

ONKOLOGIE V KLINICKÉ PRAXI

Standardní přístupy v diagnostice
a léčbě vybraných zhoubných nádorů

4., přepracované a doplněné vydání

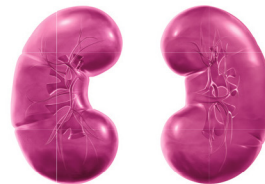
Jan Novotný
Pavel Vitek
Zdeněk Kleibl
a kolektiv

Váš partner
v personalizované léčbě
onkologických pacientů

AstraZeneca 

Zaměřeno na

první linii pokročilého renálního karcinomu



Lenvatinib je v kombinaci s pembrolizumabem hrazen v první linii u dospělých pacientů s pokročilým, inoperabilním nebo metastatickým světlobuněčným renálním karcinomem se střední nebo špatnou prognózou.

Celé znění indikačního omezení najdete na: www.sukl.cz

Zkrácená informace pro preskripci:

Kisplyx 4 mg tvrdé tobolky, Kisplyx 10 mg tvrdé tobolky

Složení: lenvatinibum (ve formě lenvatinibi mesilas). Charakteristika: Lenvatinib je inhibitor receptorové tyrosinkinázy (RTK), který selektivně inhibuje kinázovou aktivitu receptorů pro vaskulární endotelální růstový faktor VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) a VEGFR3 (FLT4), kromě jiných RTK souvisejících s proangiogenní a onkogenní dráhou, včetně receptorů pro růstový faktor pro fibroblasty FGFR1, 2, 3 a 4, receptoru pro růstový faktor pro krevní destičky PDGFR α , KIT a RET. Indikace: Přípravek Kisplyx je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem ledvin v kombinaci s pembrolizumabem v první linii léčby. V kombinaci s everolimem po jedné předcházející léčbě cílené na vaskulární endotelální růstový faktor. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení. Dávkování: Kisplyx v kombinaci s pembrolizumabem v první linii léčby. Doporučená dávka lenvatinibu je 20 mg (dvě 10mg tobolky) perorálně jednou denně v kombinaci s pembrolizumabem buď 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů podávaném ve formě intravenózní infuze po dobu 30 minut. Denní dávka lenvatinibu má být upravena dle potřeby podle plánu řízení dávky/toxicity. Léčba lenvatinibem má pokračovat do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Léčba pembrolizumabem má pokračovat do progresu onemocnění, nepříjemné toxicity nebo po maximální délku léčby, jak je uvedeno pro pembrolizumab. Kisplyx v kombinaci s everolimem jako druhá linie léčby. Doporučená denní dávka lenvatinibu je 18 mg (jedna 10mg tobolka a dvě 4mg tobolky) perorálně jednou denně v kombinaci s 5 mg everolimem jednou denně. Denní dávky lenvatinibu a, pokud je to nezbytné, everolimem mají být upraveny dle potřeby podle plánu řízení dávky/toxicity. Podrobné údaje k dávkování, úpravě či odložení dávky viz Souhrn údajů o přípravku. Interakce: Současné podání lenvatinibu, karboplatiny a paklitaxelu nemělo žádný významný vliv na farmakokinetiku jakékoli z těchto 3 látek. U pacientů s RCC nebyla navíc farmakokinetika lenvatinibu významně ovlivněna současným podáváním everolimem. Klinická studie lékových interakcí u pacientů s rakovinou ukázala, že plazmatické koncentrace midazolamu (citlivý substrát CYP3A a Pgp) se v přítomnosti lenvatinibu nezměnily. U pacientů s RCC nebyla navíc farmakokinetika everolimem významně ovlivněna. Nežádoucí účinky: Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (které se vyskytly u $\geq 30\%$ pacientů) byly průjem (61,8 %), hypertenze (51,5 %), únava (47,1 %), hypotyreóza (45,1 %), snížená chuť k jídlu (42,1 %), nauzea (39,6 %), stomatitida (36,6 %), proteinurie (33,0 %), dysfonie (32,8 %) a artralgie (32,4 %).

