajg.000000000001278.
95. Inghammar M, Svanström H, Voldstedlund M et al. Proton-pump inhibitor use and the risk of community-associated clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2021; 72(12): e1084–e1089. doi: 10.1093/cid/ciaa1857.
96. Lee P, Fike D, Yang H et al. Do the types and routes of proton pump inhibitor treatments affect clostridium difficile in ICU patients? A retrospective cohort study. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 14(3): 399–404. doi: 10.1080/17512433.2021.1890582.
97. Obrová K, Grumaz S, Remely M et al. Presence of viremia during febrile neutropenic episodes in patients undergoing chemotherapy for malignant neoplasms. *Am J Hematol* 2021; 96(6): 719–726. doi: 10.1002/ajh.26177.
98. Kitagawa K, Okada H, Miyazaki S et al. Cytomegalovirus reactivation in esophageal cancer patients receiving chemoradiotherapy: a retrospective analysis. *Cancer Med* 2021; 10(21): 7525–7533. doi: 10.1002/cam4.4269.
99. Stroh GR, Peikert T, Escalante P. Active and latent tuberculosis infections in patients treated with immune checkpoint inhibitors in a non-endemic tuberculosis area. *Cancer Immunol Immunother* 2021; 70(11): 3105–3111. doi: 10.1007/s00262-021-02905-8.
100. Kohoutová D. Malabsorpce žlučových kyselin. In: Zavoral M, Bureš J, Ryska M et al. (eds). *Mařatkova gastroenterologie*. Praha: Karolinum 2021.
101. Kohoutova D, Gee C, Fleuret C et al. Bile acid malabsorption as a consequence of cancer treatment: prevalence and management in the national leading centre. *UEG J* 2021; 9(8): 207
102. Gee C, Fleuret C, Wilson A et al. Bile acid malabsorption as a consequence of cancer treatment: prevalence and management in the national leading centre. *Cancers* 2021; 13(24): 6213. doi: 10.3390/cancers13246213.
103. Walters JR, Tasleem AM, Omer OS et al. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(11): 1189–1194. doi: 10.1016/j.cgh.2009.04.024.
104. Barkun AN, Love J, Gould M et al. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment. *Can J Gastroenterol* 2013; 27(11): 653–659. doi: 10.1155/2013/485631.
105. Camilleri M. Bile acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver* 2015; 9(3): 332–339. doi: 10.5009/gnl14397.
106. Fani B, Bertani L, Pagliani I et al. Pros and cons of the SeHCAT test in bile acid diarrhea: a more appropriate use of an old nuclear medicine technique. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 2097359. doi: 10.1155/2018/2097359.
107. Vijayvargiya P, Camilleri M. Update on bile acid malabsorption: finally ready for prime time? *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20(3): 10. doi: 10.1007/s11894-018-0615-z.
108. Lenicek M, Juklova M, Zelenka J et al. Improved HPLC analysis of serum 7 α -hydroxycholesterol-4-en-3-one, a marker of bile acid malabsorption. *Clin Chem* 2008; 54(6): 1087–1088. doi: 10.1373/clinchem.2007.100107.
109. Lyutakov I, Ursini F, Penchev P et al. Methods for diagnosing bile acid malabsorption: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2019; 19(1): 185. doi: 10.1186/s12876-019-1102-1.
110. Battat R, Duijvestein M, Vande Casteele N et al. Serum concentrations of 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one are associated with bile acid diarrhea in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(13): 2722–2730.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.012.
111. Hofmann AF, Poley JR. Cholestyramine treatment of diarrhea associated with ileal resection. *N Engl J Med* 1969; 281(8): 397–402. doi: 10.1056/NEJM196908212810801.
112. Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(5): 779–790. doi: 10.1517/14656566.4.5.779.
113. Gupta A, Muls AC, Lalji A et al. Outcomes from treating bile acid malabsorption using a multidisciplinary approach. *Support Care Cancer* 2015; 23(10): 2881–2890. doi: 10.1007/s00520-015-2653-5.
114. Watson L, Lalji A, Bodla S et al. Management of bile acid malabsorption using low-fat dietary interventions: a useful strategy applicable to some patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome? *Clin Med (London)* 2015; 15(6): 536–540. doi: 10.7861/clinmedicine.15-6-536.
115. Jackson A, Lalji A, Kabir M et al. The efficacy of a low-fat diet to manage the symptoms of bile acid malabsorption – outcomes in patients previously treated for cancer. *Clin Med (London)* 2017; 17(5): 412–418. doi: 10.7861/clinmedicine.17-5-412.
116. Bures J, Cyraný J, Kohoutova D et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16(24): 2978–2990. doi: 10.3748/wjg.v16.i24.2978.
117. Bushyhead D, Quigley EM. Small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterol Clin North Am* 2021; 50(2): 463–474. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.008.
118. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA clinical practice update on small intestinal bacterial overgrowth: expert review. *Gastroenterology* 2020; 159(4): 1526–1532. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.090.
119. Ghoshal U, Ghoshal UC, Ranjan P et al. Spectrum and antibiotic sensitivity of bacteria contaminating the upper gut in patients with malabsorption syndrome from the tropics. *BMC Gastroenterol* 2003; 3: 9. doi: 10.1186/1471-230X-3-9.
120. British Society of Gastroenterology. Association of Gastrointestinal Physiologists (AGIP) standardised testing protocol for hydrogen/methane breath testing to assess small intestinal bacterial overgrowth and carbohydrate malabsorption. [online]. Dostupné z: <https://www.bsg.org.uk/wp-content/uploads/2019/AGIP-Best-Practice-Statement-for-HMBT.pdf>.
121. Shah SC, Day LW, Somsouk M et al. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(8): 925–934. doi: 10.1111/apt.12479.
122. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45(5): 604–616. doi: 10.1111/apt.13928.
123. Ghoshal UC. Antibiotic treatment for small intestinal bacterial overgrowth: is a cocktail better than a single? *United European Gastroenterol J* 2021; 9(6): 643–644. doi: 10.1002/ueg2.12075.
124. Bureš J. Syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě. In: Zavoral M, Bureš J, Ryska M et al. (eds). *Mařatkova gastroenterologie*. Praha: Karolinum 2021.
125. Bouchoucha M, Fysekidis M, Lekhal C et al. COLIGENTA treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Results of an open study. *Dig Liver Dis* 2021; 53(1): 66–71. doi: 10.1016/j.dld.2020.10.032.

Přínos empatie lékaře pro jeho pacienty a výsledky začlenění rozvíjení schopnosti empatie do kurikul lékařských fakult

Patient's benefits from physician's empathy and results of including of empathy development into medical training

Adam Z.¹, Klimeš J.², Boleloucký Z.³, Pour L.¹, Adamová Z.⁴, Tomiška M.¹, Marečková H.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Soukromá psychologická ambulance – PhDr. Mgr. Jeroným Klimeš, Ph.D., Újezd nad Lesy

³ Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

⁴ Chirurgické oddělení, Vsetínská nemocnice a.s.

Souhrn

Východiska: Míra empatie je individuální lidskou vlastností, ne zcela závisící na kognitivní inteligenci. S určitými genetickými základy pro schopnost empatie se lidé rodí, ale schopnosti empaticky vnímat své okolí se v průběhu života rozvíjejí. Přínos empatie lékařů pro jejich pacienty byl zkoumán četnými studiemi a v poslední době je zkoumán i přínos začlenění rozvíjení schopnosti empatie do kurikul některých lékařských fakult. Vyhodnocení začlenění cíleného rozvíjení schopnosti empatie na vybraných lékařských fakultách prokázalo zlepšení skóre empatického vnímání těch skupin studentů, které byly do tohoto programu začleněny. Všechny v textu citované studie, které analyzovaly vliv empatie zdravotnického personálu na výsledek léčby, prokázaly pozitivní vliv. **Cíl:** Cílem článku je upozornit na důležitost empatické komunikace lékaře s pacientem a na důležitost výuky empatické komunikace na lékařských fakultách.

Klíčová slova

soucit – empatie – komunikační dovednosti – vztah lékař-pacient – spokojenost pacienta – samota

Summary

Background: The extent of empathy is an individual human property, not completely dependent on cognitive intelligence. People arise with certain genetic fundament for empathy but the ability to perceive empathically develops further during the life. There has been much discussion in the medical literature about the importance of empathy and physician communication style in medical practice. Empathy has been shown to have a very real positive effect on patient's outcomes. The literature suggests that empathy training is warranted and should be incorporated into surgical residencies through didactics, role-playing and simulations, and apprenticeship to empathic attending role models. **Purpose:** This paper reviews empathy and its importance as it pertains to the physician-patient relationship and improving patient's outcomes, and the need for increased education in empathy during medical training.

Key words

interpersonal and communication skills – patient care – empathy – patient satisfaction – loneliness

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

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

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

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



MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D.
Chirurgické oddělení
Vsetínská nemocnice a.s.
Nemocniční 955
755 01 Vsetín
e-mail: adamovaz@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 23. 3. 2022
Přijato/Accepted: 17. 7. 2022

doi: 10.48095/ccko2022358

Úvod

V roce 2012 byl zveřejněn rozhovor s dlouholetým předsedou České onkologické společnosti, prof. Jiřím Vorlíčkem, s názvem České medicíně chybí empatická nastavenost personálu. Prof. Vorlíček v tomto rozhovoru zdůraznil nutnost přiměřené empatie lékařů, pokud s nimi jejich pacienti mají být spokojeni a zároveň si povzdechli nad postupným vytráčením empatie z medicíny [1].

Podobou výpověď má článek doc. Miroslava Světláka, přednosty Ústav psychologie a psychosomatiky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a redaktorky Zdeňky Kovářové, v němž autoři konstatují: „Přes všechn vědecký pokrok se však z medicíny ztrácí něco, co je fundamentální. Ztrácí se vědomí toho, že medicína je v první řadě o setkání dvou lidských bytostí a teprve pak je vším ostatním“ [2]. Ale i četné další články poukazují na nutnost uchování umění naslouchat a empaticky vnímat pacienty [3–5], a zvláště pak v onkologii [6]. Od lékaře pacienti očekávají empatii, a pokud ji lékař má, tak je spokojenější jak lékař, tak i jeho pacienti, jak již v české literatuře opakovaně zaznělo [7–9].

A důležité je, jak uvedla Jaroslava Sladká, pokud je empatie v medicíně, je méně chyb a jsou přesnější diagnózy [10].

Na tyto citované publikace navazujeme a vracíme se k tématu, které otevřeli citovaní autoři. Na tomto textu se podíleli kliničtí lékaři, psycholog a psychiatr. Úkolem psychologa a psychiatra bylo garantovat odbornou správnost textu a úkolem klinických lékařů přidat nějaké zkušenost z praxe a formulovat článek tak, aby byl srozumitelný klinickým lékařům.

Příklady z klinické praxe hematologické ambulance pro přehlednost kurzívou, ale kurzívou jsou psané také názvy publikací, pokud jsou textu použity.

Empatie lékaře pozitivně ovlivňuje výsledek léčby

Lékař, který vnímá a chápe emoce pacienta, který má zájem a starost o pacienta, pozitivně ovlivňuje výsledek léčby. Stručně to charakterizuje přísloví

„slovo lékaře léčí“. Slovo empatického lékaře je tou přidanou hodnotou, která posiluje účinek použité léčby [11].

V medicínské literatuře lze nalézt četné publikace, jejichž autoři zkoumali vliv přítomnosti či nepřítomnosti empatie lékařů na výsledek léčby.

Autoři analýzy výsledků práce empatických a neempatických lékařů uvádějí, že pacienti s chřipkovými příznaky, kteří byli léčeni empatickými lékaři, měli pozitivní změny ve svém imunitním systému, což vedlo k tomu, že trvání příznaků bylo signifikantně kratší ve srovnání se skupinou léčenou lékaři, kteří byli hodnoceni jako málo empatictí [12].

Stejně tak u pacientů s diabetem melitem byla popsána lepší kontrola glukózy a cholesterolu, pokud o ně pečovali lékaři s empatií, než v kontrolní skupině, jejíž ošetřující lékaři byli hodnoceni jako neempatictí [13].

Další analýza výsledků práce lékařů s dostatečnou a nedostatečnou empatií uvádí, že lékaři, kteří s empatií pečovali o své nemocné, byli méně často terčem stížností svých nemocných ve srovnání s druhou skupinou lékařů s nedostatečnou empatií [14].

Povzbuzující empatická komunikace snižovala vnímání experimentálně navozené bolesti ve srovnání s neutrální či neempatickou komunikací [15–18]. Míra vnímané bolesti totiž souvisí s aktuálním nastavením prahu pro bolest a toto nastavení výrazně ovlivňují psychické faktory.

V literatuře je hodně publikací, klinických studií, jejichž autoři došli k závěru, že pro nemocné je empatický přístup lékaře velkým přínosem, zvláště v onkologii, ale také v chirurgii a samozřejmě u praktického lékaře [19–25].

Humánní, empatický a starostlivý postoj k pacientovi se dle výše uvedených prací odráží na výsledku léčby. Jean Decety to vysvětluje tím, že lékař, který získá pacientovu důvěru, ujistí pacienta o svém zájmu pomoci mu a vyjádří sympatii k němu, zlepší subjektivní pocity pacienta, sníží tak míru jeho stresu, sníží aktivitu sympatického nervového systému a zvýší aktivitu parasympaticku. Autonomní nervový systém je spojen s endokrinním systémem, a ten na tuto situaci reaguje uvolněním oxyto-

cinu. Oxytocin tlumí stres, stimuluje rozvíjení mezilidských vazeb a vznik pocitu důvěry. Oxytocin je důležitým faktorem ovlivňujícím sociální interakce, snižujícím úroveň stresu a anxiety [26,27].

Metaanalýzu studií, prokazujících, že chronický stres, psychická nepohoda a deprese zvyšují četnost autoimunitních i maligních nemocí, jsme již zveřejnili [28–30]. A velmi pěkně je souvislost psychiky pacienta se somatickými nemocemi popsána v recentním článku *Duše jako imunomodulátor* [31]. Na souvislosti psychické zátěže a vzniku organického onemocnění upozorňoval Zdeněk Boleloucký již v sedmdesátých letech. Závěry celostátního sympozia (podzim 1978) na téma „životní události a poruchy duševního a tělesného zdraví shrnul v článku *Životní události jako rizikový faktor onemocnění* [32]. Konstatoval, že životní události společně s faktory biologickými a psychologickými působí jako spouštěcí mechanismus psychických i somatických chorob v souvislosti s tím, jak velkou intenzitu úsilí musí subjekt vynaložit, aby se vyrovnal s novou životní situací [32–34].

Současné představy ideálního lékaře

Jaký by měl být současný lékař a na co by měl být zaměřen vzdělávací proces na lékařských fakultách? Jaké vlastnosti má mít optimální absolvent lékařské fakulty? Na toto téma je v medicínské odborné literatuře, registrované v databázi PubMed, hodně analýz, které se snaží najít odpověď na tuto otázku. A podobně jako u lékových studií, i v této oblasti se objevují analýzy a metaanalýzy. Recentní metaanalýza všech publikací na téma edukační zaměření lékařských fakult a profil ideálního lékaře zveřejnil Steiner-Hofbauer v roce 2018. Ve své práci *What is a good doctor?* analyzuje závěry 20 seriózních prací, hledajících odpovědi na otázku, jaké vlastnosti by měl mít dobrý doktor a v jakém pořadí [35]. První dvě požadované charakteristiky souvisejí s empatií.

1. Výborná komunikace v pracovním kolektivu. To znamená přátelské, zdvořilé a povzbuzující chování, schopnost empaticky přistupovat k pacientovi a schopnost zůstat klidný i při zátěži.

Do této kategorie řadí pozitivní vidění života, smysl pro humor a pozitivní vztah k lidem [35].

2. Výborná komunikace s pacienty. Tím je myšleno umění naslouchat pacientům, pochopit jejich přání, přizpůsobit formu vysvětlování problémů chápání pacienta, mluvit s ním jazykem, který je mu srozumitelný. Za velmi důležitou je považován zájem lékaře o své pacienty a schopnost lékaře radovat se z toho, že jim může poskytnout pomoc [35]. To přímo souvisí s velikostí jednoho rozměru člověka, kterým je závislost na sociálním uznání, jak dále popíšeme.
3. Dobré medicínské kompetence. Medicínské kompetence jsou bezpodmínečně nutné, a proto je na ně kladen důraz při studiu, a to jak na manuální, tak na vědomostní schopnosti [36].
4. Etickou vyzrálou. Vztah pacienta a lékaře vyžaduje důvěru a čestnost. Proto obecně lidé očekávají vysokou morální a etickou kvalitu lékařů. Do této kategorie patří zdvořilost, důvěra, integrita lékaře, pozitivní motivace. A také to, že lékaře jeho práce baví a těší. Ale patří tam také sebereflexe, poznání svých vlastních limitací a schopnost za tyto limitace nejít [35].
5. Medicínský management. Do této kategorie se řadí zodpovědnost, inteligence, flexibilita, nezávislé myšlení, organizační nadání, schopnost pracovat v týmu s respektem ke svým kolegům [35].
6. Schopnosti učit, vědecky zkoumat a kontinuálně se vzdělávat. Medicína je vědou, a tak schopnost bádání, případně učit studenty či začínající kolegy, patří také mezi požadované vlastnosti [35].

Při tvorbě této charakteristiky pochopitelně pacienti kladli větší důraz na komunikační schopnosti, zatímco lékaři na medicínské kompetence. Závěrem se v citované práci zdůrazňuje, že altruismus, morální kvality a empatie jsou velmi žádoucí [35]. I další autoři zdůrazňují, že schopnost empatie je u lékaře velmi žádoucí, protože lékař by měl vnímat nejen problémy nemocného orgánu, ale také problémy, které nemocný orgán vyvolal v lidské duši [33,36]. Musíme jen

dotat, že tyto názory, kladoucí do popředí schopnost komplexního vnímání člověka, byly zveřejňovány před mnoha lety i v české odborné literatuře [37–39].

Pro popis prostoru vystačíme se třemi rozměry. Pro popis vlastností člověka bylo definováno osm rozměrů (vlastností) a v každém tomto rozměru (vlastnosti) může mít člověk menší či větší schopnosti neboli skóre. Tyto rozměry člověka definoval americký psycholog a psychiatr Claude Robert Cloninger a nazývá je temperamentem, pokud jsou dány převážně geneticky a charakterovými vlastnosti, o kterých předpokládá, že jsou získané v průběhu života. V každém člověku jsou tyto rozměry individuálně zastoupeny a více či méně vyvinuty. Základy pro ně vytvořila dědičnost, pouze částečně jsou ovlivněné okolnostmi [40–42]. Je vhodné si tuto diverzitu lidského temperamentu a charakteru uvědomit. Podrobně je lze nalézt v citované publikaci *The temperament and character inventory* [40]. Claude Robert Cloninger popsal čtyři rozměry temperamentu (A–D) a později byl přidán pátý rozměr (E) a tři rozměry charakteru (F–H).

V tomto textu nebudeme všechny tyto rozměry uvádět a definovat, ale jen cíleně upozorníme na jeden rozměr, a to co z něj plyne. Jedná se o rozměr nazvaný **závislost na odměně, uznání (reward dependence), neboli též závislost na sociálním uznání a přijetí**. Je součástí dimenze temperamentu, pro kterou jsou charakteristické tyto znaky: vyhýbání se sociální separaci, reagování na okolní signály, které mají v sobě příslib uznání, odměny. Odměnou se zde myslí slovní pozitivní hodnocení okolím a sociální přijetí. Osoby s vysokým skóre tohoto rozměru si vysoce cenní pozitivního hodnocení, uznání společností, v které se pohybují. Jde opět o dědičný rys, stabilní po celý život. Je to vrozený neurofyziologický mechanismus, který směřuje vnímání na okolní sociální zázemí. Tento typ osobnosti potřebuje upřímnou komunikaci a oddanost a pozitivní emoce z okolí. Lidé s výraznou závislostí na odměně jsou také otevření novým zkušenostem (openness to experience) a mohou mít i rysy extroverze. Vysoké skóre této vlastnosti se projevuje jako senzitivita, oddanost, závislost na

sociálním přijetím a empatií. Nízké skóre jako necitlivost, pragmatičnost, tvrdost, studenost [4–42].

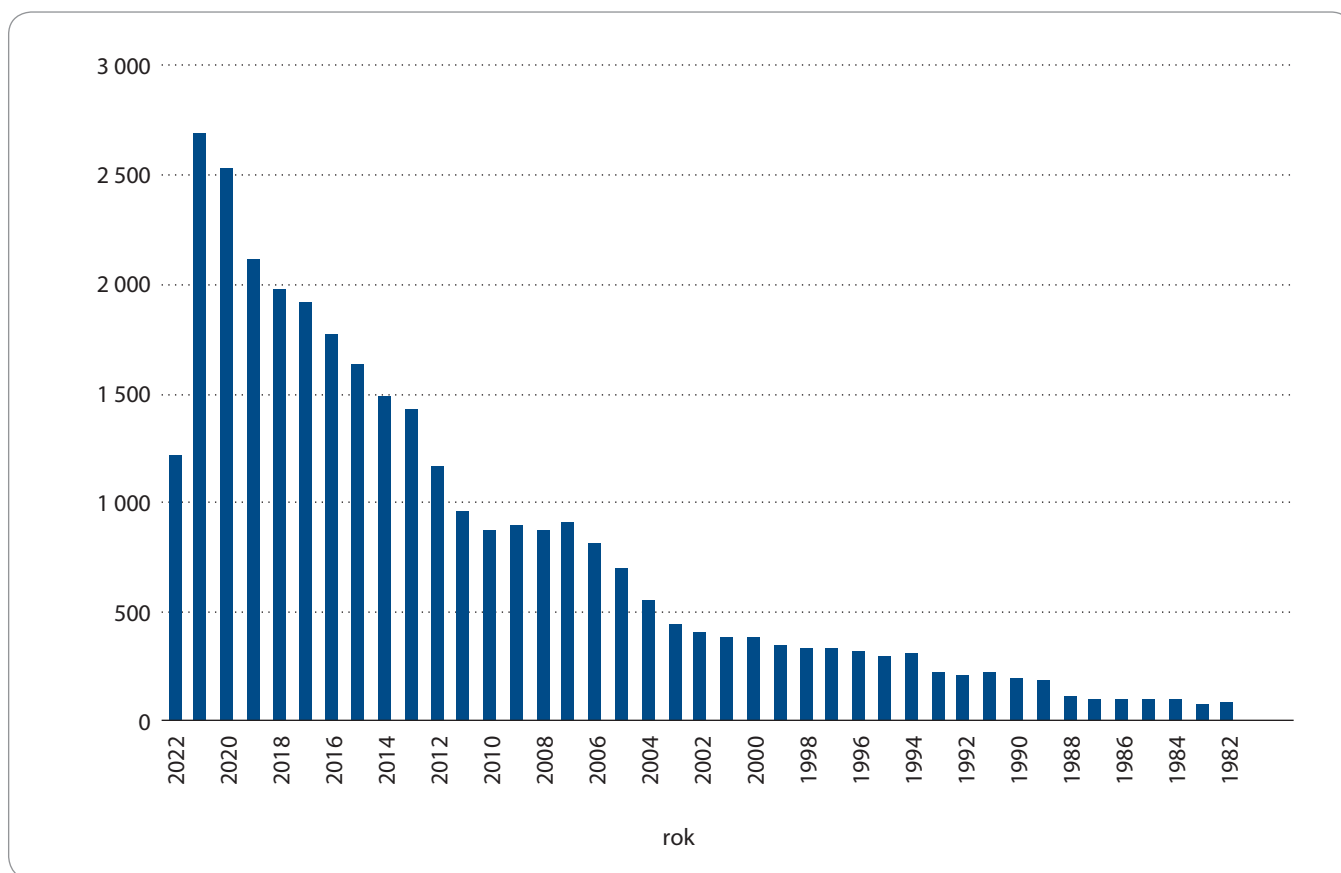
Dovoluji si zde vložit názor klinického lékaře, který již třetí desetiletí pracuje na ambulanci pro monoklonální gamapatie. *Domnívám se, že všechny naše zdravotní sestry mají vysoké skóre tohoto rozměru (reward dependence). Těší je, že pomáhají nemocným, mají s pacienty po většinou pozitivní vztahy, dosahují uznání. A tato sociální odměna, uznání od pacientů i lékařů je naplňuje a drží v provozu, který je značně stresující, a i fyzicky náročný. U sestry, které z tohoto provozu po krátké době odešly, jsem si všiml, že neměly ze své práce uspokojení, neuměly se zřejmě radovat z toho, že se jejich pacientům dobře daří. Z toho plyne, že je velmi důležité, aby jejich nadřízení občas přidali nějakou tu pochvalu, neboť pozitivní ocenění je právě důležité pro osoby s vysokým skóre závislosti na odměně a naopak ne důležité pro osoby s nízkým skóre.*

Empatie

Slovo empatie často používáme, ale asi ne vždy chápeme, co vše zahrnuje. Přírůstky publikací s tímto tématem v databázi odborné lékařské literatury se od roku 2000 každoročně zvětšují. Strmý nárůst počtu publikací o empatii za jeden rok, a tedy vzestup i odborného zájmu a významu tohoto jevu pro medicínu či současnou společnost ilustruje graf. 1. Teprve až s nástupem nového tisíciletí začal explozivní zájem o fenomény spojené s tímto termínem.

V české odborné psychiatrické literatuře je empatie poprvé (v roce 1979) definována v knize Lubomíra Hanzlíčka následujícími slovy: empatie je schopnost vžít se do pocitů, jednání druhé osoby. Sympatická identifikace sebe sama s druhou osobou, schopnost „vstoupit“ do pocitů a nálad druhého; afektivní identifikace. Takto definoval empatii v roce 1979, dříve se psychologická a psychiatrická literatura tomuto tématu u nás nevěnovala. Ale jakmile se objevil termín „empatie“ v Hanzlíčkově *Psychiatrické encyklopedii* z roku 1979, začal se postupně každoročně zvyšovat počet publikací s tímto tématem [43,44].

V současnosti (duben 2022) je v databázi české a slovenské medicínské li-



Graf 1. Počet publikací s heslem „empathy“ v databázi PubMed v jednotlivých letech (anglický, německý a český jazyk).

teratury medvik.cz evidováno celkem 450 publikací na téma empatie a velká část těchto publikací je věnována tématu empatie v medicíně [46–50]. Některé z prací poukazují na souvislost empatie a vyhoření [50,51].

A tak jako pro vše, i pro schopnost empatie byly publikovány postupy, jak ji měřit [52–55].

A pak s pomocí těchto metod měření míry empatie se psychologové snaží analyzovat zevní vlivy na míru empatie. Byl zkoumán i vliv digitálních technologií na míru se závěrem – negativní [56].

Dnes se studenti medicíny učí v rámci předmětu psychologie, jak mají s pacienty komunikovat empaticky. Publikovaná doporučení o komunikaci s onkologickými nemocnými nabádají k empatickému sdělování informací o nemoci, o faktech, která svým vyslovením mění identitu člověka. Člověku, který měl své plány do budoucna, se vyslovením informace o nemoci typu: „Musíme Vám udělat vývod stěva, stomii“ anebo „musíme Vám léčit leukemii“ zcela

zásadně mění životní perspektivy, a tím i jeho identita [57].

V jednom z citovaných doporučení se uvádí, že pokud empatii lékař nemá, může ji s pomocí výcviku získat [58]. Je to pravda? Na čem empatie závisí? Schopností empatie se mohou značně lišit i sourozenci.

Ilustrujeme to příkladem z hematologické ambulance. Jednu naši mladší pacientku na první pohovor o maligní nemoci doprovázela její teta (sestra matky). Pacientka nám sdělila, že již od mládí má zkušenosti s komunikací se svou matkou. Když chtěla s matkou probírat nějaký problém, např. že se jí zhoršují bolesti v zádech, tak matka ji do toho vstoupila a začala vyprávět o svých bolestech, odvedla tak hovor z tématu, o němž chtěla mluvit její dcera, sama na sebe. A tím byla řeč o problémech její dcery ukončena. Proto nakonec na pohovor o své diagnóze vzala s sebou tetu. Situaci snad dokresluje i fakt, že tak zásadní informaci – že je gravidní – napřed řekla své tetě, které svěřovala všechny problémy, a až teprve později

matce. Protože s tetou této pacientky jsme komunikovali, tak víme, že obě vlastní sestry přitom vyrůstaly v jedné funkční rodině, a byly tedy vystaveny stejnému vlivu rodičů a okolí. Přesto se mírou empatie zásadně lišily. S matkou této pacientky jsme později také mluvili. Byl to typ osobnosti, který při komunikaci dvou osob hovoří 80–90 % času, zatímco druhé straně nechá jen 10–20 % času, místo obvyklého vyváženého poměru 50 : 50. Paradoxní bylo, že mimo jiné si nám tato matka postěžovala na pocit osamocení a absenci přátel. Při absenci empatie je zřejmě těžké získat přátele. Dcera frustraci z absence empatické komunikace se svou matkou vyřešila přenesením funkce blízké či záchytné osoby z matky na svou tetu.

S našimi hematologickými pacienty se známe roky, a tak není divu, že známe i jejich rodinné vztahy. U některých vnímáme, že jsou frustrováni absencí empatické komunikace ve své rodině, že nemají nikoho, kdo by s nimi sdílel zátěž, kterou maligní onemocnění představuje, kdo byl registroval,

jaké musí brát léky a proč a kdo se chtěl dozvědět, jaké komplikace mohou nastat a jak je rozpoznat a jak na ně reagovat. O to více pak oceňují a potřebují empatickou komunikaci zdravotníků, kteří o ně pečují, ale i případně komunikaci ve svém širším kolektivu. Pacientské organizace v těchto případech jsou také velkou pomocí, protože nemocné spojují podobné starosti, obavy ale i radosti a pacienti v nich mohou najít empatickou komunikaci, kterou v rodině postrádají a jejíž absence právě v období nemoci a omezené hybnosti je pacienty pocítována velmi bolestně.

U jiných jsme svědky, jak zátěž nemoci společně nese pacient s jeho nejbližšími, kteří se snaží pochopit všechny souvislosti nemoci a léčby a umí pak správně reagovat v situacích, kdy např. zhoršení kognitivních funkcí pacienta septickou encefalopatií znemožní jeho racionální chování, v případě septického stavu zorganizování akutního převodu do nemocnice. Např. v první vlně jeden náš pacient (vedoucí tiskárny) měl závažný průběh covidové infekce, ale odmítal naléhání synů na odvoz do nemocnice. Jeho syn, také tiskař, svojí empatií vnímal, že stav otce se prudce zhoršil, bleskově obstaral oxymetr a svého otce přesvědčil údajem o saturaci krve kyslíkem, která byla velmi nízká, jen 76 %, že mu hrozí smrt. A teprve tento číselný údaj pacienta s technickým vzděláním přiměl k souhlasu s transportem do nemocnice. Bez podpory své rodiny by tento člověk již nežil a nyní opět řídí rodinný podnik. Na rozpoznání kritické situace blízkým člověkem často závisí život našich pacientů. Příběhy našich pacientů jsou základem naší knihy z roku 2019 *Maligní onemocnění, psychika a stres: příběhy pacientů s komentářem psychologa*. K reálným příběhům z hematologické ambulance připojili svůj komentář psycholog a psychiatr. A podobnou stavbu má i naše druhá kniha z roku 2022 *Dystymie, lidé s temnou duší a jejich blízcí* [59].

V práci pozorujeme, že schopnost empatie nezávisí na dosaženém vzdělání. Některé zdravotní sestry umí podstatně lépe vnímat emoce nemocných než jejich lékařky či lékaři.

V dalším textu uvedeme vysvětlení termínů psychologem, následně něco o neurofyziologii empatie.

Empatie obecně

Empatie je termín pro schopnost spoluprožívání pocitů, emocí jiných lidí čili vcítění se do emocí druhého. Je to termín pro porozumění emocím, myšlenkám a případným motivům druhého. Samotný termín empatie pochází z řečtiny, v níž *pathos* (*πάθος*) je slovo s významem emoce a vnímání emocí a s pomocí předložky bylo vytvořeno slovo empatie s významem vcítění se do emocí druhého. Empatie je schopnost člověka nastavit svou psychiku do podobného citového ladění jako má jeho protějšek tím, že pozoruje jeho chování, vnější známky (řeč těla) a slova. Empatie je schopnost stoupnout si citově „do jeho bot“, a tak lépe porozumět emocím a motivům druhého člověka a slovně popsat emoce druhého člověka.

Empatie je důležitou a překvapivě nejen lidskou vlastností pro udržení sociálních vztahů. U psů a jiných zvířat je předpokladem spolupráce ve smečce či stádu a u lidí je předpokladem efektivní spolupráce v kolektivu. Empatie znamená ale také schopnost přiměřené reakce na pocity druhých lidí, přiměřené reakce na vyjádřený smutek a bolest s ochotou pomoci. Proces zejména emoční empatie je z větší části neuvědomělý a vychází především z neverbální a paraverbální komunikace neboli z vnímání řeči těla.

Základem pro empatické vnímání druhého je schopnost vnímat, diferencovat a uvědomovat si své vlastní emoce, protože s rostoucím emočním sebeuvědoměním roste i schopnost empatie. Empatie je podmínkou komunikace o vlastních emocích, radostech, starostech, bolesti či naději, o lidských vztazích. Prostě o tom podstatném, co člověk prožívá a co alespoň částečně sám ovlivňuje. Pokud empatie chybí, množí se problémy ve vztazích jak na pracovišti, tak v rodině [47–49].

Empatie však má své limity, jako způsob poznání okolního světa může být omylná jak do kvality, tak do kvantity. Proto se nemůžeme na citovou empatii (či intuici, jak občas říkají laici) zcela spo-

lehnout a musíme ji doplnit jinými zdroji informací. Např. u depresivních pacientů je největší nebezpečí sebevraždy právě ve chvíli, když na nich okolí už nevidí žádné známky depresivního prožívání, tzn. po odeznění depresivní periody. Zde tedy citová empatie okolí selhává.

Naplnění potřeby pozitivních lidských vztahů a empatie

K zásadním potřebám člověka patří: a) pohybovat se; b) komunikovat; c) mít svoji komunitu (tlupu či smečku), proto zavření na samotku bylo vždy těžkým trestem i pro otrlé vězně.

Člověk je tvor společenský, žije ve společnosti, většina lidí společnost potřebuje. Z hlediska intenzity vztahů psychologové tuto lidskou potřebu rozčlenili do tří okruhů.

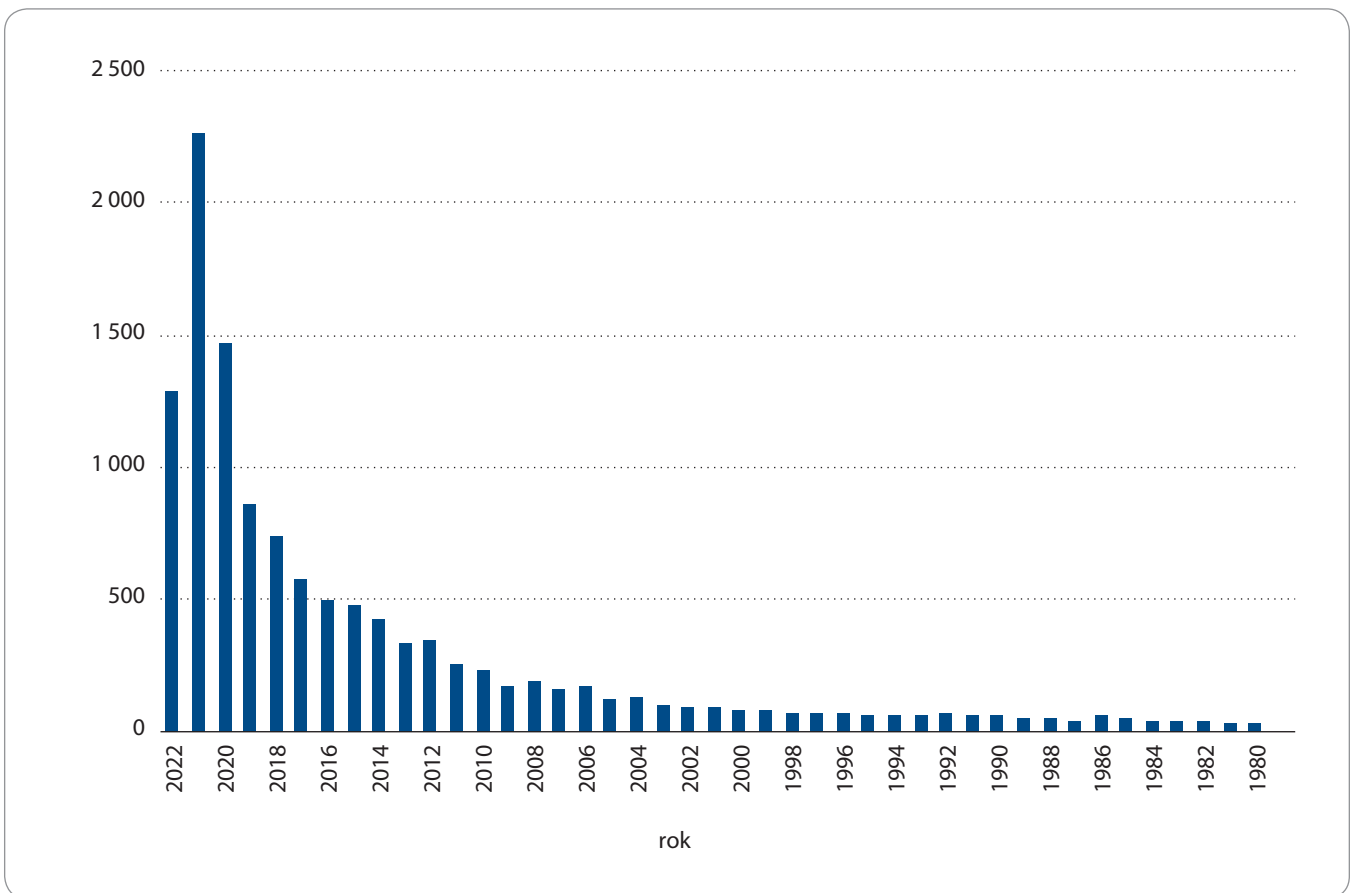
Vnitřní okruh blízkých osob

Tyto osoby představují ty nejdůležitější vazby pro konkrétního člověka, jde o pár velmi blízkých osob, kterým naprosto důvěřuje, které mu pomáhají spolutvořit smysl života, s nimiž může plánovat blízké i vzdálené cíle, komunikovat, spolupracovat, a to vše s cílem přežít a prosperovat. Jde o člověka, u něhož se může spoléhat na emoční podporu v době krize, člověka, s nímž si poskytuje vzájemnou pomoc, člověka, který potvrzuje jeho lidskou hodnotu. Takové osoby tvoří vnitřní jádro sociální komunity (obvykle do 5 osob). Dle této definice člověk může být v nějaké situaci sám, ale necítit se osamocen, protože se cítí intenzivně propojen se svým partnerem, rodinou a přáteli neboli s vnitřním jádrem své sociální komunity [60].

Potřebu těchto blízkých osob velmi dobře charakterizuje rakouské přísloví: „Každou bolest lze překonat, každá hluboká rána se zahojí, jen musíš najít duši, která se s tebou o to podělí“ (v originále „Ein jeder Schmerz lässt sich verwinden, und jede tiefe Wunde heilt, nur eine Seele musst Du finden, die alle Schmerzen mit Dir teilt“).

Okruh přátel

Okolo tohoto vnitřního jádra, nejužšího kruhu blízkých osob, popisují psychologové okruh přátel (sympatizujících osob) kterých bývá 15–50, kteří tvoří sociální



Graf 2. Počet publikací s heslem „loneliness“ v databázi PubMed v jednotlivých letech (anglický, německý a český jazyk). Zřetelný je prudký nárůst publikací, a tedy nárůst zájmu o tento problém, v posledních 2 letech. Počet publikací v posledních 3 letech zde stoupá strměji, než počet publikací na téma „empathy“.

jádro pro komunikaci. Od osob z této skupiny může člověk občas obdržet výpomoc, (pomoc s projekty anebo hlídání dětí či domácích mazlíčků). Vazba na tyto lidi je sice také pozitivní, ale již ne tak hluboká, jako na osoby vnitřního jádra [60].

Kolektiv a veřejnost

Třetím okruhem je pak společnost jako taková, se všemi pozitivními i negativními vazbami. Jde o veřejný prostor, který zůstává částečně anonymní. Samota (osamění), anglickým termínem „loneliness“, vzniká deficitem kontaktů v jednotlivých vyznačených prostorech. Chybění těch nejužších kontaktů se nazývá intimním osaměním, chyběním okruhu přátel vzniká vztahová osamělost, chyběním kolektivu či kontaktu s veřejností vzniká kolektivní osamělost [60].

Pocit samoty je rizikovým faktorem pro pokles kognitivních funkcí, poruch

spánku, snížení imunity a všech možných lidských neduhů. Prostě jak říká lidové přísloví „kde není radost, tam spánek nepřichází“. Samota a omezená komunikace se dává i do souvislosti s rozvojem Alzheimerovy nemoci. Důsledky deficitu lidských vztahů jsou náplní nesčetných psychiatrických studií, takže je pravda, že osamělým lidem rychleji klesá jejich IQ, jejich mentální funkce, ale horší se i další parametry lidského zdraví [60–69]. Počty vědeckých prací evidovaných v databázi PubMed na téma „loneliness“ dlouho stagnovaly ale poslední dva roky je vidět značná exploze a letos v červnu je již počet publikací vyšší než polovina z minulého roku, což dokazuje, že jde o problém nyní vysoce aktuální, kterému se věnuje zvýšená pozornost oproti letům předchozím (graf 2). V české a slovenské literatuře evidované v databázi Medvik je k červnu 2022 celkem 103 prací analyzujících vliv samoty na lidské bytí s podob-

ným nárůstem v posledních letech. A důležité je, aby si negativní dopady samoty na člověka uvědomili poskytovatelé sociálních a zdravotních služeb.

Hloubkou a způsobem komunikace se lidé mezi sebou liší. Obecně lze říci, že extrovert hovoří, píše (komunikuje) o svých problémech, které prožívá, snadněji než introvert. Někteří lidé potřebují mít někoho, komu se svěřují, s nímž sdílí své problémy i radosti, někoho, kdo má spoluúčast na jejich životě. Jiní tuto potřebu (sdílet své problémy i radosti) nemají, či takové komunikace nejsou schopni, prostě neotevřají své nitro ani před členy své úzké komunity. Jedna naše pacientka svoje nerealizované přání sdílet se svojí sestrou svoje emoce (starosti, radosti a pozitivní plány) vyjádřila slovy: „Nechtěla mě k sobě pustit“. Myslela tím „pustit do svého emočního světa“.

Člověk je tvor společenský, většina lidí potřebuje komunikaci s druhými a vy-

tvoření funkčního okruh blízkých osob, jak je výše popsán. Ale není komunikace jako komunikace. Na jedné straně spektra lidských potřeb komunikace je empatická a otevřená komunikace o vlastních problémech a radostech a vzájemné sdílení života, radostí i strastí a podpora druhého, tak jak je výše charakterizována. Na druhé straně spektra lidských komunikačních potřeb je pak manipulativní komunikace, tedy potřeba vysávat druhé osoby (jako upíří), manipulovat s nimi a z toho získávat uspokojení, anebo alespoň mít v nich posluchače, kterým lze přednášet neboli vést před nimi monology, přičemž posluchači mluvícího nezajímají. Jejich přítomnost je ale nutná, potřebuje posluchače, před nimiž může vést dlouhé monology, jinak by jeho nebo její potřeba byla nenaplněna (frustrována). Lidové rčení tento typu komunikace charakterizují někdy slovy: „Už zase vysílá (anebo přednáší)“. A mezi těmito dvěma krajními popsány způsoby komunikace je celé spektrum komunikačních forem.

Zde chceme upozornit, že empatie je sice podmínkou upřímné a otevřené komunikace o vnitřním emočním životě člověka, není ale podmínkou jedinou. Zda taková komunikace mezi dvěma jedinci vznikne, závisí na mnoha dalších faktorech. A problémy s přítomností či absencí empatie se odráží i v lidových příslovích, jako např.: „Kdo ti nerozumí, když mlčíš, neporozumí ti, ani když mluvíš“ [58,70].

V kvapu pracovního života lidé absenci empatické komunikace v rodině snáze překonávají než o dovolené, při níž tento deficit vystoupí docela bolestně do popředí, a proto bývají společné dovolené v rodinách s absencí empatické komunikace problémové, plné konfliktů. A tak mnohdy je pro takové páry příjemnější, když každý tráví čas dle své volby. Podrobně jsou tyto vztahové problémy a důsledky nenaplnění (frustrace) lidských potřeb v partnerském vztahu, tedy i potřeb komunikačních s nemožností vzájemného sdílení života, rozvedeny v knize *Partneři a rozchody* [71].

Emoční empatie

Psychologové používají poněkud tautologický termín emoční empatie pro pro-

ces vedoucí k rozpoznání emoce druhé osoby. Je to umění podívat se na člověka a vyčíst jeho emoce – vnímat, jak se cítí, zda je spokojený či nespokojený, unavený či neunavený, či zda jeho obličej vyzařuje bolest, vzdor, povýšenost, zlobu, přehlížení, nezájem, sebejistotu či nafoukanost, či naopak pocit vlastní nedostatečnosti. Emoce druhého vnímáme z projevů neverbálních, ze signálů, které člověk vysílá do svého okolí nevědomky svými pohyby, výrazem obličeje, výrazem těla a dále z paraverbální komunikace, tedy z intonace, dynamiky řeči. Tyto projevy se souhrnně nazývají řeč těla. Když lékař reaguje na nemocného, vcházejícího do ordinace, říká mu: „Vy dnes vypadáte spokojeně,“ nebo „Vy dnes vypadáte utrápeně, co vás bolí či trápí?“ není to jen zdvořilost, ale je to i známka toho, že lékařova mysl zpracovává nonverbální podněty, tedy že je empatický. Empatie se zintenzivňuje s rostoucím emočním sebeuvědoměním.

Afektivní neboli autentická empatie je výraz pro bezprostřední, autentické spoluprožívání a spoluprocítění emoce druhého s výraznou afektivní složkou.

Významově totožný anglický termín „affective sharing“ čili emoční sdílení označuje jev, kdy emoce druhých osob vyvolává v jedinci stejné emoce.

Jeronym Klimeš tuto afektivní empatii definuje takto: „Emoční empatie je schopnost skupiny lidí (či obecně organizmů) nastavit se do stejného stavu či módu, a to zejména emocionálního. Když je pohřeb, všichni pláčou, když je válka, všichni prožívají nenávist a agresi, atd. Tato schopnost lidského druhu umožňuje vykonávat kolektivní díla, na která by jednotlivec neměl kapacitu – od válek, přes výstavbu pyramid, spartakiádu, až po demonstrace v roce 1989. Z tohoto důvodu se jedná o evoluční adaptaci, kterou samozřejmě nacházíme i u jiných živočišných druhů, viz např. šíření paniky stádem antilop. Tedy skupinová empatie pro ty, kteří jsou schopni ji cítit, či se do ní zařadit.“

Občas vidíme případy, že si lidé vyčítají nedostatek prožitku, např. že na pohřbu nebo na svatbě neprožívají to, co by měli prožívat. Lékař se může podívat či přímo pociťovat vinu za to, že nic necítí: „Tady tomu muži zemřela

žena a mně je to tak jedno...“ Ano, autentickou empatii si lékař nemůže naordinovat, někdy s pozůstalými soucítí, někdy ne. Všimněte si ale, že sama existence této lékařovy věty dokládá, že on s daným mužem soucítí, ale prožívá to projektivně. Svou emoci má uloženu do vdovce (on trpí, já ne). Kdyby vůbec nic neprožíval, neměl žádnou empatii, např. jako autisté, tak by ho citovaná věta vůbec nenapadla. Každopádně zde stačí, když nedostatek prožitku se kompenzuje ohleduplností či funkční empatií, viz níže. Některým lidem ale schopnost emoční empatie přerůstá přes hlavu a narušuje jim správné racionální rozhodování, pak se dotýčný může dostávat do empatického stresu, který může vést k cynizmu lékaře [70,72]. Ve všem musí být míra, a tak i v empatii lékaře. Moc empatie je pro lékaře i pacienta škodlivé, stejně jako málo empatie.