Upozornění: Před zahájením léčby lenvatinibem je nutné zajistit adekvátní kontrolu krevního tlaku a, pokud je známo, že pacient má hypertenzi, má být takový pacient léčen stabilní dávkou antihypertenziv po dobu alespoň 1 týdne před léčbou lenvatinibem. Byly hlášeny závažné komplikace nedostatečně kontrolované hypertenze, včetně aortální disekce. Je důležité včasné zjištění a účinná léčba hypertenze, aby byla minimalizována potřeba přerušit léčbu a snížit dávku lenvatinibu. U pacientů léčených lenvatinibem byla zaznamenána proteinurie. Je třeba pravidelně sledovat množství bílkovin v moči. Bude-li testovací proužek indikovat proteinurii $\geq 2+$, může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutné počáteční dávku lenvatinibu upravit. Lenvatinib narušuje exogenní supresi štítné žlázy. Je třeba pravidelně kontrolovat hladiny tyreostimulačního hormonu (thyroid stimulující hormone, TSH) a upravit podávání tyreoidálních hormonů, aby se dosáhlo přiměřené hladiny TSH podle léčebného cíle pacienta. Ženy ve fertilním věku se musí během léčby lenvatinibem a ještě minimálně jeden měsíc po ukončení terapie vyvarovat otěhotnění a musí používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda může lenvatinib snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto mají ženy užívající perorální hormonální antikoncepci používat ještě bariérovou ochranu. Údaje o podávání lenvatinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Lenvatinib byl embryotoxický a teratogenní při podání potkanům a králikům. Není známo, zda se lenvatinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Lenvatinib a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka potkanů. Riziko pro kojné novorozence nebo děti nelze vyloučit, a proto je podávání lenvatinibu v období kojení kontraindikováno. Lenvatinib má kvůli nežádoucím účinkům, jako jsou únava a závratě, malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se vyskytnou tyto příznaky, mají při řízení nebo obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti. Podrobné údaje viz Souhrn údajů o přípravku. Podmínky uchování: Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Datum poslední revize SPC: 03/2024. Registrační číslo: EU/1/16/1128/002 EU/1/16/1128/001. Držitel rozhodnutí o registraci: Eisai GmbH, Edmund-Rumpler-Strasse 3, 60549 Frankfurt am Main, Německo. Podrobnější údaje najdete v příbalové informaci. Souhrnu údajů o přípravku, nebo jsou k dispozici na adrese Eisai GesmbH organizační složka, Holušícká 2253/1, 148 00 Praha 4 – Chodov tel. +420 242 485 839, kontakt_praha@eisai.net. Přípravek je hrazen ze zdravotního pojištění s omezením. Před předepsáním se seznamte s aktuálním zněním indikačních omezení.

Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují
nebo její vydání jiným způsobem podpořily
(v abecedním pořadí):

Amgen s.r.o.

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Centrum pro rozvoj paliativní péče, z.ú.

Eisai GesmbH, organizační složka

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Klub mladých onkologů, z.s.

Merck spol. s r.o.

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

SERVIER s.r.o.

STADA PHARMA CZ s.r.o.

ONKOLOGIE V KLINICKÉ PRAXI

Standardní přístupy v diagnostice
a léčbě vybraných zhoubných nádorů

4., přepracované a doplněné vydání

Jan Novotný
Pavel Vítek
Zdeněk Kleibl
a kolektiv

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EÚ a použití této knihy k trénování AI jsou **bez souhlasu nositele práv zakázány**.

**doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., MUDr. Pavel Vítek, Ph.D., MBA,
prof. MUDr. Zdeněk Kleibl, Ph.D., a kolektiv**

ONKOLOGIE V KLINICKÉ PRAXI

Standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů

4., přepracované a doplněné vydání

Editoři:**doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D.**

Sunderby sjukhus, Sweden

Institut klinické a experimentální medicíny

MUDr. Pavel Vítek, Ph.D., MBA

Proton Therapy Center Czech,

Praha

prof. MUDr. Zdeněk Kleibl, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní

diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze**Kolektiv autorů:**

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D.

prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

MUDr. Jana Čejková

MUDr. Richard Feranec, Ph.D.

MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D.

doc. MUDr. Ondřej Havránek, Ph.D.

Mgr. et MUDr. Petra Holečková, Ph.D., MBA

MUDr. Jarmila Kissová, Ph.D.

prof. MUDr. Zdeněk Kleibl, Ph.D.

MUDr. Věra Krutílková

MUDr. Zdeněk Linke

MUDr. Radim Němeček, Ph.D.

prof. MUDr. David Pavlišta, Ph.D.

doc. RNDr. Ladislav Pecen, CSc.

MUDr. Petr Pospíšil, Ph.D.

MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D., DBA

MUDr. Jana Selucká

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

doc. MUDr. Pavel Taimr, Ph.D.

MUDr. Veronika Veškrňová, Ph.D.

MUDr. Pavel Vítek, Ph.D., MBA

doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.

MUDr. Petra Vysočanová

doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

MUDr. Petra Zemanová

MUDr. Martina Zimovjanová, Ph.D.

doc. MUDr. David Zogala, Ph.D.

Recenzent:**prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.**

Onkologická a radioterapeutická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

Centrum paliativní a podpůrné medicíny Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni

Sekce podpůrné léčby a péče České onkologické společnosti ČLS JEP

Kapitoly 1.1–1.5 byly podpořeny Projektem Národního ústavu pro výzkum rakoviny LX22NPO5102, financováno Evropskou unií,

Program podpory excelentního výzkumu v prioritních oblastech veřejného zájmu ve zdravotnictví – EXCELES.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Obrázky dodali autoři. Obrázky 2.1, 2.2, 2.7, 2.8, 2.10, 2.18, 2.12, 2.13, 2.14, 3.5 překreslil a upravil Jiří Hlaváček.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2024

© Grada Publishing, a.s., 2024

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 9756. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka BcA. Radka Jančová, DiS.

Jazyková korektura Klára Chouliková

Sazba a zlom Antonín Plicka

Počet stran 574

4. vydání (v Gradě 1.), Praha 2024

Vytiskla D.R.J. TISKÁRNA RESL, s.r.o., Náchod

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o léčích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-7569-7 (pdf)

ISBN 978-80-271-3918-7 (print)

Editori

doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D.

Sunderby sjukhus, Sweden

Institut klinické a experimentální medicíny

MUDr. Pavel Vitek, Ph.D., MBA

Proton Therapy Center Czech, Praha

prof. MUDr. Zdeněk Kleibl, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky

1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Kolektiv autorů

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče Masarykova onkologického ústavu a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

MUDr. Jana Čejková

Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice

MUDr. Richard Feranec, Ph.D.

Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie Masarykova onkologického ústavu a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D.

Klinika hepatogastroenterologie Institutu klinické a experimentální medicíny

doc. MUDr. Ondřej Havránek, Ph.D.

BIOCEV 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

MUDr. et Mgr. Petra Holečková, Ph.D., MBA

Ústav radiační onkologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Bulovka

MUDr. Jarmila Kisoová, Ph.D.

Oddělení klinické hematologie a Interní hematologická a onkologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

prof. MUDr. Zdeněk Kleibl, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky

1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Věra Krutilková

Ambulance klinické genetiky Agel a.s., Praha a Nový Jičín

MUDr. Zdeněk Linke

Onkologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

MUDr. Radim Němeček, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče Masarykova onkologického ústavu a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

prof. MUDr. David Pavlišta, Ph.D.

Centrum onkologické prevence Onkogynekologického centra Kliniky gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. RNDr. Ladislav Pecan, CSc.

Centrální laboratoř pro imunoanalýzu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni

Ústav informatiky Akademie věd České republiky

MUDr. Petr Pospíšil, Ph.D.

Klinika radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D. DBA

Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Nefrologická ambulance Institutu klinické a experimentální medicíny

MUDr. Jana Selucká

Klinika hepatogastroenterologie Institutu klinické a experimentální medicíny

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče Masarykova onkologického ústavu a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

doc. MUDr. Pavel Taimr, Ph.D.

Klinika gastroenterologie Institutu klinické a experimentální medicíny

MUDr. Veronika Veškrňová, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

MUDr. Pavel Vítek, Ph.D., MBA

Ústav radiační onkologie
Fakultní nemocnice na Bulovce

doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie Lékařské fakulty Univerzity
Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

MUDr. Petra Vysočanová

Ústav lékařské etiky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Petra Zemanová

Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 1. lékařské
fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Martina Zimovjanová, Ph.D.

Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. MUDr. David Zogala, Ph.D.

Ústav nukleární medicíny 1. lékařské fakulty Univerzity
Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Recenzent

prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.