Např. zubař, který příliš prožívá bolest pacienta, se bojí řádně vyvrtat zub, čímž kvůli empatii nedělá dobře svou práci. Onkologovi může empatický stres narušit správné racionální rozhodnutí, zda nasadit či nenasadit tandemovou vysokodávkovanou chemoterapii, která je pro pacienta sice nepříjemnější, ale zato účinnější. Podobně je empatickým stresem často narušeno rozhodnutí ukončit u terminálních pacientů aktivní léčbu a přejít na paliativní. Empatický stres se takto často projevuje jako lékařova nerozhodnost či nedůslednost, protože navozuje lékaři dilema: Mám respektovat pacientovy momentální city, které mi zprostředkovává empatie, nebo zásady efektivní léčby, která je ale nepříjemná a bolestivá?

Kognitivní empatie

Termín kognitivní empatie se používá pro schopnost rozpoznávat, jaké má druhý člověk nejen aktuální emoce ale i odhadnout, jaké myšlenky a úmysly mu běží hlavou, odhadnout, jaké názory jsou mu vlastní, kdy se ztotožňuje s tím, co říká, a kdy lže.

Pro kognitivní empatii již nestačí jen vnímat řeč těla, ale je třeba vnímat a poznat chování člověka, znát jeho předchozí chování a názory, aby pak na základě těchto znalostí bylo možné posoudit, jaké emoce či motivy spojuje

s tou či onou aktivitou. Kognitivní empatie je schopnost odhadnout, co člověk nejen cítí, ale i jaké myšlenky v něm probíhají, zatímco emoční empatie jen rozpoznává emoce, které má druhý člověk.

Kognitivní empatie je tedy mnohem racionálnější proces, který nám umožňuje chápat motivace, které jsme nikdy neprožili. Např. péstouni mívají pro ostatní populaci nepochopitelnou potřebu mít kolem sebe neustále houf dětí; sériový vrah pocituje největší blaho svého života, když třeba vstříkne do pacienta injekci heparinu; škrtiči mají při sexu potřebu škrtnout partnerku do bezvědomí. V nemocničním prostředí narazíme na Münchhausenův syndrom (syndrom barona Prášila), kdy pro pacienta je největším blahem pozornost lékaře, kvůli které si nechá odoperovat polovinu vnitřností, nebo často lékař obtěžuje smyšlenými symptomy, až mu třeba začnou léčit chorobu, jejíž příznaky úspěšně simuloval, ačkoliv tuto chorobu nemá. U všech těchto anomálních potřeb využíváme k odhadování jejich budoucího vývoje kognitivní empatii [48,50]. Pro tuto kognitivní empatii vnímání emocí ale i myšlení druhých osob neboli sociální kognice, se také používá termín teorie mysli (theory of mind) [27,28,72].

Funkční empatie

Funkční empatie je výraz pro schopnost vcítit se do emocí druhého, přičemž je zachována kognitivní složka a emoční odstup. Nejde vždy o to prožívat to samé co pacient, ale vůbec zaregistrovat, v jakém citovém rozpoložení se nachází. Např. když je pacient v šoku, tak není dobré, aby i lékař byl v šoku. Cílem je, aby díky empatii chápal, v jakém stavu pacient je, že tento stav bude trvat několik hodin a vybědnout ho, aby zavolal někomu z blízkých (funkční opatření, proto termín funkční empatie). Funkční empatii tedy používáme při komunikaci s nemocnými.

Ale pozor, stejnou funkční empatii je možné zneužít pro negativní cíle, třeba pro manipulaci. Schopnost empatie a sebeovládání totiž nezaručují morální užívání emocionální inteligence. Mnozí lidé dovedou dobře rozpoznat to, po čem jiní touží, a dovedou to využít k so-

beckým účelům a k manipulaci s nimi. Morálka a inteligence nejsou navzájem spojeny, vysoce inteligentní lidé mohou být mravní zrůdy a díky jejich inteligenci jsou nebezpečnější než mravní zrůdy s nízkou inteligencí. Snad proto známý brněnský advokát JUDr. Tomáš Krejčí uvádí, že rozvody lidí s akademickými tituly byly odpornější, s větší mírou agresivity obou stran, než rozvody lidí bez akademických titulů.

Funkční empatii může používat chronicky nespokojená, negativistická, dystymická osobnost s cílem dobře rozpoznat, čím může jednotlivé lidi s pozitivní náladou dostat do stejné nepohody, v níž se jako dystymická osobnost chronicky pohybuje. Potopením okolních osob do negativní nálady se pak dystymikovi paradoxně zlepší jeho nálada, podobně jak to činí kocour Garfield v kresleném seriálu [48,50].

Funkční empatii lze využít jak k morálním a pro okolí přínosným účelům, ale i k amorálním cílům, majícím negativní dopad na lidi v okolí, jak vysvětlují Klimeš et al v článku o dystymii [73]. Dystymie je termín pro dlouhodobou negativní náladu, v důsledku čehož se těmto lidem říká také „negativní člověk“. Krásně je tento povahový rys vykreslen v pohádce bratří Grimů *O rybářově ženě*, kterou krásně vykládá Jan Werich (nahrávka je k dispozici na kanálu YouTube).

Psychiatr Zdeněk Boleloucký byl v roce 1985 první, kdo v české odborné literatuře upozornil na nové chápání pojmu dystymie, vycházející z tehdy čerstvé americké psychiatrické klasifikace DSM-III [74]. Protože tato porucha má docela pestrou manifestaci, tak ve své práci navrhl i další subklasifikaci dystymie na tyto kategorie: a) primární deprese s reziduální chronicitou; b) chronická sekundární dysforie při chronických duševních či somatických chorobách; c) dystymie s příznaky poruchy osobnosti; d) subafektivní dystymie [74]. Tato subklasifikace však není používána i když racionální jádro jistě má. Dystymie může mít počínající příznaky v dětském věku, a proto poslední práce na téma dystymie vyšla v časopise *Česká a slovenská pediatrie* v roce 2021 s definicí dle MKN-10 [75].

Zde chceme jen upozornit na to, že právě empatie okolí má za následek, že

se blízcí lidé vciťují do temných nálad člověka s dystymii. To je deštá a oni mají pocit, jako by je citově vysával. Po rozhovoru s ním se cítí hůře, jsou úplně vyčerpaní a mají sklon se mu vyhýbat. Jinými slovy citová empatie při práci s dystymiky je spíše na škodu. Podrobné informace o této málo známé poruše a o jejím vlivu na blízké osoby přináší naše kniha *Dystymie, lidé s temnou duší a jejich blízcí* [59].

Soucit

Soucit je starší termín pro to, co se dnes označuje různými pojmy souvisejícími s empatií. Významové rozdíly jsou spíše podružné, v praxi sotva využitelné. Latinské slovo compassion znamená „s emocí (druhého)“ čili prakticky totéž co řecké slovo empatie. Navíc latinské *passion* a řecký *pathos* jsou z lingvistického pohledu kognáty čili slova stejného původu v rámci indoevropských jazyků. Zde je na místě lékaře varovat, že moderní psychologie bez důvodu zapomíná na staré zavedené pojmy a s velkou pečlivostí definuje stovky nových termínů s triviálními významovými rozdíly, které následně velmi ledabyly používá. To se netýká jen empatie, ale na stejný problém jsme narazili i u mnoha definic stresu. Koneckonců terminologickou rozplizlost zkoušel před sto lety odstranit filozofický směr pozitivismus, ale zjevně má terminologická rozplizlost tužší kořínek než pozitivismus.

Soucit je termín pro vnímání emočního stavu druhé osoby s určitým odstupem na jedné straně, ale s ochotou pomoci na druhé straně. Soucit jde přeložit také jako: „Starám se o druhého, snažím se mu pomoci“, tedy emoce ovládaná rozumem, který nepřipustí, aby silná emoce spojená s autentickou empatií oslabila výkonnou funkci pomáhajícího člověka. Lze tak použít slova „opečovávat“ jako analog anglického termínu „caring“ [47,49,72]. V běžné literatuře je těžké odlišit významový rozdíl mezi různými druhy empatie, emoční inteligencí a soucitem. To vše znamená schopnost nějak zažívat to samé, co prožívá druhý člověk. Termín empatie je tedy zastřešující pro několik podobných, byť mírně odlišných psychických pochodů. V tab. 1 připojíme členění, tak

Tab. 1. Charakteristika pojmů spadajících pod zastřešující termín „empatie“ [27,28].

Empatie je široký termín pro schopnost vnímat emoce druhé osoby a schopnost představit si, co druhá osoba cítí a myslí.

Sdílená emoce (emotional contagion emotional sharing), emoční sdílení, jev, člověk nastaví své emoce shodně s druhou osobou, či sdílí emoci druhé osoby.

Emoční empatie (emotional empathy) se překrývá se sdílenou emoci, ale člověk si jasně uvědomuje hranici mezi sebou a druhou osobou a jejím důvodem pro tuto emoci.

Kognitivní empatie (cognitive empathy) je schopnost si vědomě představit, s jakými emocemi ale i myšlenkami a úmysly se na problém dívá druhá osoba.

Empatický zájem, soucit (empathic concern, or compassion or sympathy, or caring), je vnímání emocí a situace druhé osoby se snahou jí pomoci.

Emoční regulace (emotion regulation) je schopnost upravit vyjádření svých emocí, aby byly sociálně tolerovatelné, a přitom umožnily spontánní reakci.

Emoční únava (compassion fatigue) – mentální vyčerpání, příp. emoční vyčerpání, stažení, které může vést k cynizmu u osob dlouho pečujících o traumatizované nemocné (profesní vyhoření).

Teorie mysli (theory of mind) je schopnost nezávisle na své mysli modelovat stav mysli druhého člověka a např. s ohledem na jeho nedostatek informací usoudit, jak se zachová.

Osobní stres (personal distress) je vlastní negativní emoční reakce (anxieta, diskomfort, starosti) vyvolaná situací či stavem druhého.

jak je uvádí ve svém článku prof. Jean Decety [26,27] (americký a francouzský neurolog specializující se na vývojovou neurovědu, afektivní neurovědu a sociální neurovědu). Empatie je základem schopnosti, kterou nově psychologové nazvali emoční inteligencí [76–78].

Empatie lékařů musí být přiměřená jako vše v životě

Pro praxi lékaře je užitečné znát, jaké problémy vznikají, když je soucitu či empatie příliš málo či moc. Lékaři mohou mít s empatií dva typy problémů. Když mají empatie málo, nedokáží se vžít do prožívání pacienta – léčí tělo, ale mysl pacienta zanechávají v nepohodě. Pacient to vycítí a jeho důvěra v lékaře poklesne, a to jej stresuje.

Když mají lékaři příliš moc empatie, je to nevýhodné pro obě strany. Přílišné soucítění s pacientem jim brání v účinné léčbě (empatický stres), může vést k syndromu vyhoření nebo patologické únavě lékaře. Někdy se nemohou zbavit vzpomínek na bývalé pacienty, protože si k nim vytvořili osobní vazbu. Přílišná empatie může být pro lékaře stresorem, který mu pak brání v prosociální aktivitě. A někdy právě přemíra empatie se může přesmyknout k cynizmu, což je obrana vůči vlastním sil-

ným citům [26,27,43]. Každý lékař inklinuje k jednomu extrému, zdravý střed je třeba hledat v rámci životní moudrosti.

Neurofyziologické mechanismy empatie

Lokalizace empatie v mozku

Funkční zobrazování centrální nervové soustavy (CNS) umožnilo detekovat mozkové struktury, na jejichž funkci závisí procesy zahrnované pod termín empatie. Emoční empatie je lokalizována do amygdaly a somatosenzorické mozkové kůry, zatímco pochody aktivující soucit s odpovídající pomocí jsou lokalizovány do periakveduktální šedé hmoty, hypotalamu a korpus striatum a také do ventromediální prefrontální mozkové kůry. Podrobně neurofyziologii a lokalizaci center těchto emocí v mozku popisuje Jean Decety ve svých publikacích [26,27]. Struktury zodpovědné za empatii velmi podrobně popsala a obrázky ilustrovala Elisabeth Shirtcliffová (obr. 1) [79].

Pomocí funkčního zobrazování mozku bylo prokázáno, že rozdílům mezi lidmi v míře empatie, zjišťované pomocí škály empatie, odpovídaly i rozdílné obrazy mozkových struktur zodpovědných za empatii [80].

Cílem zde není zabíhat do podrobností, ale pouze připomenout, že struk-

tury zodpovědné za schopnost empatického vnímání a empatického reagování jsou dosti vzdálené od kortexu frontálních laloků, v nichž přebývá logické uvažování a abstraktní myšlení, a proto mezi mírou empatie a mírou kognitivní inteligence není rovnítko. Pro intuitivní tušení, pro něž nemáme racionální zdůvodnění, se v lidové mluvě u nás používá rčení: „cítím to v kostech“ a u našich sousedů v Rakousku pak „cítím to v břiše (ich habe ein Bauchgefühl)“, jako by si lidé uvědomovali, že toto tušení vzniká v jiných strukturách mozku než logické myšlení [26,27,43].

Je empatie a emoční inteligence získanou či vrozenou vlastností?

Schopnost empatie a emoční inteligence velmi volně souvisí s kognitivní inteligencí [81,82].

Kognitivní inteligence je z velké míry dána geneticky, učením je ji možno dále rozvinout, ale genetické predispozice jsou zásadní. To je obecně akceptováno. A jak je to s empatií a emoční inteligencí? Je také dána geneticky? Tuto otázku zkoumalo mnoho autorů a jejich výzkumy prokázaly, že člověk se rodí s určitou úrovní jak emoční inteligence, tak i kognitivní inteligence. Empatie je tedy z velké části vrozená vlastnost,

a to nejenom u lidí. Emoční empatie je vlastní všem savcům, kteří nežijí samotářsky. Tato vlastnost jim umožní spolupráci ve stádu či smečce. Genetické závislosti empatie se věnuje mnoho studií a z nich vyplývá, že schopnost a míra empatie je geneticky determinovaná. V průběhu let se životními zkušenostmi empatie a emoční inteligence rozvíjí [83–88].

Jednou z možností studia vlivu zděděných genů a vlivu okolí jsou studie empatie u dvojčat. Metaanalýza těchto studií uvádí, že emoční empatie je z jedné části určena geny získanými po rodičích a z druhé části je dotvořena vlivem okolí [89].

A s genetikou souvisí i míra morálky a altruizmu. A tyto vlastnosti zásadně ovlivňují empatii a její využití k prospěchu či v neprospěch vnímané osoby, viz seriál *Myšlenky zločince*.

Pozor, nutno počítat s tím, že u lidí s poruchou autistického spektra a u lidí s poruchou pozornosti a hyperaktivitou (attention deficit hyperactivity disorder – ADHD) se setkáme s výrazně menší schopností empatie [90,91]. Tento deficit se dá cílenou výukou empatie zásadně rozvinout dle názoru psychologů. Poruchy osobnosti v rozsahu vhodném pro lékaře nepsychiatry jsou popsány v článku *Pestrost lidských povah je příčinou, proč někdy vážně komunikace mezi pacientem a lékařem* [92].

Nejnovější charakteristiku a klasifikaci poruchu osobnosti neboli psychopatií najde čtenář v knize K. D. Riegela et al, která vyšla v roce 2020 [93,94].

K charakteristikám jednotlivých typů poruch osobnosti, uvedených v citovaných publikacích, bychom zde jen doplnili, že lidem s poruchou osobnosti většinou chybí uvažování typu „jsme na jedné lodi a musíme se snažit, abychom jako tým společně dojeli s lodí do přístavu“, ale není to vždy tím, že by jim chyběla empatie, i když se to tak může jevit. Např. u závislé poruchy osobnosti bývá značná empatie. Ale využití informací, získaných empatickým vnímáním (funkční empatií), je individuálně odlišné, odvisí od typu poruchy osobnosti, od morálních hodnot konkrétního člověka. Informace, získané funkční empatií psychopata, mohou být použity i k manipulaci v neprospěch vnímané osoby.

Snad nejvýrazněji deficit empatie vnímáme od osob s narcistickou poruchou osobnosti. Před lety popsal psychiatr Otto Kernberg emoce narcistické osobnosti [95] a doc. Boleloucký tento popis převzal do své knihy *Hraniční stavy v psychiatrii* [96,97] v následujícím znění: „*Schopnost prožít zármutek, mít někoho rád, empaticky cítit a dosahovat hlubšího uspokojení identifikováním se s milovanými lidmi a hodnotami, vnímat svou sounáležitost s přírodou, svou kontinuitu v historickém procesu a jednotu se sociální a kulturní skupinou v obdobích ztráty, prohry a osamocení je těsně spjata s normální aktivací empatie neboli internalizovaných objektivních vztahů. Toto kontrastuje s bludným kruhem, spouštěným narcistickou absencí (ztrátou) empatie u osobností narcistických, u nichž obranné podceňování, primitivní závist a panika z reaktivního pocitu ochuzení dále komplikuje narcistickou ztrátu a selhání. Je to zvláště patrné v souvislosti s neschopností narcistického pacienta akceptovat svůj zvyšující se věk, smířovat se s tím, že mladší generace nyní disponuje mnoha z jeho bývalých zdrojů uspokojení – krásou, mocí, silou, a zvláště tvůrčím potenciálem. Schopnost těžit se z života v procesu, který zahrnuje rostoucí identifikování se se štěstím a úspěchy ostatních lidí, je tragicky mimo možnosti narcistických osobností. Léčení, zaměřené k radikální změně patologického narcizmu, může proto být velmi prospěšné z hlediska celého zbývajícího klientova života.*“

Takže opravdu platí, že kognitivní a emoční inteligence spolu souvisejí velmi volně. Obě vlastnosti, kognitivní a emoční inteligence a empatie, jsou ze značné části determinovány geneticky, ale tento genetický základ lze skoro u každého člověka částečně zlepšit vhodným tréninkem. Existují edukační programy na téma, jak empaticky komunikovat. Je možné se teoreticky naučit některé zásady – dívat se do očí, zopakovat vyslovenou myšlenku druhou osobou jako důkaz, že ji vnímáme. Vzhledem k tomu, že abstraktní myšlení a tím učení probíhá převážně ve frontálních lalocích, zatím pochody empatie a emocí jsou lokalizovány jinde, je možné, že člověk, který i třeba studoval teoretické zásady em-

patie a teoreticky je zná, se v kritické situaci stejně zachová dle svých vrozených vlastností. Snad je to možné přirovnat k zápasu judo či karate. Uložené informace o provedení různých chvatů či úderů ve frontální kůře v boji nejsou nic platné. Jedině opakovaným tréninkem lze docílit toho, že pohyby přestanou být řízeny z frontálních laloků (což je pomalé řízení) a řízení pohybů převezmou vývojově starší mozková centra, zvaná bazální ganglia, která je provádějí podstatně rychleji. Vítězství v boji se pak odvozuje od rychlosti reakce na protivníkovy zamýšlené či počínající útoky, a tedy od schopností těchto podkorových center. A proto pozitivní výsledek ve smyslu zlepšení schopností empatie mohou přinést nikoliv teoretické přednášky o empatii, ale edukační trénink vedený odborníky. Je však fakt, že empatické chování závisí nejen na empatickém vnímání, ale i na míře altruizmu, zájmu a ochotě pomoci člověku, a tedy morálním přesvědčením a morálních hodnotách. A je otázka, zda toto vůbec lze naučit edukací na lékařských fakultách či k tomu lékaře převychovat. Psychiatr Zdeněk Boleloucký k otázce, jak dalece se lze empatii naučit, uvádí pořekadlo „komu není shůry dáno, v apatyce nekoupí“. Jsou lidé, jejichž přirozené chování je takové, že by se dalo nazvat empatické. Jsou to obvykle oblíbení učitelé, kněží, lékaři i léčitelé, nebo úspěšní advokáti a dříve také koňští handlíři. Je řada dobrých lidí, kteří jsou ne dost oblíbení či neoblíbení, chybí jim špetka něčeho, co se dá nazvat empatie. U někoho se zárodek empatie v průběhu let a třeba psychoterapeutického tréninku ožíví a začnou držet krok. Každý akreditovaný kurz psychoterapie se zabývá i problémem empatie. Absolvent se může naučit empatickému chování a přijmout ho za své. Je nutno si uvědomit, že jsou ale lidé charakterizovaní slovním spojením „jakoby osobnost“ (as if personality, als ob Persönlichkeit), kteří jako by trvalou osobnost ani neměli a mění svoji tvář podle situace. Mluví se o chameleonských osobnostech, chameleonském chování. Ti mohou přijmout i „jako by“ empatické chování, i když není vnitřně prožito. To jsme ale opět na hraničním poli (borderline) normální a patologické psychologie [96,97].

Vývoj empatie v průběhu života

Předpoklady pro rozvoj empatie, emoční i kognitivní inteligence se dědí a v průběhu lidského života se mění. Křivka empatických schopností vnímat člověka v průběhu jeho života má podobu obráceného písmene U. S přibývajících životními zkušenostmi se zvyšuje, ale od určitého věku, kdy začínou klesat kognitivní schopnosti člověka, se může zmenšovat i míra empatie. Zásadní rozvoj empatie člověka, snížení míry egocentrismu a zvýšení altruismu se děje až pod vlivem vlastních dětí, které mladého člověka polidšťují, učí kompromisům a potlačování vlastních potřeb ve prospěch svých dětí [98].

Empatie lékařů a studentů medicíny

Jakou jsou empatictí čeští lékaři? Prvních pět citovaných publikací se k tomuto tématu vyjadřuje spíše s povzdechem, že, empatie u lékařů není tolik, kolik by ji mělo být [1–5].

V databázi české a slovenské odborné literatury jsme našli jen jednu práci *Měření empatické citlivosti českých lékařů*, která tyto otázky zodpovídala pomocí psychologických metod. Autoři této studie došli k závěru, že lékaři se mírou empatie zásadně neodlišují od průměrné české populace [99].

A tak jsou na tom čeští studenti medicíny? Tuto otázkou řešila psychologická studie, do níž bylo zahrnuto 725 studentů z 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a 871 studentů Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. V rámci této studie byli hodnoceni studenti od prvního do posledního ročníku. Autoři této studie popsali výrazný pokles průměrného postoje k roli empatie v léčebném kontextu ve 3., 4., a 5. ročníku, kdy se studenti blíže seznamují s realitou, tj. přicházejí do přímého kontaktu s pacienty a praktikujícími lékaři, což je v souladu s nálezy u amerických studentů [100, 101].

A podobně klesající míru empatie v průběhu studia medicíny popisují další zahraniční studie [102–105]. Proč tomu tak je? V dnešní medicíně se stále více a více pozornosti upíná na laboratorní a zobrazovací výsledky zprostředkované výpočetní technologií, a neu-

stále se zužuje specializace lékařů, což má negativní vliv na umění komunikace a empatického vnímání nemocných. A tak se objevila publikace *Is our health in safe hands?* [106]. Analýza z irských lékařských fakult poukazuje na to, že právě kritéria výběru pro studium na lékařské fakultě ovlivňují skutečnost, s jakou mírou empatie budou studenti vybráni [107].

Programy lékařských fakult na zlepšení empatických schopností studentů

A proti klesající empatii v průběhu studia a případně i specializace se snaží působit na četných zahraničních lékařských fakultách edukační programy, zaměřené na výuku empatie u studentů medicíny a zdravotnického personálu. V anglosaské i německé odborné literatuře v posledních letech výrazně stoupá počet publikací, které se objeví po zadání hesel „empathy and medical education“ nebo „empathy and medicine“ do databáze PubMed. Tyto publikace jsou zaměřené na metodiku tréninku empatie a na začlenění výuky empatie v rámci výuky studentů medicíny ale i v rámci postgraduální výchovy lékařů všech oborů, vč. chirurgie. Pro zdůraznění této celosvětové tendence – edukací zlepšovat schopnosti empatie u studentů medicíny – citujeme více publikací se stejnou tematikou [108–126].

Je to reakcí na průkaz poklesu empatie, který byl zaznamenán v průběhu klinické výuky na lékařských fakultách a který dále pokračovat v postgraduálním vzdělávání, jak uvádí Han [111].

V USA byla provedena metaanalýza všech publikací vyhodnocujících výsledky tréninku empatické komunikace v rámci studia na lékařských školách. Autoři této publikace uvádějí, že zavedení tréninku empatické komunikace do kurikul lékařských fakult přináší zlepšení [127]. Identifikovali celkem 52 studií (publikací), hodnotících edukační programy empatické komunikace na lékařských fakultách, do nichž bylo zařazeno celkem 5 316 studentů. Z těchto 52 studií byl u 39 (75 %) vyvozen závěr, že začlenění edukace a tréninku empatické komunikace zlepšilo nejméně jeden z hodnocených parametrů empatické

komunikace. Autoři této metaanalýzy na podkladě svých výsledků doporučují začlenit trénink empatie komunikace do kurikula lékařských fakult, protože může zvýšit míru empatie budoucích lékařů [127].

Němečtí autoři popsali výsledky prospektivní randomizované studie, do níž bylo zahrnuto 158 studentů medicíny. Jedna skupina absolvovala při studiu trénink empatické komunikace s nemocným, druhá skupina ne. Na závěr studia byla hodnocena míra empatie absolventů lékařské fakulty. Studenti, kteří se účastnili tréninku empatické komunikace, vykazovali vyšší skóre empatického vnímání než studenti z kontrolní skupiny [128].

Uvedeme zásady, které jsou v těchto citovaných programech rozváděny a které by si studenti měli osvojit:

- Zásadní pohovor s pacientem realizovat vždy vsedě, a ne vestoje! Při hovoru by oči měly být přibližně v jedné rovině a samozřejmostí je oční kontakt!
- Všimnout si výrazu obličeje pacienta a jeho dalších neverbálních znaků emocí, pojmenovat tu emoci, co pacient vyjadřuje, a reagovat na ni.
- V hovoru vhodně vyjádřit soucit s pacientem.
- Projevit neverbální signály péče o nemocného, oční kontakt, vhodný tón hlasu, z řeči těla lékaře by měl pacient vnímat pozitivní emoce, a nikoliv agresivní chování. K neverbálním projevům péče patří podání ruky, případně i doteky vyjadřující pozitivní emoci.
- Pokud je mezi názorem lékaře a pacienta rozpor, který se diskutuje, tak by lékař neměl slova pacienta bagatelizovat slovy: „To je blbost,“ ale po vyslechnutí názoru pacienta by měl říci: „Jestli vám dobře rozumím, tak vy říkáte...“ A zopakovat podstatu toho, co pacient říkal, nechat si potvrdit od pacienta, že mu dobře porozuměl, a pak teprve vysvětlovat pacientovi svůj názor. Tím, že lékař vyslechne argumenty pacienta natolik pozorně, že je umí zopakovat, přesvědčí pacienta o tom, že jej lékař pozorně vnímá a bere vážně. Tím sníží negativní emoce pacienta a případně sníží jeho konfliktní ladění. Pak se může lékař lépe s pacientem domluvit než v případě, kdy pacient má

dojem, že lékař jeho slova ani nevnímá či neposlouchá [124,127,128].

Lékař by měl vhodně do hovoru začlenit následující věty, ujištění pacienta.

- Věty, které pacienta ujistí, že lékař má zájem mu pomoci a podporovat jej, např.: „**Jsem zde pro vás, chci vám, pomoci**“ nebo „**společně to zvládneme**“.
- Věty vyjadřující starostlivost: „**Co vás trápí nejvíce? Kdo vám doma pomůže zvládat vaše omezení, potřebujete zajistit nějakou formu péče i po propuštění?**“
- Věty vyjadřující uznání, např. „**To pro vás muselo být těžké!**“
- Věty zajímavající se o pacientovu perspektivu vidění problému: „**Jak moc vám to narušilo denní aktivity a život obecně?**“
- Věty, v nichž lékař pojmenuje emoce pacienta: „**Vypadáte smutně, jako by vás něco trápilo či bolelo.**“
- Věty, kterými lékař zhodnotí situaci slovy, např.: „**Většina lidí by měla v této situaci stejné pocity jako vy.**“
- **Zopakovat hlavní informace od pacienta, případně v závěru hovoru vše domluvené ještě jednou shrnout a ujistit se, že jste si dobře porozuměli.**

Když lékař vhodně začlení tyto body do své komunikace s pacientem, získá pacient důvěru, sníží se jeho stres a cítí se o něco lépe [127–129].

Velmi důležité také je, aby pacient viděl na tváři lékaře úsměv. Ale musí to být úsměv upřímný nikoliv úsměv strojený, jak uvádí článek *What's in a smile? A review of the benefits of the clinician's smile* [130]. Úsměv lékaře má vliv na nemocné, a proto schopnost úsměvu je také jednou z důležitých vlastností lékaře.

V přehledu všech edukačních intervencí na zvýšení empatie studentů a lékařům není zatím definován optimální způsob, jak to dosáhnout. Jediné, co analýz programů vyplynulo, že edukace empatických schopností musí být dlouhodobá, aby bylo dosaženo cíle, krátké kurzy v tomto směru moc nefungují [129]. V ČR se zatím podobné programy cílící na zlepšení empatie do kurikul lékařských fakult nezačleňují.

Závěr

Empatie je sice determinována geneticky, ale vhodně začleněný trénink empatické komunikace může schopnosti každého jedince, tedy i studenta medicíny, do určité míry rozšířit a zlepšit. Cílem článku bylo připomenout přínos empatického chování lékaře pro jeho klienty a vzbudit zájem o zdokonalování a rozvíjení schopností empatie nejen u studentů medicíny, ale u všech zdravotníků. Závěrem chceme zdůraznit:

- Pokud má lékař dostatek empatie a pokud jeho práce jej naplňuje spokojeností, je to velkým přínosem pro pacienty, protože to má za následek lepší výsledky léčby jemu svěřených nemocných a je to přínosem i pro zaměstnavatele, protože tato vlastnost je spojena s prokazatelně nižším počtem stížností. V případě absence empatie a absence spokojenosti lékaře ze své práce je to trápení pro obě strany, lékaře i pacienty.
- Empatie je dominantně dána geneticky, ale vhodným tréninkem ji lze posilovat. Výzkumy vývoje empatie u studentů medicíny popisují její klesající tendenci a na to četné zahraniční lékařské fakulty reagují zaváděním programů na posilování této vlastnosti v jejich studentech.
- Studenti lékařských fakult budou v dohledné době léčit své učitele, a proto považujeme za vhodné, aby tato lidská schopnost byla v studentech právě na lékařských fakultách systematicky kultivována a posilována.

Dedikace

Publikace byla vytvořena na podporu MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Literatura

1. Vorlíček J, Frantálková D. České medicíně chybí „empatická nastavenost“ personálu – rozhovor. *Acta medicae* 2012; 1 (2 Onkologie): 76–79.
2. Světlák M, Kolářová Z. O empatii, soucitu a lidskosti v dnešní medicíně. *Medical Tribune* 2019; 15(9): C1–2.
3. Bojar M. Umění naslouchat a místo empatie v EBM. *PsychSom* 2004; 2(4): 143–144.
4. Stýblová V, Řehořová M. Empatie u lékaře není nikdy dost – rozhovor. *Zdravotnické noviny* 2012; 61(12): 28–30.
5. Banyřová O, Tomanová J, Šarmírová M et al. Hlavní ingrediencí dobré péče o pacienta je skutečný lidský zájem o něj. *Medical Tribune* 2017; 13(9): B1, B6.
7. Zinn W. The empathic physician. *Arch Intern Med* 1993; 153(3): 306–312. doi: 10.1001/archinte.1993.00410030022004

8. Payneová L. Empatie v etickém přístupu lékaře k pacientovi. *Prakt Lék* 2011; 91(10): 610–612.
9. Sladká J. Etika a komunikace v medicíně. *Zdravotnické noviny* 2011; 60(25): 22–23.
10. Sladká J. Empatie v medicíně: méně chyb a přesnější diagnózy. *ZN plus* 2016; 65(8): 12–13.
11. Mercer SW, Reynolds WJ. Empathy and quality of care. *Br J Gen Pract* 2002; 52(Suppl 1): S9–S12.
12. Rakei DP, Hoelt TJ, Barrett BP et al. Practitioner empathy and the duration of the common cold. *Fam Med* 2009; 41(7): 494–501.
13. Hojat M, Louis DZ, Markham FW et al. Physicians' empathy and clinical outcomes for diabetic patients. *Acad Med* 2011; 86(3): 359–364. doi: 10.1097/ACM.0b013e3182086fe1.
14. Huntington B, Kuhn N. Communication gaffes: a root cause of malpractice claims. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2003; 16(2): 157–161. doi: 10.1080/08998280.2003.11927898.
15. Smith DD, Kellar J, Walters EL et al. Does emergency physician empathy reduce thoughts of litigation? A randomised trial. *Emerg Med J* 2016; 33(8): 548–552. doi: 10.1136/emmermed-2015-205312.
16. Fauchon C, Failenot I, Perrin AM et al. Does an observer's empathy influence my pain? Effect of perceived empathetic or unempathetic support on a pain test. *Eur J Neurosci* 2017; 46(10): 2629–2637. doi: 10.1111/ejn.13701.
17. Krahe C, Springer A, Weinman JA et al. The social modulation of pain: others as predictive signals of salience – a systematic review. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 386. doi: 10.3389/fnhum.2013.00386.
18. Cánovas L, Carrascosa AJ, García M et al. Impact of empathy in the patient-doctor relationship on chronic pain relief and quality of life: a prospective study in Spanish pain clinics. *Pain Med* 2018; 19(7): 1304–1314. doi: 10.1093/pm/pnx160.
19. Parker PA, Banerjee SC, Matasar MJ et al. Cancer worry and empathy moderate the effect of a survivorship-focused intervention on quality of life. *Psychooncology* 2020; 29(6): 1012–1018. doi: 10.1002/pon.5371.
20. Assaly A. The meaning of empathy in patient care became real the day I was diagnosed with acute leukemia. *Am J Med* 2020; 133(4): 520–521. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.037.
21. Dambha-Miller H, Feldman AL, Kinmonth AL et al. Association between primary care practitioner empathy and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. *Ann Fam Med* 2019; 17(4): 311–318. doi: 10.1370/afm.2421.
22. Pereira L, Figueiredo-Braga M, Carvalho IP. Preoperative anxiety in ambulatory surgery: the impact of an empathic patient-centered approach on psychological and clinical outcomes. *Patient Educ Couns* 2016; 99(5): 733–738. doi: 10.1016/j.pec.2015.11.016.
23. Berry LL, Danaher TS, Chapman RA et al. Role of kindness in cancer care. *J Oncol Pract* 2017; 13(11): 744–750. doi: 10.1200/JOP.2017.026195.
24. Weller J, Jowsey T. Can we go too far with empathy? Shifting from empathy to compassion. *Br J Anaesth* 2020; 124(2): 129–131. doi: 10.1016/j.bja.2019.10.014.
25. Naji Z, Salamati P, Koutlaki SA. The importance of empathy to alleviate patients' anxiety. *Burns* 2020; 46(4): 987. doi: 10.1016/j.burns.2020.02.018.
26. Decety J. Empathy in medicine: what it is, and how much we really need it. *Am J Med* 2020; 133(5): 561–566. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.12.012.
27. Decety J. Why empathy has a beneficial impact on others in medicine: unifying theories. *Front Behav Neurosci* 2015; 8: 457. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00457.
28. Adam Z, Král Z, Klimeš J et al. Chronický stres, psychická nepohoda a deprese zvyšují četnost infekčních,

- autoimunitních, ale i maligních nemocí. *Vnitř Lék* 2020; 66(1): 34–38. doi: 10.36290/vnl.2020.006.
29. Adamová Z, Adam Z. Psychological influences on wound healing. *Rozhl Chir* 2019; 98(8): 312–314. doi: 10.33699/PLS.2019.98.8.312-314.
30. Adam Z, Adamová Z, Klimeš J et al. Social factors influence the course and prognosis of malignant diseases. *Klin Onkol* 2021; 34(3): 180–184. doi: 10.48095/ccko2021180.
31. Höschl C, Horáček J. Mind as an immunomodulator. *Vnitř Lék* 2016; 62(11 Suppl 4): 36–41.
32. Boleloucký Z, Synková J, Boriová M et al. Životní události jako rizikový faktor onemocnění. *Scripta medica Facultatis medicae Universitatis Purkynianae Brunensis* 1980; 53(3): 192–194.
33. Klimeš J, Boleloucký Z, Adam Z et al. Screening psychických poruch indukovaných život ohrožujícími chorobami, ale i obavami z covidové pandemie. *Acta Medicinæ* 2021; 8–9: 82–89.
34. Adam Z, Klimeš J, Boleloucký Z et al. Co vše zohledňujeme při hledání odpovědi na otázku jak žít s vědomím „mám maligní onemocnění“. *Acta Medicinæ* 2021; 10 (5–7): 29–33.
35. Steiner-Hofbauer V, Schrank B, Holzinger A. What is a good doctor? *Wien Med Wochenschr* 2018; 168(15–16): 398–405. doi: 10.1007/s10354-017-0597-8.
36. Rohani C, Sedaghati Kesbakh M, Mohtashami J. Clinical empathy with cancer patients: a content analysis of oncology nurses' perception. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 1089–1098. doi: 10.2147/PPA.S156441.
37. Boleloucký Z, Bendová M, Baštecký J et al. Psychosocial orientation in medicine with emphasis on clinical oncology. *Cas Lek Cesk* 1985; 124(26): 806–809.
38. Boleloucký Z, Tondová H, Plevová J et al. A biopsychosocial approach to cancer patients. *Cas Lek Cesk* 1986; 125(48): 1478–1482.
39. Šavlík J, Singer J, Valdauf K et al. A draft concept of socio-psychosomatic care and a model of medical psychosomatic inpatient department. *Cas Lek Cesk* 1981; 120(29–30): 881–886.
40. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM et al. The temperament and character inventory (TCI): a guide to its development and use. St. Louis, MO: 1994.
41. Preiss M, Rothanzlová S, Krámská L. Odlišuje Cloningerův dotazník temperamentu a charakteru osoby s poruchou osobnosti a bez nich lépe než jiné dotazníkové metody? *Psychiatrie* 2006; 10(3): 136–143.
42. Preiss M. Cloningerova teorie temperamentu a charakteru a klinická praxe. *Psychiatrie* 2000; 4(1): 43–45.
43. Hanzlíček L. Psychiatrická encyklopedie. Část jmenná. Významné postavy světové psychiatrie. Praha: Výzkumný ústav psychiatrický, 1977.
44. Hanzlíček L. Psychiatrická encyklopedie. Část věcná. Praha: Výzkumný ústav psychiatrický, 1978–1984.
45. Baránková M, Sadovská Halamová J, Gablíková M et al. Analýza spontánních tvárových výrazů súcitu vyvolaných video podnetem: tvárový výraz súcitu. *Československá Psychologie* 2019; 63(1): 26–41.
46. Světlák M, Daňhelová Š, Kóša B et al. Self-compassion in medical students: a pilot study of its association with professionalism pressure. *BMC Med Educ* 2021; 21(1): 500. doi: 10.1186/s12909-021-02930-2.
47. Nakonečný M. Lidské emoce. Praha: Academia 2000.
48. Höschl C, Švestka J, Libier J. *Psychiatrie*. Praha: Tigris 2002.
49. Poněšický J. Terapeutický potenciál vzájemné empatie. *Čes a Slov Psychiatr* 2013; 109(5): 260–261.
50. Pavlát J. The overworker physician. II. *Cas Lek Cesk* 2002; 141(20): 627–629.
51. Vévodová Š, Vévodová J, Vetešníkova M et al. The relationship between burnout syndrome and empathy among nurses in emergency medical services. *Kontakt* 2016; 18(1): 17–22.
52. Novák L, Malinaková K, Mikoška P et al. Psychometric analysis of the Czech version of the Toronto empathy questionnaire. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(10): 5343. doi: 10.3390/ijerph18105343.
53. Seitl M, Charvát M, Juřicová K et al. Česká verze škály emocionální empatie. *E-psychologie* 2017; 11(2): 47–70.
54. Weatherley D. The empathy test. *Med Teach* 2018; 40(2): 213. doi: 10.1080/0142159X.2017.1387241.
55. Benda J, Reichová A. Psychometrické charakteristiky české verze Self-Compassion Scale (SCS-CZ). *Československá Psychologie* 2016; 60(2): 120–136.
56. James C, Davis K, Charamaram L et al. Digital life and youth well-being, social connectedness, empathy, and narcissism. *Pediatrics* 2017; 140(Suppl 2): S71–S75. doi: 10.1542/peds.2016-1758F.
57. Pospíchal M, Šporcová I. Sdělování špatných zpráv pacientům a náročná komunikace v onkologické praxi. *Onkologie* 2020; 14(Suppl C): 39–42. doi: 10.36290/xon.2020.055.
58. Halámková J, Sláma O, Adámková Krákorová D et al. Communication with cancer patient. *Vnitř Lek* 2019; 65(5): 359–362.
59. Klimeš J, Adam Z. Dystymie: Lidé s temnou duší a jejich blízcí. Praha: Novela bohemia 2022.
60. Cacioppo S, Grippo AJ, London S et al. Loneliness: clinical import and interventions. *Perspect Psychol Sci* 2015; 10(2): 238–249. doi: 10.1177/1745691615570616.
61. Pourriyahi H, Yazdanpanah N, Saghadzadeh A et al. Loneliness: an immunometabolic syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(22): 12162. doi: 10.3390/ijerph182212162.
62. Hom MA, Hames JL, Bodell LP et al. Investigating insomnia as a cross-sectional and longitudinal predictor of loneliness: findings from six samples. *Psychiatry Res* 2017; 253: 116–128. doi: 10.1016/j.psychres.2017.03.046.
63. Wilkialis L, Rodrigues NB, Cha DS et al. Social isolation, loneliness and generalized anxiety: implications and associations during the COVID-19 quarantine. *Brain Sci* 2021; 11(12): 1620. doi: 10.3390/brainsci11121620.
64. Stickley A, Koyanagi A, Blatný M et al. Loneliness and its association with psychological and somatic health problems among Czech, Russian and U.S. adolescents. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 128. doi: 10.1186/s12888-016-0829-2.
65. Bencová V. The loneliness of patients in the pre-terminal and terminal stages of cancer, the social dimension of dying. *Klin Onkol* 2019; 32(3): 220–223. doi: 10.14735/amko2019220.
66. Čeledová L, Wija P. Osamělost jako významná determinanta zdraví, soběstačnosti a kvality života seniorů. *Geriatrics* 2016; 22(4): 171–177.
67. Ptáček R, Kuželová H, Vrablík M. Osamělost v etiologii somatických onemocnění. *Prakt Lék* 2011; 91(6): 325–327.
68. Dóci I, Hosák L, Kovářová M. Loneliness in the elderly as a social and medial problem. *Cas Lek Cesk* 2003; 142(8): 505–507.
69. Tylová V, Kuželová H, Ptáček R. Emoční a sociální osamělost v etiologii a léčbě duševních poruch. *Čes a Slov Psychiatr* 2014; 110(3): 151–157.
70. Koukolík F. Empatie – skok představitelství do hlavy jiného člověka. *Medical Tribune* 2018; 14(14): A6–7.
71. Klimeš J. Partneři a rozchody. Praha: Portál 2005.
72. Linhartová V. Empatie, její význam a formy. *Etika a komunikace v medicíně*. Praha: Grada 2011.
73. Klimeš J, Adam Z. Komentář psychologa: Dystymie – psychická porucha s převážně negativním hodnocením všeho prožitého. *Acta Medicinæ* 2020; 9(11–13): 131–137.
74. Boleloucký Z. Někteří aspekty neuroticke deprese a depresivní osobnosti I. historicky uvod a koncepce dystymických poruch. *Čes a Slov Psychiatr* 1987; 83(1): 30–35.
75. Hrdlička M. Dystymie jako méně známá forma deprese. *Klinické obrazy a léčba*. *Čes Slov Pediatr* 2021; 76(2): 119–123.
76. Goleman D. *Emoční inteligence: proč může být emoční inteligence důležitější než IQ*. Praha: Columbus 1997.
77. Wolfgang R, Michňová I, Michňova Z. *Velký IQ a EQ trenér*. Praha: Grada 2019.
78. Schulze R, Roberts RD, Le Roch P. *Emoční inteligence: přehled základních přístupů a aplikací*. Praha: Portál 2007.
79. Shirtcliff EA, Vitacco MJ, Graf AR et al. Neurobiology of empathy and callousness: implications for the development of antisocial behavior. *Behav Sci Law* 2009; 27(2): 137–171. doi: 10.1002/bsl.862.
80. Banissy MJ, Kanai R, Walsh V et al. Inter-individual differences in empathy are reflected in human brain structure. *Neuroimage* 2012; 62(3): 2034–2039. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.05.081.
81. Fernández-Berrocal P, Cabello R, Gutiérrez-Cobo MJ. Understanding the relationship between general intelligence and socio-cognitive abilities in humans. *Behav Brain Sci* 2017; 40: e202. doi: 10.1017/S0140525X1600162X.
82. Jung YH, Shin NY, Jang JH et al. Relationships among stress, emotional intelligence, cognitive intelligence, and cytokines. *Medicine* 2019; 98(18): e15345. doi: 10.1097/MD.00000000000015345.
83. Keum S, Shin HS. Genetic factors associated with empathy in humans and mice. *Neuropharmacology* 2019; 159: 107514. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.01.029.
84. Abramson L, Uzevovsky F, Toccaceli V et al. The genetic and environmental origins of emotional and cognitive empathy: review and meta-analyses of twin studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 114: 113–133. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.03.023.
85. van der Meulen M, Wierenga LM, Achterberg M et al. Genetic and environmental influences on structure of the social brain in childhood. *Dev Cogn Neurosci* 2020; 44: 100782. doi: 10.1016/j.dcn.2020.100782.
86. Toccaceli V, Fagnani C, Eisenberg N et al. Adult empathy: possible gender differences in gene-environment architecture for cognitive and emotional components in a large Italian twin sample. *Twin Res Hum Genet* 2018; 21(3): 214–226. doi: 10.1017/thg.2018.19.
87. Warrier V, Grasby KL, Uzevovsky F et al. Genome-wide meta-analysis of cognitive empathy: heritability, and correlates with sex, neuropsychiatric conditions and cognition. *Mol Psychiatry* 2018; 23(6): 1402–1409. doi: 10.1038/mp.2017.122.
88. Woodbury-Smith MR, Paterson AD, Szatmari P et al. Genome-wide association study of emotional empathy in children. *Sci Rep* 2020; 10(1): 7469. doi: 10.1038/s41598-020-62693-6.
89. Plhánková A, Reiterová E. Rozdíly v pěti dimenzích osobnosti a sociální inteligenci mezi studenty exaktních a humanitních věd. *Československá psychologie* 2010; 54(2): 147–159.
90. Chudárková P. *Psychopatie, empatie a morálka*. *Psychologie a její kontexty* 2019; 10(2): 3–17. doi: 10.15452/PsyX.2019.10.0009.
91. Klimeš J, Boleloucký Z, Adam Z et al. Pestrost lidských povah je příčinou, proč někdy vážné komunikace mezi pacientem a lékařem. *Acta Medicinæ* 2020; 17: 105–117.
92. Riegel K, Kalina K, Peč O. Poruchy osobnosti v 21. století: diagnostika v teorii a praxi. Praha: Portál 2020.
93. Harsa P, Riegel KD, Kalina K et al. Poruchy osobnosti v 21. století. *Diagnostika v teorii a praxi – recenze*. *Československá psychologie* 2020; 64(6): 723–724.
94. Kernberg OF. Treatment of narcissistic personality disorders. *Psyche (Stuttg)* 1975; 29(10): 890–905.
95. Boleloucký Z. *Hraniční stavy v psychiatrii*. Praha: Grada 1993.
96. Boleloucký Z. Příspěvek k praktické diagnostice hraničních stavů. *Čes a Slov Psychiatr* 1981; 77(5): 289–295.