Onkologická a radioterapeutická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň
Centrum paliativní a podpůrné medicíny Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni
Sekce podpůrné léčby a péče České onkologické společnosti ČLS JEP

VÍCE ZÍTRKŮ pro pacienty s renálním karcinomem¹



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 100 mg pembrolizumabu. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát histidin-hydrochloridu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii v adjuvantní léčbě u resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s vysokým rizikem recidivy u dospělých; 4. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platinu; 5. v monoterapii v první linii u metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 se skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 6. v kombinaci s chemoterapií pemtetrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutaci EGFR nebo ALK; 7. v kombinaci s karboplatinou a (nab)paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 8. v monoterapii u 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; 9. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 10. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 11. v monoterapii u 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 (CPS) ≥ 10 ; 12. v kombinaci s enfortumabem vedotinem v první linii u neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých; 13. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$ a kteří progredují při chemoterapii obsahující platinu nebo po ní; 15. v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC) u dospělých; 16. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 17. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem recidive po nefrektomii nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 18. Nádory MSI-H/dMMR. **Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělé s MSI-H nebo dMMR CRC:** - v první linii metastazujícího CRC, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluoropyrimidinu u neresekovatelného nebo metastazujícího CRC, **Nádory kromě CRC, v monoterapii u následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých s:** - pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, - neresekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 19. v kombinaci s chemoterapií na bázi platinu a fluoropyrimidinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 s CPS ≥ 10 ; 20. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triplenegativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 21. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního neresekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 22. v kombinaci s lenvatinibem u 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 kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii; 23. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 24. v kombinaci s strazumabem, fluoropyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-**pozitivního** adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální juncture u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 25. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluoropyrimidinu a platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-**negativního** adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální juncture u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 26. v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu žlučových cest u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u pediatrických pacientů ve věku od 3 let vyše s cHL nebo pacientů od 12 let vyše s melanomem je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (bw - bodyweight) (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny. Dávka se podává intravenózní infúzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s enfortumabem vedotinem má být přípravek KEYTRUDA podáván po enfortumabem vedotinu, pokud jsou podány ve stejný den. Pacienti je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresie nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Bly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční předchodně 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. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dávkování přípravku v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení statusu PD-L1: Při hodnocení statusu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodu. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se předehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvláda se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující různé tělesné systémy, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím toxicitě stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substituací. Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů 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. 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 ($\geq 1/100$): infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgezie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitida, artralgie, bolest v kostech, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$): pneumonie, leukopenie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalémie, hyponatremie, závrat, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, pankreatitida, gastritida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, artritida, nefritida, alopecie, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalémie, zvýšení ALP, bilirubinu a amylázy v krvi. Údána vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících imunitně zprostředkovaných nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem, lenvatinibem či enfortumabem vedotinem viz SPC přípravku. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. 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. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna 10ml injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 9361 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 29. 8. 2024. RCN 000026556-32. **Způsob výjevu:** Vázan na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,5,6,7,9,10,13,16,17,18-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii,20,21,22,23) více na www.sukl.cz.

Dříve než přípravek předepište, seznáňte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku, který naleznete na stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://ema.europa.eu/> nebo u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5 - Česká republika, tel.: +420 233 010 111, dproc_czechslovak@merck.com, www.msdd.com

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

Předmluva	XIII
1 Preklinická část	1
1.1 Základní charakteristiky nádorových onemocnění (<i>Zdeněk Kleibl</i>)	1
1.2 Poruchy genomu způsobující nádorová onemocnění (<i>Zdeněk Kleibl</i>)	5
1.2.1 Typy a příčiny poškození genomové DNA	5
1.2.2 DNA reparační pochody	9
1.2.3 Epigenetické změny	17
1.2.4 Analýza alterací DNA	18
1.3 Poruchy proliferace nádorových buněk (<i>Zdeněk Kleibl</i>)	21
1.3.1 Buněčný cyklus a jeho poruchy	21
1.3.2 Apoptóza a její poruchy	29
1.3.3 Protein P53: společné řízení apoptózy, buněčného cyklu a senescence	33
1.3.4 Poruchy mitogenní signalizace	36
1.4 Změny v nádorovém mikroprostředí (<i>Zdeněk Kleibl</i>)	48
1.4.1 Změny metabolické aktivity a angiogeneze v nádorovém ložisku	49
1.5 Molekulárněgenetické alterace u hematologických malignit (<i>Ondřej Havránek</i>)	51
1.6 Epidemiologie nádorů (<i>Ladislav Pecen</i>)	56
1.7 Metodika klinického výzkumu v onkologii (<i>Ladislav Pecen</i>)	63
1.7.1 Klinické zkoušky	63
1.7.2 Statistické pojmy	67
1.7.3 Prognostické a prediktivní faktory	69
1.7.4 Závěr	70
1.8 Úvod k radioterapii (<i>Pavel Vitek</i>)	71
1.8.1 Účel a postavení radioterapie	71
1.8.2 Ozařované objemy	71
1.8.3 Frakcionace dávek záření	72
1.8.4 Techniky aplikace záření	72
1.8.5 Orgány v riziku	73
1.8.6 Nežádoucí efekty záření	74
1.8.7 Kombinace s chemoterapií	74
1.8.8 Nové přístupy k radioterapii	74
1.9 Úloha PET v onkologii (<i>David Zogala</i>)	75
1.9.1 Princip PET	75
1.9.2 Hlavní témata PET v onkologii	77
2 Klinická část – léčba dle diagnóz	81
2.1 Karcinomy hlavy a krku (C00–14) a karcinom hrtanu (C32) (<i>Pavel Vitek</i>)	81
2.1.1 Základní charakteristika a výskyt onemocnění	81
2.1.2 Rizikové faktory	90
2.1.3 Prognostické faktory	90
2.1.4 Klinické příznaky	90
2.1.5 Diagnostický postup	91
2.1.6 Léčebné postupy dle diagnóz	91
2.1.7 Léčebné postupy – obecné poznámky	96
2.1.8 Léčebná schémata	98
2.1.9 Dispenzarizace	101
2.2 Karcinom jícnu (C15) (<i>Milan Vošmik,</i> <i>Milada Zemanová, Pavel Vitek, Jan Novotný</i>)	107
2.2.1 Základní charakteristika a výskyt onemocnění	107
2.2.2 Rizikové faktory	111
2.2.3 Prognostické faktory	111
2.2.4 Klinické příznaky	111
2.2.5 Diagnostický postup	111
2.2.6 Léčebný postup	112
2.2.7 Léčebná schémata	114
2.2.8 Dispenzarizace	117
2.3 Karcinom žaludku (C16) (<i>Milan Vošmik,</i> <i>Jan Novotný</i>)	119