98. Sommerlad A, Huntley J, Livingston G et al. Empathy and its associations with age and sociodemographic characteristics in a large UK population sample. *PLoS One* 2021; 16(9): e0257557. doi: 10.1371/journal.pone.0257557.
99. Tišanská L, Kožený J. Měření empatické citlivosti českých lékařů. *Československá psychologie* 2012; 56(6): 518–528.
100. Kožený J, Tišanská L. Postoje studentů medicíny k roli empatie v léčebném kontextu: měření, rozdíly z hlediska pohlaví a délky studia. *Československá psychologie* 2011; 55(2): 126–138.
101. Kožený J, Tišanská L, Höschl C. Assessing empathy among Czech medical students: a cross-sectional study. *Československá psychologie* 2013; 57(3): 246–254.
102. Triffaux JM, Tisseron S, Nasello JA. Decline of empathy among medical students: dehumanization or useful coping process? *Encephale* 2019; 45(1): 3–8. doi: 10.1016/j.encep.2018.05.003.
103. Ozair A, Singh KK, Kumar P. Decline of empathy during medical education. *Acad Med* 2021; 96(3): 317. doi: 10.1097/ACM.0000000000003748.
104. Schattner A. Decline of empathy during medical education. *Acad Med* 2021; 96(3): 317. doi: 10.1097/ACM.0000000000003749.
105. Spatoula V, Panagopoulou E, Montgomery A. Does empathy change during undergraduate medical education? A meta-analysis. *Med Teach* 2019; 41(8): 895–904. doi: 10.1080/0142159X.2019.1584275.
106. Kanchan T, Krishan K, Dehal N. Quality of medical education: is our health in safe hands? *Indian J Med Ethics* 2018; 3(3): 259. doi: 10.20529/IJME.2018.021.
107. O'Sullivan DM, Moran J, Corcoran P et al. Medical school selection criteria as predictors of medical student empathy: a cross-sectional study of medical students, Ireland. *BMJ Open* 2017; 7(7): e016076. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016076.
108. Fragkos KC, Crampton PES. The effectiveness of teaching clinical empathy to medical students: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acad Med* 2020; 95(6): 947–957. doi: 10.1097/ACM.0000000000003058.
109. Gillies J. Compassion, medical humanities and medical education. *Educ Prim Care* 2018; 29(2): 68–70. doi: 10.1080/14739879.2018.1427004.
110. Batt-Rawden SA, Chisolm MS, Anton B et al. Teaching empathy to medical students: an updated, systematic review. *Acad Med* 2013; 88(8): 1171–1177. doi: 10.1097/ACM.0b013e318299f3e3.
111. Han JL, Pappas TN. A review of empathy, its importance, and its teaching in surgical training. *J Surg Educ* 2018; 75(1): 88–94. doi: 10.1016/j.j Surg.2017.06.035.
112. Davies SN, Durbin JM, Elhussein A et al. Improving empathy in medical students: the role of patient tutors. *Med Teach* 2018; 40(3): 321. doi: 10.1080/0142159X.2017.1392494.
113. Vogel D, Meyer M, Harendza S. Verbal and non-verbal communication skills including empathy during history taking of undergraduate medical students. *BMC Med Educ* 2018; 18(1): 157. doi: 10.1186/s12909-018-1260-9.
114. Pohontsch NJ, Stark A, Ehrhardt M et al. Influences on students' empathy in medical education: an exploratory interview study with medical students in their third and last year. *BMC Med Educ* 2018; 18(1): 231. doi: 10.1186/s12909-018-1335.
115. Koretzky MO. Seeing the present through the past: history, empathy, and medical education. *JAMA* 2018; 320(20): 2079–2080. doi: 10.1001/jama.2018.17253.
116. Kaplan-Liss E, Lantz-Gefroh V, Bass E et al. Teaching medical students to communicate with empathy and clarity using improvisation. *Acad Med* 2018; 93(3): 440–443. doi: 10.1097/ACM.0000000000002031.
117. Rivas JO. Developing empathy in medical students. *Clin Teach* 2019; 16(6): 657. doi: 10.1111/tct.13099.
118. Kim KJ. Project-based learning approach to increase medical student empathy. *Med Educ Online* 2020; 25(1): 1742965. doi: 10.1080/10872981.2020.1742965.
119. Smith KE, Norman GJ, Decety J. The complexity of empathy during medical school training: evidence for positive changes. *Med Educ* 2017; 51(11): 1146–1159. doi: 10.1111/medu.13398.
120. Light A, Gupta T, Burrows A et al. Learning empathy: the medical student perspective. *Clin Teach* 2019; 16(1): 76–77. doi: 10.1111/tct.12801.
121. Nathwani SJ, Vedd N. Medical students perspective: project-based learning approach to increase medical student empathy. *Med Educ Online* 2020; 25(1): 1794342. doi: 10.1080/10872981.2020.1794342.
122. Kataoka H, Iwase T, Ogawa H et al. Can communication skills training improve empathy? A six-year longitudinal study of medical students in Japan. *Med Teach* 2019; 41(2): 195–200. doi: 10.1080/0142159X.2018.1460657.
123. Ruiz-Moral R, Pérula de Torres L, Monge D et al. Teaching medical students to express empathy by exploring patient emotions and experiences in standardized medical encounters. *Patient Educ Couns* 2017; 100(9): 1694–1700. doi: 10.1016/j.pec.2017.04.018.
124. Archer E, Meyer I. Teaching empathy to undergraduate medical students: „one glove does not fit all”. *Med Educ* 2018; 52(11): 1191. doi: 10.1111/medu.13693.
125. Laughey W, Sangvik Grandal N, Stockbridge C et al. Twelve tips for teaching empathy using simulated patients. *Med Teach* 2019; 41(8): 883–887. doi: 10.1080/0142159X.2018.1481283.
126. Yoo HH, Shin S, Lee JK. Effects of medical communication curriculum on perceptions of Korean medical school students. *Korean J Med Educ* 2018; 30(4): 317–326. doi: 10.3946/kjme.2018.106.
127. Patel S, Pelletier-Bui A, Smith S et al. Curricula for empathy and compassion training in medical education: a systematic review. *PLoS One* 2019; 14(8): e0221412. doi: 10.1371/journal.pone.0221412.
128. Wünderlich M, Schwartz C, Feige B et al. Empathy training in medical students – a randomized controlled trial. *Med Teach* 2017; 39(10): 1096–1098. doi: 10.1080/0142159X.2017.1355451.
129. Menezes P, Guraya SY, Guraya SS. A systematic review of educational interventions and their impact on empathy and compassion of undergraduate medical students. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 758377. doi: 10.3389/fmed.2021.758377.
130. Beamish AJ, Foster JJ, Edwards H et al. What's in a smile? A review of the benefits of the clinician's smile. *Postgrad Med J* 2019; 95(1120): 91–95. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-136286.

Obr. 1 naleznete v online verzi článku na www.linkos.cz.

INFORMACE Z ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 20. 9. 2022 ve FN Motol a 12. 10. 2022 na BWV Brno v rámci BOD 2022 naleznete na www.linkos.cz.

Programmed death-ligand 1 expression in non-small cell lung carcinoma – mechanism of regulation, association with other markers, and therapeutic implication

Expresia ligandu 1 programovanej smrti v nemalobunkovom karcinóme pľúc – mechanizmus regulácie, asociácia s ostatnými markermi a terapeutické využitie

Tancoš V¹, Blichárová A.¹, Plank L.^{2,3}

¹ Ústav patológie UPJŠ LF a UNLP, Slovenská republika

² Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Martine, Slovenská republika

³ Martinské bioptické centrum, s.r.o. v Martin, Slovenská republika

Summary

Background: Immune checkpoint inhibitors (ICI) targeting the programmed cell death protein 1 (PD-1) signaling pathway have dramatically improved the clinical outcomes of oncological patients having advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC). The immunohistochemical analysis of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression remains the most widely used and clinically validated biomarker predicting efficacy of ICI in NSCLC patients, but it represents in isolation an imperfect tool. The PD-1 axis is intricately coupled with numerous cellular and molecular factors within the tumor microenvironment (TME) of NSCLC. Cellular factors implicated in the regulation process of PD-L1 expression in NSCLC are related to the activity of tumor infiltrating lymphocytes and cancer associated fibroblasts. Intrinsic molecular factors which affect the level of PD-L1 expression are associated with the presence of oncogenic driver mutations in the Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog and epidermal growth factor receptor genes and to rearrangements in the anaplastic lymphoma kinase. Furthermore, activation of hypoxic signaling pathways and the transforming growth factor beta 1 axis can have an impact on the level of PD-L1 expression in NSCLC. A deeper understanding of the complex mechanisms regulating PD-L1 expression is necessary to tailor the treatment with ICI in patients with advanced NSCLC. **Purpose:** In this review, we present an overview of key factors underlying the regulation of PD-L1 expression within the TME of NSCLC, which are, and potentially can be, exploited to improve the outcomes of immunotherapy targeting the PD-1 axis.

Key words

non-small cell lung carcinoma – immune checkpoint inhibitors – programmed cell death protein 1 – programmed death-ligand 1 – tumor infiltrating lymphocytes – epithelial to mesenchymal transition – hypoxia -inducible factor-1 α

The authors declare that 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.



MUDr. Alžbeta Blichárová, PhD
Ústav patológie UPJŠ LF a UNLP
Rastislavova 43
040 01 Košice
Slovenská Republika
e-mail: alzbeta.blicharova@upjs.sk

Submitted/Obdržané: 4. 5. 2021

Accepted/Prijaté: 12. 7. 2021

doi: 10.48095/ccko2022372

Súhrn

Východiská: Inhibítory imunitných kontrolných bodov (ICI) blokujúce signálnu dráhu proteínu 1 programovanej smrti (PD-1), dramaticky zlepšili prežívanie pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC). Imunohistochemická analýza expície ligandu 1 programovanej smrti (PD-L1) je toho času najviac využívaným a klinicky validovaným biomarkerom predikujúcim efektívnosť ICI u pacientov s NSCLC, ale sám o sebe predstavuje nedokonalý nástroj. Signálna dráha PD-1 je poprepájaná s početnými celulárnymi ako aj molekulárnymi faktormi prítomnými v nádorovom mikroprostredí (TME) v NSCLC. Celulárne faktory, ktoré sa podieľajú na regulácii expície PD-L1 v NSCLC sú pripisované aktivite nádor infiltrujúcich lymfocytov a s nádorom asociovanými fibroblastmi. Vnútorne molekulárne faktory, ktoré majú vplyv na úroveň expície PD-L1 v NSCLC, sú asociované s prítomnosťou onkogénnych driver mutácií v génoch receptora epidermálneho rastového faktora a v homológu virového onkogénu Kirsten rat sarcoma a s translokáciami vedúcimi k prestavbe kinázy anaplastického lymfómu. Okrem toho, na úroveň expície PD-L1 v NSCLC môže mať vplyv aj stimulácia hypoxických signálnych dráh a aktivácia transformujúceho rastového faktora beta 1. Hlbšie pochopenie zložitých mechanizmov regulujúcich expresiu PD-L1 je nevyhnutné, aby bolo v budúcnosti možné ušit' na mieru terapiu s použitím ICI u pacientov s pokročilým NSCLC. **Cieľ:** V predkladanom prehľadovom článku prezentujeme súhrn kľúčových faktorov podieľajúcich sa na regulácii expície PD-L1 v rámci TME v NSCLC, ktoré sú a potenciálne môžu byť využívané za účelom zlepšenia účinnosti imunoterapie, ktorá blokuje signálnu dráhu PD-1.

Kľúčové slová

nemalobunkový karcinóm pľúc – inhibítory imunitných kontrolných bodov – proteínu 1 programovanej smrti – ligand 1 programovanej bunkovej smrti – tumor infiltrujúce lymfocyty – epitelovo mezenchýmový prechod – hypoxiou indukovaný faktor-1 α

Introduction

Programmed cell death protein1 (PD-1) is a type I transmembrane protein which is expressed on the surface of activated immune cells [1]. PD-1 is acting mainly as a receptor which engages into interaction with programmed death-ligand 1 (PD-L1; encoded by *CD274*, present on locus 9p24.1) and, to a lesser degree, with PD-L2 [2]. PD-L1 is the major ligand which activates the PD-1 signaling pathway [3]. PD-L1 is expressed on the surface of normal cells, where it safeguards tolerance and hampers exaggerated and potentially harmful immune responses in places where inflammation rages [4]. However, the process of clonal expansion in cancer leads to the selection of malignant cells with the ability to aberrantly express PD-L1, which enables them to evade elimination by tumor-specific immune responses [5]. Immune checkpoint inhibitors (ICI), which aim to block the interaction of PD-1 with its ligand PD-L1, heralded a new era in oncological therapy and significantly improved overall survival as well as the quality of life of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) [6–9]. In clinical studies, survival benefit and efficacy of ICI has been linked to PD-L1 positivity in NSCLC [8,10,11]. Expression of PD-L1 on tumor cells determined immunohistochemically remains the mainstay predictive factor for indication of immunotherapy in NSCLC patients [12],

but it represents an imperfect marker [13]. PD-L1 negativity does not always preclude effectiveness and survival benefit from immunotherapy, and some highly PD-L1 positive NSCLCs have been reported as being irresponsive to ICI treatment [14]. These ostensible limitations can be attributed to the intricating nature of the PD-1 axis, which may be, eventually, surpassed after clarification of the numerous interconnections between PD-L1 regulation and other factors and signaling pathways present in the framework of the tumor microenvironment (TME) [15].

In this review, we present an overview of key factors underlying the regulation of PD-L1 expression in the TME of NSCLC, which are, and potentially can be, exploited to improve outcomes of immunotherapy targeting the PD-1 axis.

Inflammatory-driven PD-L1 expression

Under normal physiological conditions, expression of PD-L1 is up-regulated in cells of peripheral tissues as a response to prolonged and exaggerated action of pro-inflammatory cytokines elaborated by activated immune cells [16]. Malignant cells of NSCLC are able to adopt this extrinsic way of PD-L1 expression [17].

Out of the multitude of pro-inflammatory cytokines secreted by immune cells, interferon- γ (IFN- γ) is considered the most robust external factor, which leads to substantial increase in the level

of PD-L1 expression in tumor cells [18]. The IFN- γ -mediated up-regulation of PD-L1 is conducted mainly through the activation of the Janus kinase (JAK) / signal transducer and activator of transcription (STAT) / interferon responsive factor 1 (IRF1) signaling pathways [19].

Besides IFN- γ , tumor necrosis factor α (TNF- α), and several interleukins (IL-6, IL-10, and IL-27) act synergistically with IFN- γ and lead to induction of PD-L1 expression in the TME [20–24]. TNF- α activates transcription of *CD274* through stimulation of the nuclear factor kappa-B (NF- κ B) signaling pathway [20]. IL-6 launched the STAT3 / c-MYC / miR-25-3p axis with a subsequent decrease in the type O protein tyrosine phosphatase receptor (PTPRO) [21]. Down-regulation of PTPRO deregulated the activation of the JAK2 - STAT1 / STAT3 signaling, which eventually led to increased PD-L1 expression [21]. Multiple pathways are implicated in IL-6-driven PD-L1 expression in NSCLC, especially the activation of MEK – ERK [22]. IL-10 causes a significant up-regulation of PD-L1 in tumor-associated macrophages [23]. IL-27 promoted the phosphorylation of tyrosine residues in STAT1 and STAT3, which caused an increase in transcription of *CD274* and up-regulation of PD-L1 in several types of human malignancies, including lung cancer [24].

Overall, many pro-inflammatory cytokines are embroiled in the process of PD-L1 expression within the TME, which

suggest new therapeutic strategies in the future [25]. But because these external factors are elaborated by activated immune cells, a TME with inflammatory characteristics may be a requirement when aiming to interfere with PD-L1 expression in tumor cells by inflammation-modulating drugs.

Cellular factors in the TME associated with PD-L1 expression

An inflammatory TME is characterized by the presence of a cellular infiltrate rich in lymphocytes, which aim to eliminate malignant-transformed cells, but usually fail to fulfil their quest because of the ability of tumors to make use of the PD-1 axis [12]. Quantitative measurements of immune cells occupying the TME as well as evaluation of their immune products are intensely studied as possible predictors of clinical efficacy of ICI therapy, potentially complementing PD-L1 immunohistochemistry [26]. Assessment of the density of T-cell present within tumors has gained the most attention so far as being a clinically relevant and laboratory relatively easily accessible predictive factor besides PD-L1 [27]. Abundance of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) present at baseline evaluation has been shown to be associated with higher efficacy of ICI in a multitude of malignancies [26,28–29]. Inflammatory signatures indicative of competent and functioning antitumor immunity are also of predictive value [30]. Better clinical responses were observed in oncological patients having their tumors infiltrated by immune cells, characterized by an intracellular content rich in IFN- γ -related mRNA [30,31]. In patients with locally advanced or metastatic NSCLC, the presence of a high amount of CD8+ TIL within the TME and/or a higher intracellular content of CD8A mRNA transcripts determined immunohistochemically have been associated with better progression free survival, when treatment with ICI was applied [32]. The predictive value of these factors was significantly amplified when combined with the PD-L1 immunohistochemical analysis at the protein and/or mRNA level [32]. It was demonstrated in another study, that high levels of CD3+ TIL in slides evalua-

ted using multiplex quantitative immunofluorescence significantly correlated with a better durable clinical benefit and overall survival in NSCLC patients treated with ICI [33].

These results suggest that the integration of all these markers may provide a more robust framework for developing an effective therapeutic algorithm.

PD-L1 expression in oncogenic-driven NSCLC

Various genetic alterations and epigenetic modifiers can lead to constitutive expression of PD-L1 in tumor cells of lung cancer [25]. Activating mutations in the Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (*KRAS*), and epidermal growth factor receptor (*EGFR*) genes, and the echinoderm microtubule associated protein like 4 – anaplastic lymphoma kinase (*EML4-ALK*) fusion protein act as oncogenic drivers responsible for tumor growth in a substantial proportion of NSCLC cases [34]. Downstream signal pathways activated in oncogenic-driven lung cancer cells are intricately also in the regulation of PD-L1 expression [35].

About one third of pulmonary adenocarcinoma (ADC) cases harbor activating mutations in *KRAS* [36]. In pulmonary ADC cell lines, activation of *KRAS* led to up-regulation of PD-L1 through the stimulation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK), causing inhibition of tristetraproline, mediated by p38-dependent phosphorylation [37,38]. Furthermore, downstream signaling by activated RAS caused stabilization of PD-L1 mRNA transcripts [37,38]. Both, tristetraproline inhibition as well as stabilization of *PD-L1* transcriptional products eventually led to an increase of PD-L1 expression in pulmonary ADC cell lines [37,38]. Poorly differentiated, grade 3 pulmonary ADC harbor *KRAS* mutations more often [39] and tend to have a higher level of PD-L1 expression when compared to lower grade ADCs [40]. These tumors also have a higher tumor mutational burden (TMB) reported in studies and a more prominent T-cell infiltrate, which underlines the feasibility of immunotherapeutic approaches in this NSCLC group [41].

Genetic alterations in the *EGFR* are present in about 10 to 25 % of pulmo-

nary ADC patients, and higher in persons of Asian descent, in woman, and in non-smokers [42–44]. A positive result of PD-L1 immunohistochemistry at baseline assessment has been linked to the presence of *EGFR* mutations in tumors from lung cancer patients [45]. Activating mutations of *EGFR* led to up-regulation of PD-L1 expression in tumor cells of NSCLC through activation of several signaling pathways including the JAK/STAT and the phosphatidylinositol 3-kinase / Protein kinase B / mammalian target of rapamycin (PI3K / Akt / mTOR) axis, as well as downstream signaling mediated by activation of MAPK [46–49]. Despite the intricate and interconnected signaling pathways leading to up-regulation of PD-L1 in *EGFR*-mutated pulmonary ADCs, the level of PD-L1 positivity in these tumors tend to be in the category of low expression [50]. This can be attributed to the relative paucity of TIL the stroma and tumor tissue with the associated lack of external stimuli of PD-L1 expression through INF- γ elaboration [50]. Furthermore, ADCs harboring *EGFR* mutations tend to be genetically less complex when compared to *KRAS*-mutated NSCLCs, displaying a lower number of non-synonymous mutations per coding area of their genome, and thus having a low TMB [51,52]. Overall, the reported clinical outcomes and response rate to ICIs are poor in patients having *EGFR*-mutated NSCLCs [50].

High levels of PD-L1 immunoreactivity have been reported in ADCs harboring the *EML4-ALK* fusion protein [53]. Up-regulation of PD-L1 in NSCLCs with *ALK* rearrangement is mediated through activation of the PI3K / Akt / mTOR signaling pathway, the MEK / ERK axis, and STAT3 [53–55]. The latter increased the transcription of PD-L1-related genes by directly binding and interacting with the promoter region of the *CD274* locus [55].

Amplification of *CD274* and PD-L1 expression

Besides the described correlation of PD-L1 expression with the presence of oncogenic driver mutations in tumors, higher levels of PD-L1 positivity were encountered in many cancer types having amplifications of the locus 9p24.1, where

CD274 resides [56–58]. Copy number alteration in genes related to PD-L1 have been described also in tumor cells from patients having advanced NSCLC [57]. Inoue et al (2016) identified amplification or polysomy of *PD-L1* in 3.1 % and 13.2 % of NSCLCs, respectively [57]. The status of copy number increase of *PD-L1* positively correlated with elevation of the number of genes related to the *JAK2*, as well as with amplification of *PD-L2* [57]. Furthermore, multivariate analyses identified polysomy and amplification of PD-L1 as independent factors associated with high level of PD-L1 expression, with a pronounced infiltration by lymphocytes, and with the presence of *EGFR* mutations in tumors from NSCLC patients [57].

These findings indicate that amplification of *PD-L1* is an important mechanism by which tumor cells are able to escape immunosurveillance. Therefore, gene copy number evaluation represents a feasible alternative marker, predicting clinical outcome and efficacy of ICI [57].

Regulation of PD-L1 and cancer mesenchymalization

Mesenchymalization is an important concept in modern oncological research, encompassing all molecular programs and cellular mechanisms which cause epithelial cells to lose their well-differentiated phenotype and acquire mesenchymal characteristics [59]. Cancer mesenchymalization develops during the progression of a locally advanced to fully metastatic disease and it has been also implicated in the development of drug resistance to various treatment modalities [60,61]. The multitude of molecular mechanisms responsible for the epithelial to mesenchymal transition (EMT) in cancer cells are involved also in the regulation of PD-L1 [62]. David et al [63] came to conclusion that activation of the transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) axis stimulates the transcription of genes related to PD-L1 in a manner dependent on Smad2. According to their published data, the level of PD-L1 expression positively correlated with the amount of phosphorylated Smad2 present in tumor cells of NSCLC [63]. Treatment of lung cancer

cells *in vitro* or *in vivo* with the clinical-stage bifunctional agent M7824, which targets PD-L1 as well as TGF- β 1, hampered features of mesenchymalization mediated by TGF- β 1, including the positivity of mesenchymal markers, proliferation of tumor cells, and resistance to chemotherapy [63].

In another study, Evanno et al [64] observed that TGF- β 1-induced EMT in lung cancer cells resulted in an increase of the level of PD-L1 expression, which was mediated by modifications of the histone methylation process. Demethylation of the promoter region related to the *PD-L1* locus led to up-regulation of PD-L1 and correlated with down-regulation of epithelial markers such as E-cadherin [64]. Authors of this study suggest that adding epigenetic modifiers to conventional chemotherapy or ICI could improve clinical outcomes and reduce the risk of metastasis [64].

Cumulative published data suggest that cancers which had undergone the most pronounced degree of mesenchymalization demonstrate the highest level of PD-L1 expression: Pleomorphic carcinomas of the lung are reported to have overall PD-L1 positivity within the range of 52 to 90 % [65–67]. Besides cancers with overt histological signs of mesenchymalization, poorly differentiated, grade 3 pulmonary ADC share a high level of PD-L1 expression, underscoring that escape from immune surveillance is a very important early step in the tumor progression process [68].

These results demonstrate the importance of immune escape in cancers undergoing mesenchymalization and point out to the potential therapeutic value and the need of deeper understanding of the molecular mechanisms related to EMT, which are involved also in the regulation of PD-L1 [63].

Desmoplasia and PD-L1 expression

The activation of the TGF- β 1 pathway in tumor associated fibroblasts is also linked to the elaboration of dense collagen fibers and other connective tissue components eventually leading to desmoplastic stroma production [69]. Mariathasan et al [70] demonstrated a significant

inverse correlation between the degree of desmoplasia and quantitatively measured amount of TIL within the tumor. They have shown that within the TME, a dense desmoplastic stroma represents a mechanical barrier which excludes immune cells and hinders them from infiltrating the tumor tissue [70]. Tumors flooded with lymphocytes are associated with better prognosis [71–73]. The presence of T-cells in the TME is also necessary to modulate immune characteristics of tumor cells, like PD-L1 expression. Preclinical studies are ongoing, which are testing combinational therapy aiming to block the PD-1 axis as well as reverting TGF- β 1-mediated tumor fibroblastization, and they yield promising results so far [70].

Expression of PD-L1 under hypoxic conditions

The presence of coagulative necrosis in tumors can be viewed as a morphological marker of severe hypoxic conditions within the TME [66,74], and hypoxic signaling pathways have been shown to be interconnected with various immunological aspects [75]. The presence of necrotic areas in tumors from patients having lung ADC was associated with PD-L1 positivity in tumor cells, and higher PD-1 expression in immune cells [76]. Chung et al [66] have found a similar association in pulmonary pleomorphic carcinomas, where extensive necrosis correlated significantly with high PD-L1 expression in tumor cells ($P < 0.001$). Furthermore, PD-L1 positivity was highest in cells in the direct vicinity to necrotic areas [66]. Barsoum et al (2014) provided a general mechanistic explanation of this association on the molecular level, by showing that up-regulation of PD-L1 in cancer cells, which were exposed to a hypoxic environment, was mediated by activation of the transcriptional factor hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1A) [75]. Noonan et al [77] demonstrated a significant, rapid, and selective increase in PD-L1 expression in cancer cells cultivated under hypoxic conditions for 24 hours. In the same study, they showed direct binding of HIF1A to the transcriptionally active hypoxia-responsive elements of the promoter region of

the PD-L1 [77]. The positive correlation between the expression of PD-L1 and HIF1A was corroborated in studies of tumors from lung cancer patients having advanced ADC [78], or pleomorphic carcinomas [66]. Other hypoxic signaling pathways are also implicated in the regulation of PD-L1 in pulmonary ADC, as was shown by Koh et al [78]: They have found that PD-L1 significantly correlated with HIF1A, carbonic anhydrase IX, vascular endothelial growth factor A (VEGFA), and glucose transporter 1 (GLUT1) on the protein as well as on the mRNA level [78]. Patients with low level of PD-L1 expression combined with low GLUT1 expression in tumors displayed longer overall survival, which suggest the additional prognostic value of these two markers [78]. The proangiogenic factor VEGFA has also additional effects on the activity of immune responses directed against tumor growth, since it hampers antigen presentation, stimulates infiltration of the TME with regulatory T-cells, and causes up-regulation of PD-L1 in TILs [79]. Regarding driver mutations, immunohistochemical analysis in studies showed a positive correlation between the expression of NF- κ B, HIF1A, and PD-L1 in NSCLCs having mutations of the EGFR [80]. Increase of PD-L1 expression was also mediated by up-regulation of HIF1A and/or STAT3 in lung ADC patients harboring EML4-ALK translocations [81].

These findings underscore the importance of hypoxic signaling pathways in the regulation of PD-L1 expression, and concomitant blockade of hypoxic signaling pathways as well as the PD-1/PD-L1 axis represents, therefore, a perspective combined immunotherapeutic approach.

Conclusions

Evaluation of PD-L1 by means of immunohistochemistry is still the mainstay marker used to predict clinical efficacy of ICI in patient with advanced NSCLC. PD-L1 negativity does not always preclude effectiveness and survival benefit of immunotherapy, and some highly PD-L1 positive NSCLC have been reported as being irresponsive to ICI. These inconsistent results possibly stem

from the interaction of the PD-1 signaling pathway with numerous factors within the TME, which were, probably, not taken comprehensively into account in clinical studies. A deeper understanding of the mechanisms which regulate the expression of PD-L in the TME is crucial to create therapeutic algorithms and improve strategies which harness the immune system to fight cancer.

Dedication

This publication was created thanks to the support of the Operational Program Integrated Infrastructure for the project Integrative strategy in development of personalized medicine of selected malignant tumors and its impact on quality of life, IMTS: 313011V446, co-financed by the European Regional Development Fund.

References

- Mallett G, Laurence A, Amarnath S. Programmed cell death-1 receptor (PD-1)-mediated regulation of innate lymphoid cells. *Int J Mol Sci* 2019; 20(11): 2836. doi: 10.3390/ijms20112836.
- Zatloukalová P, Pjechová M, Babčanová S et al. The role of PD-1/PD-L1 signaling pathway in antitumor immune response. *Klin Onkol* 2016; 29(Suppl 4): 4572–4577. doi: 10.14735/amko20164572.
- Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Sci Transl Med* 2016; 8(328): 328rv4. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7118.
- Koubková L. Immunotherapy of bronchogenic carcinoma and its perspectives. *Klin Onkol* 2015; 28(Suppl 4): 4577–4581. doi: 10.14735/amko20154577.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(4): 252–264. doi: 10.1038/nrc3239.
- Gridelli C, Ardizzone A, Barberis et al. Predictive biomarkers of immunotherapy for non-small cell lung cancer: results from an experts panel meeting of the Italian association of thoracic oncology. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6(3): 373–386. doi: 10.21037/tlcr.2017.05.09.
- Garon EB, Rizvi NA, Hui et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2018–2028. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1837–1846. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1627–1639. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
- Herbst RS, Baas P, Kim D-W et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10027): 1540–1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- Hui R, Garon EB, Goldman et al. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial. *Ann Oncology* 2017; 28(4): 874–881. doi: 10.1093/annonc/mdx008.
- Wang C, Wang H, Wang L. Biomarkers for predicting the efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Cancer* 2022; 13(2): 481–495. doi: 10.7150/jca.65012.

- Lagos GG, Izar B, Rizvi NA. Beyond tumor PD-L1: emerging genomic biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020; 40: 1–11. doi: 10.1200/EDBK_289967.
- Chen J, Jiang CC, Jin L et al. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer. *Ann Oncol* 2016; 27(3): 409–416. doi: 10.1093/annonc/mdv615.
- Jiang Y, Zhan H. Communication between EMT and PD-L1 signaling: new insights into tumor immune evasion. *Cancer Lett* 2020; 468: 72–81. doi: 10.1016/j.canlet.2019.10.013. 2X.2015.1108514.
- Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN et al. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity* 2018; 48(3): 434–452. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.014.
- Jiang Y, Chen M, Nie H et al. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(5): 1111–1122. doi: 10.1080/21645515.2019.1571892.
- Lamberti G, Sisi M, Andriani E et al. The mechanisms of PD-L1 regulation in non-small-cell lung cancer (NSCLC): which are the involved players? *Cancers* 2020; 12(11): 3129. doi: 10.3390/cancers12113129.
- Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression. *Cell Rep* 2017; 19(6): 1189–1201. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.031.
- Wang X, Yang L, Huang F et al. Inflammatory cytokines IL-17 and TNF- α up-regulate PD-L1 expression in human prostate and colon cancer cells. *Immunol Lett* 2017; 184: 7–14. doi: 10.1016/j.imlet.2017.02.006.
- Zhang W, Liu Y, Yan Z et al. IL-6 promotes PD-L1 expression in monocytes and macrophages by decreasing protein tyrosine phosphatase receptor type O expression in human hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer* 2020; 8(1): e000285. doi: 10.1136/jitc-2019-000285.
- Shen MJ, Xu LJ, Yang L et al. Radiation alters PD-L1/NKG2D ligand levels in lung cancer cells and leads to immune escape from NK cell cytotoxicity via IL-6-MEK/Erk signaling pathway. *Oncotarget* 2017; 8(46): 80506–80520. doi: 10.18632/oncotarget.19193.
- Jiang C, Yuan F, Wang J et al. Oral squamous cell carcinoma suppressed antitumor immunity through induction of PD-L1 expression on tumor-associated macrophages. *Immunobiology* 2017; 222(4): 651–657. doi: 10.1016/j.imbio.2016.12.002.
- Carbotti G, Barisione G, Airoidi I et al. IL-27 induces the expression of IDO and PD-L1 in human cancer cells. *Oncotarget* 2015; 6(41): 43267–43280. doi: 10.18632/oncotarget.6530.
- Yi M, Niu M, Xu L et al. Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment. *J Hematol Oncol* 2021; 14(1): 10. doi: 10.1186/s13045-020-01027-5.
- Hendry S, Salgado R, Gevaert T et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immunology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in melanoma, gastrointestinal tract carcinomas, non-small cell lung carcinoma and mesothelioma, endometrial and ovarian carcinomas, squamous cell carcinoma of the head and neck, genitourinary carcinomas, and primary brain tumors. *Adv Anat Pathol* 2017; 24(6): 311–335. doi: 10.1097/PAP.000000000000161.
- Salgado R, Denkert C, Demaria S et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015; 26(2): 259–271. doi: 10.1093/annonc/mdu450.
- Wong PF, Wei W, Smithy JW et al. Multiplex quantitative analysis of tumor-infiltrating lymphocytes and immunotherapy outcome in metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25(8): 2442–2449. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2652.

29. Pajjens ST, Vledder A, de Bruyn M et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cell Mol Immunol* 2021; 18(4): 842–859. doi: 10.1038/s41423-020-00565-9.
30. Karachaliou N, Gonzalez-Cao M, Crespo G et al. Interferon gamma, an important marker of response to immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer and melanoma patients. *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 175883401774974. doi: 10.1177/1758834017749748.
31. Ayers M, Luceford J, Nebozhyn M et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest* 2017; 127(8): 2930–2940. doi: 10.1172/JCI91190.
32. Fumet J-D, Richard C, Ledys F et al. Prognostic and predictive role of CD8 and PD-L1 determination in lung tumor tissue of patients under anti-PD-1 therapy. *Br J Cancer* 2018; 119(8): 950–960. doi: 10.1038/s41416-018-0220-9.
33. Gettinger SN, Choi J, Mani N et al. A dormant TIL phenotype defines non-small cell lung carcinomas sensitive to immune checkpoint blockers. *Nat Commun* 2018; 9(1): 3196. doi: 10.1038/s41467-018-05032-8.
34. Brody R, Zhang Y, Ballas M et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer* 2017; 112: 200–215. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.005.
35. Lingling Z, Jiewei L, Li W et al. Molecular regulatory network of PD-1/PD-L1 in non-small cell lung cancer. *Pathol Res Pract* 2020; 216(4): 152852. doi: 10.1016/j.prp.2020.152852.
36. Dogan S, Shen R, Ang DC et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res* 2012; 18(22): 6169–6177. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265.
37. Coelho MA, de Carné Trécesson S, Rana S et al. Oncogenic RAS signaling promotes tumor immunoresistance by stabilizing PD-L1 mRNA. *Immunity* 2017; 47(6): 1083–1099.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2017.11.016.
38. Chen N, Fang W, Lin Z et al. KRAS mutation-induced upregulation of PD-L1 mediates immune escape in human lung adenocarcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66(9): 1175–1187. doi: 10.1007/s00262-017-2005-z.
39. Rekhman N, Ang DC, Riely GJ et al. KRAS mutations are associated with solid growth pattern and tumor-infiltrating leukocytes in lung adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2013; 26(10): 1307–1319. doi: 10.1038/modpathol.2013.74.
40. Forest F, Casteillo F, Da Cruz V et al. Heterogeneity of PD-L1 expression in lung adenocarcinoma metastasis is related to histopathological subtypes. *Lung Cancer* 2021; 155: 1–9. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.02.032.
41. Brody R, Zhang Y, Ballas M et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer* 2017; 112: 200–215. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.005.
42. Sonobe M, Manabe T, Wada H et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor gene are linked to smoking-independent, lung adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2005; 93(3): 355–363. doi: 10.1038/sj.bjc.6602707.
43. Sharma SV, Bell DW, Settleman J et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(3): 169–181. doi: 10.1038/nrc2088.
44. Shi Y, Au JS-K, Thongprasert S et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol* 2014; 9(2): 154–162. doi: 10.1097/JTO.000000000000033.
45. Saruwatari K, Ikemura S, Sekihara K et al. Aggressive tumor microenvironment of solid predominant lung adenocarcinoma subtype harboring with epidermal growth factor receptor mutations. *Lung Cancer* 2016; 91: 7–14. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.11.012.
46. Chen N, Fang W, Zhan J et al. Upregulation of PD-L1 by EGFR activation mediates the immune escape in EGFR-driven NSCLC: implication for optional immune targeted therapy for NSCLC patients with EGFR mutation. *J Thorac Oncol* 2015; 10(6): 910–923. doi: 10.1097/JTO.0000000000000500.
47. Akbay EA, Koyama S, Carretero J et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discov* 2013; 3(12): 1355–1363. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0310.
48. Lastwika KJ, Wilson W, Li QK et al. Control of PD-L1 expression by oncogenic activation of the AKT-mTOR pathway in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2016; 76(2): 227–238. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3362.
49. Zhang N, Zeng Y, Du W et al. The EGFR pathway is involved in the regulation of PD-L1 expression via the IL-6/JAK/STAT3 signaling pathway in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Int J Oncol* 2016; 49(4): 1360–1368. doi: 10.3892/ijo.2016.3632.
50. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Clin Cancer Res* 2016; 22(18): 4585–4593. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3101.
51. Meléndez B, Van Campenhout C, Rorive S et al. Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue. *Transl Lung Cancer Res* 2018; 7(6): 661–667. doi: 10.21037/tlcr.2018.08.02.
52. Toki MI, Mani N, Smithy JW et al. Immune marker profiling and programmed death ligand 1 expression across NSCLC mutations. *J Thorac Oncol* 2018; 13(12): 1884–1896. doi: 10.1016/j.jtho.2018.09.012.
53. Ota K, Azuma K, Kawahara A et al. Induction of PD-L1 expression by the EML4-ALK oncoprotein and downstream signaling pathways in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21(17): 4014–4021. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0016.
54. Roussel H, De Guillebon E, Biard L et al. Composite biomarkers defined by multiparametric immunofluorescence analysis identify ALK-positive adenocarcinoma as a potential target for immunotherapy. *Oncoimmunology* 2017; 6(4): e1286437. doi: 10.1080/2162402X.2017.1286437.
55. Koh J, Jang J-Y, Keam B et al. EML4-ALK enhances programmed cell death-ligand 1 expression in pulmonary adenocarcinoma via hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and STAT3. *Oncoimmunology* 2016; 5(3): e1108514. doi: 10.1080/2162402X.2015.1108514.
56. Ikeda S, Goodman AM, Cohen PR et al. Metastatic basal cell carcinoma with amplification of PD-L1: exceptional response to anti-PD1 therapy. *NPJ Genom Med* 2016; 1: 16037. doi: 10.1038/npgenmed.2016.37.
57. Inoue Y, Yoshimura K, Mori K et al. Clinical significance of PD-L1 and PD-L2 copy number gains in non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2016; 7(22): 32113–32128. doi: 10.18632/oncotarget.8528.
58. Budczies J, Bockmayr M, Denkert C et al. Pan-cancer analysis of copy number changes in programmed death-ligand 1 (PD-L1, CD274) – associations with gene expression, mutational load, and survival: pan-cancer analysis of PD-L1 CNAs. *Genes Chromosomes Cancer* 2016; 55(8): 626–639. doi: 10.1002/gcc.22365.
59. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119(6): 1420–1428. doi: 10.1172/JCI39104.
60. David JM, Dominguez C, Palena C. Pharmacological and immunological targeting of tumor mesenchymalization. *Pharmacol Ther* 2017; 170: 212–225. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.011.
61. Goswami MT, Reka AK, Kurapati H et al. Regulation of complement-dependent cytotoxicity by TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition. *Oncogene* 2016; 35(15): 1888–1898. doi: 10.1038/ncr.2015.258.
62. Chen L, Gibbons DL, Goswami S et al. Metastasis is regulated via microRNA-200/ZEB1 axis control of tumour cell PD-L1 expression and intratumoral immunosuppression. *Nat Commun* 2014; 5: 5241. doi: 10.1038/ncomms6241.
63. David JM, Dominguez C, McCampbell KK et al. A novel bifunctional anti-PD-L1/TGF- β Trap fusion protein (M7824) efficiently reverts mesenchymalization of human lung cancer cells. *Oncoimmunology* 2017; 6(10): e1349589. doi: 10.1080/2162402X.2017.1349589.
64. Evanno E, Godet J, Piccirilli N et al. Tri-methylation of H3K79 is decreased in TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in lung cancer. *Clin Epigenet* 2017; 9: 80. doi: 10.1186/s13148-017-0380-0.
65. Yvovrel V, Patoir A, Casteillo F et al. PD-L1 expression in pleomorphic, spindle cell and giant cell carcinoma of the lung is related to TTF-1, p40 expression and might indicate a worse prognosis. *PLoS One* 2017; 12(10): e0180346. doi: 10.1371/journal.pone.0180346.
66. Chang Y-L, Yang C-Y, Lin M-W et al. High co-expression of PD-L1 and HIF-1 α correlates with tumour necrosis in pulmonary pleomorphic carcinoma. *Eur J Cancer* 2016; 60: 125–135. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.012.
67. Vieira T, Anteoine M, Hamard C et al. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1) and strong immune-cell infiltration by TCD3 cells and macrophages. *Lung Cancer* 2016; 98: 51–58. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.05.013.
68. Ng Kee Kwong F, Laggner U, McKinney O et al. Expression of PD-L1 correlates with pleomorphic morphology and histological patterns of non-small-cell lung carcinomas. *Histopathology* 2018; 72(6): 1024–1032. doi: 10.1111/his.13466.
69. Tancoš V, Grendár M, Farkašová A et al. Programmed death-ligand 1 expression in non-small cell lung carcinoma biopsies and its association with tumor infiltrating lymphocytes and the degree of desmoplasia. *Klin Onkol* 2020; 33(1): 55–65. doi: 10.14735/amko202055.
70. Mariathan S, Turley SJ, Nickles D et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature* 2018; 554(7693): 544–548. doi: 10.1038/nature25501.
71. Schalper KA, Brown J, Carvajal-Hausdorf D et al. Objective measurement and clinical significance of TILs in non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(3): dju435. doi: 10.1093/jnci/dju435.
72. Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 59. doi: 10.1186/s40425-016-0165-6.
73. Maibach F, Sadozai H, Seyed Jafari SM et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and their prognostic value in cutaneous melanoma. *Front Immunol* 2020; 11: 2105. doi: 10.3389/fimmu.2020.02105.
74. Zhou G, Dada LA, Wu M et al. Hypoxia-induced alveolar epithelial-mesenchymal transition requires mitochondrial ROS and hypoxia-inducible factor 1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 297(6): L1120–L1130. doi: 10.1152/ajplung.00007.2009.
75. Barsoum IB, Smallwood CA, Siemens DR et al. A mechanism of hypoxia-mediated escape from adaptive immunity in cancer cells. *Cancer Res* 2014; 74(3): 665–674. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0992.
76. Reiniger L, Téglási V, Pipek O et al. Tumor necrosis correlates with PD-L1 and PD-1 expression in lung ad-

enocarcinoma. *Acta Oncol* 2019; 58(8): 1087–1094. doi: 10.1080/0284186X.2019.1598575.

77. Noman MZ, Desantis G, Janji B et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J Exp Med* 2014; 211(5): 781–790. doi: 10.1084/jem.20131916.

78. Koh YW, Lee SJ, Han J-H et al. PD-L1 protein expression in non-small-cell lung cancer and its relationship with the hypoxia-related signaling pathways: a study

based on immunohistochemistry and RNA sequencing data. *Lung Cancer* 2019; 129: 41–47. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.01.004.

79. Voron T, Colussi O, Marcheteau E et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med* 2015; 212(2): 139–148. doi: 10.1084/jem.20140559.

80. Guo R, Li Y, Wang Z et al. Hypoxia-inducible factor-1 α and nuclear factor- κ B play important roles in regulat-

ing programmed cell death ligand 1 expression by epidermal growth factor receptor mutants in non-small-cell lung cancer cells. *Cancer Sci* 2019; 110(5): 1665–1675. doi: 10.1111/cas.13989.

81. Koh J, Jang J-Y, Keam B et al. EML4-ALK enhances programmed cell death-ligand 1 expression in pulmonary adenocarcinoma via hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and STAT3. *Oncoimmunology* 2016; 5(3): e1108514. doi: 10.1080/2162402X.2015.1108514.

Předseda představenstva společnosti Nemocnice České Budějovice, a.s. vyhlašuje výběrové řízení na obsazení pozice

PRIMÁŘE ONKOLOGICKÉHO ODDĚLENÍ S NÁSTUPEM OD 1. 1. 2023



Požadujeme:

VŠ LF, specializovaná způsobilost v oboru klinická onkologie a/nebo radiační onkologie (radioterapie), licence ČLK pro výkon funkce primáře nebo minimálně splnění požadavků pro vydání této licence, organizační, řídicí a komunikační schopnosti, předchozí zkušenosti s řízením většího kolektivu výhodou, občanská a morální bezúhonnost, minimálně 10 let praxe v oboru, z toho minimálně 5 let praxe od získání specializované způsobilosti.

Uchazeči splňující podmínky a stanovené požadavky budou písemně pozváni k výběrovému řízení, jehož **predběžný termín je stanoven na 22. 11. 2022.**

Kompletní informace a požadavky naleznete na www.nemcb.cz/vzdelani-a-kariera/pracovni-prilezitosti/



Písemné přihlášky zasílejte nejpozději do 31. 10. 2022 do 14:00 hod. na:

**Sekretariát vedení společnosti
Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 585/54
370 01 České Budějovice**

obálku označte textem:

„VŘ na prim. ONO“

Zevní akcelerované ozáření lůžka časného karcinomu prsu s využitím stereotaktických technik – metodologie, technické aspekty a předběžné výsledky prospektivní randomizované studie

Adjuvant accelerated partial-breast irradiation of early-stage breast cancer using stereotactic approach – methodology, technical challenges and early results of prospective randomized trial

Burkoň P.¹, Selingerová I.², Slávik M.¹, Holánek M.³, Vrzal M.¹, Kazda T.^{1,2}, Hůlková V.¹, Blažková M.¹, Poláchová K.¹, Šlampa P.¹

¹ Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

² Výzkumné centrum aplikované molekulární onkologie (RECAMO), MOÚ Brno

³ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Adjuvantní radioterapie (RT) pacientek s časným karcinomem prsu má jako lokální léčba za cíl eliminovat potenciální mikroskopické reziduální onemocnění v operačním poli nebo v jeho blízkém sousedství. Na základě publikovaných studií lze vybraným pacientkám doporučit v této indikaci akcelerované ozáření lůžka tumoru (accelerated partial-breast irradiation – APBI). Cílem této monocentrické prospektivní randomizované studie je porovnat cílenou APBI aplikovanou stereotaktickou technikou s nejčastěji používaným akcelerovaným ozářením celého prsu z hlediska proveditelnosti, bezpečnosti, tolerance a kosmetických efektů. **Materiál a metody:** Do studie byly zařazeny pacientky s časným karcinomem prsu po parciální mastektomii splňující tato kritéria: věk > 50 let, non-lobulární typ karcinomu, velikost ≤ 2 cm, negativní okraje ≥ 2 mm, L0, ER pozitivní, BRCA negativní. Zařazené pacientky byly randomizovány do dvou ramen podle režimu RT – zevní APBI (5 × 6 Gy) nebo akcelerované ozáření celého prsu s boostem na oblast lůžka nádoru (15 × 2,67 Gy + 5 × 2 Gy). V této práci předkládáme výsledky po prvních 2 letech náboru (zařazeno 57 z 84 plánovaných pacientek). **Výsledky:** Medián věku pacientek byl 65 let. Karcinom grade 1 byl prokázán u 60 % pacientek, medián velikosti postižení v prsu byl 9 mm a nejčastějším histologickým typem (70 %) byl invazivní karcinom nespecifického typu (NST). Ve všech základních parametrech nebyly mezi skupinami shledány žádné statisticky významné rozdíly. Do APBI skupiny bylo do konce roku 2020 zařazeno celkem 29 pacientek. Jeden měsíc po RT byly zhodnoceny sledované parametry u všech pacientek, ve 3 a 6 měsících po ozáření byly zhodnoceny u 40 (70,2 %) a 33 (58 %) pacientek. Hodnocení toxicity ukázalo statisticky významně méně akutních nežádoucích účinků v APBI skupině ve smyslu kožního erytému, deskvamace, citlivosti kůže, suchosti, otoku, pigmentace, bolesti prsou a únavy. Pozdní toxicita hodnocená za 3 a 6 měsíců po RT byla významně vyšší v kontrolním rameni. Kosmetický efekt (nezávisle hodnocený lékařem, sestrou a pacientem) byl rovněž příznivější pro skupinu s APBI. **Závěr:** Technika APBI využívající principů cíleného stereotaktického ozáření se ukázala být méně toxickou a snadněji proveditelnou možností pro adjuvantní radioterapii pacientek s časným stadiem karcinomu prsu ve srovnání s ozářením celého prsu s následným boostem. V důsledku toho předložená studie zvyšuje úroveň důkazů pro zavedení tohoto přístupu do každodenní klinické praxe u pacientek splňujících indikační kritéria k APBI.

Klíčová slova

karcinom prsu – časná stadia – adjuvantní radioterapie – cílená radioterapie – lůžko nádoru – APBI

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

The authors declare that 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. Petr Burkoň, Ph.D.
Klinika radiační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: burkon@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 25. 2. 2022
Přijato/Accepted: 13. 4. 2022

doi: 10.48095/ccko2022379

Summary

Background: The adjuvant radiotherapy (RT) of the early-stage breast cancer patients as local treatment aims to eliminate potential microscopic residual disease in the surgery bed or satellites in its neighborhood. Based on published studies, accelerated partial breast irradiation (APBI) is recommended for strictly selected patients. The aim of this single-institution prospective randomized study was to compare the targeted APBI delivered by stereotactic approach with the currently more commonly used accelerated whole breast irradiation with the boost to the tumor bed in terms of feasibility, safety, tolerance, and cosmetic effects. **Materials and methods:** Early-stage breast cancer patients after partial mastectomy were screened for eligibility. The inclusion criteria were age > 50 years, non-lobular carcinoma histology, size ≤ 2 cm, negative margins ≥ 2 mm, L0, ER-positive, BRCA negative. Enrolled patients were equally randomized into two arms according to radiotherapeutic regimen – external APBI (5 × 6 Gy) and accelerated whole breast irradiation with the boost (15 × 2,67 Gy + 5 × 2 Gy). These preliminary results of the ongoing study evaluated the first 57 from 84 planned patients. **Results:** The median age was 65 years. The tumors were of grade 1 in 60 % of patients, the median size of 9 mm and 70 % were classified as invasive ductal carcinoma. Statistical significant differences between the groups in baseline characteristics were not observed. A total of 29 patients was enrolled in the APBI group by the end of 2020. All enrolled patients were evaluated one month after RT. A total of 40 (70,2 %) a 33 (58 %) had examinations 3 and 6 months after RT, respectively. Toxicity evaluation showed statistically significantly fewer acute adverse events in the APBI group in terms of skin erythema, desquamation, skin tenderness, dryness, edema, pigmentation, breast pain and fatigue. Late toxicity evaluated in 3 and 6 months after RT was significantly higher in the control group. The cosmetic effect (independently evaluated by a physician, nurse and patient) was more favorable to the APBI group. **Conclusion:** The technique using the principles of targeted radiotherapy turned out to be a less toxic and easier feasible approach for adjuvant radiation of early-stage breast cancer patients. Consequently, the presented study increases the level of evidence for RT-indicated patients to the establishment of external APBI into daily clinical practice.

Key words

breast cancer – early stages – adjuvant radiotherapy – stereotactic body radiotherapy – surgical bed – APBI

Úvod

Jedním z nejvýznamnějších úspěchů preventivních onkologických programů v celosvětovém měřítku je významný nárůst incidence raného stadia karcinomu prsu na úkor lokálně pokročilého nebo diseminovaného onemocnění, čehož bylo dosaženo zejména díky zavedení screeningové mamografie. Vezmeme-li v úvahu i zvyšující se výskyt nádorových onemocnění obecně, zejména ve vyspělých zemích, dochází neustále ke zvyšování poptávky po léčbě těchto pacientek a tím vyšším nárokům na zdravotnický systém, onkologická centra a oddělení radiační onkologie.

Současným standardem léčby většiny pacientek s časným karcinomem je prs zachovávající výkon (breast conserving therapy – BCT) sestávající z parciální mastektomie a následného ozáření celého prsu (whole breast irradiation – WBI). Některé pacientky však z důvodu nutnosti absolvovat dlouhotrvající pooperační ozáření preferují provedení totální mastektomie bez nutnosti následné adjuvantní radioterapie, která standardně sestává z ozáření celého prsu v 3–5 týdnech s možností dalšího doplnění dávky do nádorového lůžka během následujících 1–2 týdnů (boost). Celkově tedy pacientky podstoupí 4–7 týdnů každodenního ozařování. Na základě výsledků

randomizovaných studií je u pacientek s velmi příznivými charakteristikami tumoru možné ozářit pouze chirurgické lůžko s lemem, přičemž lokální kontrola (local control – LC) a celkové přežití (overall survival – OS) zůstanou na stejné úrovni jako při využití WBI [1–7]. Na základě těchto výsledků odborné společnosti American and European Society of Radiation Oncology (ASTRO) a European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) doporučují pacientkám s časným karcinomem prsu částečné ozáření (partial breast irradiation – PBI) namísto WBI [8–10]. Jednou z hlavních výhod PBI je zkrácení léčby na několik dní s využitím akcelerovaného režimu (accelerated partial breast irradiation – APBI). V dnešní době se optimalizace techniky APBI stává jednou z priorit současné radiační onkologie.

Pro PBI existuje několik technických možností – intersticiální nebo intrakavitární brachyterapie, intraoperační ozáření nebo zevní radioterapie. Brachyterapie je invazivní metodou a jako takovou ji pacientky často neakceptují [11]. Klinické studie prokázaly proveditelnost zevní APBI jak v adjuvantní indikaci po parciální mastektomii (30 Gy v pěti frakcích do lůžka nádoru), tak i v neoadjuvantní před plánovanou operací [12–15]. Klasická 3D konformní ra-

dioterapie (3D-CRT) však byla ve studiích spojena s vyšším rizikem kožních reakcí a horšími kosmetickými výsledky. Tento fakt byl dán zejména nutností zvětšit bezpečnostní lem ke kompenzaci nepřesností při ozáření včetně pohybů prsu při dýchání [16–18]. Řešením je využití všech dostupných technických novinek běžně používaných při cílené stereotaktické radioterapii také v této indikaci – obrazem řízená radioterapie cílená na klipy v lůžku tumoru využívající CT přístroje na platformě lineárního urychlovače (image guided radiotherapy – IGRT), zastavení pohybů prsu při dýchání a ozáření v hlubokém nádechu (deep inspiration breath hold – DIBH), rychlá a přesná aplikace dávky při tzv. ozáření kyvem (volumetric modulated arc therapy – VMAT), využití svazku bez homogenizačního filtru o vysokém dávkovém příkonu (flattening filter free – FFF) či korekci polohy pacientky na ozařovacím stole se 6 stupni volnosti [19–24].

Cílem této prospektivní randomizované monocentrické studie bylo prokázat non-inferioritu APBI (celkem 5 frakcí) aplikované pomocí techniky cílené radioterapie u pacientek s časným stadiem karcinomu prsu oproti častěji používanému režimu akcelerovaného ozáření celého prsu s boostem (celkem

Tab. 1. Kritéria pro zařazení do výzkumného projektu.

Vstupní kritéria	Vylučující kritéria
stav po parciální mastektomii (prs zachovávající přístup)	předchozí operace hrudníku nebo prsu (vč. rekonstrukce prsu), absence chirurgických klipů v lůžku nádoru
v případě invazivního karcinomu buď disekce axily s min. 6 negativními lymfatickými uzlinami, nebo negativní biopsie sentinelové uzliny; u pacientek s duktálním karcinomem nízkého/středního stupně <i>in situ</i> se axilární staging nevyžaduje	pacientky s multicentrickým karcinomem nebo s jinými klinicky nebo radiograficky podezřelými oblastmi v ipsilaterálním prsu, pokud biopsie nepotvrdí, že jsou histologicky negativní
non-lobulární karcinom o velikosti ≤ 2 cm (T1) s negativními okraji ≥ 2 mm, bez LVSI, ER pozitivní, HER2 negativní	jakékoli systémové onemocnění (systémové onemocnění pojiva) nebo nestabilní zdravotní stav, který by mohl představovat další riziko pro provádění radioterapie, včetně klaustrofobie nebo neklidu
při screeningu zjištěný DCIS do velikosti $\leq 2,5$ cm, nízkého či středního gradu, s negativními okraji ≥ 3 mm	pacientky se známými mutacemi <i>BRCA 1</i> nebo <i>BRCA 2</i> , známé mutace v jiných genech s vysokou penetrací
adjuvantní endokrinní systémová terapie je možná, zatímco chemoterapie nikoli	pacientky po neoadjuvantní systémové léčbě
pacientky ve věku ≥ 50 let	předchozí ipsilaterální radioterapie prsu či hrudníku
dobrá celková stav (Karnofsky index > 70)	jakékoliv další faktory, které by mohly narušovat dodržování požadavků studie
	těhotenství nebo laktace
	neschopnost nebo neochota podepsat písemný informovaný souhlas

ER – estrogenový receptor, DCIS – duktální karcinom *in situ*, HER2 – receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2/neu), LVSI – lymfovaskulární invaze

20 frakcí [25]. Hlavním cílem bylo zhodnotit proveditelnost, bezpečnost, toleranci a kosmetické účinky APBI v pěti frakcích a zvýšit tak úroveň důkazů pro zavedení této metody u indikovaných pacientek do každodenní klinické praxe. V této práci uvádíme předběžné výsledky, metodologii a technické souvislosti. Studie byla schválena Etickou komisí Masarykova onkologického ústavu (schválení č. 2017/1889/MOU). Všechny pacientky podepsaly informovaný souhlas.

Materiál a metody

Pacientky

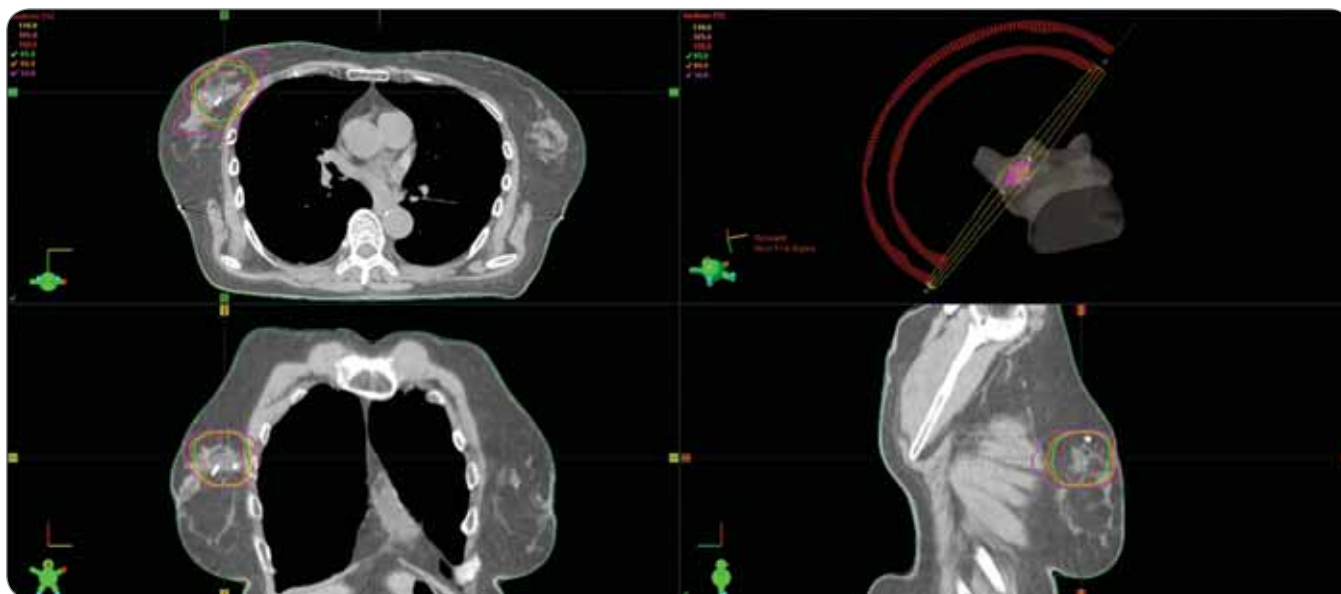
Účast v této klinické studii byla nabídnuta všem pacientkám s časným stadiem karcinomu prsu, které byly indikovány k provedení adjuvantní radioterapie na Klinice radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu (MOU) a splňovaly vstupní kritéria studie, která jsou podrobně shrnuta v tab. 1. Po podpisu informovaného souhlasu s účastí v klinické studii byly zařa-

zené pacientky randomizovány do dvou ramen podle režimu radioterapie (RT) – ozáření lůžka tumoru stereotaktickým přístupem (APBI, 5×6 Gy, každý pracovní den) nebo klasické akcelerované ozáření celého prsu s boostem do lůžka tumoru (WBI, $15 \times 2,67$ Gy + 5×2 Gy, každý pracovní den). Jako optimální stratifikační faktory byly vybrány: 1) velikost operačního lůžka měřená nejdelší vzdáleností chirurgických klipů umístěných pro potřebu zacílení radioterapie (dichotomické dělení s cut off hodnotou ≥ 3 cm) a 2) dichotomické rozdělení na fototyp světlý (fototyp I – nápadně světlá pleť, rezavé vlasy, hodně pih, modré oči + fototyp II – světlá pleť i vlasy, jemné pihy, modré, zelené nebo šedé oči) a fototyp tmavý (fototyp III – světle hnědá pleť, vlasy tmavě blond nebo hnědé, hnědé oči + fototyp VI – tmavá pleť, velmi tmavé vlasy i oči). Jak velikost lůžka tumoru, tak fototyp mohou ovlivnit primární cíle studie, tj. vyhodnocení toxicity a kosmetických efektů léčby.

Plánování a aplikace radioterapie

Bezpečná aplikace vysokých dávek záření byla zajištěna přesnou a reprodukovatelnou imobilizací pacientek, plánováním léčby na bázi čtyřdimenzionální výpočetní tomografie (4D-CT) s využitím techniky DIBH, navigací na titanové klipy v chirurgickém lůžku během každé frakce pomocí výpočetní tomografie s konickým svazkem (cone beam computed tomography – CBCT) integrované do lineárního urychlovače a fyzikálních metod zajištění kvality léčby [26–31].

CT skeny o tloušťce 2 mm vč. dechové křivky byly z CT přístroje odeslány do plánovacího systému (Eclipse™) k přípravě ozařovacího plánu. Při ozáření celého prsu byl klinický cílový objem (clinical target volume – CTV) definován reziduálním parenchymem žlázy. Plánovací cílový objem (planning target volume – PTV) byl vytvořen automatickou expanzí CTV o 10 mm všemi směry. V případě ozáření lůžka tumoru zahrnoval CTV vlastní dutinu excize s okrajem 10 mm. K přesné definici operační dutiny



Obr. 1. Ilustrativní příklad dávkové distribuce v případě akcelerovaného ozáření lůžka tumoru.

byly použity titanové klipy umístěné do jejich okrajů, popř. byla poloha klipů korelována s předoperační obrazovou dokumentací. Při konturaci byl objem CTV redukován od povrchu kůže o 5 mm, hrudní stěna i prsní svaly do tohoto objemu zahrnuty nebyly. PTV byl při APBI vytvořen automatickou expanzí CTV o 3 mm ve všech směrech. PTV byl od povrchu těla rovněž redukován o 5 mm. Do tohoto finálního PTV byla naplánována předepsaná dávka záření.

Kontrolní skupina pacientek (rameno WBI) byla ozařována standardním akcelerovaným režimem trvajícím 20 pracovních dní. Celý prs byl ozářen dávkou 40,05 Gy v 15 frakcích, následovalo doplnění dávky do lůžka tumoru (boost) dávkou 10 Gy v 5 frakcích. Studijní skupina (rameno APBI) byla ozářena dávkou 30 Gy v 5 frakcích během 5 pracovních dní (obr. 1) [32]. Plány léčby byly vytvořeny pomocí plánovacího systému Eclipse v15.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto CA). Dávková distribuce byla vypočtena algoritmem AAA v15.6 s výpočetní mřížkou 2,5 mm. Ozařovací plány byly dodány prostřednictvím lineárního urychlovače Varian TrueBeam STX v2.5 (Varian Medical Systems, Palo Alto CA). Byla použita technika VMAT (2–3 částečné kyvy) a svazek 6 MV bez homogenizačního filtru s vysokým dávkovým příkonem (FFF) [33–35]. Denní korekce polohy pacienta přímo na ozařo-

vacím stole pomocí CBCT zajistila přesné zacílení svazků do cílového objemu [36]. Adekvátního pokrytí předepsanou dávkou bylo dosaženo v případě, kdy 95 % objemu PTV bylo pokryto předepsanou dávkou. Dávka v okolních rizikových tkáních byla vyhodnocena pomocí dávkové objemových histogramů [37]. Dávkové limity jednotlivých rizikových orgánů jsou uvedeny v tab. 2.

Sledování pacientek

Kontrolní návštěvy v prvním roce sledování byly předepsány po 3 měsících, v dalším roce po 4 a dále po 6 měsících. Po 5 letech pak byly prováděny 1× ročně. Po podepsání informovaného souhlasu byly provedeny základní laboratorní krevní testy (krevní obraz a základní biochemie). K hodnocení vedlejších účinků byla použita kritéria CTCAE v. 5.0 (Common Toxicity Criteria for Adverse Events National Cancer Institute). Akutní toxicita byla definována jako vedlejší účinky, ke kterým dochází do 90 dnů po ukončení ozařování. Vedlejší účinky zaznamenány po uplynutí 90 dní od ukončení radioterapie byly charakterizovány jako chronická toxicita. Kvalita života byla hodnocena oficiálním českým překladem EORTC QoL dotazníků (EORTC QLQ-C30) vč. speciálního modulu pro pacientky s karcinomem prsu (Breast QLQ-BR23) [38,39].

Kromě standardního klinického vyšetření a vyhodnocení akutních a pozdních nežádoucích účinků vyplňovali samostatně při každé návštěvě pacientka, lékař i sestra dotazník zaměřený na hodnocení vlivu ozáření na kosmetický efekt. Stupeň 1, kdy je kosmetický efekt léčby vynikající (léčený prs je po léčbě téměř stejný jako neléčený); stupeň 2, kdy je efekt velmi dobrý (změny na prsu jsou sice minimální, ale zjevitelné); stupeň 3, kdy je efekt uspokojivý (změny jsou snadno pozorovatelné) a stupeň 4, kdy je kosmetický efekt po léčbě špatný (účinkem léčby došlo k těžkým změnám) [40]. Před zařazením každé pacientky byla provedena fotografie hrudníku. Stejný snímek byl pořízen při každé follow-up kontrole k vyhodnocení vlivu záření na prsní tkáň, kůži a podkoží. Data hodnocení fotografií, ekonomické zátěže a kvality života nejsou zahrnuta v této publikaci a budou publikována po zařazení všech pacientek a po delším sledování.

Statistické metody

Studie byla designovaná jako randomizovaná monocentrická studie s paralelním uspořádáním. Primárním cílem bylo srovnání toxicity mezi oběma rameny. Při hladině významnosti 5 %, síle testu 90 %, hranici noninferiority 10 % a očekávanému rozdílu mezi pacienty po WBI a APBI 10 % bylo naplánováno zařazení

Tab. 2. Dávkové limity pro pacientky ve skupinách APBI a WBI.

APBI			WBI		
Orgán	Parametr	Limit	Orgán	Parametr	Limit
stejnostranný prs	$V_{1,5 \text{ Gy}}$ $V_{30 \text{ Gy}}$	50 % 30 %	stejnostranný prs	NA	NA
kontralaterální prs	D_{max}	1 Gy	kontralaterální prs	$V_{5 \text{ Gy}}$	10 %
stejnostranná plíce	$V_{10 \text{ Gy}}$	15 %	stejnostranná plíce	$V_{20 \text{ Gy}}$ $V_{30 \text{ Gy}}$	25 % 10 %
kontralaterální plíce	$V_{1,5 \text{ Gy}}$	15 %	srdce	D_{mean}	2,5 Gy
srdce (pravá strana)	$V_{1,5 \text{ Gy}}$ D_{mean}	5 % 3 Gy	levá komora	D_{mean} $V_{5 \text{ Gy}}$ $V_{23 \text{ Gy}}$	3 Gy 17 % 5 %
srdce (levá strana)	$V_{1,5 \text{ Gy}}$ D_{mean}	40 % 3 Gy	ramus interventricularis anterior	D_{mean} $V_{30 \text{ Gy}}$ $V_{40 \text{ Gy}}$	10 Gy 2 % 1 %
hrudní stěna kůže	D_{max} D_{max}	36 Gy 36 Gy			

Optimalizace ozařovacího plánu100 % předepsané dávky pokrývá 95 % PTV ($V_{28,5 \text{ Gy}} = 100 \%$)maximální dávka v PTV < 107 % ($D_{\text{max}} < 32,1 \text{ Gy}$)minimální dávka v PTV 28 Gy ($D_{\text{min}} > 28 \text{ Gy}$)

APBI – akcelerované ozáření lůžka tumoru, D_{mean} – medián dávky, D_{max} – maximální dávka, D_{min} – minimální dávka; Gy – Gray; NA – nestanoveny, PTV – plánovací cílový objem, $V_x < y \%$ – objem daného orgánu ozářený dávkou X Gy je menší než y %, WBI – ozáření celého prsu

84 pacientek (42 v každém rameni). Pacientky byly randomizovány v poměru 1 : 1 za použití blokové randomizace (velikost bloku 4) a dvou stratifikačních faktorů.

Pro popis základních charakteristik pacientek byly použity běžné parametry popisné statistiky, tj. medián a rozpětí pro spojité proměnné a počty a procenta pro kategoriální proměnné. Rozdíly mezi rameny byly testovány pomocí Mannova-Whitneyho testu, Fisherova exaktního testu či chí-kvadrát testu dle charakteru dat. Pro všechny statistické testy byla uvažována hladina významnosti 5 % a použit statistický software R, verze 4.1.2.

Výsledky**Soubor pacientek**

Do projektu bylo od září 2019 do prosince 2020 zařazeno 57 z 84 celkově plá-

novaných pacientek. Medián věku byl 65 let (rozmezí 51–78 let). Světlý typ kůže (fototyp I+II) mělo 27 (47 %) a tmavý (fototyp III+IV) 30 pacientek (53 %). Levostranný karcinom byl diagnostikován u 26 (46 %) pacientek. Podle TNM klasifikace bylo 7 % karcinomů velikosti pT1a, 53 % pT1b, 35 % pT1c a ve třech případech (3,5 %) se jednalo o drobný karcinom *in situ*. Medián velikosti ložisek byl 9 mm, medián velikosti negativního okraje byl 5 mm. 70 % invazivních karcinomů bylo histologicky klasifikováno jako invazivní karcinom nespecifického typu (NST), dříve označovaný jako dukální, k méně častějším typům patřily mucinózní, tubulární a solidně trabekulární karcinomy. U 60 % nádorů se jednalo o dobře diferencované nádory (grade 1), ostatní byly gradu 2. U všech pacientek byla provedena v rámci operačního výkonu biopsie sentinelové lym-

fatické uzliny. Nejčastěji byla vyšetřena jedna sentinelová uzlina (32 pacientek, 56 %), v dalších případech byly vyšetřeny dvě (13 pacientek, 23 %), tři (7 pacientek, 12 %) a čtyři uzliny (4 pacientky, 7 %). Ve většině případů se jednalo o lymfatické karcinomy s vysokou expresí steroidních receptorů a nízkou proliferací (medián množství estrogenních receptorů 100 %, progesteronových receptorů 72 %, medián hodnoty proliferační aktivity 14 %). Charakteristiky pacientek se mezi oběma sledovanými rameny statisticky významně nelišily (tab. 3).

Charakteristiky radioterapie

Předepsané dávky i doba aplikace radioterapie byly dodrženy jak pro pacientky ozařované pomocí WBI, tak pomocí APBI. Medián velikosti CTV pro APBI byl 57,8 cm³ (rozmezí 25,7–101 cm³). Tomu odpovídala velikost PTV, jejíž medián byl

Tab. 3. Základní charakteristiky souboru pacientek.

		n = 57	APBI n = 29	WBI n = 28	p
Věk (roky)	medián (rozmezí)	65 (51–78)	66 (52–77)	64 (51–78)	0,159
Fototyp	I/II	27 (47 %)	13 (45 %)	14 (50 %)	0,696
	III/IV	30 (53 %)	16 (55 %)	14 (50 %)	
Strana	Sin	26 (46 %)	11 (38 %)	15 (54 %)	0,236
	Dx	31 (54 %)	18 (62 %)	13 (46 %)	
Grade	G1	34 (60 %)	17 (59 %)	17 (61 %)	0,872
	G2	23 (40 %)	12 (41 %)	11 (39 %)	
Histologie	NST	41 (72 %)	22 (76 %)	19 (68 %)	
	DCIS	1 (1,8 %)	0 (0 %)	1 (3,6 %)	
	jiné	15 (26 %)	7 (24 %)	8 (29 %)	
Velikost tumoru (mm)	medián (rozmezí)	9 (2,5–18,0)	9,5 (5,0–18,0)	8 (2,5–17,0)	0,313
	neznámo	2	1	1	
pT	pTis	3 (5,3 %)	2 (6,9 %)	1 (3,6 %)	
	pT1a	4 (7,0 %)	1 (3,4 %)	3 (11 %)	
	pT1b	30 (53 %)	16 (55 %)	14 (50 %)	
	pT1c	20 (35 %)	10 (34 %)	10 (36 %)	
Okraje (mm)	medián (rozmezí)	5 (2–12)	5 (2–10)	5 (2–12)	0,547
	neznámo	5	1	4	
Počet vyšetřených sentinelových uzlin	0	1 (1,8 %)	0 (0 %)	1 (3,6 %)	
	1	32 (56 %)	17 (59 %)	15 (54 %)	
	2	13 (23 %)	5 (17 %)	8 (29 %)	
	3	7 (12 %)	4 (14 %)	3 (11 %)	
	4	4 (7,0 %)	3 (10 %)	1 (3,6 %)	
ER (%)	medián (rozmezí)	100	100	100	
		(90–100)	(95–100)	(90–100)	
PR (%)	medián (rozmezí)	72 (0–100)	80 (0–100)	60 (0–100)	0,395
	neznámo	1	0	1	
Ki67 (%)	medián (rozmezí)	14 (1–31)	15 (1–31)	12 (1–28)	0,254
	neznámo	2	0	2	

APBI – akcelerované ozáření lůžka tumoru, ER – estrogenový receptor, PR – progesteronový receptor, WBI – ozáření celého prsu

83,4 cm³ (rozmezí 41,3–139,8 cm³). Do tohoto objemu byla předepsána dávka záření.

Toxicita

Všechny zařazené pacientky absolvovaly kontrolu a měly vyhodnocenou toxicitu léčby 1 měsíc po ukončení ozáření. Jednotlivé sledované parametry byly hodnoceny ošetřujícím lékařem. Kontrolu

po 3 měsících mělo prozatím 40 pacientek (70 %), po 6 měsících 33 pacientek (58 %).

Časový průběh různých vedlejších účinků ozáření a jejich stupně podle typu radioterapie je zobrazen na obr. 2. Akutní vedlejší účinky se vyskytly statisticky významně častěji ve skupině WBI než ve skupině APBI. Při ukončení léčby byl v APBI skupině méně

často oproti WBI skupině zaznamenán erytém 45 vs. 100 % ($p < 0,001$), deskvamace 0 vs. 36 % ($p < 0,001$), citlivost kůže 0 vs. 68 % ($p < 0,001$), edém kůže 10 vs. 43 % ($p = 0,005$), únava 10 vs. 54 % ($p < 0,001$), suchost kůže 0 vs. 43 % ($p < 0,001$), pigmentace 3,4 vs. 43 % ($p < 0,001$) a bolest prsu 0 vs. 39 % ($p < 0,001$). Po prvním měsíci sledování byla situace obdobná: erytém 8 vs. 62 % ($p < 0,001$), deskvamace 0 vs. 33 % ($p = 0,002$), citlivost kůže 4 vs. 46 % ($p < 0,001$), edém kůže 0 vs. 25 % ($p = 0,010$), suchost kůže 0 vs. 54 % ($p < 0,001$), pigmentace 8 vs. 79 % ($p < 0,001$) a bolest prsu 8 vs. 46 % ($p < 0,001$).

Ve 3 měsících po léčbě byla pozdní toxicita v kontrolní skupině opět signifikantně horší: erytém 0 vs. 25 % ($p = 0,047$), citlivost kůže 5 vs. 40 % ($p = 0,020$), suchost kůže 5 vs. 40 % ($p = 0,020$), únava 0 vs. 30 % ($p = 0,020$), pigmentace 5 vs. 60 % ($p < 0,001$) a bolest prsu 5 vs. 50 % ($p < 0,001$). Situace v jednotlivých parametrech byla půl roku po ozáření následující: citlivost kůže 0 vs. 50 % ($p < 0,001$), edém kůže 0 vs. 44 % ($p = 0,003$), suchost kůže 0 vs. 25 % ($p = 0,044$), pigmentace 0 vs. 62 % ($p < 0,001$), bolest prsu 0 vs. 38 % ($p = 0,007$).

Vyhodnocení kosmetického efektu

Kosmetický efekt (nezávisle hodnocený lékařem, sestrou a pacientem) byl rovněž příznivější ve skupině zevního APBI. Hodnocení probíhalo vyplněním dotazníku při každé kontrole pacientky. Časový průběh hodnocení je znázorněn na obr. 3. Zejména při ukončení radioterapie bylo hodnocení kosmetického efektu závažnější ve skupině WBI (pacientka $p = 0,066$, sestra $p = 0,048$, lékař $p = 0,019$). Při dalších kontrolách už rozdíl mezi skupinami nedosahoval statistické významnosti.

Diskuze

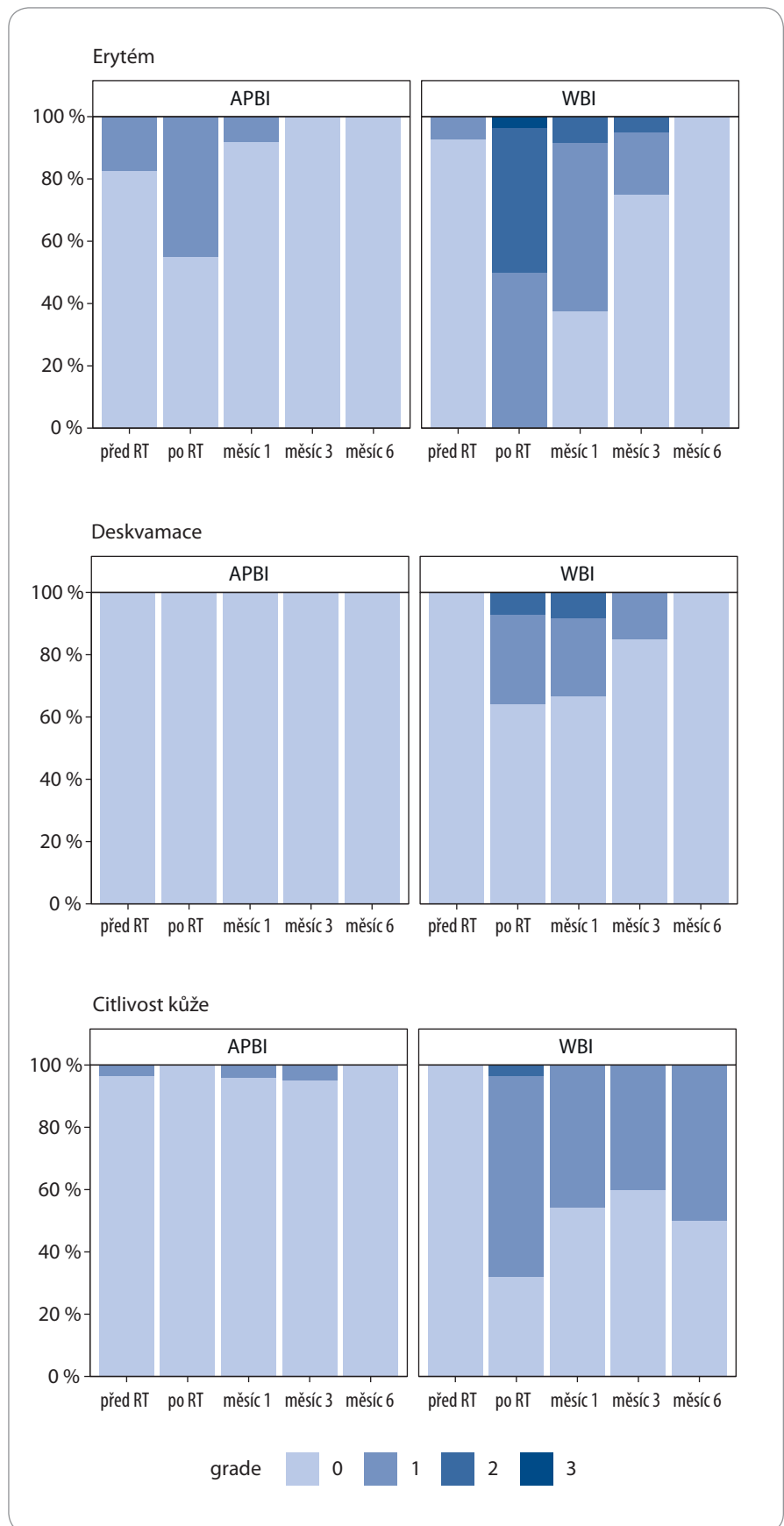
Cílem předložené práce bylo zhodnocení proveditelnosti, bezpečnosti, tolerance a porovnání kosmetických účinků APBI oproti standardnímu režimu adjuvantní radioterapie s ozářením celého prsu. Režim APBI zavedený v naší studii byl velmi dobře tolerovaný, snadno

proveditelný a bezpečný. Hodnocení toxicity lékařem ukázalo statisticky významně méně akutních nežádoucích účinků v APBI skupině ve smyslu kožního erytému, deskvamace, citlivosti kůže, suchosti, otoku, pigmentace, bolesti prsů a únavy (na konci RT a 1 měsíc po RT). Pozdní toxicita hodnocená za 3 a 6 měsíců po RT byla oproti kontrolnímu rameni rovněž významně nižší při využití APBI.

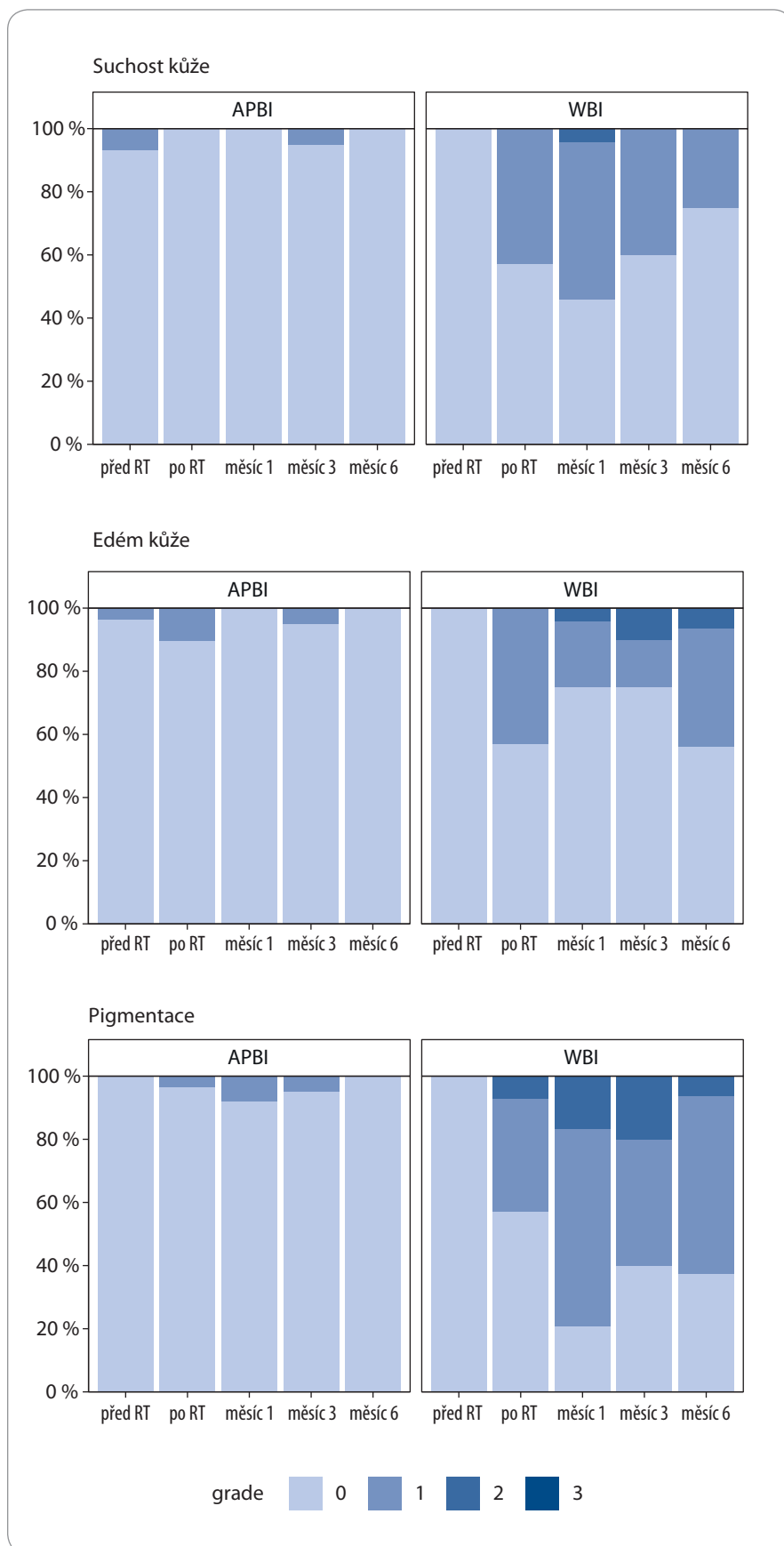
Adjuvantní radioterapie jako lokální léčba po provedení primárního operačního výkonu má za cíl eliminaci potenciální mikroskopické reziduální choroby v operačním lůžku a/nebo satelitech v okolí [41,42]. Recidivy karcinomů se nejčastěji vyskytují právě v místě původního postižení [43,44]. Níže diskutované randomizované studie prokázaly, že u pacientek s velmi příznivými charakteristikami tumoru lze ozářit pouze chirurgické lůžko s lemem (PBI), přičemž lokální kontrola onemocnění a celkové přežití pacientek jsou stejné jako v případě ozáření celého prsu (WBI). Na základě výsledků těchto studií odborné společnosti ASTRO a ESTRO doporučují pacientkám s časným karcinomem prsu částečné ozáření (PBI) namísto WBI [45–47].

Existuje řada technických možností, jak PBI (APBI) provést – intersticiální brachyterapie (BRT), zevní radioterapie (zevní APBI), intraoperační radioterapie (intraoperative radiotherapy – IORT) či nové přístupy využívající magnetickou rezonanci řízenou radioterapii (MR-guided radiotherapy – MRgRT) [48–50]. Volba techniky často závisí na tom, jakou z nich má dané pracoviště k dispozici (jde nejen o přístrojové vybavení, ale také o erudici personálu). Nejvíce literárních dat s dlouhodobým sledováním pacientek lze v literatuře najít pro brachyterapii [51–59]. Invazivita a nutnost celkové anestezie může být pro některé pacientky v indikaci této metody omezující. V posledních letech se tedy objevuje stále více prací využívajících k APBI zevního ozáření. Kosmetický efekt v naší prezentované studii byl podobný výsledkům těchto publikací.

V prospektivní studii Rodríguez et al randomizovali 102 pacientek do skupiny WBI (48 Gy / 24 frakcí ± 10 Gy



Obr. 2. Časový průběh toxicity radioterapie.



Obr. 2 – pokračování. Časový průběh toxicity radioterapie.

boost) nebo APBI (37,5 Gy / 10 frakcí, 2x denně) [60]. Po 5 letech sledování nedošlo k žádné recidivě ani žádným rozdílům v OS. Ve skupině APBI bylo signifikantně méně akutních nežádoucích účinků léčby, pozdní toxicita byla v obou skupinách stejná. U většiny pacientek v obou skupinách bylo dosaženo výborného kosmetického efektu.

Významná multicentrická studie fáze III IMPORT LOW randomizovala 2 016 pacientek do ramene WBI (n = 674, 40 Gy / 15 frakcí), WBI se sníženou dávkou (n = 673, 36 Gy / 15 frakcí na celý prs a 40 Gy kolem lůžka nádoru) a PBI (n = 669, 40 Gy / 15 frakcí) [61]. Po střední době sledování 72 měsíců nebyl mezi skupinami v LC a OS žádný rozdíl. Z kosmetického hlediska (sledován vzhled a pevnost prsou) dosáhla skupina PBI výrazně nižší míry nežádoucích účinků.

Livi et al ve své práci neprokázali žádný signifikantní rozdíl v LC ani OS mezi zevní APBI (30 Gy / 5 frakcí) oproti WBI (50 Gy / 25 frakcí + 10 Gy / 5 frakcí boost) [62,63]. APBI vykazovala výrazně lepší profil toxicity. Autoři rovněž porovnali funkční stav a kvalitu života pacientek pomocí dotazníků QLQ-C30 a BR-23 [64]. Porovnání po ukončení léčby a po 2 letech vyšlo lépe pro pacientky ve skupině APBI. Po 10 letech sledování nebyl mezi oběma skupinami v počtu ipsilaterálních recidiv, regionální kontrole spádových uzlin ani OS žádný významný rozdíl [65].

V kanadské studii RAPID fáze III bylo na 2 135 pacientkách porovnáno WBI (n = 1 065, 50 Gy / 25 frakcí nebo 42,5 Gy / 16 frakcí) oproti APBI (n = 1 070, 38,5 Gy / 10 frakcí, 2x denně) [66,67]. Studie prokázala non-inferioritu APBI v počtu ipsilaterálních recidiv a akutní toxicitě, nicméně pozdní toxicita vyšla v neprospěch APBI. V této skupině byl rovněž prokázán horší kosmetický efekt po 3, 5 a 7 letech sledování. Autoři došli k závěru, že šestihodinový interval mezi frakcemi je pro reparaci příliš krátký.

Podobná italská prospektivní studie IRMA randomizovala 983 pacientek do ramene WBI (50 Gy / 25 frakcí ± 10 Gy boost) a do ramene APBI (38,5 Gy / 10 frakcí, 2x denně) [68]. I když byla použita podobná frakcionace jako ve studii RAPID, nebyl v kosmetickém efektu po 5leté době sledování mezi

skupinami žádný významný rozdíl. Ani akutní ani pozdní toxicita nebyla mezi těmito skupinami rozdílná.

Studie NSABP B-39/ROG 0413 rozdělila 4 216 pacientek na WBI (n = 2 109, 50 Gy / 25 frakcí + 10 Gy boost) a APBI (n = 2 107, 34–38,5 Gy / 10 frakcí, 2× denně buď BRT nebo zevní RT) [69–71]. Mezi skupinami nebyly zjištěny žádné rozdíly v OS, přežití bez příznaků nemoci (disease free survival – DFS), akutní ani pozdní toxicitě. Po 10 letech sledování nebylo v počtu ipsilaterálních recidiv dosaženo kritérií pro non-inferioritu APBI režimu, i když absolutní rozdíl mezi oběma skupinami byl < 1 % (4,8 % pro APBI vs. 4,1 % pro WBI).

Na základě výše uvedených studií lze předpokládat, že onkologové specializující se na nádory prsu přijmou APBI jako rozumnou alternativu k WBI u vhodně vybraných pacientek. V dlouhodobém horizontu se rovněž jeví pravděpodobné, že tyto pacientky budou preferovat krátkodobý, neinvazivní a minimálně toxický režim aplikovaný zevní radioterapií. Naše práce má potenciál pomoci zavést takovou metodu do klinické praxe.

Všechny základní APBI studie zahrnovaly pacientky s velmi nízkým rizikem (> 40–50 let; invazivní karcinomy ≤ 2,5–3 cm s volnými okraji; hormonálně dependentní karcinomy bez postižení spádových lymfatických uzlin). Ačkoli bylo v některých studiích možné zařazovat také pacientky s uzlinovým postižením (pN1mic nebo pN1), bylo takových pacientek právě s výjimkou studie NSABP B-39 celkově zastoupeno velmi málo. I to mohlo výsledky této práce ovlivnit.

Běžně přijímaná frakcionační schémata zahrnují 34 Gy v 10 frakcích pro BRT, 38 Gy v 10 frakcích pro zevní APBI, popř. 20–21 Gy v jedné frakci pro IORT [72,73]. Většina studií aplikovala 10 frakcí v 5 dnech, tj. 2× denně. Údaje týkající se preferencí pacientek jsou omezené, nicméně pacientky i lékaři považují ozařování 2× denně za značně těžkopádné a ne zcela optimální [74,75]. Dávkové schéma použité v naší studii (30 Gy v 5 frakcích) je pro adjuvantní ozáření vyhovující. Qi et al popsali poměr α/β (základní radiobiologický parametr) nádorů prsu jako rela-



Obr. 2 – pokračování. Časový průběh toxicity radioterapie.



Obr. 3. Vyhodnocení kosmetického vlivu radioterapie hodnoceného pacientem, sestrou a lékařem.

tivně nízký ($\alpha/\beta = 2,88$), a proto může být právě vysokodávkovaná radioterapie velmi přínosná stejně jako např. u karcinomu prostaty [76]. Při použití lineárního kvadratického modelu (LQ model) a za předpokladu poměru α/β tři je předepsané dávkování použité v naší APBI studii ekvivalentní 54 Gy podaným standardní frakcionací po 2 Gy denně. Pokud by byl poměr α/β roven 2,5, ekvivalentní dávka při standardní frakcionaci by pak byla 56,7 Gy.

V současné době je tedy tento projekt první, který srovnává proveditelnost a vedlejší účinky běžně používaného WBI aplikovaného akcelerovanými frakcionačními režimy oproti technice cíleného ozáření lůžka tumoru využívajícího všech moderních technologií cílené stereotaktické radioterapie. Onkologickou bezpečnost tohoto postupu již prokázaly výše uvedené studie, náš projekt chce poukázat na hlavní výhody této techniky ve smyslu toxicity a kvality života. V první řadě lze díky přesnějšímu ozáření zmenšit plánovací cílový objem a tím snížit toxicitu a vylepšit kosmetický efekt léčby. Podstatné zkrácení celkové doby léčby při APBI vede také ke zlepšení kvality života pacientek, umožňuje zvýšení průchodnosti zařízení poskytovatele onkologické péče a ve finále je spojeno i s finanční úsporou pro plátce. Režim ozáření jedenkrát denně se zdá být optimální.

Je nutné zmínit i limity této studie. Prvním je relativně malý počet pacientek, i když k základní statistické analýze dostatečný. Delší doba sledování bude nutná pro analýzu dalších sledovaných parametrů. Ve statistické analýze nebyl v LC, DFS či OS žádný rozdíl. Za dobu sledování pacientek nedošlo k žádné recidivě, regionální či vzdálené diseminaci popř. smrti některé z pacientek.

Na základě současných doporučení se zdá, že námi aplikovaný boost (doplňkové ozáření lůžka tumoru po ozáření celého prsu) není ve světle současných poznatků nutný a znamená jisté nadléčení [77]. V době zahájení studie byl takový postup součástí léčebných protokolů na našem pracovišti. Rovněž všechny studie popsané výše toto doplňkové ozáření v kontrolních ramenech používaly. Dnes bychom u starších pa-

cientek s dostatečnými resekcími okraji tento postup indikovat nemuseli. Boost ozáření mohlo u některých pacientek zhoršit sledované parametry toxicity a zvýraznit tak rozdíly mezi oběma skupinami. Jelikož ale měla naše studie za cíl potvrdit non-inferioritu APBI oproti WBI, nejsou signifikantní rozdíly ve prospěch APBI ramene k jejímu vyhodnocení nutné.

Faktem také je, že řada pacientek s nízkým rizikem relapsu onemocnění, které byly léčeny ve studiích s APBI, mohla být vhodnými kandidátkami pro úplné vynechání adjuvantní radioterapie. Prozatím je však tento postup volen hlavně u pacientek v horším klinickém stavu či s komorbiditami, kdy není výrazný benefit z redukce rizika ipsilaterální recidivy onemocnění pomocí radioterapie předpokládán.

Závěr

Technika zevního APBI využívající principů cílené radioterapie se ukázala být méně toxickou a snadněji proveditelnou možností adjuvantního ozáření nízkorizikových karcinomů prsu po parciálním chirurgickém výkonu než dosud běžně používané akcelerované režimy ozáření celého prsu. Stejná technologie je používána při stereotaktickém ozařování, které aplikuje vysoké dávky ionizujícího záření do cílového objemu s vysokou přesností s maximálním šetřením okolních tkání a orgánů [78–80].

Využití techniky zevního APBI v adjuvantní léčbě po provedení prs zachovné operace je v podmínkách zdravotnického systému ČR i přes dostupné důkazy potvrzující účinnost a proveditelnost této metody alespoň s využitím invazivní brachyterapie zatím velmi omezené.