2.3.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	119	2.7	Karcinom žlučníku a extrahepatálních žlučových cest (C23–24) (<i>Jan Novotný</i>)	180
2.3.2	Rizikové faktory	121	2.7.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	180
2.3.3	Hereditární aspekty	121	2.7.2	Rizikové faktory	183
2.3.4	Prognostické a prediktivní faktory	122	2.7.3	Prognostické a prediktivní faktory	184
2.3.5	Klinické příznaky	122	2.7.4	Klinické příznaky	184
2.3.6	Diagnostický postup	122	2.7.5	Diagnostický postup	184
2.3.7	Léčebný postup	123	2.7.6	Léčebný postup	185
2.3.8	Léčebná schémata	125	2.7.7	Léčebná schémata	188
2.3.9	Dispenzarizace	127	2.7.8	Dispenzarizace	190
2.4	Karcinom tračnicku, rektosigmatu a rekta (C18–20) (<i>Radim Němeček, Petr Pospíšil, Jan Novotný</i>)	129	2.8	Karcinom slinivky břišní (C25) (<i>Jan Novotný, Pavel Vítek</i>)	191
2.4.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	129	2.8.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	191
2.4.2	Rizikové faktory	132	2.8.2	Rizikové faktory	192
2.4.3	Hereditární aspekty	133	2.8.3	Hereditární aspekty	192
2.4.4	Prognostické faktory	134	2.8.4	Prognostické faktory	193
2.4.5	Klinické příznaky	134	2.8.5	Klinické příznaky	193
2.4.6	Diagnostický postup	135	2.8.6	Diagnostický postup	194
2.4.7	Léčebný postup pro karcinom tračnicku a rektosigmatu stadií I, II a III	135	2.8.7	Léčebný postup	194
2.4.8	Léčebný postup pro karcinom rekta, stadia I, II, III	141	2.8.8	Cystické léze pankreatu	200
2.4.9	Léčba metastatického karcinomu tračnicku, rektosigmatu a rekta (mCRC)	145	2.8.9	(Peri)ampulární karcinom	201
2.4.10	Léčebná schémata	154	2.8.10	Léčebná schémata	201
2.5	Karcinom anu (C21) (<i>Pavel Vítek, Jan Novotný</i>) ...	158	2.8.11	Dispenzarizace	205
2.5.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	158	2.9	Gastrointestinální stromální nádory (<i>Jan Novotný, Zdeněk Linke</i>)	207
2.5.2	Rizikové faktory	158	2.9.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	207
2.5.3	Prognostické faktory	160	2.9.2	Rizikové faktory	207
2.5.4	Klinické příznaky	160	2.9.3	Prognostické a prediktivní faktory	209
2.5.5	Diagnostický postup	160	2.9.4	Klinické příznaky	209
2.5.6	Léčebný postup	160	2.9.5	Diagnostický postup	210
2.5.7	Léčebná schémata	164	2.9.6	Léčebný postup	210
2.5.8	Dispenzarizace	165	2.9.7	Léčebná schémata	216
2.6	Hepatocelulární karcinom (C22) (<i>Soňa Fraňková, Pavel Taimr, Jan Novotný</i>)	167	2.9.8	Dispenzarizace	216
2.6.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	167	2.10	Neuroendokrinní nádory (<i>Pavel Vítek, Jan Novotný, Věra Krutílková</i>)	218
2.6.2	Rizikové faktory	169	2.10.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	218
2.6.3	Prognostické faktory	169	2.10.2	Rizikové faktory	223
2.6.4	Klinické příznaky	169	2.10.3	Hereditární aspekty	223
2.6.5	Diagnostický postup	170	2.10.4	Prognostické faktory	225
2.6.6	Léčebný postup	171	2.10.5	Klinické příznaky	225
2.6.7	Léčebná schémata	176	2.10.6	Diagnostický postup	226
2.6.8	Dispenzarizace	178	2.10.7	Léčba lokalizovaných forem	227
			2.10.8	Léčba pokročilého onemocnění	229
			2.10.9	Léčba karcinoidní krize	233
			2.10.10	Léčebná schémata	233
			2.10.11	Dispenzarizace	234