V současné době dochází k dramatickému vývoji nových léčebných možností pacientů s nádorovými onemocněními. Moderní systémová léčba, jako např. imunoterapie nebo cílená léčba, je však ve většině případů enormně nákladná (finanční toxicita) a představuje významnou část finančních prostředků, které jsou na léčbu onkologických pacientů vynakládány, a to nejenom v ČR. Stejně obavy, co se finanční náročnosti týče, jsou spojeny také se zaváděním nejmo-

dernějších radioterapeutických systémů. Využití standardního lineárního urychlovače (schopného pokrýt široké spektrum pacientů) umožňuje v každodenní praxi ozáření většího množství pacientů v blízkosti jejich domova. Konečným důsledkem je optimalizace léčby z pohledu pacienta (personalizovaná medicína) a optimalizace rozdělování finančních prostředků z pohledu vlády a zdravotních pojišťoven.

Dedikace

Tato práce vznikla za podpory Ministerstva zdravotnictví ČR – Koncepční rozvoj výzkumné organizace (MOU 00209805) a grantu Ministerstva zdravotnictví ČR AZV č. 19-00354.

Literatura

- Livi L, Meattini I, Marrazzo L et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015; 51(4): 451–463. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.013.
- Meattini I, Saieva C, Marrazzo L et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy technique compared to whole breast irradiation for patients aged 70 years or older: subgroup analysis from a randomised phase 3 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 153(3): 539–547. doi: 10.1007/s10549-015-3565-2.
- Rodríguez N, Sanz X, Dengra J et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(5): 1051–1057. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.08.046.
- Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387(10015): 229–238. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00471-7.
- Schäfer R, Strnad V, Polgar C et al. Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(6): 834–844. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30195-5.
- Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(2): 259–268. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30011-6.
- Ott OJ, Strnad V, Hildebrandt G et al. GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: accelerated partial breast irradiation with interstitial multicatheter brachytherapy versus external beam whole breast irradiation: early toxicity and patient compliance. *Radiother Oncol* 2016; 120(1): 119–123. doi: 10.1016/j.radonc.2016.06.019.
- Correa C, Harris EE, Leonardi MC et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7(2): 73–79. doi: 10.1016/j.prr.2016.09.007.

- Strnad V, Major T, Polgar C et al. ESTRO-ACROP guideline: interstitial multi-catheter breast brachytherapy as accelerated partial breast irradiation alone or as boost – GEC-ESTRO breast cancer working group practical recommendations. *Radiother Oncol* 2018; 128(3): 411–420. doi: 10.1016/j.radonc.2018.04.009.
- Strnad V, Krug D, Sedlmayer F et al. DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation. *Strahlenther Onkol* 2020; 196(9): 749–763. doi: 10.1007/s00066-020-01613-z.
- Keisch M, Vicini F, Kuske R et al. Initial clinical experience with the MammoSite breast brachytherapy applicator in women with early stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(2): 289–293. doi: 10.1016/s0360-3016(02)04277-3.
- Formenti S, Rosenstein B, Skinner K et al. T1 stage breast cancer: adjuvant hypofractionated conformal radiation therapy to tumor bed in selected postmenopausal breast cancer patients: a pilot feasibility study. *Radiology* 2002; 222(1): 171–178. doi: 10.1148/radiol.2221010769.
- Livi L, Meattini I, Marrazzo L et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015; 51(4): 451–463. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.013.
- Meattini I, Saieva C, Miccinesi G et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. *Eur J Cancer* 2017; 76: 17–26. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.023. Epub 2017 Mar 3.
- Bondiau P, Bahadoran P, Lallemand M et al. Robotic stereotactic radioablation concomitant with neo-adjuvant chemotherapy for breast tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(4): 1041–1047. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.037.
- Hepel J, Tokita M, MacAusland S et al. Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(5): 1290–1296. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.009.
- Jagsi R, Ben-David M, Moran J et al. Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 76(1): 71–78. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.041.
- Olivetto I, Whelan T, Parpia S et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(32): 4038–4045. doi: 10.1200/JCO.2013.50.5511.
- Šlampa P. Radiační onkologie. Maxdorf: Jessenius 2021.
- Bergom C, Currey A, Desai N et al. Deep inspiration breath hold: techniques and advantages for cardiac sparing during breast cancer irradiation. *Front Oncol* 2018; 8: 87. doi: 10.3389/fonc.2018.00087.
- Latty D, Stuart KE, Wang W et al. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci* 2015; 62(1): 74–81. doi: 10.1002/jmrs.96.
- Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* 2008; 35(1): 310–317. doi: 10.1118/1.2818738.
- Yan Y, Yadav P, Bassetti M et al. Dosimetric differences in flattened and flattening filter-free beam treatment plans. *J Med Phys* 2016; 41(2): 92–99. doi: 10.4103/0971-6203.181636.
- Schmidhalter D, Fix MK, Wyss M et al. Evaluation of a new six degrees of freedom couch for radiation therapy. *Med Phys* 2013; 40(11): 111710. doi: 10.1118/1.4823789.
- Haviland JS, Hopwood P, Mills J et al. Do patient-reported outcome measures agree with clinical and photographic assessments of normal tissue effects after breast radiotherapy? The experience of the Standardisa-

- tion of Breast Radiotherapy (START) trials in early breast cancer. *Clin Oncol* 2016; 28(6): 345–353. doi: 10.1016/j.clon.2016.01.011.
26. Bergom C, Currey A, Desai N et al. Deep inspiration breath hold: techniques and advantages for cardiac sparing during breast cancer irradiation. *Front Oncol* 2018; 8: 87. doi: 10.3389/fonc.2018.00087.
27. Latty D, Stuart KE, Wang W et al. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci* 2015; 62(1): 74–81. doi: 10.1002/jmrs.96.
28. Burkon P, Slampa P, Kazda T et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal cancer liver metastases; early results. *Klin Onkol* 2012; 25(Suppl 2): 2593–2597.
29. Burkon P, Kazda T, Pospíšil P et al. Ablative dose stereotactic body radiation therapy for oligometastatic disease: a prospective single institution study. *Neoplasma* 2019; 66(2): 315–325. doi: 10.4149/neo_2018_180731N558.
30. Burkon P, Selingerova I, Slavik M et al. Stereotactic body radiotherapy for lymph node oligometastases: real-world evidence from 90 consecutive patients. *Front Oncol* 2021; 10: 616494. doi: 10.3389/fonc.2020.616494.
31. Burkoň P, Oberreiterová S, Kazda T et al. Stereotactic body radiotherapy of lymph node oligometastases. *Klin Onkol* 2020; 33(2): 114–122. doi: 10.14735/amko2020.114.
32. Formenti S, Rosenstein B, Skinner K et al. T1 stage breast cancer: adjuvant hypofractionated conformal radiation therapy to tumor bed in selected postmenopausal breast cancer patients a pilot feasibility study. *Radiology* 2002; 222(1): 171–178. doi: 10.1148/radiol.2221010769.
33. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* 2008; 35(1): 310–317. doi: 10.1118/1.2818738.
34. Ong CL, Verbakel WF, Cuijpers JP et al. Stereotactic radiotherapy for peripheral lung tumors: a comparison of volumetric modulated arc therapy with 3 other delivery techniques. *Radiother Oncol* 2010; 97(3): 437–442. doi: 10.1016/j.radonc.2010.09.027.
35. Yan Y, Yadav P, Bassetti M et al. Dosimetric differences in flattened and flattening filter-free beam treatment plans. *J Med Phys* 2016; 41(2): 92–99. doi: 10.4103/0971-6203.181636.
36. Purdie TG, Bissonnette JP, Franks K et al. Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy: localization, verification, and intrafraction tumor position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(1): 243–252. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.022.
37. Formenti S, Rosenstein B, Skinner K et al. T1 stage breast cancer: adjuvant hypofractionated conformal radiation therapy to tumor bed in selected postmenopausal breast cancer patients a pilot feasibility study. *Radiology* 2002; 222(1): 171–178. doi: 10.1148/radiol.2221010769.
38. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365–376. doi: 10.1093/jnci/85.5.365.
39. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JL et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2756–2768. doi: 10.1200/JCO.1996.14.10.2756.
40. Haloua MH, Krekel NMA, Jacobs GJA et al. Cosmetic outcome assessment following breast-conserving therapy: a comparison between BCCT.core software and panel evaluation. *Int J Breast Cancer* 2014; 2014: 716860. doi: 10.1155/2014/716860.
41. Darby S, McGale P, Correa C et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9804): 1707–1716. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
42. Bartelink H, Horiot J, Poortmans P et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1378–1387. doi: 10.1056/NEJMoa010874.
43. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1233–1241. doi: 10.1056/NEJMoa022152.
44. Veronesi U, Marubini E, Mariani L et al. Radiotherapy after breast conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12(7): 997–1003. doi: 10.1023/a:1011136326943.
45. Correa C, Harris EE, Leonardi MC et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7(2): 73–79. doi: 10.1016/j.prro.2016.09.007.
46. Strnad V, Major T, Polgar C et al. ESTRO-ACROP guideline: interstitial multi-catheter breast brachytherapy as accelerated partial breast irradiation alone or as boost – GEC-ESTRO breast cancer working group practical recommendations. *Radiother Oncol* 2018; 128(3): 411–420. doi: 10.1016/j.radonc.2018.04.009.
47. Strnad V, Krug D, Sedlmayer F et al. DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation. *Strahlenther Onkol* 2020; 196(9): 749–763. doi: 10.1007/s00066-020-01613-z.
48. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(13): 1269–1277. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2.
49. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al. TARGIT trialists' group. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383(9917): 603–613. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61950-9.
50. Nachbar M, Mönlich D, Boeke S et al. Partial breast irradiation with the 1.5 T MR-Linac: first patient treatment and analysis of electron return and stream effects. *Radiother Oncol* 2019; 145: 30–35. doi: 10.1016/j.radonc.2019.11.025.
51. Bennis NR, Baine M, Granatowicz A et al. Accelerated partial breast radiotherapy: a review of the literature and future directions. *Gland Surg* 2018; 7(6): 596–610. doi: 10.21037/gs.2018.11.05.
52. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387(10015): 229–238. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00471-7.
53. Polgár C, Fodor J, Major T et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 2013; 108(2): 197–202. doi: 10.1016/j.radonc.2013.05.008.
54. Ott OJ, Strnad V, Hildebrandt G et al. GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: accelerated partial breast irradiation with interstitial multicatheter brachytherapy versus external beam whole breast irradiation: early toxicity and patient compliance. *Radiother Oncol* 2016; 120(1): 119–123. doi: 10.1016/j.radonc.2016.06.019.
55. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(2): 259–268. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30011-6.
56. White J, Winter K, Kuske RR et al. Long-term cancer outcomes from study NRG oncology/ RTOG 9517: a phase 2 study of accelerated partial breast irradiation with multicatheter brachytherapy after lumpectomy for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(5): 1460–1465. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.037.
57. Rabinovitch R, Winter K, Kuske R et al. RTOG 95-17, a phase II trial to evaluate brachytherapy as the sole method of radiation therapy for stage I and II breast carcinoma – year-5 toxicity and cosmesis. *Brachytherapy* 2014; 13(1): 17–22. doi: 10.1016/j.brachy.2013.08.002.
58. Schäfer R, Strnad V, Polgar C et al. Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(6): 834–844. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30195-5.
59. Kamrava M, Kuske RR, Anderson B et al. Outcomes of breast cancer patients treated with accelerated partial breast irradiation via multicatheter interstitial brachytherapy: the pooled registry of multicatheter interstitial sites (PROMIS) experience. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(Suppl 3): S404–411. doi: 10.1245/s10434-015-4563-7.
60. Rodriguez N, Sanz X, Dengra J et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(5): 1051–1057. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.08.046.
61. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390(10099): 1048–1060. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31145-5.
62. Livi L, Meattini I, Marrazzo L et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015; 51(4): 451–463. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.013.
63. Meattini I, Saieva C, Marrazzo L et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy technique compared to whole breast irradiation for patients aged 70 years or older: subgroup analysis from a randomised phase 3 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 153(3): 539–547. doi: 10.1007/s10549-015-3565-2.
64. Livi L, Meattini I, Marrazzo L et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015; 51(4): 451–463. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.013.
65. Meattini I. Partial breast irradiation may be as effective as whole breast irradiation in preventing recurrence in patients with early breast cancer. In: San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, 12th December 2019.
66. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10215): 2165–2172. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32515-2.
67. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(32): 4038–4045. doi: 10.1200/JCO.2013.50.5511.

68. Meduri B, Baldissera A, Galeandro M et al. OC-0568: accelerated PBI VS standard radiotherapy (IRMA trial): interim cosmetic and toxicity results. *Radiother Oncol* 2017; 123: S303. doi: 10.1016/S0167-8140(17)31008-3.
69. Vicini FA. Primary results of NSABP B-39/RTOG 0413 (NRG Oncology): a randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, or II breast cancer. Abstract GS4-04. In: San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, February 2019.
70. Vicini FA, Cecchini RS, White JR et al. Longterm primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 2019; 394(10215): 2155–2164. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32514-0.
71. NSABP B-39, RTOG 0413: A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I, or II breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4(10): 719–721.
72. Bennion NR, Baine M, Granatowicz A et al. Accelerated partial breast radiotherapy: a review of the literature and future directions. *Gland Surg* 2018; 7(6): 596–610. doi: 10.21037/gs.2018.11.05.
73. Dutta SW, Showalter SL, Showalter TN et al. Intraoperative radiation therapy for breast cancer patients: current perspectives. *Breast Cancer* (Dove Med Press) 2017; 9: 257–263. doi: 10.2147/BCTT.S112516.
74. Bonin K, McGuffin M, Presutti R et al. Breast cancer patients' preferences for adjuvant radiotherapy post lumpectomy: whole breast irradiation vs. partial breast irradiation-single institutional study. *J Cancer Educ* 2018; 33(1): 37–43. doi: 10.1007/s13187-016-1016-3.
75. Hoopes DJ, Kaziska D, Chapin P et al. Patient preferences and physician practice patterns regarding breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(2): 674–681. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.077.
76. Qi X, White J, Li X. Is a/b for breast cancer really low? *Radiother Oncol* 2011; 100(2): 282–288. doi: 10.1016/j.radonc.2011.01.010.
77. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 47–56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8.
78. Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303(11): 1070–1076. doi: 10.1001/jama.2010.261.
79. Rusthoven K, Kavanagh B, Cardenas H et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27(10): 1572–1578. doi: 10.1200/JCO.2008.19.6329.
80. Burkoň P, Slávik M, Kazda T et al. Stereotactic body radiotherapy – current indications. *Klin Onkol* 2019; 32(1): 10–24. doi: 10.14735/amko201910.

KZ Krajská zdravotní, a.s.
Nemocnice Chomutov, o.z.

**přijme lékaře
na Onkologické oddělení**

Požadujeme:

- ▀ vysokoškolské vzdělání – lékařská fakulta
- ▀ zájem o vzdělání v oboru
- ▀ bezúhonnost a zdravotní způsobilost
- ▀ spolehlivost, dobré komunikační schopnosti
- ▀ schopnost samostatné a týmové práce
- ▀ znalost práce na PC (Word, Excel)

Nabízíme:

- ▀ nadstandardní platové podmínky
- ▀ náborový příspěvek až 300 000 Kč
- ▀ flexibilní úvazek (0,1 – 1,0)
- ▀ pracoviště je součástí sítě KOC v ČR, poskytuje superspecializovanou onkologickou péči pro dospělé
- ▀ akreditace pro obor klinické a radiační onkologie
- ▀ zázemí úspěšné a stabilní společnosti
- ▀ podporu a podmínky pro další vzdělávání financované zaměstnavatelem
- ▀ podpora dalšího profesního rozvoje
- ▀ řadu oborů s nejvyšším stupněm akreditace a specializovaná centra
- ▀ moderní a příjemné pracovní prostředí
- ▀ pomoc s bydlením
- ▀ zaměstnanecké benefity (příspěvek na penzijní připojištění, nadstandardní pokoje v případě

hospitalizace, 5 týdnů dovolené, příspěvek na dovolenou, závodní stravování, slevy na služby či produkty u vybraných partnerů)



KONTAKT:

Krajská zdravotní a.s. – Nemocnice Chomutov o.z.
Kochova 1185, 430 12 Chomutov
prim. MUDr. Martina Chodacká
Tel. 474 447 882
Email: martina.chodacka@kzcr.eu

Cvičení jako nástroj pro zlepšení kvality života pacientek po léčbě karcinomu prsu

Exercise as a tool to improve the quality of life of patients after breast cancer treatment

Crhová M., Pokorná A., Hrnčířiková I., Komzák M.

Fakulta sportovních studií, MU Brno

Souhrn

Východiska: Zvyšující se kvalita onkologické léčby a včasný záchyt nádorů má vliv na počty pacientů, kteří přežijí onkologickou léčbu. Pozornost lékařů, ale i vědců se proto stále více zaměřuje na následky léčby než jen na léčbu samotnou. Jednou z možností, jak pozitivně ovlivnit nežádoucí účinky onkologické léčby, se jeví pohybová aktivita. **Metody:** Do našeho výzkumu se zapojilo 18 žen po prodělané léčbě karcinomu prsu, 17 z nich výzkum dokončilo (průměrné hodnoty testovaného souboru: 55,9 let, 165,1 cm, 76,9 kg, body mass index (BMI) 28,3). Pacientky, které podepsaly informovaný souhlas, byly rozděleny do tří skupin (SAPA = cvičení pod dohledem 3× týdně, HAPA = cvičení doma 3× týdně a kontrolní skupina bez pohybové aktivity). Celá intervence trvala 12 týdnů a samotná cvičební jednotka obsahovala aerobně-rezistentní složku a jógovou složku. Během cvičení byla u pacientek sledována srdeční frekvence pomocí hrudních pásů a sporttesterů. Pro zhodnocení změn kvality života jsme použili spiroergometrii (VO_2 peak), bioelektrickou impedanci a spektrální analýzu variability srdeční frekvence. **Výsledky:** VO_2 peak se u cvičících skupin zvýšilo v průměru o 5 ml/min/kg ($p = 0,082$). Podobný trend byl patrný i u některých hodnot složení těla (kosterní svalovina: $p = 0,005$; beztuková tělesná hmota: $p = 0,006$). Statistické významnosti nedosáhly hodnoty změn BMI ($p = 0,131$) a autonomního nervového systému ($p = 0,513$; $p = 0,585$). **Závěr:** I přesto, že naše výsledky naznačují pozitivní trend v ovlivnění kvality života pacientek po léčbě karcinomu prsu pomocí cvičení, je potřeba podobný výzkum zopakovat na větším zkoumaném souboru, abychom mohli naše výsledky potvrdit.

Klíčová slova

nádor prsu – pohybová aktivita – fyzická zdatnost – složení těla – autonomní nervový systém

Summary

Background: The increasing quality of cancer treatment and early detection of tumors have an impact on the number of patients who survive cancer treatment. Therefore, the attention of physicians as well as scientists is increasingly focused on the consequences of the treatment than just on the treatment itself. One of the ways to positively influence the side effects of oncological treatment seems to be physical activity. **Methods:** In our research, there were involved 18 women after breast cancer treatment, 17 completed the research (average values of the tested group: 55.9 years, 165.1 cm, 76.9 kg, body mass index (BMI) 28.3). The patients who signed informed consent were divided into 3 groups (SAPA = supervised exercises 3 times a week, HAPA = home exercises 3 times a week, and a control group without exercises). The whole intervention lasted 12 weeks and the exercise unit itself contained an aerobic-resistant component and a yoga component. During the exercise, the patients' heart rate was monitored using a chest belt and sports testers. We used spiroergometry (peak oxygen uptake – VO_2 peak), bioelectric impedance, and spectral analysis of the heart rate variability to evaluate changes in the quality of life. **Results:** VO_2 peak increased in training groups by an average of 5 ml/min/kg ($P = 0.082$). A similar tendency was evident in some body composition values (skeletal muscle: $P = 0.005$; fat free mass: $P = 0.006$). Statistical significance did not reach the values of BMI ($P = 0.131$) and autonomic nervous system ($P = 0.513$; $P = 0.585$). **Conclusion:** Although our results suggest a positive trend in affecting the quality of life of patients after breast cancer treatment by exercises, similar research needs to be repeated in a larger study to confirm our results.

Key words

breast cancer – physical activity – physical fitness – body composition – autonomic nervous system

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

The authors declare that 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. Marie Crhová
Fakulta sportovních studií
Masarykova univerzita
Kamenice 753/5
625 00 Brno
e-mail: 409415@mail.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 1. 2022

Přijato/Accepted: 20. 4. 2022

doi: 10.48095/ccko2022392

Úvod

Epidemiologická data potvrzují, že nádor prsu je jedno z nejčastějších onkologických onemocnění vyskytujících se u žen. Během roku 2014 byl v ČR nově diagnostikován nádor prsu u 7 008 žen a tentýž rok zemřelo 1 940 žen, přičemž incidence tohoto onemocnění roste, ale mortalita stagnuje, až nepatrně klesá [1]. Konkrétní příčiny vzniku nejsou zcela známy, a proto nemůžeme s určitostí předpovědět, u které ženy dojde ke vzniku nádoru. Existují ale jisté rizikové faktory, které nemocné pacientky léčící se s karcinomem prsu mají společné nebo alespoň v některých z nich se shodují. Jsou jimi: pohlaví, věk, vrozené a genetické faktory, hormonální změny, životní styl či dříve diagnostikovaný nádor prsu [2].

Onkologická léčba je pro všechny pacienty zatěžující a nese s sebou množství vedlejších účinků (lymfedém, únava, deprese, snížená fyzická zdatnost aj.) [3,4]. Jako jeden z funkčních nástrojů, proti mnohým vedlejším účinkům onkologické léčby se zdá být pohybová aktivita (PA) [5]. Pokud onkologičtí pacienti vykonávají dlouhodobou a pravidelnou PA, dochází u nich ke zlepšení fyzické kondice, navýšení svalové tkáně, zlepšení kognitivních funkcí, zvyšuje se u nich míra odolnosti vůči stresu a v neposlední řadě má PA pozitivní vliv na únavu a tzv. únavový syndrom, který je u onkologických pacientů velmi častý [6]. Dále u pacientek s karcinomem prsu praktikující PA dochází ke zlepšení kvality života a nálady [7]. PA může snížit rizika vzniku karcinomem prsu a její recidivu, zároveň napomáhá k prodloužení doby přežití pacientů [8].

Prospěšnost PA byla ověřena a prokázána u pacientek s karcinomem prsu nejen po ukončení léčby v rámci rehabilitace, ale i v průběhu léčby samotné, kdy po zařazení mírného aerobního cvičebního programu v rané fázi léčby dochází ke zlepšení fyzické, funkční a sociální pohody, snížení symptomů úzkosti (zejména únavy), a zvýšení hladiny spokojenosti se životem [9].

PA je jakousi formou a objemem pohybového programu s cílem ovlivnit určitou složku tělesné zdatnosti. Cílem pohybových intervencí (PI) je kultivace a regenerace organismu a celkově zlepšení uplatnění jedince ve společnosti [10]. V neposlední řadě napomáhá kvalitní rehabilitace a PA k dřívějšímu návratu pacientek do pracovního procesu, což je neodmyslitelná součást života a nepochybný milník, dle kterého se řada pacientek cítí plně uzdravena [11]. Hlavní cíle PI: ovlivnění svalové zdatnosti (kombinace programů pohybových aktivit); ovlivnění pohyblivosti rozhodujících segmentů pohybového aparátu (programy gymnastiky); ovlivnění aerobní zdatnosti (programy cyklického charakteru). Ideálním případem je současné ovlivňování všech tří uvedených oblastí s dopadem na ovlivnění tělesného složení – body mass index (BMI), aktivní tělesná hmota (ATH), beztuková tělesná hmota (fat free mass – FFM), extracelulární hmota / hmotnost tělesných buněk (extracellular mass / body cell mass – ECM/BCM) atd. Základním předpokladem úspěchu aplikace PI u osob bez pravidelného pohybového tréninku je respektování potenciálu volného času a předchozí pohybové zkušenosti jedince.

Materiál a metody

Cílem výzkumu bylo zmonitorovat efekt řízené 12týdenní pohybové intervence sestávající z aerobního tréninku (z důvodu ovlivnění kardiovaskulárního systému), rezistentního/odporového tréninku (z důvodu ovlivnění svalové síly) a jógového cvičení (z důvodu ovlivnění psychiky) na vybrané parametry (fyzická zdatnost, složení těla, dynamika autonomního nervového systému) u pacientek po prodělané léčbě karcinomem prsu. Výzkumný projekt byl schválen etickou komisí Masarykovy univerzity (EKV-2019-095, číslo návrhu 0832/2019) a probíhal na přelomu roku 2019 a 2020.

Charakteristika výzkumného souboru

Do výzkumu bylo zapojeno 18 pacientek s prodělanou léčbou karcinomem prsu. Všechny splňovaly kritéria pro přijetí do výzkumu a zároveň nespádaly do žádné ze skupin pro nezařazení. Konkrétní kritéria jsou uváděna níže.

Před vstupem do výzkumu byla každá pacientka informována o průběhu výzkumu, metodách testování a možných rizicích při testování. Po úvodním seznámení s výzkumným šetřením každá pacientka podepsala informovaný souhlas.

Při vstupním měření byly pacientky rozděleny do 3 skupin, a to na základě vzdálenosti místa bydliště dané pacientky od Brna, kde probíhalo kontaktní cvičení. Rozdělení bylo zvoleno na základě toho, že Masarykův onkologický ústav (MOÚ) je spádovou nemocnicí, kam na léčbu dojíždí pacientky z celého Jihomoravského kraje i jiných částí ČR. Homogenita souboru byla zachována z hlediska věku ± 6 let.

Skupina I – SAPA – pacientky, které mají bydliště v Brně a je v jejich možnostech navštěvovat PI 3× týdně (skupina cvičící pod supervizí).

Skupina II – HAPA – pacientky, které mají bydliště mimo Brno a není v jejich možnostech navštěvovat PI 3× týdně (skupina cvičící doma).

Skupina III – kontrolní skupina.

Po vstupním měření a rozdělení do skupin následovala 12týdenní PI, což platilo pro skupinu SAPA a HAPA, kontrolní skupina nevykonávala žádnou říze-

Tab. 1. Antropometrické údaje celého výzkumného souboru.

Proměnná	n	Průměr	Minimum	Maximum	Směrodatná odchylka
věk (roky)	17	55,9	33,0	79,0	11,8
výška (cm)	17	165,1	154,0	178,0	7,1
hmotnost (kg)	17	77,0	52,3	120,9	16,8
BMI	17	28,3	18,1	41,8	6,0

BMI – body mass index, n – počet vzorků

Tab. 2. Antropometrické údaje pacientek dle rozdělení do výzkumných skupin.

	Proměnná	n	Průměr	Minimum	Maximum	Směrodatná odchylka
SAPA	věk (roky)	5	56,4	40,0	69,0	10,8
	výška (cm)	5	161,8	157,0	166,0	3,5
	hmotnost (kg)	5	85,8	70,7	95,8	9,4
	BMI	5	32,8	27,6	36,9	3,5
HAPA	věk (roky)	5	50,6	40,0	60,0	7,6
	výška (cm)	5	167,8	155,0	176,0	7,8
	hmotnost (kg)	5	66,7	52,3	91,9	14,9
	BMI	5	23,6	18,1	29,7	4,3
Kontrolní skupina	věk (roky)	7	59,3	33,0	79,0	15,5
	výška (cm)	7	165,4	154,0	178,0	8,8
	hmotnost (kg)	7	78,1	56,5	120,9	20,9
	BMI	7	28,4	22,1	41,8	6,8

BMI – body mass index, HAPA – skupina cvičící doma, n – počet vzorků, SAPA – skupina cvičící pod dohledem

nou PI. V průběhu výzkumu 1 účastnice odstoupila ze zdravotních důvodů a výzkum byl dokončen 17 účastnicemi. Základní antropometrické údaje pro celý soubor jsou shrnuty v tab. 1 a pro každou skupinu zvlášť v tab. 2.

Zařazovací kritéria

Kritéria pro zařazení do výzkumu byla hodnocena lékaři z MOÚ a byla následující: věk nad 18 let, věkové rozmezí 30–80 let; odhadovaná délka života nejméně 1 rok; stadium I–II karcinomu prsu; po systematické neadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapii, radiační terapii; s probíhající hormonální terapií; stav výkonu (pohybový status 0,1); schopnost ujít 400 metrů bez sezení, opírání nebo pomoci jiné osoby.

Vyřazovací kritéria

Mezi vylučovací kritéria bylo společně s lékaři z MOÚ zařazeno stadium IV karcinomu prsu, funkční postižení znemožňující cvičení, nekontrolovatelné onemocnění srdce, kloubů nebo plic, neléčená hypertenze, těhotenství či kojení. Dále do výzkumu nebyly zařazeny pacientky, u kterých jejich onkolog nedoporučil fyzické zatížení, a také ty, které odmítly podepsat informovaný souhlas.

Výzkumné metody

Ve výzkumu byly sledovány tři parametry, a to kardiovaskulární/aerobní kapacita, složení těla a dynamika autonomního nervového systému. Pro každou z uvedených oblastí byly použity nejvhodnější přístroje a standardizované postupy, viz níže. Kontraindikace ke každé použité výzkumné metodě byly předem vyloučeny.

Zátěžový test – spiroergometrie

Pro zjištění stavu kardiovaskulární/aerobní kapacity (VO_2 peak) byl použit standardizovaný test na bicyklovém ergometru s očekávanou dobou trvání přibližně 10 (\pm 2) min. Byl aplikován kontinuální rampový protokol, u kterého byla zátěž zvyšována o 15–20 W/min, dokud testované subjekty nedosáhly respiračního kvocientu (RQ) \geq 1,1. Frekvence šlapání byla držena na 60/70 otáčkách za minutu. Maximum křivky VO_2 byl vzat jako vrchol. Během testování byl monitorován srdeční rytmus a frekvence pomocí 12svodového EKG. Exspirovaný vzduch byl shromážděn pomocí dýchacího přístroje a analyzován metabolickým měřicím vozíkem (V_{max} Encore, Viasys, CareFusion, San Diego, CA), aby byly určeny proměnné ventilace a výměny plynů na základě nádechu a výdechu.

Bioelektrická impedance

Složení těla bylo hodnoceno pomocí neinvazivní metody nazývané bioelektrická impedance, konkrétně přístrojem InBody 770 (InBody Co., Ltd InBody Bldg., Seoul, Korea). Měření bylo složeno z impedance ruka-noha nebo noha-noha o 30 impedancích pomocí 6 různých frekvencí (1,5, 250, 250, 500, 100, 1 000 kHz) na každém z 5 segmentů (pravá paže, levá paže, trup, pravá noha, levá noha). Před měřením byla každá testovaná osoba vyžuta a vysvěčena do spodního prádla. Poté byla instruována, aby si stoupla na značky a uchopila madla. Horní končetiny byly oddáleny od trupu přibližně na 15°, takže se jej nedotýkaly, stejně tak i dolní končetiny byly rozestoupeny na šířku pánve tak, aby nedošlo ke kontaktu stehem. Samotné měření zabralo přibližně 30 s.

Spektrální analýza variability srdeční frekvence

Pro zhodnocení dynamiky autonomního nervového systému byla použita spektrální analýza variability srdeční frekvence, která byla měřena pomocí PC softwaru DiANS PF8 a Medical DiANS PC. Na začátku testu byl testované osobě nasazen hrudní pás spo-

Tab. 3. Popis kombinovaného tréninku.

Makrocycklus	Mikrocycklus	Aerobní část		Odporová část	
		Délka	Intenzita	Délka	Počet sérií/opakování
12 týdnů	1.– 4. týden	30 minut	60–70 % MTR	10 minut	2/10
	4.– 8. týden	25 minut	70–80 % MTR	15 minut	3/8
	8.– 12. týden	25 minut	80–85 % MTR	15 minut	4/6

MTR – maximální tepová rezerva

jený s přístrojem a testovaná osoba si lehla na lehátko. Hlava i dolní končetiny byly pro větší pohodlí podloženy pěnovými podložkami. V lehu na zádech setrvala testovaná osoba přibližně 5 minut, dokud nebylo naměřeno 300 R-R intervalů. Poté si stoupla a opět probíhal počet 300 R-R intervalů, a nakonec si testovaná osoba opět lehla na záda a následovalo poslední měření 300 R-R intervalů, tím bylo toto testování ukončeno. Všechna naměřená data byla přenesena do stolního počítače a poté analyzována pomocí softwaru PC DiANS. Pro náš výzkum jsme z celkových výsledků vybrali komplexní ukazatele, jako je sympatiko-vagová rovnováha (S-V balance) a celkové skóre.

Design výzkumu

Všechny účastnice výzkumu byly rozděleny do tří skupin (aerobně-rezistentní trénink v kombinaci s jógou pod supervizí = SAPA, aerobně-rezistentní trénink v kombinaci s jógou bez supervize = HAPA a kontrolní skupina). Každá účastnice podstoupila vstupní a výstupní testování. Skupina SAPA a HAPA navíc podstoupila pohybovou intervenci.

Vstupní testování obsahovalo:

- zátěžový test na bicyklovém ergometru pro zjištění ventilačních parametrů (VO_2 peak);
- měření složení těla pomocí bioelektrické impedance;
- testování funkce autonomního nervového systému pomocí spektrální analýzy variability srdeční frekvence.

Obsah PI dle atributů dané skupiny je uveden níže. Výstupní měření bylo totožné se vstupním.

Pohybová intervence

PI trvala 12 týdnů a byla přizpůsobena individuálním schopnostem každé pacientky. Cvičení probíhalo 3× týdně, přičemž 2× týdně se jednalo o kombinovaný trénink (aerobní a odporová cvičení) a 1× týdně byla zařazena jóga a s ní spojená dechová cvičení. Délka jedné tréninkové jednotky byla stanovena na 60 minut. Cvičení probíhalo ve skupinách po 3–5 lidech a každá účast byla zaznamenána v docházkovém listu. Zmíněné principy platily pro skupinu SAPA i skupinu HAPA, která jednotlivá cvičení prováděla doma dle instruktážních videí. Se skupinou HAPA probíhala pravidelně edukační schůzka, během níž došlo k vysvětlení nového cvičebního videa a kontrole sporttesterů. Kontrolní skupina neprováděla žádnou řízenou pohybovou aktivitu, tudíž se účastnice v této skupině chovaly jako běžný pacient v následné péči.

Kombinovaný trénink

Každá tréninková jednotka (TJ) začínala 10minutovým zahřátím celého těla a kloubní mobilizací v cefalo-kaudálním směru. Hlavní část TJ obsahovala aerobní a odporová cvičení, konkrétní poměry těchto dvou cvičení uvádíme v tab. 3. Na závěr tréninkové jednotky byl zařazen strečink a zklidnění trvajících 10 minut. V průběhu cvičení byla kontinuálně kontrolována intenzita cvičení, a to pomocí monitorů srdeční frekvence (tzv. sporttesterů). Intenzita cvičení byla nastavena individuálně na základě výsledků ze spiroergometrie a v průběhu 12týdenní pohybové intervence se postupně zvyšovala. Nošení kompresních návleků/rukávů nebylo striktně nařízeno a každá pacientka

si sama určila, zda je chce mít, nebo ne. Detailní popis makrocycclu, mikrocycclu a jednotlivých částí tréninku uvádíme v tab. 3.

Aerobní trénink

Obsahem této části byly cyklické pohyby se zapojením především velkých svalových skupin nejdříve dolních končetin, později byly zapojeny horní končetiny. V 1.–4. týdnu intervence byla zařazena chůze na pásu, jízda na spinningovém kole a stepperu, vždy v délce 10 minut na každém stroji. V 4.–8. týdnu intervence byla zvýšena intenzita cvičení se zkrácením doby cvičení na 8–9 minut na každém stroji. V 8.–12. byl, k již zmíněným strojům přidán eliptický trenážér, opět byla zvýšena intenzita cvičení a délka se změnila na 6–7 minut na každém stroji.

Odporový trénink

Trénink zahrnoval izotonická cvičení různých svalových skupin, přičemž nejprve byl kvůli zlepšení stability těla posilován střed těla, poté byly procvičeny dolní a horní končetiny. Do odporového tréninku byly zařazeny především cviky s vlastní vahou či s využitím odporové gumy. V prvním mikrocycclu (1.–4. týden) byly zařazeny cviky na střed těla, volné dřepy a veslování v sedě, a to vždy po 10 opakováních ve 2 sériích. V druhém mikrocycclu (4.–8. týden) byl prodloužen čas cvičení a přibýly další cviky, jako např. pánevní most, stahování gumy před/za hlavu, a to po 8 opakováních ve 3 sériích. V posledním mikrocycclu (8.–12. týden) zůstal čas cvičení stejný, ale opět byly přidány cviky navíc. Jednalo se o výpady a cviky na horní končetiny. Počet opakování klesl na 6 a počet sérií se zvýšil na 4;

aby byl tento plán dodržen, zvolili jsme kruhový typ cvičení.

Jóga a dechová cvičení

Jógová cvičení probíhala 1× týdně, a to vždy 60 minut. Obsahem lekce byly primárně ásany na začátečnické úrovni, které kladou důraz na pozice otevírající hrudník a pracují s rozvojem pohyblivosti v hrudní oblasti páteře. V každé pozici byla výdrž v rozmezí 10–30 s, odpočinek mezi pozicemi byl 30 s až 1 minutu. Dále byla zařazena práce s dechem a dechové techniky – pranájáma. Na závěr lekce byla zařazena meditace s aromaterapií a relaxace na zádech. Všechny pozice byly přizpůsobeny účastnicím. U tohoto typu cvičení neměly účastnice sporttestery, a to z toho důvodu, abychom dosáhli maximálního efektu jógových cvičení.

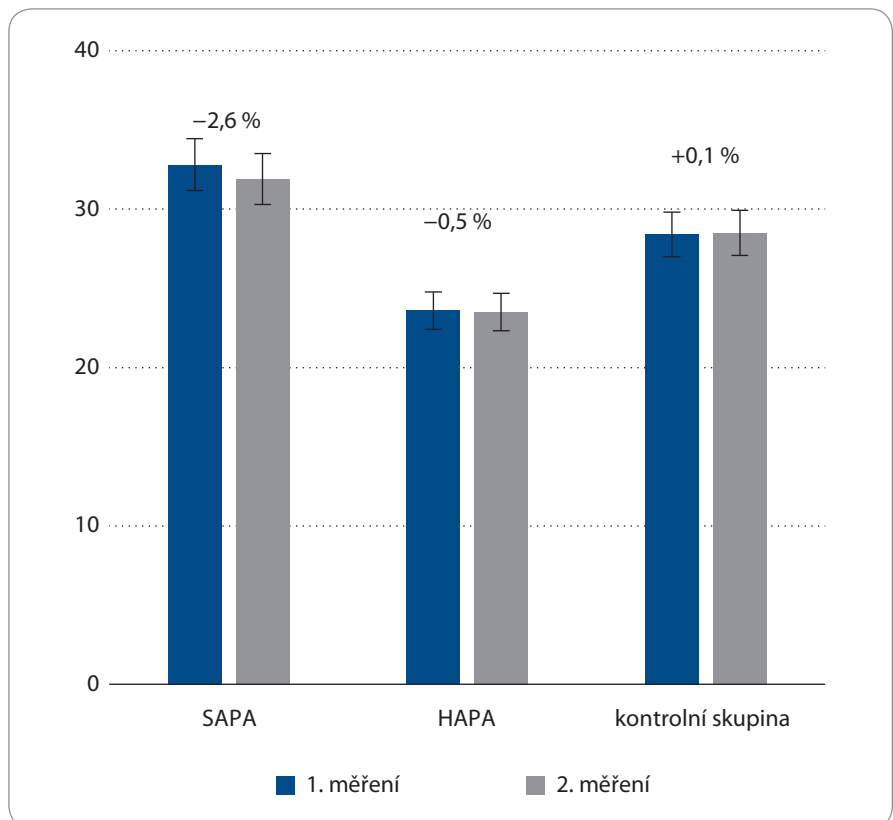
Statistické zpracování dat

Vzhledem k povaze výzkumu, který můžeme charakterizovat jako kvantitativní, empiricky zaměřený, víceskupinový kvaziexperiment s kontrolní skupinou, byly zkoumány kvantitativní znaky spojené i diskrétní a pro zhodnocení byla použita metrická škála poměrová. Analýza dat proběhla pomocí deskriptivní statistiky, kde byl zjištěn aritmetický průměr, medián, maximální a minimální hodnoty a směrodatná odchylka. Pro statistické zpracování byla použita analytická statistika. Nejprve byla data otestována na normalitu, poté byl použit párový Wilcoxonův test pro zhodnocení statistické významnosti difference pro danou skupinu. Pro hodnocení statistické významnosti rozdílů mezi třemi analyzovanými skupinami byl použit Kruskalův-Wallisův test. Hladina statistické významnosti byla stanovena na hodnotu 5 %, tedy $p < 0,05$

Výsledky

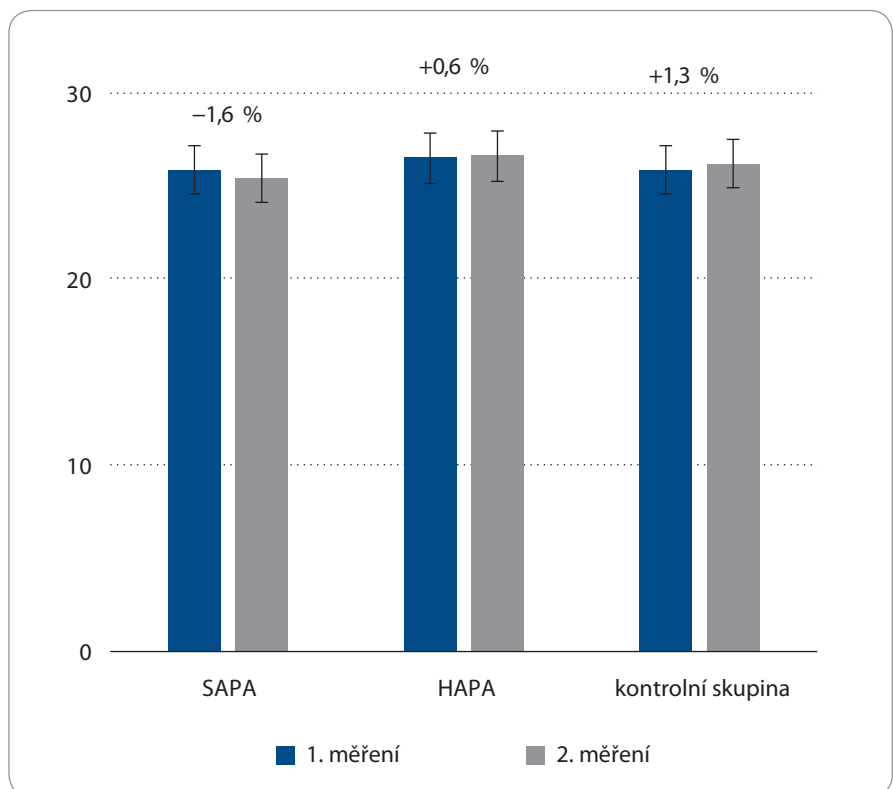
Následující kapitola obsahuje graficky zpracované výsledky doplněné slovním hodnocením. Graf 1–3 znázorňuje hodnoty odrážející změny ve složení těla, těmi hodnotami jsou BMI, kosterní svalovina a FFM. Graf 4 vyobrazuje změny hodnot VO_2 peak jako odraz kardiovaskulární zdatnosti.

U všech čtyř hodnocených proměnných byl použit sloupcový graf, přičemž



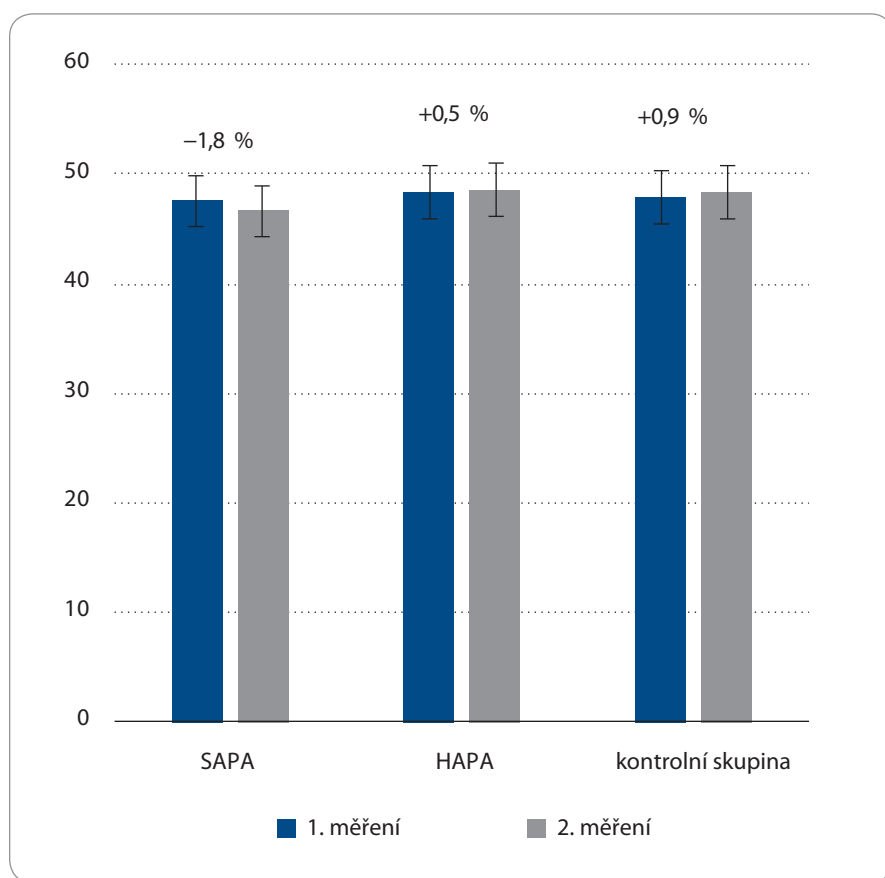
Graf 1. Srovnání BMI mezi 1. a 2. měřením pro analyzované skupiny.

BMI – body mass index, HAPA – skupina cvičící doma, SAPA – skupina cvičící pod dohledem



Graf 2. Srovnání kosterní svaloviny mezi 1. a 2. měřením pro analyzované skupiny.

HAPA – skupina cvičící doma, SAPA – skupina cvičící pod dohledem



Graf 3. Srovnání beztukové tělesné hmoty mezi 1. a 2. měřením pro analyzované skupiny.

HAPA – skupina cvičící doma, SAPA – skupina cvičící pod dohledem

modrý sloupec znázorňuje hodnoty získané při vstupním měření, tedy před začátkem pohybové intervence, a šedý sloupec znázorňuje data z výstupního měření, tedy po absolvování pohybové intervence. Do analýzy nebyly zahrnuty pacientky, které měly chybějící záznam dané proměnné ať už v prvním, či ve druhém měření. V grafech jsou vyobrazeny průměrné hodnoty s úsečkami standardní chyby.

U proměnných, které jsou umístěny v grafu 1 (BMI: $p = 0,131$) nebyla zaznamenána statistická významnost, v grafu 2 (kosterní svalovina: $p = 0,005$) a v grafu 3 (FFM: $p = 0,006$), byl zaznamenán statisticky významný výsledek změny středních hodnot mezi třemi testovanými skupinami.

Průměrné hodnoty BMI se u skupiny SAPA snížily z 32,8 před intervencí na 31,9 po intervenci, u skupiny HAPA došlo k nepatrnému poklesu z 23,6 na 23,5 po

intervenci a u kontrolní skupiny jsme zaznamenali nepatrné zvýšení hodnot BMI, a to z 28,4 u vstupního měření na 28,5 u výstupního měření.

Hodnoty kosterní svaloviny se změnily následovně: u skupiny SAPA došlo po pohybové intervenci k mírnému snížení průměrných hodnot kosterní svaloviny z 25,9 kg na 25,4 kg, u skupiny HAPA cvičící doma došlo k mírnému zvýšení z 26,5 kg na 26,6 kg a u kontrolní skupiny jsme zaznamenali nárůst z 25,9 kg na 26,2 kg.

V neposlední řadě jsme se zaměřili na hodnoty FFM, u kterých došlo ke snížení v případě skupiny SAPA, a to ze 47,6 kg na 46,7 kg. U zbývajících dvou skupin došlo k mírnému nárůstu hodnoty FFM, v případě skupiny HAPA to bylo ze 48,3 kg na 48,5 kg a u kontrolní skupiny se jednalo o posun ze 47,9 kg na 48,3 kg.

Výsledky kardiopulsační zdatnosti ukázaly zvýšení VO_2 peak v obou cvičících

skupinách (z 16,25 ml/min/kg na 17,00 ml/min/kg pro supervizovanou skupinu a z 22,75 ml/min/kg na 24,50 ml/min/kg pro domácí skupinu) a pokles v kontrolní skupině (z 20,83 ml/min/kg na 17,83 ml/min/kg). Zjištěný průměrný rozdíl ve změně hodnot VO_2 peak mezi tréninkovými skupinami po intervenci a kontrolní skupinou byl téměř 5 ml/min/kg ($p = 0,082$). Procentuální změny pro všechny parametry jsou znázorněny v grafu 4.

Doplňující graf 5 prezentuje diferenciace vybraných proměnných mezi vstupním a výstupním měřením pro konkrétní skupinu zvláště. Rozdíly pro skupinu cvičící pod dohledem (SAPA) vyobrazuje šedá barva, rozdíly pro skupiny cvičící doma (HAPA) vyobrazuje světle modrá barva a tmavě modrá barva patří kontrolní skupině.

Z grafu je patrné, že hodnoty BMI, kosterní svalovina a FFM se snížily u skupiny SAPA, zatímco ostatní tři vyobrazené hodnoty (VO_2 peak, celkové skóre a S-V balance) se zvýšily. U skupiny HAPA došlo ke snížení u hodnot BMI, celkového skóre a S-V balance, naopak u kosterní svaloviny, FFM, VO_2 peak došlo k nárůstu těchto hodnot. Kontrolní skupina dosáhla zvýšení hodnot BMI, kosterní svaloviny, FFM a snížení hodnot VO_2 peak, celkového skóre a S-V balance.

Diskuze

Pacienti, kteří podstoupili léčbu karcinomu prsu, mají zvýšené riziko vzniku komorbidit. V 60–90 % případů se u nich projevuje nadměrná únava [12], dále pak snížená fyzická kondice [13] a v neposlední řadě je ovlivněn i jejich psychický stav. Pravidelná a dlouhodobá fyzická aktivita může zlepšit výsledky ve fyzických, mentálních a sociálních aspektech pacientů s karcinomem prsu [14,15].

Existuje široká škála výzkumů, některé se zaměřují na efekt cvičení během onkologické léčby [16–18] či po léčbě [19–22]. Iné studie zkoumají vliv výhradně aerobního cvičení [23,24], nebo pouze efekt odporového cvičení [25–27]. Část výzkumů řeší vliv jógových cvičení či tzv. body and mind cvičení [28,29]. V minulém roce vyšla rozsáhlá metaanalýza [30], jejíž výsledky naznačují, že zařazení jógových cvičení může být prospěšné jako léčba únavy

a depresí u pacientů, kteří přežili léčbu zhoubného nádoru.

S přihlédnutím k provedeným výzkumům a jejich výsledkům se pohybová aktivita/intervence jeví jako vhodný nefarmakologický nástroj, který by měl být zahrnut do následné péče o onkologické pacienty. To ovšem v ČR není standardem. I kvůli tomu vznikl pilotní výzkum, jehož cílem bylo sledovat účinek řízeného tréninku sestávajícího z aerobní, odporové a jógové složky na vybrané parametry u pacientek po léčbě karcinomu prsu.

Výzkumu se zúčastnilo 18 žen a dokončilo jej 17 z nich. Účastnice výzkumu byly rozděleny do tří skupin (cvičící pod supervizí, bez supervize, kontrolní). Ve skupině cvičící pod supervizí bylo 5 účastnic, ve skupině cvičící doma bylo také 5 účastnic a v kontrolní skupině, která neprováděla žádnou řízenou pohybovou aktivitu, bylo 7 účastnic.

Z výsledku je patrné, že u skupiny cvičící pod supervizí došlo ke snížení hodnot BMI, kosterní svaloviny a FFM a u hodnot $VO_2\text{peak}$, celkového skóre a sympatiko-vagové rovnováhy došlo ke zvýšení. K podobným výsledkům zlepšení kardiovaskulární zdatnosti u cvičící skupiny, došli v roce 2007 Schwart et al [31]. U jejich testovaného vzorku ($n = 66$) došlo ke zvýšení aerobní kapacity o 25 % u žen cvičících aerobním způsobem, u 4 % došlo ke zvýšení u skupiny cvičící odporovým způsobem a u běžné následné péče, tedy ve skupině bez cvičení, došlo k poklesu aerobní kapacity o 10 %.

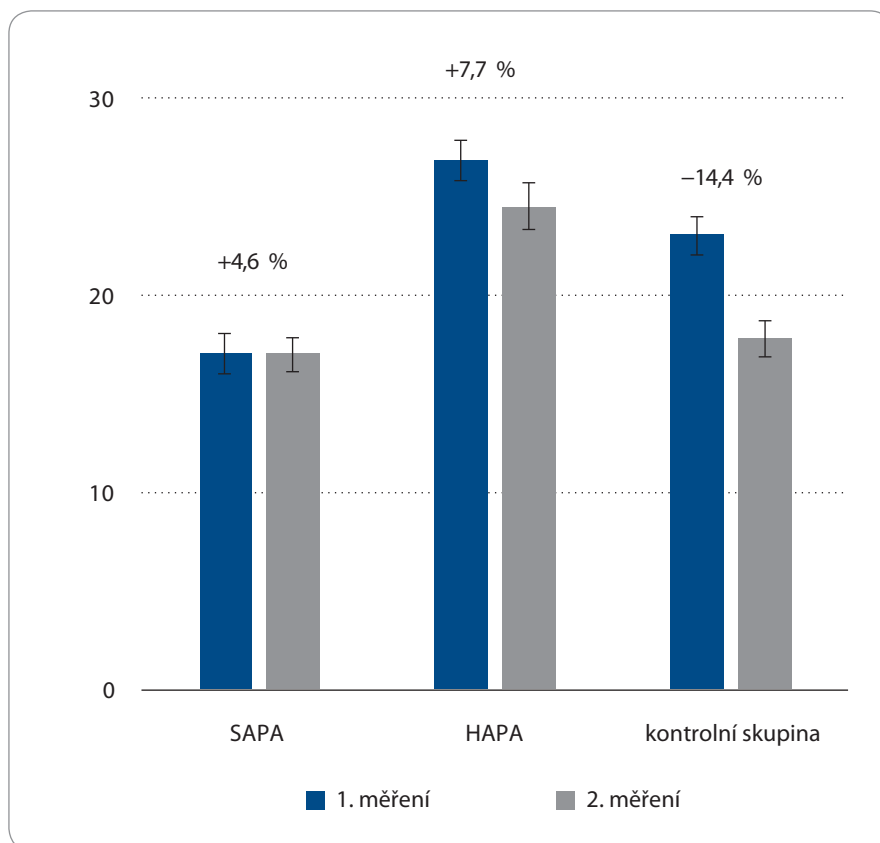
Novější studie od Mostarda a jeho kolegů [32] zkoumala 4týdenní efekt kombinovaného tréninku (aerobní a rezistentní) na kardiorespirační kapacitu a autonomní nervový systém; studie tyto

Graf 5. Srovnání diferencí vybraných charakteristik mezi 1. a 2. měřením zvolených pro analyzované skupiny.

BMI – body mass index, FMM – beztuková tělesná hmota, HAPA – skupina cvičící doma, SAPA – skupina cvičící pod dohledem, $VO_2\text{peak}$ – vrcholová spotřeba kyslíku

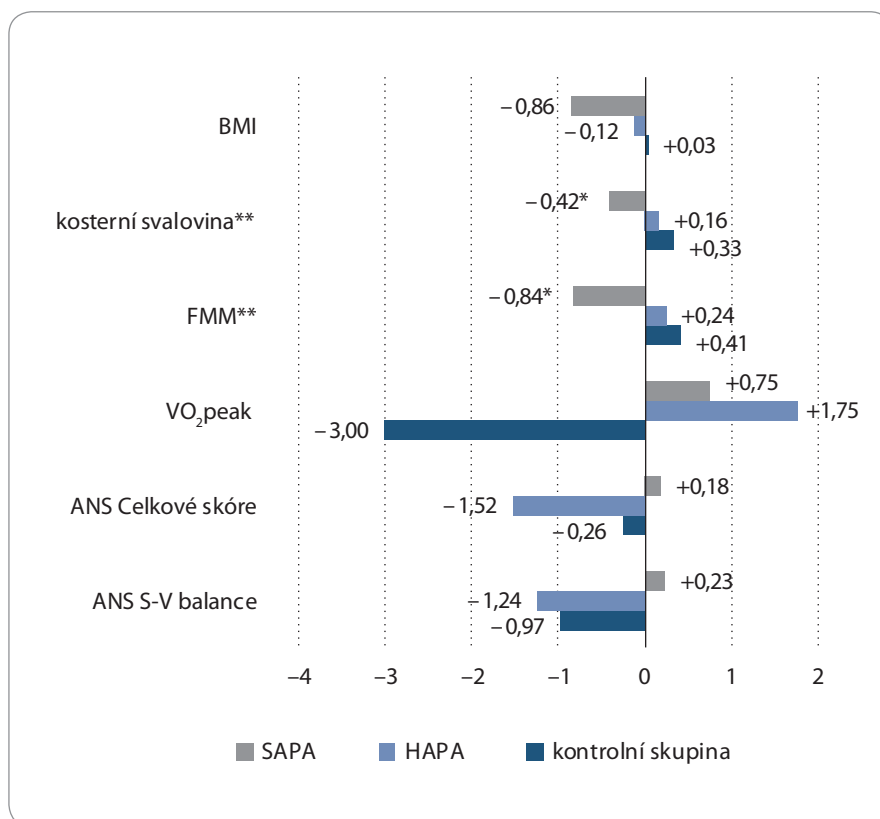
* hodnota diference statisticky významně odlišná od hodnoty 0 ($p < 0,05$)

** statisticky významný rozdíl diferencí mezi analyzovanými skupinami ($p < 0,05$)



Graf 4. Srovnání $VO_2\text{peak}$ mezi 1. a 2. měřením pro analyzované skupiny.

BMI – body mass index, HAPA – skupina cvičící doma, SAPA – skupina cvičící pod dohledem



výsledky podporuje. Do jejich výzkumu se zapojilo 18 žen, které byly rozděleny na kontrolní skupinu, skupinu s diagnostikovaným karcinomem prsu bez cvičení a skupinu s diagnostikovaným karcinomem prsu, která navíc 3× týdně cvičila kombinovaný trénink. Výsledkem bylo zvýšení hodnot $VO_2\max$ v průměru o 3 ml/kg/min a velký „effect size“ u změn sympatiko-vagové rovnováhy u cvičící skupiny.

Co se týká změn hodnot BMI, shoduje se většina studií, že pohybová aktivita vede ke snížení BMI [33–35], což může mimo jiné pozitivně působit na kvalitu života přeživších patientek [36–38]. Jedna ze studií od Thomase et al [39] zkoumala efekt 12měsíčního aerobního a odporového cvičení oproti obvyklé péči na změny složení těla u postmenopauzálních patientek s karcinomem prsu. Došli k závěrům, že cvičící skupina ve srovnání s běžnou následnou péčí signifikantně snížila hodnoty procent tělesného tuku, BMI a zvýšily se u ní hodnoty FFM, což částečně koresponduje i s našimi výsledky.

Výsledky naší studie jsou potvrzením, že pohybová aktivita by měla do následné péče patientek po prodělané léčbě karcinomu prsu patřit. I když naše výsledky nejsou zcela statisticky signifikantní, ze zpětné vazby účastnic je jasné, že díky participaci na výzkumu subjektivně pociťují zlepšení, což může být placebo efekt, ale i ten může být stěžejní, pokud zlepší kvalitu života patientek. Tento fakt vyplývá i z anonymní zpětné vazby, kterou patientky poskytly po ukončení výzkumu. V té mimo jiné zmiňovaly, že oceňují změnu prostředí z nemocničního na sportovní, a největším benefitem pro ně byl sociální kontakt s ženami, které se nacházejí ve stejné situaci a prožívají velmi podobné emoce.

Závěr

Náš pilotní výzkum zkoumal změny ve fyzickém stavu, složení těla a autonomním nervovém systému u patientek s prodělanou léčbou karcinomu prsu, které podstoupily 12týdenní pohybovou intervenci. Výzkumu se zúčastnilo 18 patientek a 17 z nich jej dokončilo. Z našich výsledků vyplývá, že pravidelné cvičení se správnou intenzitou, frekvencí a dél-

kou může pozitivně působit na kardio-vaskulární zdatnost, a to bez ohledu na to, zda se jedná o cvičení pod dohledem, nebo doma. Další výsledky naznačují, že cvičení pod dohledem má pozitivní vliv na dynamiku autonomního nervového systému. Výsledky složení těla jsou nejednoznačné a pro jejich možné potvrzení je nutné rozšířit výzkumný soubor. Vzhledem k nízkému počtu účastnic výzkumu nelze naše závěry zobecnit a generalizovat. Jsme si vědomi toho, že se v našem výzkumu vyskytuje několik limitujících faktorů, jako např. malý testovaný vzorek, žádná kontrola či ovlivnění stravovacích zvyklostí a další psycho-socio-ekonomické atributy. I přesto je zřejmé, že komplikace, které se vyskytují v důsledku léčby, kladou další požadavky na výzkum zlepšování kvality života pacientů v remisi.

Poděkování

Práce vznikla za podpory interního projektu Fakulty sportovních studií Masarykovy univerzity (MUNI/51/01/2020 „Efekt 12týdenního cvičebního programu na fyzickou kondici, kvalitu života a hustotu kostí, aplikovaném po léčbě rakoviny prsu“).

Literatura

- Mužík J, Šnajdrová L, Gregor J. Epidemiologie karcinomu prsu v ČR. [online]. Dostupné z: <http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-lekare--epidemiologie-karcinomu-prsu>.
- Pokorná A, Střeštková R, Vychodilová R et al. Cvičební programy pro onkologické pacientky po léčbě rakoviny prsu. [online]. Dostupné z: <https://is.muni.cz/ekurz/ONK01>.
- Binkley JM, Harris SR, Levangie PK et al. Patient perspectives on breast cancer treatment side effects and the prospective surveillance model for physical rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer* 2012; 118(58): 2207–2216. doi: 10.1002/cncr.27469.
- Odle TG. Adverse effects of breast cancer treatment. *Radiol Technol* 2014; 85(3): 297–319.
- Loprinzi PD, Cardinal BJ. Effects of physical activity on common side effects of breast cancer treatment. *Breast Cancer* 2012; 19(1): 4–10. doi: 10.1007/s12282-011-0292-3.
- Radbruch L, Strasser F, Elsner F et al. Fatigue in palliative care patients – an EAPC approach. *Palliat Med* 2008; 22(1): 13–32. doi: 10.1177/0269216307085183.
- Diggins AD, Hearn LE, Lechner SC et al. Physical activity in black breast cancer survivors: implications for quality of life and mood at baseline and 6-month follow-up: physical activity, quality of life and mood. *Psychooncology* 2017; 26(6): 822–828. doi: 10.1002/pon.4095.
- de Boer MC, Wörner EA, Verlaan D et al. The mechanisms and effects of physical activity on breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2017; 17(4): 272–278. doi: 10.1016/j.clbc.2017.01.006.
- Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D et al. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3830–3842. doi: 10.1200/JCO.2005.02.148.

- Novotná V, Čechovská I, Bunc V. Fit programy pro ženy: průvodce kondiční přípravou: 258 ilustrovaných cviků: 12 komplexních pohybových programů. Praha: Grada 2006.
- Liška D, Rutkowski S. Breast cancer rehabilitation. *Klin Onkol* 2021; 34(1): 14–19. doi: 10.48095/ccko202114.
- Bower JE, Bak K, Berger A et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014; 32(17): 1840–1850. doi: 10.1200/JCO.2013.53.4495.
- Vigo C, Gatzemeier W, Sala R et al. Evidence of altered autonomic cardiac regulation in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2015; 9(4): 699–706. doi: 10.1007/s11764-015-0445-z.
- Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012(8): CD007566. doi: 10.1002/14651858.CD007566.pub2.
- Peterson LL, Ligibel JA. Physical activity and breast cancer: an opportunity to improve outcomes. *Curr Oncol Rep* 2018; 20(7): 50. doi: 10.1007/s11912-018-0702-1.
- Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4396–4404. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2024.
- May AM, Bosch MJC, Velthuis MJ et al. Cost-effectiveness analysis of an 18-week exercise programme for patients with breast and colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy: the randomised PACT study. *BMJ Open* 2017; 7(3): e012187. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012187.
- Wiskemann J, Schmidt ME, Klassen O et al. Effects of 12-week resistance training during radiotherapy in breast cancer patients. *Scand J Med Sci Sports* 2017; 27(11): 1500–1510. doi: 10.1111/sms.12777.
- Časla S, López-Tarruella S, Jerez Y et al. Supervised physical exercise improves $VO_2\max$, quality of life, and health in early stage breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 153(2): 371–382. doi: 10.1007/s10549-015-3541-x.
- Daley AJ, Crank H, Saxton JM et al. Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(13): 1713–1721. doi: 10.1200/JCO.2006.09.5083.
- Guinan E, Hussey J, Broderick JM et al. The effect of aerobic exercise on metabolic and inflammatory markers in breast cancer survivors – a pilot study. *Support Care Cancer* 2013; 21(7): 1983–1992. doi: 10.1007/s00520-013-1743-5.
- Rahnama N, Nouri R, Rahmani F et al. The effects of exercise training on maximum aerobic capacity, resting heart rate, blood pressure and anthropometric variables of postmenopausal women with breast cancer. *J Res Med Sci* 2010; 15(2): 78–83.
- Drouin JS, Young TJ, Beeler J et al. Random control clinical trial on the effects of aerobic exercise training on erythrocyte levels during radiation treatment for breast cancer. *Cancer* 2006; 107(10): 2490–2495. doi: 10.1002/cncr.22267.
- Hornsby WE, Douglas PS, West MJ et al. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. *Acta Oncol* 2014; 53(1): 65–74. doi: 10.3109/0284186X.2013.781673.
- Schmidt ME, Wiskemann J, Armbrust P et al. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2015; 137(2): 471–480. doi: 10.1002/ijc.29383.
- Schmidt ME, Meynköhn A, Habermann N et al. Resistance exercise and inflammation in breast cancer patients undergoing adjuvant radiation therapy: media-

- tion analysis from a randomized, controlled intervention trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(2): 329–337. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.058.
27. Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O et al. Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. *Ann Oncol* 2014; 25(11): 2237–2243. doi: 10.1093/annonc/mdu374.
28. Chaoul A, Milbury K, Spelman A et al. Randomized trial of Tibetan yoga in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Cancer* 2018; 124(1): 36–45. doi: 10.1002/cncr.30938.
29. Taso CJ, Lin HS, Lin WL et al. The effect of yoga exercise on improving depression, anxiety, and fatigue in women with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Nurs Res* 2014; 22(3): 155–164. doi: 10.1097/jnr.000000000000044.
30. Armer JS, Lutgendorf SK. The impact of yoga on fatigue in cancer survivorship: a meta-analysis. *JNCI Cancer Spectr* 2020; 4(2): pkz098. doi: 10.1093/jncics/pkz098.
31. Schwartz AL, Winters-Stone K, Gallucci B. Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34(3): 627–633. doi: 10.1188/07.ONF.627-633.
32. Mostarda C, Castro-Filha J, Reis AD et al. Short-term combined exercise training improves cardiorespiratory fitness and autonomic modulation in cancer patients receiving adjuvant therapy. *J Exerc Rehabil* 2017; 13(5): 599–607. doi: 10.12965/jer.1735048.524.
33. De Luca V, Minganti C, Borriore P et al. Effects of concurrent aerobic and strength training on breast cancer survivors: a pilot study. *Public Health* 2016; 136: 126–132. doi: 10.1016/j.puhe.2016.03.028.
34. Sturgeon KM, Dean LT, Heroux M et al. Commercially available lifestyle modification program: randomized controlled trial addressing heart and bone health in BRCA1/2+ breast cancer survivors after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *J Cancer Surviv* 2017; 11(2): 246–255. doi: 10.1007/s11764-016-0582-z.
35. Thomas GA, Cartmel B, Harrigan M et al. The effect of exercise on body composition and bone mineral density in breast cancer survivors taking aromatase inhibitors. *Obesity* 2017; 25(2): 346–351. doi: 10.1002/oby.21729.
36. Buffart LM, Backer ICD, Schep G et al. Fatigue mediates the relationship between physical fitness and quality of life in cancer survivors. *J Sci Med Sport* 2013; 16(2): 99–104. doi: 10.1016/j.jsams.2012.05.014.
37. Murtezani A, Ibraimi Z, Bakalli A et al. The effect of aerobic exercise on quality of life among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Cancer Res Ther* 2014; 10(3): 658–664. doi: 10.4103/0973-1482.137985.
38. Sehl M, Lu X, Silliman R et al. Decline in physical functioning in first 2 years after breast cancer diagnosis predicts 10-year survival in older women. *J Cancer Surviv* 2013; 7(1): 20–31. doi: 10.1007/s11764-012-0239-5.
39. Thomas GA, Cartmel B, Harrigan M et al. The effect of exercise on body composition and bone mineral density in breast cancer survivors taking aromatase inhibitors. *Obesity* 2017; 25(2): 346–351. doi: 10.1002/oby.21729.



KONZULTAČNÍ A VZDĚLÁVACÍ PORTÁL PRO ONKOLOGY A UROLOGY

Tým odborníků je tu pro Vás. Garantem projektu je
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA

PORAĎTE SE ON-LINE

v léčbě svých pacientů s onkologickým
či onkourologickým onemocněním
na www.MUJPACIENT.cz

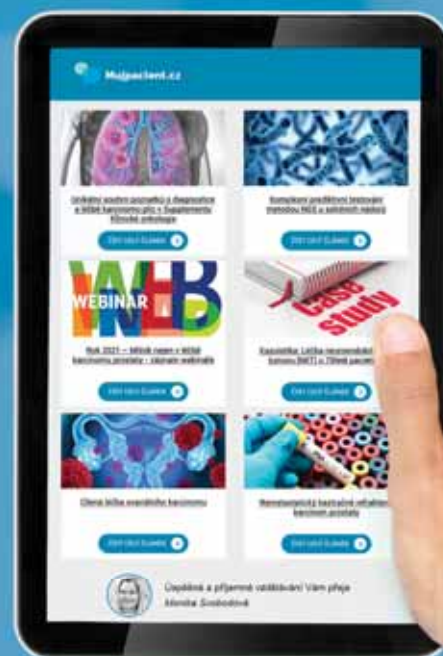


+ Vložte dotaz

VÝHODY PROJEKTU

- ✓ **ON-LINE** konzultace, rychle a zdarma
- ✓ 18členné odborné kolegium je tu pro Vás a dotazy zodpovídá **OBRATEM**
- ✓ Konzultované případy **ANONYMNĚ PUBLIKUJEME NA WEBU** a slouží k další edukaci
- ✓ Přinášíme pro Vás **AKTUALITY** - guidelines, kazuistiky, přednášky, články, podcasty

ODEBÍREJTE NOVINKY



prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.



MUDr. Jana Katolícká, Ph.D.



prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA



doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.



MUDr. Ivana Krajsková, MBA



MUDr. Gabriela Krákorová, Ph.D.



MUDr. Eugen Kubala



MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.



MUDr. Michaela Matoušková



MUDr. Renata Neumanová, Ph.D., MBA



MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.



prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.



prof. MUDr. Alena Skálová, CSc.



MUDr. Martin Svatoň, Ph.D.



MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.



prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.



MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.



doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

OBJEVTE AKREDITOVANÝ CYKLUS KAZUISTIK



REAKCE LÉKAŘŮ

„Pacientka odmítala jakoukoliv léčbu a tak jsem ji doporučila, aby vyčkala, že to zkonzultuji a proberu s dalšími odborníky, ...a vyšlo to, děkuji.“

„Nemusím nikam volat, mám názor několika odborníků najednou, velmi rychle. Výborná věc i pro další vzdělávání – plno praktických rad v učebnici nenajdu.“

Odborní partneři



Partneři projektu



Onkozpravodaj.cz



Bifenotypový sinonazálny sarkóm – opis prípadu

Biphenotypic sinonasal sarcoma – a case report

Bartoš V.¹, Rác P.², Skálová A.³

¹ Martinské bioptické centrum, s.r.o., Martin, Slovenská republika

² Otorinolaryngologické oddelenie, Nemocnica s poliklinikou, Považská Bystrica, Slovenská republika

³ Šiklův patologický ústav, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a Biopické laboratoř s.r.o., Plzeň

Súhrn

Východiská: Bifenotypový sinonazálny sarkóm (BFSS) je topograficky špecifický typ „low-grade“ sarkómu, ktorý bol prvýkrát opísaný len pred 10 rokmi. Označenie bifenotypový je odvodené z koexpresie markerov svalovej diferenciacie a derivátov neurálnej lišty, ktorá je pre tento nádor charakteristická. **Opis prípadu:** 78-ročná žena mala dlhodobo sťažené až nemožné dýchanie cez ľavý nosový priechod. Rinoendoskopické a CT vyšetrenie potvrdili obturáciu strednej a zadnej časti ľavej nosovej dutiny polypovitým tumorom so stopkou v etmoidoch, ktorý sa propagoval až do nosohltana. Tumor bol resekovaný a extrahovaný z nosohltana cez ústnu dutinu. Makroskopicky išlo o kompaktný polyp rozmerov 6 × 3,5 × 3 cm. Histologicky pozostával z uniformnej vretenobunkovej nádorovej populácie usporiadanej vo fascikulárnych formáciách, ktorá expri-movala proteín S100, hladkosvalový aktín, kalponín a svalovo-špecifický aktín. Molekulovogenetická analýza tkaniva odhalila fúziu génov PAX3::MAML3. Nálezy potvrdzovali diagnózu BFSS. **Záver:** BFSS je veľmi zriedkavý, lokálne agresívne rastúci zhubný nádor bez metastatického potenciálu. V porovnaní s inými malignitami v danej lokalite má pomerne priaznivú prognózu. V biopickéj praxi je dôležitá znalosť patológa o tejto raritnej histopatologickej jednotke, na ktorú treba myslieť vždy pri náleze vretenobunkovej neoplázie s „low-grade“ črtami vyrastajúcej zo sinonazálnej oblasti.

Kľúčové slová

bifenotypový sinonazálny sarkóm – proteín S100 – hladkosvalový aktín – PAX3::MAML3

Summary

Background: Biphenotypic sinonasal sarcoma (BFSS) is a topographically specific low-grade sarcoma that was first described only 10 years ago. The term biphenotypic comes from the co-expression of markers of muscle differentiation and neural crest that is characteristic for this tumor. **Case:** A 78-year-old woman manifested with prolonged breathing difficulties through the left nasal passage. Rhinoendoscopy and CT scans showed an obturation of the middle and posterior part of the left nasal cavity by a polypoid tumor mass with a stalk in the ethmoid sinus. It spread into the nasopharynx. The tumor was resected and extracted from the nasopharynx through the oral cavity. Grossly, it was a compact polyp measuring 6 × 3.5 × 3 cm. Histology revealed a uniform neoplastic spindle cell population arranged in a fascicular pattern. It expressed S100 protein, smooth muscle actin, calponin and muscle-specific actin. Molecular genetic analysis of the tissue showed PAX3::MAML3 gene fusion. The findings confirmed a diagnosis of BFSS. **Conclusion:** BFSS is a very rare, locally aggressive malignant tumor without metastatic potential. In contrast to other malignancies in a given locality, it possesses a relatively favorable prognosis. In biopsy practice, the pathologist's knowledge of this unique histopathological entity is principal because it should be always considered when encountering a low-grade spindle cell neoplasia arising in the sinonasal region.

Key words

biphenotypic sinonasal sarcoma – S100 protein – smooth muscle actin – PAX3::MAML3

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

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

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

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



MUDr., PhDr. Vladimír Bartoš, PhD., MPH

Martinské biopické centrum, s.r.o.
Prieložtek 1
036 01 Martin
Slovenská republika
e-mail: vladim.bartos@gmail.com

Obdržané/Submitted: 4. 5. 2022

Prijaté/Accepted: 12. 7. 2022

doi: 10.48095/ccko2022402

Úvod

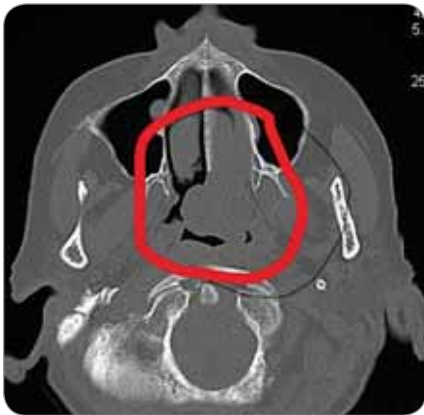
Zhubné nádory nosovej dutiny a paranasálnych sínusov tvoria približne 3 % všetkých malígnych neoplázií v oblasti hlavy a krku [1]. Prevažnú väčšinu z nich predstavujú malignity epitelového pôvodu, najmä skvamocelulárny karcinóm a adenokarcinóm [1]. Sarkómy tvoria zhruba 2–3 % všetkých malignít v ORL oblasti, pričom 10 % z nich sa vyskytuje v sinonazálnom trakte [2]. Novú špecifickú nádorovú jednotku zahrnutú v poslednej edícii WHO klasifikácie nádorov hlavy a krku [3] predstavuje bifenotypový sinonazálny sarkóm (BFSS). Táto malignita bola prvýkrát opísaná len pred desiatimi rokmi kolektívom autorov Lewis et al [4], ktorí ju pôvodne nazvali „low-grade“ sinonazálny sarkóm s neurálnou a myogénnou diferenciáciou. Následné označenie bifenotypový je odvodené z koexpresie markerov sva-

lovej diferenciácie a derivátov neurálnej lišty, ktorá je pre tento nádor charakteristická [2–5]. Neskoršie odhalenie mutácií génu *PAX3* (paired box gene 3) poskytlo dokonalejší pohľad do onkogenézy malignity. *PAX3* je známy ako transkripčný faktor významne participujúci pri vývoji kostrovej svaloviny a neurálnej lišty, čo vysvetľuje duálny imunofenotyp BFSS [5,6]. Doposiaľ bolo vo svetovej literatúre publikovaných len vyše 100 prípadov BFSS [6]. V českom a slovenskom písomníctve absentujú informácie o tejto nozologickej jednotke, preto sme sa rozhodli prezentovať prípad z našej vlastnej praxe.

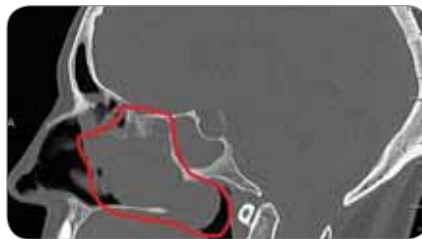
Opis prípadu

78-ročná pacientka sa dostavila na ORL vyšetrenie pre 2–3 roky trvajúce sťažené až nemožné dýchanie cez ľavý nosový priechod sprevádzané „fuňňavou“ rečou. Rinoendoskopické vyšetrenie potvrdilo obturáciu strednej a zadnej časti ľavej nosovej dutiny veľkým polypovitým tumorom so stopkou v etmoidoch, ktorý sa distálne propagoval až do nosohltana. Nosová priehradka bola útl-

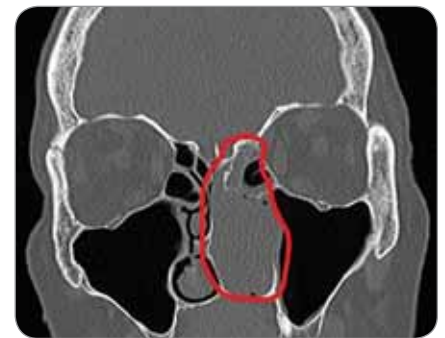
kom deviovaná doprava. Tumor bol vizualizovaný CT zobrazením, na ktorom sa javil ako kompaktná ohraničená solídna masa (obr. 1–3). Klinicky skôr imponoval ako benígna lézia (nazochoanálny polyp so stopkou v etmoidoch), uvažovalo sa aj o estezineuroblastóme. Krčné lymfatické uzliny neboli zväčšené. V potencionovanej lokálnej anestézii bola realizovaná FESS (funkčná endonazálna endoskopická chirurgia nosa a prínosových dutín) s resekciou tumoru. Po narezaní stopky z nej vytekalo malé množstvo hlienovej tekutiny, bez rinolikvory. Po jej postupnej incízii bol tumor extrahovaný z nosohltana cez ústnu dutinu. Reziduum stopky tumoru v zadnej časti čuchovej štrbiny bola ponechaná *in situ*. Operačný výkon aj pooperačné obdobie prebehli bez komplikácií. Biopický materiál bol po fixácii vo formalíne zaslaný na histopatologické vyšetrenie. Makroskopicky išlo o polypovitý tumor šedohnedej farby rozmerov 6 × 3,5 × 3 cm (obr. 4). Na reze malo tkanivo presiak-



Obr. 1. CT snímka – trupová axiálna projekcia.



Obr. 2. CT snímka – trupová sagitálna projekcia.



Obr. 3. CT snímka – trupová koronárna projekcia.



Obr. 4. Resekát nádoru (po fixácii vo formalíne).

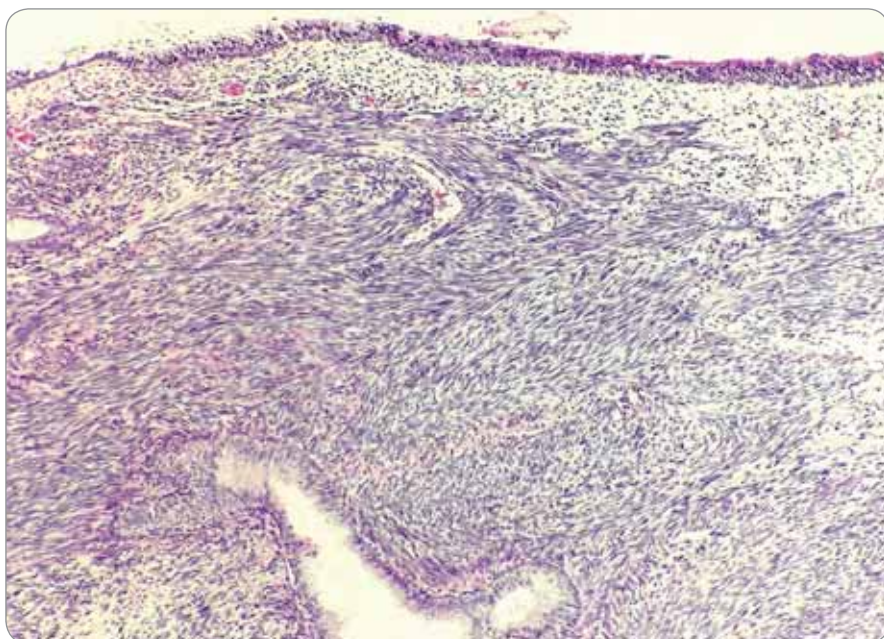


Obr. 5. Prierez nádorom (po fixácii vo formalíne).

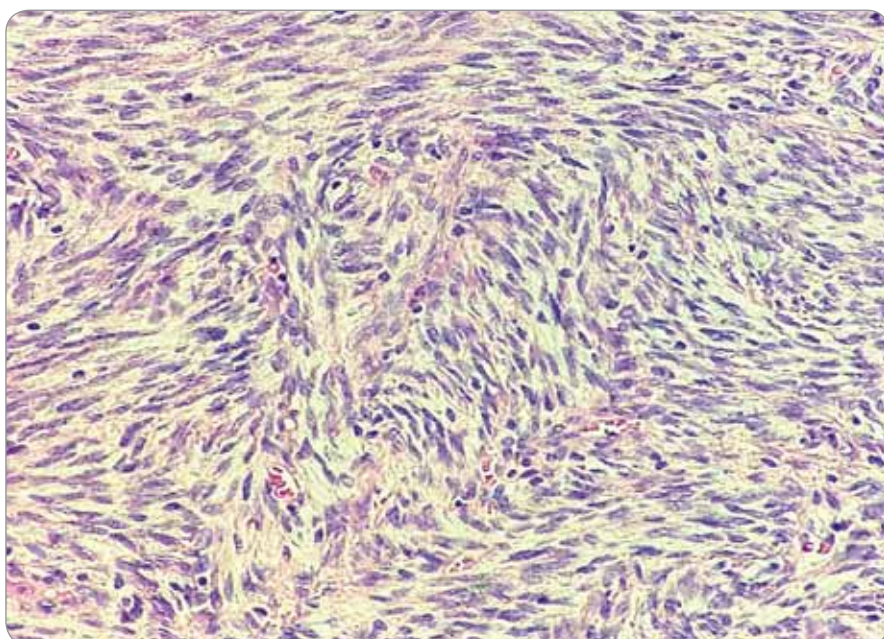
nutú elastickú konzistenciu s početnými cystičkami (obr. 5). Histologicky tumor pozostával zo solídne rastúcej vretenobunkovej nádorovej populácie usporiadanej vo fascikulárnych formáciách, ktorá obsahovala zoskupenia vtlačeneho respiračného žľazového epitelu (obr. 6). Nádorové bunky boli uniformné bez výraznejších atypii (obr. 7). Imunohistochemicky vykazovali nepravidelnú pozitivitu na proteín S100 (obr. 8), hladkosvalový aktín (obr. 9), kalponín, svalovo-špecifický aktín, myoD1, CD163 a beta-catenín (cytoplazmatická reaktivita). Negatívne boli pri dôkaze dezminu, CK7, CK14, h-kaldesmonu, CD34, STAT6 a SOX10. Proliferačná aktivita tumoru bola minimálna (Ki-67 index cca 2 %), mitózy ani nekrózy sa nevyskytovali. Dodatočná molekulovogenetická analýza tkaniva (ako súčasť konzultáčného vyšetrenia) potvrdila translokáciu génov *PAX3::MAML3*. Spektrum nálezov zodpovedalo diagnóze BFSS. Pacientka bola následne zaradená do onkodispenzárnej starostlivosti. Pri prvej pooperačnej kontrole (týždeň po zákroku) bolo hojenie rany primerané, dýchanie uvoľnené, v etmoidoch bola viditeľná krusta a malé reziduum tumoru. Pri druhej kontrole (mesiac po zákroku) bol rinoskopický nález identický bez prejavov zväčšovania sa tumoru. O ďalšie 2 mesiace bola taktiež nosová dutina voľná, v mieste operačného zákroku jazvené tkanivo bez viditeľného tumoru. V súčasnosti je pacientka pod dohľadom onkológa-špecialistu na inom pracovisku. V dobe spracovania tohto príspevku sme nemali bližšie informácie o jej ďalšom klinickom manažmente.

Diskusia

Malígne nádory sinonazálnej oblasti predstavujú v ORL praxi diagnostickú a terapeutickú výzvu jednak v dôsledku ich histomorfologickej diverzity, ale najmä bezprostredného súvisu s dôležitými anatomickými štruktúrami (očnica, mozgové nervy, mozog). Kontakt s okolitými orgánmi komplikuje až znemožňuje ich kompletné chirurgické odstránenie, ktoré je kľúčové z pohľadu ďalšej prognózy pacienta [7]. BFSS je veľmi zriedkavý, topograficky špecifický typ dobre diferencovaného sar-



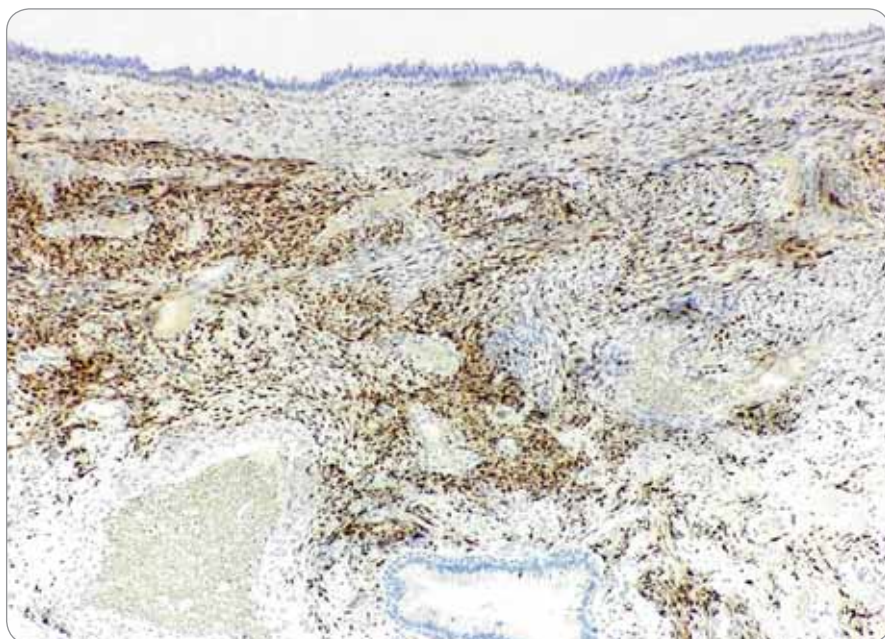
Obr. 6. Solídne rastúca vretenobunková nádorová populácia s entrapovaným žľazovým respiračným epitelom (farbenie hematoxylínom-eozínom, zväčšenie 40x).



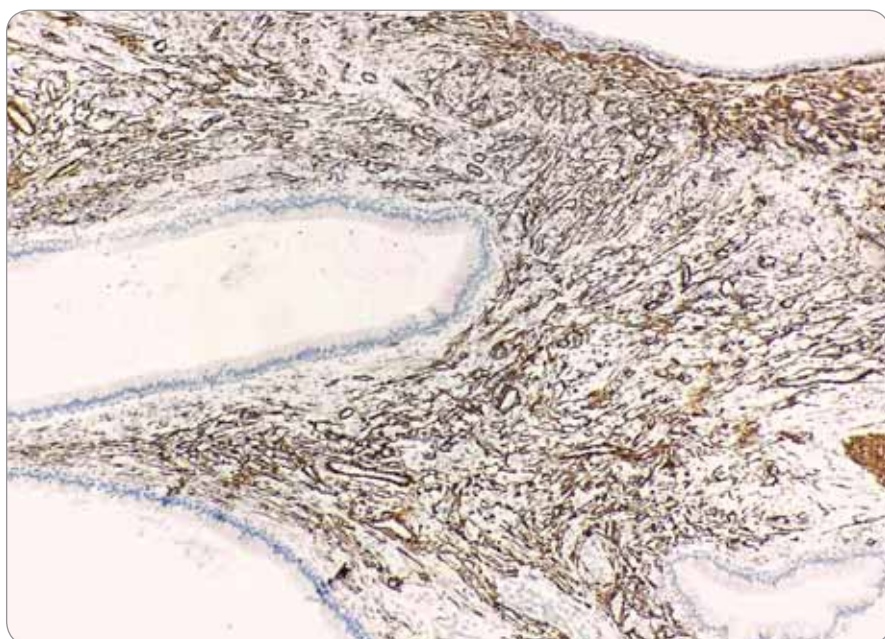
Obr. 7. Detail na uniformné vretenovité nádorové bunky (farbenie hematoxylínom-eozínom, zväčšenie 200x).

kómu. Väčšinou postihuje dospelé osoby okolo piatej dekády života (priemerný vek 47–51 rokov) s predilekciou ženského pohlavia (pomer ženy/muži cca 2 : 1) [2,5–7]. Najčastejšie vyrastá z hornej časti nosovej dutiny a etmoidálneho sínusu [2,5–7], čo sme potvrdili aj u našej pacientky. Zvyčajne sa preja-

vuje nešpecifickými symptómami, ako sú sťažené dýchanie nosom, opuch sinonazálnej oblasti, intermitentný hlienový výtok z nosa či epistaxa [2,5–7]. Makroskopicky má vzhľad polypu väčších rozmerov (priemerná veľkosť 4 cm) [5–7], čo napovedá o oneskorenej diagnostike ochorenia. Histologicky pozostáva z in-



Obr. 8. Imunohistochemická reaktivita nádorobunkovej populácie na proteín S100 (zväčšenie 40×).



Obr. 9. Imunohistochemická reaktivita nádorobunkovej populácie na α-hladkosvalový aktín (zväčšenie 100×).

mické vyšetrenie. Nádorobunková populácia je minimálne fokálne pozitívna na proteín S100 (marker neurogénneho pôvodu) a hladkosvalového aktínu (SMA), svalovo-špecifického aktínu a kalponínu (markery hladkosvalovej diferenciácie) [5–7]. Ďalej vykazuje variabilnú expresiu dezminu, myogenínu, myoD1 a faktora XIIIa, zatiaľ čo cytokekratíny (CK) a SOX10 sú negatívne [5,6]. V typických prípadoch, teda imunofenotyp S100+, SMA+, kalponín+, CK–, SOX10–, postačuje na stanovenie diagnózy BFSS [5]. Ideálne je však potvrdiť diagnózu molekulárno-geneticky. Prevažná väčšina prípadov obsahuje rearanžovaný gén *PAX3*, najčastejšie fúziu *PAX3::MAML3* (60 % prípadov), ktorá je pre túto jednotku špecifická [2,5]. BFSS môže histologicky imitovať široké spektrum nádorov s vretenobunkovou morfológiou. K najdôležitejším diferenciálno-diagnostickým jednotkám patria malígny nádor z buniek obalov periférnych nervov (MPNST) a MPNST s rabdomyoplastickou diferenciáciou (Tritonov tumor), vretenobunkový rabdomyosarkóm, fibrosarkóm, synoviálny sarkóm, solitárny fibrózny tumor, sinonazálny hemangiopericytóm, celulárny schwannóm, vretenobunkový melanóm a NTRK-rearanžované vretenobunkové neoplázie [2,3,6,8–10]. Keďže BFSS je ako samostatná nozologická entita známy iba 10 rokov, je veľmi pravdepodobné, že mnohé prípady boli dovtedy mylne diagnostikované pod vyššie uvedenými jednotkami [2,6]. Z klinického hľadiska sa však odlišuje od ostatných malígnych v danej lokalite podstatne priaznivejšou prognózou. Rastie iba lokálne agresívne a podľa doterajších poznatkov nevytvára metastázy do regionálnych lymfatických uzlín ani vzdialených orgánov [2,5,6,7]. Na druhej strane je sprevádzaný častými lokálnymi recidívami, ku ktorým dochádza asi v tretine prípadov [2,6]. Zvyčajne vznikajú počas 5 rokov (priemerne 2,4 rokov) od chirurgickej intervencie [2,6,7]. Vzhľadom na raritnosť tohto ochorenia nie je v súčasnosti konsenzuálne akceptovaná terapeutická stratégia. Doposiaľ známe prípady boli liečené lokálnou chirurgickou excíziou s adjuvantnou rádioterapiou alebo bez nej, ktorej benefit však za-

filtratívne rastúcej populácie blandných vretenovitých buniek, ktoré sčasti pripomínajú Schwannove bunky [2,3,5,6]. Napriek celularite je ich mitotická aktivita minimálna, zvyčajne nie viac ako 1 mitóza na 10 HPF (high power field). Výraznejšie bunkové atypie ani nekrózy sa nevyskytujú [2,3,5,6]. Zaujímavou črtou sú vtlačené invaginácie hy-

perplastického respiračného epitelu do nádorového tkaniva [2,3,5–7]. Niekedy nadobúda známky rabdomyoplastickej diferenciácie alebo „hemangiopericytoma-like“ vzhľad, ktoré sťažujú histologickú diagnostiku [6]. Približne v 20 % sa vyskytuje nádorová invázia do kostného tkaniva [5,7]. Pre správne stanovenie diagnózy je nevyhnutné imunohistoche-

tiaľ ostáva otázny [5–7]. Na rozdiel od iných malignít nie je pri BFSS indikovaná chemoterapia [2].

Záver

BFSS je veľmi zriedkavý, lokálne agresívne rastúci malígny nádor bez metastatického potenciálu. Napriek pomerne priaznivej prognóze je však po odstránení sprevádzaný častými lokálnymi recidívami, čo treba brať do úvahy v ďalšom klinickom manažmente. V biptickej praxi je dôležitá znalosť patológa o tejto raritnej histopatologickej jednotke, na ktorú treba myslieť vždy pri náleze vretenobunkovej neoplázie

s „low-grade“ črtami vyrastajúcej zo sinonazálnej oblasti.

Literatúra

1. Kawaguchi M, Kato H, Tomita H et al. Imaging characteristics of malignant sinonasal tumors. *J Clin Med* 2017; 6(12): 116. doi: 10.3390/jcm6120116.
2. Andreasen S, Bishop JA, Hellquist H et al. Biphenotypic sinonasal sarcoma: demographics, clinicopathological characteristics, molecular features, and prognosis of a recently described entity. *Virchows Arch* 2018; 473(5): 615–626. doi: 10.1007/s00428-018-2426-x.
3. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR et al. WHO classification of head and neck tumours (4th edition). IARC: Lyon 2017.
4. Lewis JT, Oliveira AM, Nascimento AG et al. Low-grade sinonasal sarcoma with neural and myogenic features: a clinicopathologic analysis of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(4): 517–525. doi:10.1097/PAS.0b013e3182426886.
5. Carter CS, East EG, McHugh JB. Biphenotypic sinonasal sarcoma: a review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142(10): 1196–1201. doi: 10.5858/arpa.2018-0207-RA.
6. Gross J, Fritchie K. Soft tissue special issue: biphenotypic sinonasal sarcoma: a review with emphasis on differential diagnosis. *Head Neck Pathol* 2020; 14(1): 33–42. doi: 10.1007/s12105-019-01092-4.
7. Chitguppi C, Koszewski I, Collura K et al. Biphenotypic sinonasal sarcoma – case report and review of clinicopathological features and diagnostic modalities. *J Neurol Surg B Skull Base* 2019; 80(1): 51–58. doi: 10.1055/s-0038-1667146.
8. Kalita O, Čwierotka K, Vrána D et al. Multimodal therapy of recurrent malignant schwannoma. *Klin Onkol* 2016; 29(5): 364–368. doi: 10.14735/amko2016364.
9. Veselý K, Krpenský A, Jedlička V. Solitární fibrózní tumor plic. *Klin Onkol* 2003; 16(6): 272–275.
10. Bílek O, Tuček Š, Veselý K et al. Malignant melanoma treated with radical chemotherapy, resemblance histology of melanoma to soft tissue sarcomas, case report. *Klin Onkol* 2013; 26(1): 42–46. doi:10.14735/amko201342.

NOVĚ STANOVENÁ ÚHRADA¹

LÉČBA ALK+ POKROČILÉHO NSCLC U PACIENTŮ, KTEŘÍ JIŽ BYLI LÉČENI KRIZOTINIBEM¹

INDIKACE

Přípravek ALUNBRIG je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na ALK, kteří byli dříve léčeni krizotinibem.²

INDIKAČNÍ OMEZENÍ ÚHRADY:

Brigatinib je hrazen u dospělých pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) nemalobuněčným karcinomem plic, kteří již byli léčeni krizotinibem. U pacientů je validovaným laboratorním testem v referenční laboratoři prokázána přítomnost přestavby genu anaplastické lymfomové kinázy (ALK).

Přípravek je hrazen u pacientů v celkovém stavu (PS) 0–2 dle ECOG. Terapie je hrazena do progresse onemocnění.¹

ALUNBRIG - ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM 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. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC.

Název: Alunbrig 30 mg potahované tablety, Alunbrig 90 mg potahované tablety, Alunbrig 180 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje brigatinibum 30/90/180 mg. **Indikace:** Přípravek Alunbrig je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK), kteří dříve nebyli léčeni inhibitory ALK. Přípravek Alunbrig je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na ALK, kteří byli dříve léčeni krizotinibem. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka přípravku Alunbrig je 90 mg jednou denně po dobu prvních 7 dní a poté 180 mg jednou denně. Je-li léčba přípravkem Alunbrig přerušena na dobu 14 dní nebo delší z jiných důvodů, než jsou nežádoucí účinky, je třeba v léčbě pokračovat dávkou 90 mg jednou denně po dobu 7 dní a poté dávku zvýšit na hodnotu, která byla snášena před přerušením. Je-li některá dávka vynechána nebo dojde-li po užití dávky ke zvracení, nesmí se podat dodatečná dávka a příští dávku je třeba užít v obvyklou dobu. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický prospěch. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nezbytné přerušit dávkování a/nebo snížit dávky. Snížení dávky přípravku Alunbrig je shrnuto v tabulce 1 Souhrnu údajů o přípravku. Omezení množství údajů o bezpečnosti a účinnosti přípravku Alunbrig u pacientů ve věku 65 let a starších nenaznačuje nutnost úpravy dávky u starších pacientů. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky přípravku Alunbrig. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížená počáteční dávka 60 mg jednou denně po dobu prvních 7 dní a poté 120 mg jednou denně. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky přípravku Alunbrig. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje snížená počáteční dávka 60 mg jednou denně po dobu prvních 7 dní a poté 90 mg jednou denně. Bezpečnost a účinnost přípravku Alunbrig u pacientů do 18 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Alunbrig je určen k perorálnímu podání. Tablety je třeba spolknout celé a zapít vodou. Přípravek Alunbrig lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se mohou vyskytnout závažné, život ohrožující a fatální plicní nežádoucí účinky, včetně účinků, jejichž charakteristiky odpovídají ILD/pneumonitidě. Většina plicních nežádoucích účinků byla pozorována během prvních 7 dní léčby. U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytla hypertenze. Během léčby přípravkem Alunbrig je třeba pravidelně sledovat krevní tlak. U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytla bradykardie. Při podávání přípravku Alunbrig současně s jinými přípravky, o kterých je známo, že způsobují bradykardii, je nutná zvýšená opatrnost. Je třeba pravidelně sledovat tepovou frekvenci a krevní tlak. U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytly poruchy zraku. Pacienty je třeba poučit, aby hlásili jakékoli symptomy zrakových poruch. U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytlo zvýšení hladin kreatinofosfokinázy, amylázy, lipázy, ALT, AST a celkového bilirubinu. Během léčby přípravkem Alunbrig je třeba pravidelně sledovat hladiny kreatinofosfokinázy, lipázy, amylázy, ALT, AST a celkového bilirubinu. U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytlo zvýšení hladiny glukózy v séru. Před zahájením léčby přípravkem Alunbrig je třeba posoudit hladinu glukózy v séru nalačno a dále je třeba ji pravidelně sledovat. **Lékové interakce*:** *Inhibitory CYP3A:* Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku Alunbrig se silnými inhibitory CYP3A. Pokud se současně podávají silných inhibitorů CYP3A nelze vyhnout, je třeba dávku přípravku Alunbrig snížit přibližně o 50 %. Při podávání přípravku Alunbrig se středně silnými inhibitory CYP3A není nutná žádná úprava dávky. *Inhibitory CYP2C8:* Při souběžném podávání se silnými inhibitory CYP2C8 není nutná žádná úprava dávky. *Inhibitory P-gp a BCRP:* Při souběžném podávání přípravku Alunbrig s inhibitory P-gp a BCRP není nutná žádná úprava dávky. *Induktory CYP3A:* Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku Alunbrig se silnými a středně silnými induktory CYP3A. Pokud se současně užívají středně silných induktorů CYP3A nelze vyhnout, je možné po 7 dnech léčby stávající dávku zvyšovat po 30 mg. Po ukončení podávání středně silného induktoru CYP3A, je třeba se vrátit k dávce přípravku Alunbrig, která byla tolerována před zahájením podávání středně silného induktoru CYP3A. *Substráty CYP3A:* Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Alunbrig a substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým indexem, protože mohou mít sníženou účinnost. *Substráty transportérů:* Při souběžném podávání brigatinibu se substráty P-gp, BCRP, organickým kationtovým transportérem 1, proteiny mnohočetné lékové a toxinové extruze 1 a 2K může docházet ke zvýšení jejich plazmatických koncentrací. Při podávání přípravku Alunbrig se substráty těchto transportérů s úzkým terapeutickým indexem je třeba pacienty pečlivě sledovat. **Těhotenství a kojení:** Ženám ve fertilním věku léčeným přípravkem Alunbrig je třeba doporučit, aby neotěhotněly. mužům léčeným přípravkem Alunbrig je třeba doporučit, aby během léčby nepočali dítě. Přípravek Alunbrig podáváný těhotným ženám může způsobit poškození plodu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Klinické údaje o podávání přípravku Alunbrig těhotným ženám nejsou k dispozici. Není známo, zda se Alunbrig vylučuje do lidského mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 25 %) hlášenými u pacientů léčených přípravkem Alunbrig při doporučeném dávkovacím režimu byly zvýšení AST, zvýšení CK, hyperglykemie, zvýšená lipáza, hyperinzulinemie, průjem, zvýšení ALT, zvýšená amyláza, anémie, nauzea, únava, hypofosfatemie, snížený počet lymfocytů, kašel, zvýšená alkalická fosfatáza, vyrážka, prodloužený APTT, myalgie, bolest hlavy, hypertenze, snížený počet leukocytů, dyspnoe a zvracení. Nejčastějšími jinými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) hlášenými u pacientů léčených přípravkem Alunbrig při doporučeném dávkovacím režimu, než jsou nežádoucí účinky související s progresí nádoru, byly pneumonie, pneumonitida, dyspnoe a pyrexie. **Úplný přehled nežádoucích účinků:** viz úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Zvláštní požadavky na podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 26665 Vallensbaek Strand, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/18/1264/001-012. **Datum poslední revize*:** 17.2.2022

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

*Brigatinib je hrazen u dospělých pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) nemalobuněčným karcinomem plic v první linii léčby. U pacientů je validovaným laboratorním testem v referenční laboratoři prokázána přítomnost přestavby genu anaplastické lymfomové kinázy (ALK). Přípravek je hrazen u pacientů v celkovém stavu (PS) 0–2 dle ECOG. Terapie je hrazena do progresse onemocnění. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním se seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda emailem na AE.CZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlaste také podle národních legislativních požadavků.

REFERENCE: 1. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238271&tab=prices>, datum přístupu 4.8.2022.
2. Souhrn údajů o léčivém přípravku Alunbrig (SPC), datum poslední revize 17.2.2022, www.sukl.cz.

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Škréřtova 490/12, 120 00 Praha 2, Czech Republic | info-cz@takeda.com | www.takeda4health.cz

C-APROM/CZ/ALUN/0025 | Datum přípravy 08/2022



Onkologické rány – doporučení péče vycházející z multioborové spolupráce

Oncology wounds – recommendations for care based on multidisciplinary cooperation

Vokurka S.¹, Pokorná A.^{2,3}, Stryja J.⁴, Krupová L.⁵, Mezera V.⁶, Cvek J.⁷, Holečková P.⁸, Ston R.⁹, Hašková L.¹⁰, Audyová M.¹¹, Pechačová Z.⁸, Šípová S.¹, Jirsová K.¹², Veverková L.¹³

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň

² Ústav zdravotnických věd, LF MU Brno

³ Institut biostatistiky a analýz, LF MU Brno

⁴ Salvatella s.r.o., Třinec

⁵ Kožní oddělení, FN Ostrava

⁶ Geriatrické centrum, Pardubická nemocnice

⁷ Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava

⁸ Ústav radiační onkologie 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

⁹ Chirurgické oddělení, Nemocnice Na Františku, Praha

¹⁰ MOÚ Brno

¹¹ Diecézní charita Brno, Dům léčby bolesti s hospicem sv. Josefa, Rajhrad

¹² Integrované onkologické centrum, Nemocnice Na Pleši

¹³ I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: Onkologické rány a rány jiné etiologie u onkologických pacientů jsou sice vzácnou, ale pro pacienta závažnou komplikací, která významným způsobem negativně ovlivňuje kvalitu jeho života. Preventivní a léčebné intervence, edukce zdravotníků a pacienta snižují riziko jejich výskytu nebo rozsah následků. Pracovní skupina autorů z odborných skupin (Sekce podpůrné léčby a péče České onkologické společnosti ČLS JEP, Česká společnost pro léčbu rány, Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP, Česká asociace sester) připravila doporučení vhodné péče. Komplexní přístup k léčbě onkologické rány vč. symptomatické léčby s ní spojených komplikací hojení, prevence, včasný záchyt, mezioborová spolupráce a edukace jsou zásadní v přístupu k řešení ran souvisejících s aplikací chemoterapie, radioterapie a onkologické léčby obecně. Správná volba přípravků lokální péče a možnost doplnění onkologické léčby jsou základem v péči o rány při exulceraci tumoru. **Cíl:** Základní doporučení pro prevenci a léčbu onkologických ran pro denní praxi na základě doporučení odborných společností, výstupů studií a odborné literatury, ověřené praxe a shody názorů členů autorské skupiny. Doporučené postupy přispívají k redukci rozvoje, tíže a následků onkologických a jiných ran onkologických pacientů.

Klíčová slova

onkologie – zhoubný nádor – rána – chemoterapie – radioterapie – ošetřovatelství – exulcerace – péče o rány

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

The authors declare that 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. Samuel Vokurka, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická
klinika
FN Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň-Lochotín
e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 7. 2022

Přijato/Accepted: 17. 7. 2022

doi: 10.48095/ccko2022408

Summary

Background: Oncology wounds and wounds of other etiology are rare but serious complications, which significantly impair patients' quality of life. Preventive and curative interventions and education of healthcare personnel and patients reduce the risk of either their occurrence or their impact and consequences. A working group of authors from professional groups (the Supportive Care Group of the Czech Society for Oncology, the Czech Society for Wound Healing, the Society for Radiation Oncology, Biology and Physics, and the Czech Nurses Association) prepared recommendations for care. A comprehensive approach to the treatment of oncological wounds, including symptomatic treatment of associated healing complications, prevention, early detection, interdisciplinary cooperation and education are essential to deal with wounds related to chemotherapy administration, radiotherapy and oncological treatment in general. The proper choice of local care products and the eventuality of active oncological treatment are important elements of care in ulcerating tumors. **Purpose:** A basic summary of recommended interventions to prevent and treat oncology wounds in daily practice, defined based on expert societies guidelines, trials and literature data, proven practice and on the consensus opinions of the author's group members. The recommended procedures contribute to the reduction of the development, severity and consequences of oncological wounds and wounds of other etiology in oncological patients.

Key words

oncology – malignant tumor – wound – chemotherapy – radiotherapy – nursing – exulceration – wound care

Úvod

Onkologické rány (rány související s onkologickým onemocněním nebo onkologickou léčbou), ale také rány jiné etiologie (např. dekubity, rány cévní etiologie a související s jiným chronickým onemocněním jako bérkové či diabetické ulcerace, aj.) u pacientů s onkologickým onemocněním zhoršují kvalitu života pacienta, zvyšují rizika infekčních komplikací, navyšují náklady na zdravotní péči (personální, materiální) a ovlivňují průběh onkologické léčby (obr. 1).

Onkologičtí pacienti jsou z pohledu hojení ran velmi rizikovou a specifickou skupinou, přičemž v individuálních případech se to může týkat i skupiny bývalých onkologických pacientů v remisi, kdy nelze zcela vyloučit možnost rozvoje onkologické rány v rámci recidivy malignity, příp. může jít o pozdní následek onkologické léčby, např. v podobě nehojící se nebo komplikované se hojící rány v oblasti radioterapie v minulosti.

Péče o onkologické rány je součástí komplexního přístupu k léčbě onkologického pacienta. Součástí multidisciplinárního týmu by kromě klinického a radiačního onkologa měl být také zdravotnický pracovník se zvláštní odbornou, či specializovanou způsobilostí v péči o rány, ale také chirurg, dermatolog, nutricionista, nutriční terapeut, sociální pracovník, psycholog, algeziolog, farmaceut, či paliativní s ohledem na rozsah a obsah péče a problémů pacienta. V domácí péči je pak zásadní role týmu profesionálních i laických pečujících a prak-

tického lékaře. Vhodnou komplexní péčí lze v řadě případů nejen minimalizovat obtíže a komplikace u pacienta, ale i přispět k zahojení rány [1].

U onkologických pacientů kromě časté přítomnosti stavu imunokompromitace, malnutrice, kachektizace, přítomnosti komorbidit a omezené mobility může být proces hojení negativně ovlivněn podle individuálního charakteru i probíhající onkologickou léčbou (chemoterapie, radioterapie, léčba cílená s multikinázovými inhibitory nebo anti-VEGF protilátkami, kortikoterapie). Vlastní onkologická léčba může rozvoj rány také přímo navozovat, typicky např. rozvoj poruchy kožní integrity při rizikové chemoterapii nebo extravazaci cytostatik, nebo poškození radioterapií. Na druhé straně, ze své samotné podstaty rána onkologická vzniklá v důsledku exulcerace tumoru nemá šanci být zhojena bez zajištění účinné protinádorové léčby. V případě pacientů bez možnosti onkologické léčby je pak nutno vnímat péči o ránu exulcerovaného nádoru jako péči paliativní či symptomatickou, přičemž cílem nemůže být zhojení rány (zajištění integrity kůže, sliznic a tkání), ale úleva od symptomů s minimalizací rizik při ošetřování.

Proces komplexní péče by měl obecně zahrnovat následující oblasti, které jsou pak blíže rozpracované v textu dokumentu:

a) prevence a včasný záchyt – zhodnocení rizikovosti pacienta pro rozvoj rány a volba péče (celkové posouzení);

- b) léčba a ošetřování – zhodnocení charakteru vzniklé rány a volba péče (lokální posouzení);
- c) edukace pacienta a pečujících;
- d) multioborová spolupráce.



Obr. 1. Pacientka s onkologickou ránou v podobě exulcerované metastázy karcinomu v břišní stěně a s nehojící se bérkovou ulcerací cévní etiologie (foto S. Vokurka, FN Plzeň).

S využitím dostupných publikovaných doporučení, závěrů studií i vlastní klinické zkušenosti odborníků autorského týmu byl připraven dokument zaměřený na péči o rány u onkologických pacientů s cíleným zaměřením na rány (poruchy kožní a slizniční integrity) vzniklé v souvislosti s onkologickou léčbou nebo rány dané vlastní malignitou [2–4].

Stejně jako v samotné onkologii je i v oblasti hojení ran (nejen onkologických, ale u nich především) nutné u pacienta stanovit individuálně cíle léčby – kurativní léčba s cílem úplného zahojení defektu, paliativní léčebná opatření s cílem stabilizovat ránu, anebo pouze léčba symptomatická, redukující např. bolest, zápach a sekreci. Stanovení terapeutického cíle je důležitým kritériem kvality poskytované péče a umožňuje srovnání vyhodnocení účinnosti jednotlivých léčebných modalit, zároveň zlepšuje spolupráci pacienta a terapeutického týmu.

Specificky zde nejsou zmiňovány postupy péče u ostatních nehojících se ran (např. dekubity, diabetická noha, bérčové ulcerace atp.), které řeší komplexně doporučené postupy České společnosti pro léčbu rány [5]. Dále zde nejsou uváděna doporučení pro stavy spojené s extravazací cytostatik, doporučení byla vydána v roce 2020 odborníky ze Sekce podpůrné léčby a péče České onkologické společnosti ČLS JEP [6]. Obdobně není zmíněna problematika preventivní a léčebné péče o kůži pacientů při radioterapii, která byla zpracována kolegy ze Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP [7].

Limity doporučení

Předkládaný dokument je připraven jako pomoc a metodická podpora pro běžnou praxi. Uvedené postupy a intervence lze považovat za základní a plně realizovatelné a tedy standardně využitelné napříč pracovišti poskytujícími péči onkologickým pacientům v ČR. Zároveň nemá za cíl, a ani nemůže, vymezit přesný rozsah poskytované péče u individuálního pacienta se specifickými problémy a potřebami. Rovněž není cílem poskytnout v daném rozsahu rozbor a přehled patogeneze, výskytu a diagnostiky jednotlivých komplikací

nebo jednotlivých postupů a intervencí. I přesto, že se práce zaměřuje primárně na obor onkologie, mohou být uvedené principy velmi dobře aplikovatelné i v dalších specializacích, vč. neonkologické paliativní péče.

Dokument nenese všechny znaky Klinického doporučeného postupu, s ohledem na dostupné literární a odborné zdroje (absence randomizovaných studií a kontrolovaných studií) a nemožnost provést kvalitní literární přehled. Také z výše uvedených důvodů není možné určit sílu jednotlivých důkazů a doporučení. Dokument tak sumarizuje dostupné informace, které jsou aplikovatelné v praxi ve světle současné úrovně poznání.

Pracovní skupina, která připravila toto doporučení, zahrnuje lékaře, všeobecné sestry, zástupce Sekce podpůrné léčby a péče České onkologické společnosti ČLS JEP, České společnosti pro léčbu rány, Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP a České asociace sester. Toto doporučení bylo schváleno výbory těchto společností.

Onkologické rány – charakteristiky a diferenciativní diagnostika

Maligní rány lze hodnotit a klasifikovat z různých hledisek (např. pomocí Malignant Wound Assessment Tool (MWAT) skóre hodnocení maligních ran dle Schulze) [8]. S ohledem na možnou koincidenci s chronickými ránami se rozlišují primární ulcerované kožní tumory v terénu normální kůže (pozn.: z pohledu onkologie se zde může jednat o primární kožní malignitu nebo sekundární malignitu, resp. metastázu) a sekundární ulcerované kožní nádory vzniklé v terénu bérčových vředů, jizev po popáleninách nebo osteomyelitických píštěl. Primární maligní rány se vyskytují častěji než sekundární maligní vředy [3,9].

Na onkologickou ránu pomýšlíme zejména při pozvolnějším vývoji a lokalizacích typických pro kožní nádory (např. oblasti kalvy, obličej, proximálních částí končetin) a naopak netypických pro jiné frekventní obtížné se hojící rány např. bérčové a diabetické ulcerace, nebo tlakové léze – dekubity. Dále na ně máme podezření u pacienta s malignitou, byť i jen v anamnéze, a nakonec uvažujeme o malignitě také při dlouho trvajícím nehojícím se ráně, původně hodnocené jako neonkologické (např. případy kožních lymfomů imponujících jako bérčové vředy, spinocelulární karcinom v terénu zánětlivého sinus pilonidalis atp.) [10–12].

Téměř jistě lze onkologickou ránu vyloučit např. v případě nově vzniklého dekubitu, typické ulcerace v terénu syndromu diabetické nohy či bérčového vředu žilní etiologie, který dobře zareaguje na adekvátní terapii, tedy lze pozorovat pozitivní posun v procesu hojení v řádu max. 2–4 týdnů a omezení negativních projevů, jako jsou profuzní exsudace, bolest, zápach, projevy infekce. Klinické znaky svědčící pro maligní vřed sumarizuje tab. 1 převzatá z doporučeného postupu The European Wound Management Association (EWMA) – Atytické rány [3,9].

V případě podezření na přítomnost maligního vředu a u klinicky sporných případů je nutné zajistit histologickou verifikaci kožní léze. Biopsii rány lze provést jako širokou klínovitou excizi nebo jako 5–6mm průbojníkovou excizi s tím, že většina autorů doporučuje odebrat minimálně dva vzorky tkáně z různých částí rány (spodina rány a její okraj vč. lemu epidermis). V případě přetrvávajícího maligního vředu ulcerace se i při negativním výsledku biopsie doporučuje probaturní excizi opakovat [3,9,11,12].

Dále jsou uvedeny nejčastěji odbornou literaturou zmiňované rány související s onkologickým onemocněním, vč. definice, primární symptomatologie a opatření.

- **Exulcerovaný primární tumor nebo metastáza:** rána je podmíněna narušením integrity kůže exulcerací tkáně primárního nádoru nebo metastázy v oblasti kůže nebo hlubších tkání. Rána se většinou vyvíjí pozvolna z původně klidné rezistence, resp. maligního infiltrátu v oblasti. Pokročilé exulcerované rány postrádají možnost fyziologického hojení, jsou doprovázeny často sekrecí, krvácením, zápachem a vysokým rizikem rané infekce (obr. 2) [10,13]. Možnost včasného zajištění onkologické léčby dle etiologie a rozsahu malignity má preventivní

Tab. 1. Klinické známky suspektní pro přítomnost maligní rány [3].

Časté	excesivní tvorba granulační tkáně na spodině rány a jejích okrajích atypická lokalizace vředu
	změna vzhledu vředů s dlouhou klinickou manifestací (zvětšení rozměrů rány, hypertrofické okraje vředu)
Méně specifické	nepravidelné okraje rány
	zápach
	zvýšená bolestivost rány
	krvácející fragilní tkáň na spodině rány



Obr. 2. Pacientka s exulcerovaným recidivujícím karcinomem rekta. Masivní sekrece, krvácení, zápach (foto S. Vokurka, FN Plzeň).



Obr. 3. Ošetřování pacienta s akutní radiodermatidou s erytémem a exfoliací krátce po radioterapii exulcerovaného karcinomu kůže v sakrokocigeální oblasti (foto S. Vokurka, FN Plzeň).

efekt na rozvoj těžších forem lokálního postižení, i když progresi do exulcerace nebo jiné komplikace nelze s postupujícím nádorovým onemocněním vyloučit.

- Rána v souvislosti s radioterapií:** rána je podmíněna rozvojem radiační dermatitidy a to buď ve formě akutní, navazující přímo na radioterapii (do 90 dní), nebo s rozvojem v terénu chronických poradiačních změn za měsíce i roky po ozařování. Radiační dermatitida (radiodermatida) v mírné intenzitě je častá. Podle tíže, resp. stupně, postižení se akutní forma manifestuje erytémem (u citlivých jedinců může vzniknout výjimečně již 3. den po zahájení radioterapie, nejčastěji pak během 1.–3. týdne), zvýšenou citlivostí až bolestivostí, dále pak suchou či vlhkou exfoliací (deskvamací), otokem a v těžkých případech až nekrotózou (obr. 3). Rizikem je možnost sekundární infekce kožní léze. Po více než 90 dnech od ukončení radioterapie se mohou objevovat chronické kožní reakce – atrofie, indurace, fibróza podkoží, deplece tukové tkáně, teleangiektázie z vasculárního poškození. Velmi vzácně se pozdě může vyskytnout morfea (lokalizovaná sklerodermie, popisovaný výskyt 1/500 ozářených pacientů) nebo sekundární malignita. Specifickou jednotkou je tzv. Marjolinův vřed vznikající v jizvách (např. po popálení, ale i po radiaci, nebo na bérce v terénu venostázy), tj. vřed, který se dlouhodobě nehojí a po řadě let dochází k maligní transformaci a rozvoji spinocelulárního karcinomu [7,14].
- Rána v souvislosti s chemoterapií:** rána ve formě spíše vzácnějších plošných exfoliativních toxoalergických kožních reakcí nebo lokalizovanějších typu hand-foot syndromu (palmo-plantární erythrodysestézie) bývá podmíněna systémovým účinkem chemoterapie (např. cytosin-arabinosid ve vyšších dávkách, taxany, kapecitabin, lipozomální enkapsulovaný pegylovaný doxorubicin). Může se jednat také o rozvoj rány specificky v terénu lokální extravazace (paravazace) rizikových nekrotizujících a iritačních cytostatik mimo řečiště při nitrožilní aplikaci (obr. 4), typicky na horní kon-

četině, vzácněji v oblasti např. žilního portu centrálního žilního vstupu. V postižené oblasti dochází k poškození tkání a struktur různého stupně podle charakteru a množství uniklého léčivého přípravku. Může se jednat o lokální podráždění, tvorbu puchýřů nebo i rozvoj nekrózy s odstupem několika dní (většinou 7.–10. den), s odstupem několika týdnů případně fibrotizace (sklerodermie).

- **Rána v souvislosti s cílenou onkologickou léčbou:** rána bývá většinou podmíněna spíše vzácnějšími plošnějšími toxoalergickými reakcemi nebo lokalizovanější reakcí typu hand-foot syndromu (multikinázové inhibitory, např. axitinib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib), autoimunitně („check point inhibitory“, např. ipilimumab, nivolumab, pemrolizumab, atezolizumab), fotosenzitivitou (inhibitory proteinkinázy BRAF, např. dabrafenib, vemurafenib; inhibitory ALK, např. alektinib; inhibitory PI3K, např. idelalisib; inhibitory EGFR, např. afatinib, gefitinib, erlotinib, osimertinib a protilátky anti-EGFR např. panitumumab, cetuximab), těžké papulo-pustulózní (akneiformní) eflorescence až krusty a panaricia (inhibitory EGFR, viz výše) (obr. 5), příp. je podmíněna potlačením neoangiogeneze a procesu hojení při terapii s anti-VEGF protilátkami (ramucirumab, bevacizumab, aflibercept) nebo multikinázovými inhibitory s inhibicí angiogeneze (např. axitinib, kabozantinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib) většinou v již předtím narušeném terénu s chronickým drážděním nebo traumatem např. typicky v případě kůže nad žilním portem, nebo u nezhojené rány. Případná extravazace cílených léčiv při i. v. podání nemá významná rizika.

- **Rána v souvislosti s reakcí štěpu proti hostiteli:** jedná se o kožní postižení v těžších případech s exfoliací na imunitním podkladě v souvislosti s alogenní transplantací krvetvorných buněk, resp. kostní dřeně (obr. 6). Léčba vyžaduje intenzivní kortikoterapii a imunosupresivní léčbu. S ohledem na těžký imunodeficit pacientů a prakticky difuzní fragilitu kůže vyžaduje lokální péče přísné dodržování aseptických kautel, velmi vysokou obe-



Obr. 4. Postižení ruky 10. den po extravazaci chemoterapie (foto S. Vokurka, FN Plzeň).



Obr. 5. Papulo-pustulózní (akneiformní) postižení kůže u pacienta léčeného s onkologickou cílenou anti-EGFR terapií (foto S. Vokurka, FN Plzeň).

zřetnost při manipulaci s pacientem a jeho mobilizaci a při převazech.

- **Rána v souvislosti s onkochirurgickým výkonem:** rána souvisí s chirurgickým výkonem, kdy klasické komplikace (rané dehiscence, infekce v místě chirurgického výkonu, fistula, hojení *per secundam*) [15] mohou být umocněny zhoršeným hojením obecně s ohledem na aktuální stav a komorbidity onkologického pacienta (obr. 7), probíhající onkologickou léčbu (typicky např. cílená terapie s multikinázovými inhibitory a anti-VEGF protilátkami) anebo např. přítomností aktivní malignity v resekcčním okraji rány.

Organizace péče

Dotaz na přítomnost kožních změn anebo poruchy integrity kůže, sliznic a tkání (přítomnost rány) by měl být součástí rutinní kontroly a dispenzarizace onkologických pacientů.

V rámci onkologických pracovišť lze plně doporučit dostupnost zdravotnického pracovníka se zvláštní odbornou způsobilostí v péči o rány, který by byl v kontaktu a ve spolupráci s dalšími specialisty s ohledem na potřebu zaměření další péče. (např. chirurg, dermatolog, nutriční terapeut, psycholog, algeziolog, farmaceut, nutriční terapeut, sociální pracovník, paliatr atp.). Zajištění nutriční



Obr. 6. Rozsáhlá kožní reakce štěpu proti hostiteli u pacienta po alogenní transplantaci krvetvorných buněk (foto S. Vokurka, FN Plzeň).

péče, účinné léčby bolesti a pomoc při uspokojování psychosociálních a spirituálních potřeb je nedílnou a důležitou součástí péče [16].

Z praktického pohledu by primárně onkolog měl zhodnotit možnosti léčby pacienta ve smyslu systémové onkologické léčby a s radioterapeutem a chirurgem podle okolností a postižení zvažít i možnosti lokální onkologické léčby. Uvedení odborníci pak zároveň iniciují navazující péči v rámci multidisciplinárního týmu. Pacient by měl být řádně poučen o tom, na koho se obracet v případě projevů poškození kožního krytu, které potenciálně souvisí s onkologickým onemocněním tak, aby byla zajištěna kontinuita péče a zejména včasný záchyt změny stavu. Osobou prvního, resp. hlavního, kontaktu by tak měl být onkolog.

Péče o pacienta s onkologickou ránou probíhá v případě indikované onkologické léčby na onkologickém pracovišti, není-li z organizačních důvodů domluveno v rámci poskytovatele péče a s pacientem jinak. U pacientů bez onkologické léčby pak ideálně ve specializovaných ambulancích pro léčbu rány nebo v rámci akutní nebo následné lůžkové péče, v rámci domácí nebo hospicové péče, optimálně s dostupností ambulance hojení ran anebo zdravotnic-

kého pracovníka se zvláštní odbornou způsobilostí v péči o rány.

Léčba pacienta s onkologickou ránou poskytuje prostor pro implementaci principů tzv. „person centered care“, péče založené na komplexním individualizovaném přístupu k nemocnému, který zohledňuje jeho potřeby, cíle i osobnost jako celek. Důležitým faktorem je konkordance pacienta, schopnost spolupracovat při péči o rány, rozpoznat včas komplikace, dodržet léčebný postup v období mezi profesním ošetřováním rány. U nesoběstačných pacientů či pacientů s limitovanou soběstačností je zajištění dohledu a aktivní péče ze strany ošetřujícího personálu zásadní a to ve všech oblastech týkajících se prevence a léčby ran. Nezbytná je rovněž spolupráce s laickými pečujícími, kteří mohou převzít péči o ránu v přirozeném sociálním prostředí pacienta.

U pacientů v terminálním stadiu nádorového onemocnění, kteří preferují léčbu v domácím prostředí, má nezastupitelnou úlohu spolupráce sestry poskytující paliativní domácí péči s praktickým lékařem. Zaměření na ránu je dominantně symptomatické (léčba bolesti, eliminace zápachu, zvládnání projevů sekrece, krvácení, infekce); specifické poznámky viz kapitola Léčba. V managementu hojení ran u pacientů v terminálním stadiu je



Obr. 7. Nehojící se rána v souvislosti s cystektomií dle Brickerova pro uroteliální karcinom močového měchýře (foto S. Vokurka, FN Plzeň).

nutno myslet nejen na správně zvolený léčebný a převazový materiál, ale také na jeho dostupnost, a fyzické a ekonomické možnosti pacientů i jejich blízkých při dalších převazech. Je třeba správně vyhodnotit socioekonomickou situaci pacienta, možnosti jeho péče a péče rodiny nebo profesionálních pečujících z agentur domácí péče o jeho ránu.

Prevence – zhodnocení rizika vzniku rány a péče

Cílem je včas identifikovat rizikové stavy, které mohou navodit rozvoj rány, a zajistit opatření pro snížení tohoto rizika. Zaměření pozornosti se netýká jen problematiky potenciálního rozvoje onkologické rány, ale také rány jiné etiologie u onkologického pacienta. V rámci komplexního zhodnocení je potřeba věnovat pozornost těmto následným bodům:

- **Stav pacienta a řešení problémových oblastí:** je nutné řádně zhodnotit celkový stav pacienta vč. mobility a soběstačnosti (např. všeobecně užívané skóre/index/performance status ECOG/WHO 0–5, Karnofsky 0–100 %,

Barthelové test) [17,18], nutriční stav (sarkopenie, kachexie, obezita), přítomnost komorbidit ovlivňujících rozvoj a hojení ran (např. diabetes, chronická žilní insuficience), riziko vzniku dekubitů (stupnice dle Nortonové, Braden skóre) [17,19,20,21], schopnost spolupráce, sociální zázemí, dostupnost lékařské a ošetrovatelské péče. Špatný celkový stav, imobilita, malnutrice, komorbidita, omezená možnost sebezpeče, neuspokojivé sociální zázemí a nedostupnost zdravotní péče jsou rizikové. Je nutné zajištění adekvátních intervencí podle potřeby – kompenzace chronických onemocnění a komorbidit, management bolesti, řešení nutriční a psychosociální péče a podpory, fyzioterapie a rehabilitace, plánování péče po propuštění z hospitalizace [22,23]. Podstatný je vliv kouření na hojení jakýchkoli ran; kouření zpomaluje hojení, snižuje imunitu, podporuje vznik zánětů, kuřáci mají více raných komplikací. Kromě jasného doporučení abstinence je třeba nabídnout některou z možností léčby závislosti na tabáku/nikotinu [24].

- **Zhodnocení stavu integrity kůže:** ověření stavu a fragility kůže např. přítomnost pergamenové kůže (starší pacienti – senioři, dlouhodobější kortikoterapie, dermatologická onemocnění), ověření přítomnosti tumoru/metastázy jako možného ložiska pro rozvoj exulcerace (rychlost progresse ložiska, vztah ke kožnímu krytu).
- **Rozvaha o onkologické léčbě:** zhodnocení rizikovosti plánované léčby ve smyslu rozvoje poruchy integrity kůže, sliznic (vznik ran) jako nežádoucího účinku léčby (např. radioterapie – radiační dermatitida; chemoterapie – kožní toxicita, fotosenzitivita nebo riziko extravazace; cílená terapie – porucha hojení ran, fotosenzitivita, hand-foot syndrom, autoimunitní dermatitida) a případně její změna, redukce, přerušeni nebo ukončení, pokud rizika převažují nad přínosem specifické onkologické léčby. Naopak případně včasné zajištění systémové onkologické léčby nebo radioterapie či chirurgické intervence, lze-li považovat v celkovém kontextu situace pa-

cienta za účelné, k řešení tumoru s rizikem exulcerace.

- **Edukace pacienta a pečujících:** měla by být zajištěna včas před zahájením péče a průběžně, ve formě pohovoru nebo ideálně s využitím edukačních materiálů. Obsahem má být informování a následné poučení o možných komplikacích léčby, jejich projevech, o možnostech prevence a péče, potřebě včasného upozornění ošetřujícího personálu na konkrétní změny. Doporučit lze i poučení o významu výživy, udržení fyzických aktivit a kondičních vycházek. Je třeba navodit stav vzájemné důvěry, využívat vhodné postupy zpětné vazby a ověření porozumění sdělovaným informacím. Nepostačí jednorázová intervence, je třeba edukační aktivity opakovat a upevňovat tak osvojené znalosti, dovednosti a návyky. Využit lze různorodých edukačních přístupů odpovídajících pacientovým schopnostem a preferovanému stylu učení (mluvené slovo, tištěné informace, videozáznamy, individuální a skupinové edukace).
- **Prevence při radioterapii:** problematika je komplexně zpracována v publikaci *Cvek J et al. Doporučení pro preventivní a léčebnou péči o kůži pacientů podstupujících radioterapii* [7]. V prevenci je obecně důležité zamezení mechanickému, fyzikálnímu a chemickému dráždění ozařované pokožky a zajištění vhodné především lokální péče a kvalitní edukace pacienta se záměrem podpory jeho spolupráce. Jako specifické možnosti prevence lze využít individuálně transparentní tzv. filmová krytí, nebo aplikace ochranných bariérových sprejů či gelů. Z praktických zkušeností upozorňujeme na formaci lepkavých částíček exfoliované pokožky objevující se u některých pacientů v případě rozvoje radiodermatitidy s deskvamací a současně s aplikací ochranného bariérového zdravotnického prostředku (sprej, gel); odstranění případně vzniklých tkáňových částíček musí být velmi opatrné a nenásilné s využitím základních oplachových roztoků [7,14].
- **Prevence při chemoterapii:** problematika prevence a péče při extravazaci cytostatik je komplexně zpracována

v publikaci *Vokurka S et al. Extravazace (paravazace) cytostatik – aktualizované doporučení (2020) pro standardní péči v rámci České republiky* [6]. V rámci prevence systémových kožních postižení je potřebné důsledné zhodnocení anamnézy pacienta ve smyslu alergických reakcí na podávaná léčiva a jiné látky. Doporučena by měla být ochrana před slunečním a UV zářením u cytostatik s fotosenzibilizujícím potenciálem jako jsou např. fluorouracil, kapecitabin, gemcitabin, cisplatina a taxany. K profylaxi a léčbě poměrně časté kožní toxicity, vč. hand-foot syndromu, je v případě aplikace lipozomálního enkapsulovaného pegylovaného doxorubicinu (Caelyx) uváděna možnost užívání pyridoxinu 50–150 mg/den a udržování chladných rukou a nohou [25].

- **Prevence při cílené onkologické léčbě:** hojení ran může být nepříznivě narušeno při léčbě anti-VEGF protilátkami (ramucirumab, bevacizumab, aflibercept) a v případě plánovaných chirurgických výkonů je doporučeno přerušeni léčby s nimi nejméně 4 týdny před zákrokem a nepokračovat do 4 týdnů nebo do zhojení. Lze-li, pak je obdobně vhodné postupovat také v případě rizikových multikinázových inhibitorů s inhibicí angiogeneze (např. axitinib, kabozantinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib). Z důvodů zvýšeného rizika kožních reakcí při fotosenzitivitě je doporučena ochrana před sluncem v případě léčby s inhibitory nitrobenzénové proteinkinázy BRAF (např. dabrafenib, vemurafenib), inhibitory ALK (např. alectinib), inhibitory PI3K (např. idelalisib), inhibitory EGFR (např. afatinib, gefitinib, erlotinib, osimertinib) a anti-EGFR protilátkami (např. panitumumab, cetuximab) [26].

V případě léčby s inhibitory EGFR (např. panitumumab, cetuximab, afatinib, gefitinib, erlotinib, osimertinib) se profylakticky doporučuje promazávání kůže pravidelně hydratačními krémy, obsah 2–5 % močoviny v přípravku je výhodou. Nutná je rovněž důsledná ochrana před UV zářením partií vystavených slunci, vyhovují přípravky s SPF 50+, vhodné jsou přípravky s minerálními filtry nebo s lipozomy [27].

Léčba a péče – zhodnocení charakteru rány a ošetřování

Cílem je zajistit podmínky pro řádné hojení rány a minimalizaci komplikací. Změření péče se týká nejen problematiky onkologické rány, ale také rány jiné etiologie u pacienta s onkologickým onemocněním. Nutná je spolupráce multioborová.

Z praktického pohledu by primárně onkolog měl zhodnotit možnosti léčby pacienta ve smyslu systémové onkologické léčby a s radioterapeutem a chirurgem podle okolností a postižení zvážit i možnosti lokální onkologické léčby. U některých pacientů zhojení onkologické rány není, s ohledem na primární nádorovou podstatu, možné, ale můžeme ji kvalitně, byť často problematicky ošetřovat s cílem zachovat kvalitu života pacienta. Léčebné možnosti a postupy se odvíjí od typu, tíže a rozsahu komplikace, s ohledem na přání pacienta a dostupnost ošetrovatelské péče a materiálů. Riziko neúspěchu nesou např. odmítavý postoj pacienta k cizí péči doma, nedostupnost nebo omezené možnosti agentur domácí zdravotní péče a ekonomická zátěž ve vazbě na ošetřování. Možnosti přístupů a léčby mohou zahrnovat níže uvedená doporučení:

- **Stav pacienta a řešení problémových oblastí:** viz výše v kapitole Prevence – zhodnocení rizika vzniku rány a péče.
- **Lokální posouzení:** zhodnocení stavu rány a kůže v okolí nádorové ulcerace, posouzení spodiny rány a jejích okrajů s ohledem na fázové hojení a TIMERS (pozn. 1) klasifikaci nehojících se ran [28–30], ověření charakteru rány (etiologie, lokalizace, rozsah, hloubka, raná sekrece, krvácení, raná infekce, nekróza, otok, zápach, bolest), provedení adekvátního mikrobiologického vyšetření při klinických známkách rané infekce, celkové ověření stavu a fragility kůže pro adekvátní volbu krycích a adhezivních materiálů (např.

u starších pacientů, dlouhodobější kortikoterapie, dermatologických onemocnění, atp.)

- **Rozvaha o onkologické léčbě:** zhodnocení rizikovosti onkologické léčby ve smyslu zhoršení kožních ran v případě etiologie rány jako nežádoucího účinku onkologické léčby a případně její změna, redukce, přerušování nebo ukončení, pokud komplikace nebo rizika převažují nad přínosem specifické onkologické léčby. Naopak zajištění systémové onkologické léčby nebo radioterapie či chirurgické intervence, lze-li považovat v celkovém kontextu situace pacienta za účelné k řešení rány na podkladě malignity.
- **Edukace pacienta a pečujících:** měla by být zajištěna ve formě pohovoru nebo ideálně s využitím edukačních materiálů a s ukázkou převazu rány. Obsahem má být poučení o podstatě rány a postupu ošetřování, dále sdělení reálných očekávání o průběhu hojení a cíle péče, vč. případně jen symptomatické úlevy u onkologicky neřešitelné rány z důvodu malignity bez možnosti úplného zhojení. Obdobně jako u edukace v prevenci rány je třeba navodit stav vzájemné důvěry, využívat vhodné postupy zpětné vazby a ověření porozumění sdělovaným informacím. Nepostačí jednorázová intervence, je třeba edukační aktivity opakovat a upevňovat tak osvojené znalosti, dovednosti a návyky s využitím různorodých edukačních přístupů odpovídajících pacientově schopnostem a preferovanému stylu učení (mluvené slovo, tištěné informace, videozáznamy, individuální a skupinové edukace). V procesu péče o ránu je klíčová informovanost o situacích, kdy je bezpodmínečně nutné kontaktovat odbornou pomoc a jak se zachovat v případě akutní změny stavu (např. krvácení). Výsledkem je zápis v dokumentaci pacienta a předání písemné informace s přesným postu-

pem převazů v domácím prostředí (Záznam o ráně).

- **Obecné principy léčby:** V případě rozvoje kožních postižení s narušením kožní integrity je nutné zajištění opatření minimalizujících další mechanické, fyzikální a chemické dráždění.

S ohledem na etiologii rány zvážit a indikovat specifické možnosti léčby, jako mohou být ve vybraných případech s ohledem na etiologii rány např. onkologická léčba (rozvaha viz výše), kortikoidy a jiná imunosupresiva, antimikrobiální léčiva a další možnosti podpůrné léčby.

Obecně a vzhledem k časté přítomnosti nekrotických tkání, krvácivosti, sekreci a zápachu u rány nádorové podstaty je nutné provádět výměny krytí tak, aby nedocházelo k traumatizaci rány a většinou častěji, než bývá jinak obvyklé u neonkologických nehojících se ran v rámci využití přístupů vlhkého (fázového) hojení ran. Využití podtlakové terapie zde nemá t. č. jasné důkazy, aby bylo možné stanovit doporučení.

Pozor, v blízkosti některých ran jsou také uloženy důležité anatomické struktury a funkční celky jako velké žíly, lymfatické cévy a tepny (např. nádory hlavy a krku, nádory prsu, oblasti třísel) a při odstranění případné nekrózy může hrozit rozsáhlé krvácení, resp. profuzní lymfatická sekrece; ošetření takto rizikové rány musí být prováděno velmi opatrně, s rozvahou, po domluvě a s dohledem lékaře.

Výplach rány napomáhá čištění rány odplavením zbytků raného sekretu, povlaků, demarkované nekrotické tkáně, hnisu a krevních sraženin, toxinů nebo fragmentů biofilmu. Mezi roztoky vhodné k aplikaci do ran patří např. Ringerův roztok, pitná voda (v případě, že ideálně známe její složení a je k dispozici doklad o její nezávadnosti) a oplačkové roztoky s antimikrobiálním účinkem (betain + polyhexanid, polyhexanid HCl + Ringerův roztok, oktenidin dihydrochlorid, superoxidovaný roztok, 0,2–2%

Pozn. 1. TIMERS je akronym vycházející z počátečních písmen hodnocených oblastí při posouzení lokálního stavu rány i celkového stavu pacienta: T – tissue (tkáň); I – infection/inflammation (infekce/záněť); M – moisture balance (management exsudátu); E – edge of the wound (péče o okraje rány). V roce 2019 byl konsenzem skupiny odborníků na péči o rány koncept TIME rozšířen na TIMERS; R – regeneration and repair of tissue (zohledňuje intervence na podporu hojení ran) a S – social factors (vliv sociálních faktorů).

Tab. 2. Specifické stavy v případě onkologické rány a jejich léčba.

Klinický stav, symptom	Cíl intervence	Forma lokální terapie	Příklady vhodných krytí vlhké (fázové) terapie	Nevhodné materiály	Poznámka
Svědění	redukce svědění (projevů podráždění kůže)	podpora hydratace pokožky, podpora a obnovení kožní lipidové vrstvy	hydratační dermatologická externa, semi-permeabilní polyuretanová filmová krytí s/bez silikonu, nedráždivé oplachové roztoky, s opatrností kortikoidní dermatologická externa	použití alkalických mýdel k toaletě pacienta, terapeutická krytí s adhezivním okrajem	Zaměřte se na možnou kvasinkovou infekci rány a jejího okolí, vhodné ložní prádlo a bavlněné oblečení pacienta. Zvažte možný efekt antihistaminik, tricyklických antidepresiv nebo transkutánní elektrické neurostimulace. Využívejte další nefarmakologické postupy pro ovlivnění prostředí (větrání, aromaterapie, fototerapie). Dostatečný příjem tekutin.
Ranná bolest spojená s převazem rány (procedurální bolest)	snížení intenzity vnímané bolesti rány, dosažení vlhkého prostředí na spodině rány	neadhezivní a atraumatická krytí, plošná krytí vlhké terapie s obsahem nesteroidního antiflogistika, topické anestetické léčivé přípravky (spreje, krémy, gely)	neadhezivní mřížky, neadhezivní polyamidová a polyuretanová pěnová krytí s kontaktní vrstvou silikonu, amorfnní a plošná hydrogelová krytí	adhezivní krytí	Bolest spojenou s převazem rány je nutné potlačit včas podanou premedikací (poskytnout dostatečnou expoziční dobu). Podle charakteru bolesti (neuropatická/nociceptivní bolest) je indikována systémová analgetická terapie, doplňková medikace a další specifické analgetické postupy. Intenzitu a charakter bolesti je nutné pravidelně sledovat a kvantifikovat, včetně její odpovědi na léčbu.
Pergamenová kůže	prevence vzniku kožní trhliny (ragády)	neadhezivní a atraumatická krytí (mřížky nebo plošné pěny), podpora hydratace pokožky, podpora a obnovení kožní lipidové vrstvy	neadhezivní mřížky, neadhezivní polyamidová a polyuretanová pěnová krytí s kontaktní vrstvou silikonu, amorfnní a plošná hydrogelová krytí	adhezivní krytí a krytí s adhezivním okrajem, plošné hydrokoloidy	Věnujte pozornost a dostatek času aplikaci i odstraňování krytí při převazech, pokuste se vhodnou volbou krytí vlhké (fázové) terapie snížit frekvenci převazů rány. Vhodné je využít objektivní nástroj pro hodnocení závažnosti projevů pergamenové kůže (ISTAP Skin Tear Classification System). Dostatečný příjem tekutin.
Exfoliace kůže a abraze	ošetření kožní léze vhodným krytím vlhké (fázové) terapie	oplachové roztoky, plošné a amorfnní hydrogely, neadhezivní a atraumatická krytí	neadhezivní kontaktní mřížky, neadhezivní polyamidová a polyuretanová pěnová krytí s kontaktní vrstvou silikonu, amorfnní a plošná hydrogelová krytí, semi-permeabilní filmová krytí	adhezivní krytí a krytí s adhezivním okrajem	Volba vhodného krytí se řídí velikostí rané sekrece a přítomností rané infekce. U „suchých“ kožních lézí lze s výhodou použít dermatologická externa (dermatika) s okluzivním efektem.
Macerace okolí rány	ochrana okolí rány před nadměrným působením vlhkosti vzniklé ranou sekrecí, pocením, inkontinencí či okluzí rány	HVLP a IVLP bariérová dermatologická externa, ochranné filmy, absorpční krytí nebo stomické pomůcky	HVLP krycí masti, pasty a krémpasty s obsahem oxidu zinečnatého, přípravky s obsahem silikonu (dimethicon), tekuté bariérové filmy, polyuretanové spreje, bariérová dermatologická externa IVLP bez obsahu alkoholu, případně absorpční krytí typu hydrovlákna	algináty, hydrogely, hydrokoloidy, adhezivní a okluzivní krytí, krytí s adhezivním okrajem	Frekvence převazů musí odpovídat typu zvoleného krycího materiálu (jeho absorpční a transportní kapacitě pro vlhkost). Velikost a tvar terapeutického krytí zvolte individuálně podle lokalizace a velikosti plochy rány a kožního krytu postiženého macerací. Hraniční zónu kůže v okolí ošetřete preventivně bariérovými prostředky. Zvažte možnou kvasinkovou infekci rány a jejího okolí. Využívejte objektivizující hodnocení závažnosti exsudace (Wound Exsudate Continuum).

HVLP – hromadně vyráběné léčivé přípravky, IVLP – individuálně vyráběné léčivé přípravky

Tab. 2 – pokračování. Specifické stavy v případech onkologické rány a jejich léčba.

Klinický stav, symptom	Cíl intervence	Forma lokální terapie	Příklady vhodných krytí vlhké (fázové) terapie	Nevhodné materiály	Poznámka
Iritační dermatitida v okolí rány	redukce inflamace a podráždění pokožky	HVLP a IVLP bariérová antimikrobiální/kortikosteroidní dermatologická externa, ochranné filmy, plošná polyuretanová pěnová krytí	HVLP krycí masti, pasty a krémpasty, dermatologická externa IVLP s obsahem oxidu zinečnatého a bez alkoholu, nedráždivé oplachové roztoky, s opatrností kortikoidní dermatologická externa		Rozlišujte infekční a zánětlivou reakci kůže a měkkých tkání.
Zvýšená raná sekrece	odvod (draináž), absorpce a retence exsudátu, ochrana okolí rány před macerací, redukce tvorby raného exsudátu	primární absorbční a superabsorbční krytí, sekundární krytí, kombinace se zevní kompresivní bandáží u končetin s ránou v terénu lymfedému a flebolymfedému	algináty, hydrovlákna, polyuretanové pěny, superabsorbční akrylátová krytí, biokeramická krytí, sekundární krytí a savé podložky; okolí rány: polyuretanové spreje a bariérová dermatologická externa s obsahem oxidu zinečnatého, přípravky s obsahem dimethiconu, topické akryláty	polyuretanové filmy, hydrokoloidy, hydrogely, krytí s adhezivním okrajem, masti	Zvýšená raná sekrece může být symptomem různých onemocnění – rané infekce, žilní hypertenze, sekundárního lymfedému aj. Znečištění ložního prádla a osobního oblečení vede ke zhoršení kvality života a k sociální izolaci pacienta, je rizikem pro další komplikující stavy (infekce, intertrigo, macerace).
Raná infekce	potlačení klinických projevů rané infekce	antimikrobiální obklady s biocidy narušujícími strukturu biofilmu (např. polyhexamethylen biguanid), antimikrobiální krytí, terapeutická krytí s medicínálním medem; adekvátní forma debridementu spodiny rány	obklady ev. výplachy rány s biocidy (neantibiotické antimikrobiální prostředky) následované adekvátním debridementem ke snížení toxické a mikrobiální nálože na spodině rány, aplikace antimikrobiálních krytí vlhké terapie; terapeutická krytí do kavit; dermatologická externa s obsahem sulfadiazinu stříbra; oplachy a obklady sliznic přípravky s cetylpyridinem nebo oktenidinem (octenidini dihydrochloridum)	peroxid vodíku, neředěný roztok povidonjodu, roztoky kyseliny chlorné mohou způsobovat bolestivost a poškodovat tkáň na spodině rány	U imunosuprimovaných pacientů mohou být klinické projevy rané infekce zcela zjevné, příliš agresivní debridement může vést ke krvácení ze spodiny rány. V případě klinických projevů hluboké a šířící se rané infekce zvažte cílenou systémovou antibiotickou terapii. Pozor na aplikace přípravků s obsahem stříbra v průběhu radioterapie, v místě lze ponechat pouze ta mastná krytí nebo krytí s obsahem stříbra, která jsou atestována na možnost použití při ozařování [7].

HVLP – hromadně vyráběné léčivé přípravky, IVLP – individuálně vyráběné léčivé přípravky

vodný roztok chlorhexidinu, roztoky se singletovým kyslíkem, 10% vodný roztok povidonjodu, příp. 2% vodný roztok kyseliny octové – acidum aceticum) [28].

Volba krytí by měla být individualizovaná a měla by respektovat velikost a charakter rané sekrece, přítomnost rané infekce a fázi hojení rány. Krytí při-

léhající bezprostředně k ráně musí být neadhezivní, jako např. mastný tyl, či silikonová mřížka a jiné [29–32]. Do další vrstvy lze aplikovat materiály s vysokou adsorpční schopností, např. obsahující aktivní uhlí. Dostatečná vrstva sekundárního krytí s účinnou adsorpční schopností a zároveň šetrnou fixací může při-

spět ke zvýšení kvality života pacienta s onkologickou ránou, který bývá často stigmatizován zápachem a nadměrnou ranou sekrecí. Šetrná fixace krytí je zásadní, aby nedošlo k dalšímu poškození kůže v okolí.

Pozor, v průběhu radioterapie jsou nevhodné přípravky či krycí materiály s ob-

Tab. 2 – pokračování. Specifické stavy v případě onkologické rány a jejich léčba.

Klinický stav, symptom	Cíl intervence	Forma lokální terapie	Příklady vhodných krytí vlhké (fázové) terapie	Nevhodné materiály	Poznámka
Krvácení ze spodiny rány	zástava a prevence krvácení	specifická krytí vlhké terapie, chirurgické stavění krvácení ze spodiny rány (ligace, kauterizace), radiointervenční techniky pro selektivní embolizaci, radioterapie oblasti s krvácející onkologickou ránou, systémová/lokální hemostyptická a antifibrinolytická terapie, topická aplikace gázového kompresu na ránu zvlhčeného roztokem adrenalinu 1:1000 na 10 min, aplikace šetrné manuální komprese přímo na krvácející kožní lézi po dobu 10–15 min, zvážení aplikace zevní kompresivní bandáže u ulcerací na končetinách	prevence: atraumatická krytí vlhké terapie (s kontaktní vrstvou měkkého silikonu); šetrný debridement spodiny rány pomocí oplachového roztoku; terapie: aplikace krytí s obsahem kolagenu, oxidované celulózy, alginátu nebo želatiny [33], lokální aplikace roztoku dusičnanu stříbrného, kyseliny trichloroctové; lokální aplikace hemostyptika např. etamsylát inj. sol. na čtverečku či tamponu, nebo 10 ml 5% roztoku kyseliny tranexamové (např. 1 amp. 100 mg/ml (10%) 5 ml do 5 ml aqua pro injectione) využívané pro lokální účely po výkonech ve stomatologii k výplachům po dobu 2 min. 4× denně [34]	adhezivní krytí, okluzivní krytí	Vitální tkáně na spodině onkologické rány mohou být velmi křehké a snadno krvácejí. Věnujte pozornost a dostatek času aplikaci i odstraňování krytí při převazech, pokuste se vhodnou volbou krytí vlhké (fázové) terapie snížit frekvenci převazů rány. Vzácně může mít krvácení z onkologické rány fatální průběh (v případě komunikace s velkými cévami).
Zápach	minimalizace produkce zápalchu, absorpce zápalchu, snížení mikrobiální nálože na spodině rány	dodržování základních hygienických pravidel, sprchování rány a jejího okolí; antimikrobiální obklady a oplachy rány, terapeutická krytí s aktivním uhlím, antimikrobiální krytí a hydrogely, terapeutická krytí s medicínálním medem [10]; šetrný debridement; zvýšená frekvence převazů, dostatečná absorpční vrstva sekundárního krytí, případně okluzivní sekundární krytí	obklady ev. výplachy rány s biocidy (neantibiotické antimikrobiální prostředky) následované šetrným debridementem ke snížení toxické a mikrobiální nálože na spodině rány, aplikace antimikrobiálních krytí vlhké terapie s medicínálním medem, aktivním uhlím, se stříbrem a kadem, dexomerjodem, hydro-polymerní obvazy; terapeutická krytí do kavit; dermatologická externa s obsahem sulfadiazinu stříbra; doporučovány jsou také topický oxid arsenitý, esenciální oleje, extrakt ze zeleného čaje (tea tree oil), přípravky pro enzymatický debridement [35,36,37]	hydrokoloidy, filmová krytí	Zápach vzniká v důsledku autolýzy nádorové tkáně a rozpadu tumoru v důsledku působení mikrobiálních enzymů. Příliš agresivní debridement může vést ke krvácení ze spodiny rány. Paliativní aplikace deodorantů na sekundární krytí – volte neutrální vůně (např. mořská voda, citrusy, ale ne květinové) pozor na deodoranty obsahující těžké kovy, jsou potenciálně alergizující a paradoxně zhoršující celkový pachový dojem. Organizační, hygienická a úklidová opatření v místnosti. K ovlivnění zápalchu v prostředí jsou vhodné aromatizované pěny (např. pěna na holení nanesená na malou plochu – talířek, podložka). Pozor na aplikace přípravků s obsahem stříbra v průběhu radioterapie, v místě lze ponechat pouze ta mastná krytí nebo krytí s obsahem stříbra, která jsou atestována na možnost použití při ozařování [7].

HVLP – hromadně vyráběné léčivé přípravky, IVLP – individuálně vyráběné léčivé přípravky

Tab. 2.– pokračování. Specifické stavy v případech onkologické rány a jejich léčba.

Klinický stav, symptom	Cíl intervence	Forma lokální terapie	Příklady vhodných krytí vlhké (fázové) terapie	Nevhodné materiály	Poznámka
Nekrotická tkáň	šetrné odstranění nekrotické tkáně a omezení vzniku recidivy nekrózy	dle rozsahu a charakteru (slough, eschara) nekrózy debridement (mechanický, autolytický, chemický, enzymatický), krytí rány vhodným materiálem vlhké terapie, chirurgický debridement / nekrektomie	amorfní a plošné hydrogely; aplikace antimikrobiálních krytí vlhké terapie s medicinním medem, aktivním uhlím, se stříbrem a kalexomerjodem zohledňující velikost rané sekrece	kolagenní krytí, bioaktivní krytí, filmová krytí	Pozor na riziko krvácení, podle stavu a prognózy pacienta je nutno situaci individuálně a kriticky vyhodnotit, konzultovat s chirurgem, případně nerealizovat snahu o odloučení nekrózy u jinak neovlivnitelné malignity (v takovém případě naopak nekróza působí jako mechanická bariéra a měla by být snaha o identifikaci struktur pod nekrozou.

HVLP – hromadně vyráběné léčivé přípravky, IVLP – individuálně vyráběné léčivé přípravky

sahem stříbra, hrozí interakce s částicemi záření a jen ve zdůvodněných případech lze v průběhu ozařování v místě kožního poškození a rány ponechat masťové krytí nebo krytí s obsahem stříbra, které jsou atestovány na možnost použití při ozařování [7].

- **Specifické stavy a jejich léčba:** detailně uvedeno v tab. 2 [7, 28–38].
- **Léčba rány amniovou membránou:** léčba s amniovou membránou (neimunogenní lyofilizovaný transplantát z lidské amniové membrány (dHAM) z plodových obalů placenty) patří mezi pokročilé biologické metody hojení ran a lze ji aplikovat pouze ve specializovaných certifikovaných ordinacích (centrech). Amniovou membránu nelze použít na onkologickou ránu, ale u pacienta s chronickou ulcerací na základě poradiační dermatitidy se selháním chirurgické léčby nebo nemožností řešit chirurgicky (komplikované lalokové plastiky, selhávání), bez malignity na spodině defektu a se selháním konvenční terapie pomocí prostředků vlhkého (fázového) hojení, je na místě po přísném individuálním posouzení v komplexním certifikovaném centru pro hojení ran zvážit i tuto léčebnou modalitu [39–43].

Literatura

1. Taberna M, Gil Moncayo F, Jané-Salas E et al. The multidisciplinary team (MDT) approach and quality of care. *Front Oncol* 2020; 10: 85. doi: 10.3389/fonc.2020.00085.

2. Tautenhahn J, Jannasch O, Lippert H. Wunde, Wundheilung, Wundbehandlung. *Allgemeine Visceralchirurgie* 2007; 3: 201–216.

3. Isoherranen K, O'Brien JJ, Barker J et al. Atypical wounds. Best clinical practice and challenges. *J Wound Care* 2019; 28(Suppl 6): S1–S92. doi: 10.12968/jowc.2019.28.Sup6.S1.

4. Woo KY, Sibbald RG. Local wound care for malignant and palliative wounds. *Adv Skin Wound Care* 2010; 23(9): 417–428. doi: 10.1097/01.ASW.0000383206.32244.e2.

5. Česká společnost pro léčbu rány. Doporučené léčebné postupy. [online]. Dostupné z: <https://www.cslr.cz/Informace-pro-praxi/Doporucene-lecebne-postupy/>.

6. Vokurka S, Maňásek V, Navrátilová Hrabánková D et al. Extravasation (paravasation) of chemotherapy drugs – updated recommendations (2020) for standard care in the Czech Republic from the cooperation of the Supportive Care Group of the Czech Society for Oncology, Czech Society for Hematology, Oncology Section of the Czech Nurses Association and the Society for Ports and Permanent Catheters. *Klin Onkol* 2020; 33(5): 390–395. doi: 10.14735/amko2020390.

7. Cvek J, Vokurka S, Hajnová Fukasová E et al. Recommendation for preventive and therapeutic skin care of patients undergoing radiotherapy. *Klin Onkol* 2021; 34(6): 481–487. doi: 10.48095/ccko2021481.

8. Schulz V, Kozell K, Biondo PD et al. The malignant wound assessment tool: a validation study using a Delphi approach. *Palliat Med* 2009; 23(3): 266–273. doi: 10.1177/0269216309102536.

9. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. A systematic review of topical treatments to control the odor of malignant fungating wounds. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39(6): 1065–1076. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.11.319.

10. Kirchberger MC, Erfurt-Berge C. Management of malignant wounds. *Z Gerontol Geriatr* 2020; 53(6): 572–576. doi: 10.1007/s00391-019-01629-w.

11. Misciali C, Dika E, Fanti PA et al. Frequency of malignant neoplasms in 257 chronic leg ulcers. *Dermatol Surg* 2013; 39(6): 849–854. doi: 10.1111/dsu.12168.

12. Combemale P, Combemale P, Debure C et al. Malignancy and chronic leg ulcers: the value of systematic wound biopsies: a prospective, multicenter, cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2012; 148(6): 704–708. doi: 10.1001/archdermatol.2011.3362.

13. Probst S, Arber A, Faithfull S. Malignant fungating wounds: a survey of nurses' clinical practice in Switzerland. *Eur J Oncol Nurs* 2009; 13(4): 295–298. doi: 10.1016/j.ejon.2009.03.008.

14. Wang K, Tepper JE. Radiation therapy-associated toxicity: etiology, management, and prevention. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(5): 437–454. doi: 10.3322/caac.21689.

15. Al-Hilli Z, Wilkerson A. Breast surgery: management of postoperative complications following operations for breast cancer. *Surg Clin North Am* 2021; 101(5): 845–863. doi: 10.1016/j.suc.2021.06.014.

16. Moore Z. Managing wounds as a team-development of a universal model for the team approach to wound care. *Int J Integrated Care* 2014; 14(6). doi: 10.5334/ijic.1695.

17. Pokorná A. Ošetřovatelství v geriatrii: hodnotící nástroje. Praha: Grada 2013.

18. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J* 1965; 14: 61–65.

19. Norton D. Calculating the risk: reflections on the Norton Scale. *Decubitus* 1989; 2(3): 24–31.

20. Gadd MM, Morris SM. Use of the Braden Scale for pressure ulcer risk assessment in a community hospital setting: the role of total score and individual subscale scores in triggering preventive interventions. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2014; 41(6): 535–538. doi: 10.1097/WON.0000000000000066.

21. LeBlanc K, Baranoski S, Christensen D et al. International skin tear advisory panel: a tool kit to aid in the prevention, assessment, and treatment of skin tears using a Simplified Classification System®. *Adv Skin Wound Care* 2013; 26(10): 459–476. doi: 10.1097/01.ASW.0000434056.04071.68.

22. Hematology & Oncology. The management of psychological issues in oncology. [online]. Dostupné z: <https://www.hematologyandoncology.net/archives/december-2016/the-management-of-psychological-issues-in-oncology/>.

23. Nersesyan H, Slavin KV. Current approach to cancer pain management: availability and implications of different treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3(3): 381–400.

24. Společnost pro léčbu závislosti na tabáku. Doporučený postup léčby závislosti na tabáku 2022. [online]. Dostupné z: <https://www.slz.cz/doporucene-postupy>.

25. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Souhrn údajů o přípravku (SPC), Caelyx. [online]. Dostupné z: <https://www.>

sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027432&tab=texts.

26. Vokurka S, Hugo J. Moderní molekuly v onkologii. Praha: Maxdorf 2019.

27. Modrá kniha České onkologické společnosti. Doporučení pro léčbu kožních změn v důsledku terapie inhibitory EGFR. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/27-34-doporuceni-pro-lecibu-koznich-zmen-v-dusledku-terapie-inhibitory-egfr/>.

28. Stryja J. Repetitorium hojení ran 2. Praha: Geum 2011.

29. European Wound Management Association (EWMA). Position document: wound bed preparation in practice. London: MEP Ltd 2004.

30. Atkin L, Bučko Z, Conde Montero E et al. Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care* 2019; 23(Suppl 3a): S1–S50. doi: 10.12968/jowc.2019.28.Sup3a.S1.

31. Pramod S. A soft silicone foam dressing that aids healing and comfort in oncology care. *Br J Nurs* 2021; 30(1): 40–46. doi: 10.12968/bjon.2021.30.1.40.

32. Davies P, McCarty S, Hamberg K. Silver-containing foam dressings with Safetac: a review of the scientific and

clinical data. *J Wound Care* 2017; 26(Suppl 6a): S1–S32. doi: 10.12968/jowc.2017.26.Sup6a.S1.

33. Firmino F, Villela-Castro DL, Santos JD et al. Topical management of bleeding from malignant wounds caused by breast cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2021; 61(6): 1278–1286. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.10.020.

34. Ambrogio RI, Levine MH. Tranexamic acid as a hemostatic adjunct in dentistry. *Compendium* 2018; 39(6).

35. Aboud C, Pimenta C, Nobre M. A systematic review of topical treatments to control the odor of malignant fungating wounds. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39(6): 1065–1076. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.11.319.

36. Bates-Jensen BM, Seaman S, Early L. Skin disorders: tumor necrosis, fistulas and stomas. In: Ferrell BR, Coyle N (eds). *Textbook of palliative nursing*. Oxford University Press 2010: 329–343.

37. Woo KY, Sibbald RG. Local wound care for malignant and palliative wounds. *Adv Skin Wound Care* 2010; 23(9): 417–428. doi: 10.1097/01.ASW.0000383206.32244.e2.

38. Tsihlikidou A, Govina O, Vasilopoulos G et al. Intervention for symptom management in patients with ma-

lignant fungating wounds – a systematic review. *J BUON* 2019; 24(3): 1301–1308.

39. Oh D, Son D, Kim J et al. Freeze-dried bovine amniotic membrane as a cell delivery scaffold in a porcine model of radiation-induced chronic wounds. *Arch Plast Surg* 2021; 48(4): 448–456. doi: 10.5999/aps.2020.00997.

40. Pichlsberger M, Dragin Jerman U, Obradović H et al. Systematic review of the application of perinatal derivatives in animal models on cutaneous wound healing. *Front Bioeng Biotechnol* 2021; 9: 742858. doi: 10.3389/fbioe.2021.742858.

41. Lia K, Jacobson MB, Johnson RD et al. Impaired wound healing after radiation therapy: a systematic review of pathogenesis and treatment. *JPRAS Open* 2017; 13: 92–105. doi: 10.1016/j.JPRA.2017.04.001.

42. Regulski M, Danilkovitch A, Saunders M. Management of a chronic radiation necrosis wound with lyophilized placental membrane containing viable cells. *Clin Case Rep* 2019; 7(3): 456–460. doi: 10.1002/ccr3.2011.

43. Yang X, Ren H, Guo X et al. Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management. *Aging (Albany NY)* 2020; 12(22): 23379–23393. doi: 10.18632/aging.103932.

ZENTIVA

VÁŠ PARTNER V ONKOLOGII A HEMATOONKOLOGII

Zentiva, k.s., marketingové oddělení
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10
Česká republika, www.zentiva.cz

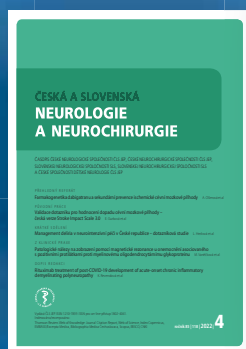
547793/10/2022

Care Comm s.r.o.

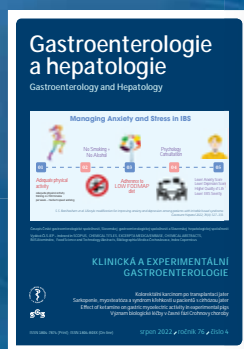
nabízí předplatné následujících odborných titulů:



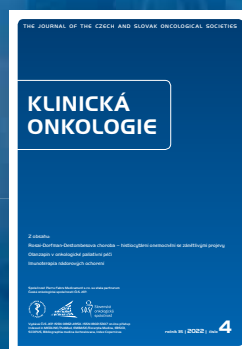
Florence
450 Kč/rok
(6 čísel)



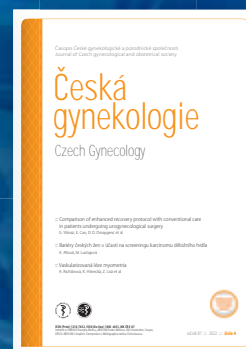
**Cesk Slov
Neurol N**
875 Kč/rok
(6 čísel)



**Gastroent
Hepatol**
600 Kč/rok
(6 čísel)



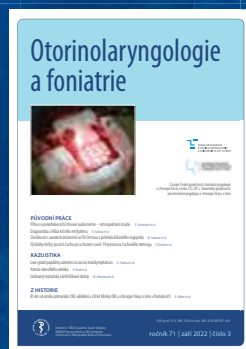
Klin Onkol
540 Kč/rok
(6 čísel)



**Ceska
Gynekol**
550 Kč/rok
(6 čísel)



**Transfuzní
Hematol Dnes**
550 Kč/rok
(4 čísla)



**Otorinolaryngol
Foniatr**
825 Kč/rok
(4 čísla)



**Acta Chir
Plast**
957 Kč/rok
(4 čísla)



**Rehabil
Fyz Lek**
600 Kč/rok
(4 čísla)

Předplatné objednávejte na predplatne@carecomm.cz.
Více informací naleznete na www.carecomm.cz.



Care Comm
we care...

Aktuality z odborného tisku

Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer

Andre F, Filleron T, Kamal M et al.

Nature 2022; [in press]. doi: 10.1038/s41586-022-05068-3.



Progrese tumoru je částečně řízena genomickými změnami. Genomická charakteristika nádorů prokázala heterogenitu mezi pacienty, pokud jde o řídicí mutace, což vedlo ke vzniku konceptu, kdy genomického profilování u pacientů s malignitou by mohlo být využito k indikaci účinné genomicky cílené terapie. Přestože je DNA sekvenování již zavedeno do běžné klinické praxe, praktické využití výsledků je často problematické. Do studie SAFIR02-BREAST bylo zařazeno celkem 1 462 pacientek s metastatickým karcinomem prsu bez overexpresie HER2. Celkem 238 z těchto pacientek bylo randomizováno do dvou studií (č. NCT02299999 a NCT03386162), které porovnávaly účinnost udržovací léčby s cílenou terapií odpovídající genomické alteraci. Cílená terapie na základě genomického profilu jednoznačně zlepšuje přežití bez progrese v případech, kdy genomické změny jsou klasifikovány jako úroveň I/II podle ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) (upravený poměr rizik (HR) 0,41; 90% interval spolehlivosti (CI) 0,27–0,61; $p < 0,001$); toto zlepšení však není zaznamenáno, pokud změny nejsou hodnoceny pomocí ESCAT (upravený HR 0,77; 95% CI 0,56–1,06; $p = 0,109$). V rameni s cílenou terapií nebylo zlepšení v přežití bez progrese pozorováno (neupravený HR 1,15; 95% CI 0,76–1,75) u pacientů s alterací ESCAT vyšší úrovně než I/II. Pacientky se zárodečnými mutacemi *BRCA1/2* ($n = 49$) dosáhly výrazného benefitu z terapie olaparibem (*gBRCA1*: HR = 0,36; 90% CI 0,14–0,89; *gBRCA2*: HR = 0,37; 90% CI 0,17–0,78). Tato studie prokazuje, že provádění genomického profilování a indikace cílené terapie dle zjištěných variant může mít zásadní přínos pro pacienty s metastatickým onemocněním. Zahájení terapie u pacientek s metastatickým karcinomem prsu na základě genomického profilování přináší největší benefit, pokud je indikováno dle doporučení ESCAT (úroveň doporučení I/II).

Assessment of second primary cancer risk among men receiving primary radiotherapy vs. surgery for the treatment of prostate cancer

Bagshaw HP, Arnow KD, Trickey AW et al.

JAMA Netw Open 2022; 5(7): e2223025. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23025.



Důležitou otázkou, kterou je třeba diskutovat při rozhodování o možnostech léčby nádorů, jsou pozdní nežádoucí účinky. Tato studie se snažila zhodnotit dlouhodobou incidenci a riziko druhého primárního karcinomu po radioterapii vs. neradioterapeutické léčbě u mužů s diagnózou karcinomu prostaty. V retrospektivní kohortové studii byla použita databáze Veterans Affairs Corporate Data Warehouse k identifikaci 154 514 veteránů mužského pohlaví ve věku 18 let a starších, kteří měli lokalizovaný karcinom prostaty (stadia nádoru T1–T3) diagnostikovaný v období 1. ledna 2000 až 31. prosince 2015 a kteří neměli nádor v anamnéze. Bylo vyloučeno 10 628 pacientů; u zbývajících 143 886 pacientů zahrnutých do studie byl medián sledování (IQR) 9 (6–13) let. Data byla analyzována od 1. května 2021 do 22. května 2022. Mezi 143 886 mužskými veterány (střední (IQR) věk, 65 (60–71) let) s lokalizovaným nádorem prostaty bylo 37 796 (26,3 %) Afroameričanů a 91 091 (63,3 %) bělochů. Radioterapii absolvovalo celkem 52 886 pacientů (36,8 %), jinou terapii pak 91 000 (63,2 %) pacientů. Za > 1 rok po diagnóze karcinomu prostaty byl druhý primární karcinom zaznamenán u 4 257 pacientů (3,0 %), z toho u 1 955 pacientů (3,7 %) v radioterapeutické kohortě a u 2 302 pacientů (2,5 %) v neradioterapeutické kohortě. V multivariačních analýzách měli pacienti v radioterapeutické kohortě vyšší riziko druhého primárního karcinomu v období 1 rok až 5 let od diagnózy karcinomu prostaty ve srovnání s pacienty v neradioterapeutické kohortě (poměr rizika (HR) 1,24; 95% CI 1,13–1,37; $p < 0,001$), s vyššími hodnotami upraveného HR v následujících 15 letech (roky 5–10: 1,50 (95% CI 1,36–1,65; $p < 0,001$); roky 10–15: 1,59 (95% CI 1,37–1,84; $p < 0,001$); roky 15–20: 1,47 (95% CI 1,08–2,01; $p = 0,02$)). Nejčastějšími druhými nádory byly karcinom močového měchýře (radioterapeutická kohorta 1,8 %; neradioterapeutická kohorta 1,1 %), leukemie (0,7 %; 0,5 %), lymfom (0,4 %; 0,3 %), karcinom rekta (0,4 %; 0,3 %), karcinom měkkých tkání (0,1 %; 0,1 %), karcinom mužského genitálu (0,1 %; 0,04 %) a nádory kostí (0,02 %; 0,01 %). Autoři studie konstatují, že pacienti s karcinomem prostaty, kteří podstoupili radioterapii, mají větší pravděpodobnost rozvoje druhého primárního karcinomu se zvýšeným rizikem v průběhu času. Přestože incidence a riziko rozvoje druhého primárního karcinomu byly nízké, je důležité s pacienty během společného rozhodování o možnostech léčby karcinomu prostaty toto riziko prodiskutovat.

Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study

Chalabi M, Verschoor YL, van den Berg J et al.

Annals of Oncology 2022; 33 (suppl_7): S808–S869. doi: 10.1016/annonc/annonc1089.



Na ESMO 2022 byly prezentovány výsledky neoadjuvantní studie s imunoterapií u mismatch deficientních tumorů (dMMR) kolorekta (KR). NICHE byla první neoadjuvantní imunoterapeutickou studií, která prokázala patologické odpovědi u 100 % dMMR nádorů. Přežití bez onemocnění (DFS) u pacientů s dMMR ve stadiu III je podobné jako u pacientů s pMMR; riziko recidivy po 3 letech u pacientů III stadia s vysokým rizikem (T4 a/nebo N2) je ale > 40 %, a to navzdory adjuvantní chemoterapii. Ve studii NICHE-2 byli pacienti s nemetastazujícím dMMR KR léčeni jednou dávkou ipilimumabu (1 mg/kg) a dvěma dávkami nivolumabu (3 mg/kg) a podstoupili operaci do ≤ 6 týdnů. Koprímárními cílovými parametry byly bezpečnost (ITT) a 3leté DFS (populace PP). Sekundární endpointy zahrnovaly četnost výrazné patologické odpovědi (MPR) a kompletní odpovědi (pCR). Patologická odpověď byla definována jako ≤ 50 % reziduálního životaschopného tumoru (RVT) a MPR jako ≤ 10 % RVT. Celkem bylo zařazeno 112 pacientů. Nežádoucí účinky imunitního charakteru 3. až 4. stupně byly pozorovány u 3 (3 %) pacientů a pouze u 3 pacientů došlo k opoždění operace, což splnilo primární cílový parametr bezpečnosti. V populaci PP (n = 107) bylo radiologicky 89 % tumorů stadia III, 77 % vysoce rizikového stadia III a 64 % tumorů T4. Při mediánu doby od první dávky do operace 5 týdnů byla patologická odpověď pozorována u 106/107 (99 %) pacientů, pozůstávající z 102/107 (95 %) MPR a 4 (4 %) PR. pCR byla pozorována u 72/107 (67 %) pacientů. Při mediánu doby sledování 13 měsíců (rozmezí 1–57) nedošlo u žádného pacienta k recidivě onemocnění. Ve studii NICHE-2 se potvrdilo výrazné procento patologických odpovědi na krátkodobý neoadjuvantní režim nivolumabu s ipilimumabem u pacientů s dMMR KR. První údaje o přežití naznačují, že neoadjuvantní imunoterapie má velký potenciál stát se standardem péče a umožňuje další hledání potenciálně orgán šetřících přístupů.

Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer

Modi S, Jacot W, Yamashita T et al.

N Engl J Med 2022; 387: 9–20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690.



Mezi pacientkami s karcinomem prsu bez amplifikace a/nebo nadměrné exprese HER2 je relativně velká skupina pacientek, kterých nádory exprimují nízké hladiny HER2, které mohou být targetovatelné. Anti-HER2 léčba, která je v současnosti dostupná, je u těchto pacientek s „nízkým HER2“ neúčinná. Autoři provedli studii fáze III zahrnující pacientky s metastatickým karcinomem prsu s nízkým HER2, které podstoupily jednu nebo dvě předchozí linie chemoterapie. (Nízká exprese HER2 byla definována jako skóre 1+ na imunohistochemické (IHC) analýze nebo jako skóre IHC 2+ a negativní výsledky hybridizace *in situ*.) Pacientky byly randomizovány v poměru 2 : 1 k léčbě trastuzumab deruxtekanem nebo k chemoterapii dle volby lékaře. Primárním cílovým ukazatelem bylo přežití bez progresu v kohortě pozitivní na hormonální receptory (HR). Klíčovými sekundárními cíli bylo přežití bez progresu u všech pacientek a celkové přežití v kohortě s pozitivními HR a mezi všemi pacientkami. Z 557 pacientek, kteří podstoupili randomizaci, mělo 494 (88,7 %) onemocnění s pozitivními HR a 63 (11,3 %) mělo HR negativní. V kohortě s pozitivními HR byl medián přežití bez progresu 10,1 měsíce ve skupině s trastuzumab deruxtekanem a 5,4 měsíce ve skupině podle výběru lékaře (poměr rizika pro progresi onemocnění nebo úmrtí 0,51; $p < 0,001$) a celkové přežití bylo 23,9 měsíce, resp. 17,5 měsíce (poměr rizika pro smrt 0,64; $p = 0,003$). Mezi všemi pacientkami byl medián přežití bez progresu 9,9 měsíce ve skupině s trastuzumab deruxtekanem a 5,1 měsíce ve skupině podle výběru lékaře (poměr rizik (HR) 0,50; $p < 0,001$) a celkové přežití bylo 23,4 měsíce a 16,8 měsíců (HR 0,64; $p = 0,001$). Nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně se vyskytly u 52,6 % pacientek, které dostávaly trastuzumab deruxtekan, a 67,4 % pacientek, které dostávaly chemoterapii. Intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonitida související s lékem se vyskytly u 12,1 % pacientek, které dostávaly trastuzumab deruxtekan; 0,8 % mělo toxicitu 5. stupně. V této studii zahrnující pacientky s metastatickým karcinomem prsu s nízkým HER2 vedla léčba trastuzumab deruxtekanem k významně delšímu celkovému přežití bez progresu a rovněž k výraznému prodloužení celkového přežití ve srovnání s chemoterapií. Jedná se o studii, která mění standardní klinickou praxi a důležitým aspektem bude správná selekce pacientek.

Články vybral a komentoval
MUDr. Peter Grell, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno



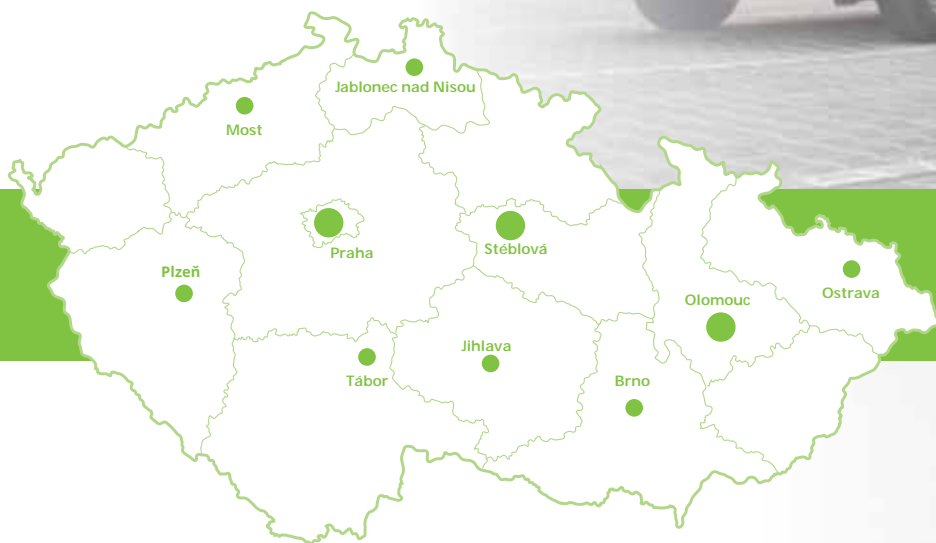
AVENIER



vakciny.avenier.cz



800 11 22 33



Jaké jsou výhody distribuce od Avenieru?

- největší distributor vakcín do ordinací všech lékařů v ČR
- distribuce centrových léčiv do specializovaných center a nemocnic po celé ČR
- kompletní nabídka všech vakcín na jednom místě
- dodání vakcín speciálně upravenými vozy, které splňují nejpřísnější normy pro rozvoz termolabilních látek
- nepřetržitý online monitoring teplot léčivých přípravků
- objednání online přes web vakciny.avenier.cz nebo na bezplatné zákaznické lince
- dodávky vakcín od 1 balení ZDARMA
- podpora při vykazování povinného očkování
- individuální přístup díky vyškoleným specialistům distribuce



DISTRIBUCE VAKCÍN DO ORDINACÍ

CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY



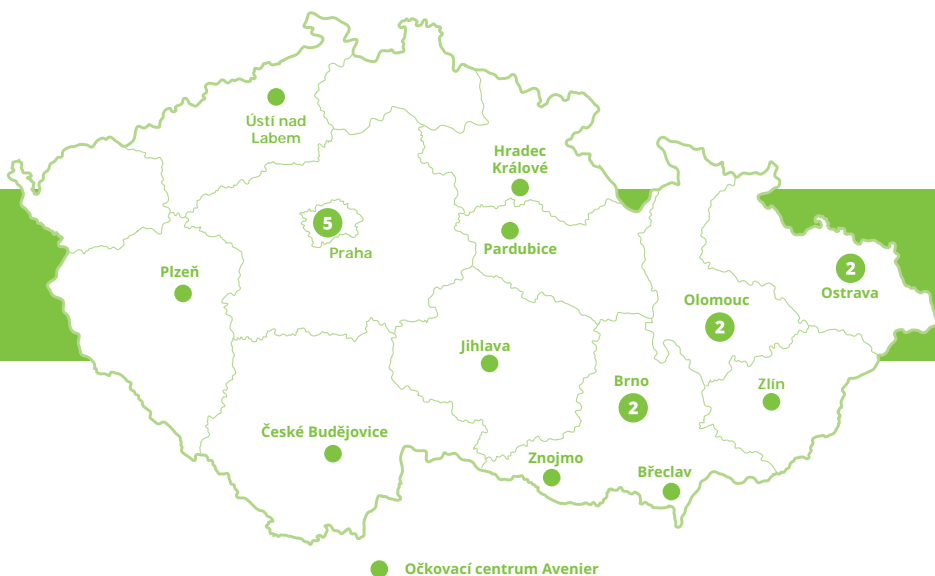
www.ockovacentrum.cz



Najdete nás po celé ČR



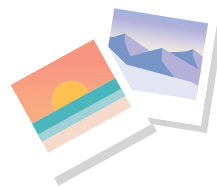
545 123 321



AVENIER

Výhody naší služby

- online/telefonické objednání na přesný termín návštěvy očkovacího centra
- možnost platby kartou, poukázkami i benefičními kartami
- e-mailové upozornění na končící účinnost očkování
- bezplatné vystavení očkovacího průkazu
- sestavení očkovacího plánu před cestou
- komunikace přes zákaznickou linku
- elektronický očkovací průkaz



CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY AVENIER

BRNO, OC LETMO, NÁDRAŽNÍ 2A • BRNO, OC CAMPUS, NETROUFALKY 5/797 • BŘECLAV, POLIKLINIKA BŘECLAV, BRATŘÍ MRŠTÍKŮ 38 • ČESKÉ BUDĚJOVICE, OC IGY, PRAŽSKÁ 1247/24 • HRADEC KRÁLOVÉ, ŽELEZNIČNÍ POLIKLINIKA, VEVERKOVA 1631/5 • JIHLAVA, POLIKLINIKA DORADUS, MRŠTÍKOVA 1133/30 • OLOMOUČ, POLIKLINIKA OLOMOUČ, TRÍDA SVOBODY 32 • OLOMOUČ, WOLKEROVA 1210/27 • OSTRAVA, HORNICKÁ POLIKLINIKA, SOKOLSKÁ TRÍDA 81 • OSTRAVA, POLIKLINIKA HRABŮVKA, DR. MARTÍNKOVA 7 • PARDUBICE, POLIKLINIKA HELP, KARLA ŠÍPKA 282 • PLZEŇ, LÉKAŘSKÝ DŮM RONDEL, LOCHOTÍNSKÁ 18 • PRAHA 1, POLIKLINIKA REVOLUČNÍ, REVOLUČNÍ 765/19 • PRAHA 2, 1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA, STUDNÍČKOVA 7 • PRAHA 4, POLIKLINIKA BUDĚJOVICKÁ, ANTALA STAŠKA 80 • PRAHA 5, ŽENSKÉ DOMOVY, OSTROVSKÉHO 253/3 • PRAHA 6, VELESLAVÍNSKÁ 150/44 • ÚSTÍ NAD LABEM, POLIKLINIKA DOCTUS, MASARYKOVA 94 • ZLÍN, ZLÍNSKÁ POLIKLINIKA, TRÍDA T. BATI 3705 • ZNOJMO, KHS ZNOJMO, MUDR. JANA JÁNSKÉHO 15

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
PharmDr. Roman Goněc
MUDr. Peter Grell, 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, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
prof. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA
prof. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D., Praha
Andrea Lancia, M.D., Rome
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., 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, Ph.D., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, Praha
doc. MUDr. Igor Pužanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
doc. MUDr. Michal Stanič, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Brno
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., Bratislava

Čestní členové redakční rady

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jan Klášterský, Brusel
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno

MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2022

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.

Nakladatel: Care Comm s.r.o., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Odpovědná redaktorka: Ing. Petra Polsen, e-mail: petra.polsen@carecomm.cz

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary, Mgr. Lucie Pokorná, Ing. Jaroslav Zámečník

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2022 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Jan Laitl, e-mail: jan.laitl@carecomm.cz, tel. +420 725 778 001.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <https://redakce.carecomm.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.

Toto číslo vychází 15. 10. 2022

ZENTIVA

VÁŠ PARTNER V ONKOLOGII
A HEMATOONKOLOGII

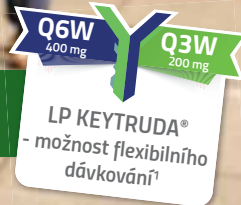


16008/11/2021

Zentiva, k.s., marketingové oddělení
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10
Česká republika, www.zentiva.cz

VÍCE ZÍTKŮ pro Vaše pacienty

LP KEYTRUDA® prodlužuje celkové přežití.¹



Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pembrolizumabum 100 mg. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu-histidinu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě melanomu u stadia III u dospělých s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumor proportion score - TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 4. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 5. v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem v první linii k léčbě metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 6. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, 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; 7. v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (autologous stem cell transplant - ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 8. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 9. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (combined positive score, CPS) ≥ 10 ; 10. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) indikován v první linii k léčbě metastazujícího nebo nesekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 11. v monoterapii k léčbě recidivujícího nebo metastazujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$, a kteří podstupují nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu; 12. u dospělých v kombinaci s axitinibem v první linii k léčbě pokročilého renálního karcinomu (RCC); 13. v kombinaci s lenvatinibem indikován k léčbě pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých; 14. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s renálním karcinomem se zvýšeným rizikem recurence po nefrektomii, nebo po nefrektomii a resekcii metastatických lézí; 15. v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) u dospělých; 17. v kombinaci s chemoterapií na bázi platinu a fluoropyrimidinu indikován v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nesekovatelným nebo metastazujícím karcinomem jícnu nebo HER-2 negativním adenokarcinomem gastroezofageální junctce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 ; 16. v kombinaci s chemoterapií je indikován k léčbě lokálně rekurentního nesekovatelného nebo metastazujícího triple-negativního karcinomu prsu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 18. v kombinaci s lenvatinibem indikován k léčbě pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na chirurgický zákrok nebo ozařování. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů, dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u dětí dospívajících ve věku od 3 let vyše s cHL je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny, dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresie nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to po indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresie nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresie nepotvrdí. K adjuvantní léčbě melanomu a renálního karcinomu se KEYTRUDA má podávat do recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až jednoho roku. Dávkování přípravku v kombinaci s pembrolizumabem viz SmPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s NSCLC se doporučuje testování nádorové exprese PD-L1 pomocí validovaného testu. U pacientů s neskvamózním NSCLC, jejichž nádory vykazují vysokou expresi PD-L1, je nutno zvážit riziko nežádoucích účinků při kombinované léčbě v porovnání s monoterapií pembrolizumabem. Pacienti s v minulosti neléčeným uroteliálním karcinomem nebo HNSCC musí být k léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovaným testem. Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií má být používán s opatrností u pacientů ve věku ≥ 75 let po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu/rizika. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly nežádoucí účinky související s imunitou, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substituací. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **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 musí 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 ($\geq 1/10$): anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, hypertyreóza, snížení chuti k jídlu, hyponatremie, hypokalemie, insomnie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie, dysgezie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, muskuloskeletální bolest, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST a kreatininu v krvi; Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): pneumonie, lymfopenie, febrilní neutropenie, leukopenie, reakce spojená s infúzí, hypofyzitida, tyreoiditida, tyreoidní insuficience, hypokalemie, hypokalémie, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, myozitida, artritida, tendosynovitida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, edém, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilirubinu v krvi. Udána vždy nejvyšší frekvence výskytu, pro podrobnější informace o výskytu při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií či axitinibem viz SmPC přípravku. Pokud se používá v kombinaci s lenvatinibem, mají se jedno nebo obě léčiva vysadit dle potřeby. Lenvatinib má být dočasně vysazen, jeho dávka snížena nebo trvale vysazen v souladu s pokyny uvedenými v SmPC lenvatinibu pro kombinaci s pembrolizumabem. Pro přípravek KEYTRUDA se žádné snížení dávky nedoporučuje. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky Keytruda 25mg/ml. **Uchovávání:** Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. Tento 96hodinový limit může zahrnovat až 6 hodin při pokojové teplotě (25 °C nebo nižší). Při uchovávání v chladničce nechat injekční lahvičky a/nebo intravenózní vaky před použitím ohřát na pokojovou teplotu. **Balení:** Jedna injekční lahvička 10ml se 4 ml koncentrátu pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. Kontaktní e-mail: dpo_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 24. 1.2022. RCN 000020938-CZ; 000021202-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,3,4,5,8,10 – viz www.sukl.cz). Dříve než přípravek předepíšete, seznáme se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC LP KEYTRUDA®, www.sukl.cz.