2.11	Nemalobuněčný plicní karcinom (C34) (<i>Milada Zemanová, Petra Zemanová, Pavel Vítek, Jan Novotný</i>)	234	2.14.8	Léčebná schémata	282
2.11.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	234	2.14.9	Dispenzarizace	284
2.11.2	Rizikové faktory	236	2.15	Sarkomy kostí (C40–41) (<i>Dagmar Adámková Krákorová</i>)	286
2.11.3	Odvykání kouření	237	2.15.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	286
2.11.4	Screening karcinomu plic	237	2.15.2	Rizikové faktory	288
2.11.5	Klinické příznaky	238	2.15.3	Prognostické faktory	288
2.11.6	Diagnostický postup	238	2.15.4	Klinické příznaky	289
2.11.7	Typizace a prognostické faktory, prediktivní molekulární markery	241	2.15.5	Diagnostický postup	289
2.11.8	Léčebný postup	242	2.15.6	Léčba kostních sarkomů	289
2.11.9	Léčebná schémata	250	2.15.7	Systémová léčba – léčebná schémata ...	290
2.11.10	Radioterapie	250	2.15.8	Radioterapie	290
2.11.11	Dispenzarizace	257	2.15.9	Dispenzarizace	291
2.12	Malobuněčný plicní karcinom (C34) (<i>Milada Zemanová, Jan Novotný, Pavel Vítek</i>)	260	2.16	Melanom kůže, slizniční a okulární (C43) (<i>Jan Novotný, Monika Arenbergerová, Pavel Vítek</i>)	291
2.12.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	260	2.16.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	291
2.12.2	Rizikové faktory	260	2.16.2	Rizikové faktory	293
2.12.3	TNM klasifikace	261	2.16.3	Prognostické faktory	294
2.12.4	Prognostické faktory	261	2.16.4	Klinické příznaky	294
2.12.5	Klinické příznaky	261	2.16.5	Diagnostický postup	294
2.12.6	Diagnostický postup	261	2.16.6	Léčebný postup	295
2.12.7	Léčebný postup	261	2.16.7	Léčebná schémata	301
2.12.8	Léčebná schémata	264	2.16.8	Dispenzarizace	304
2.12.9	Radioterapie	264	2.16.9	Slizniční melanom	304
2.12.10	Dispenzarizace	266	2.16.10	Okulární melanom	304
2.13	Mezoteliom pleury (<i>Jan Novotný, Pavel Vítek</i>)	268	2.17	Karcinom prsu (C50) (<i>Jan Novotný, Pavel Vítek, David Pavlišta, Martina Zimovjanová</i>)	306
2.13.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	268	2.17.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	306
2.13.2	Rizikové faktory	268	2.17.2	Rizikové faktory	306
2.13.3	Prognostické faktory	270	2.17.3	Hereditární aspekty	309
2.13.4	Klinické příznaky	270	2.17.4	Prognostické faktory	310
2.13.5	Diagnostický postup	270	2.17.5	Klinické příznaky	313
2.13.6	Léčebný postup	272	2.17.6	Diagnostický postup	313
2.13.7	Léčebná schémata	273	2.17.7	Léčebný postup	314
2.13.8	Dispenzarizace	273	2.17.8	Léčebná schémata	332
2.14	Sarkomy měkkých tkání vyjma GIST (C38, 46–49) (<i>Dagmar Adámková Krákorová</i>)	275	2.17.9	Dispenzarizace	338
2.14.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	275	2.18	Karcinom děložního hrdla (C53) (<i>Richard Feranec, Pavel Vítek</i>)	342
2.14.2	Rizikové faktory	276	2.18.1	Základní charakteristika a výskyt onemocnění	342
2.14.3	Prognostické faktory	276	2.18.2	Rizikové faktory	344
2.14.4	Klinické příznaky	277	2.18.3	Prognostické faktory	345
2.14.5	Diagnostický postup	277	2.18.4	Klinické příznaky	345
2.14.6	Léčebný postup	277	2.18.5	Diagnostický postup	345
2.14.7	Přehled strategií léčby STS	280	2.18.6	Léčebný postup	345
			2.18.7	Léčebná schémata	350
			2.18.8	Dispenzarizace	352

2.19 Zhoubné nádory děložního těla (C54)	
<i>(Richard Feranec, Pavel Vitek)</i>	352
KARCINOMY DĚLOŽNÍHO TĚLA	352
2.19.1 Základní charakteristika a výskyt onemocnění	352
2.19.2 Histopatologická klasifikace (WHO) ...	355
2.19.3 Rizikové faktory	355
2.19.4 Prognostické faktory	355
2.19.5 Klinické příznaky	357
2.19.6 Diagnostický postup	357
2.19.7 Léčebný postup	357
2.19.8 Léčebná schémata	360
2.19.9 Dispenzarizace	361
SARKOMY DĚLOŽNÍHO TĚLA	362
2.19.10 Základní charakteristika a výskyt onemocnění	362
2.19.11 Histopatologická klasifikace (WHO)	362
2.19.12 Leiomyosarkom těla dělohy	362
2.19.13 <i>Low-grade</i> endometriální stromální sarkom	364
2.19.14 <i>High-grade</i> endometriální stromální sarkom a nediferencovaný uterinní sarkom (UUS)	365
2.19.15 Adenosarkom dělohy	365
2.19.16 Dispenzarizace	366
2.20 Karcinom vaječníků, tuby a primární perito- neální karcinom (C56) <i>(Pavel Vitek,</i>	
<i>Jan Novotný, Věra Krutílková)</i>	367
2.20.1 Základní charakteristika a výskyt onemocnění	367
2.20.2 Rizikové a protektivní faktory	368
2.20.3 Hereditární aspekty	369
2.20.4 Histopatologický staging	370
2.20.5 Prognostické faktory	372
2.20.6 Klinické příznaky	372
2.20.7 Diagnostický postup	372
2.20.8 Léčebný postup	373
2.20.9 Léčebná schémata	379
2.20.10 Dispenzarizace	379
2.21 Karcinom prostaty (C61) <i>(Pavel Vitek,</i>	
<i>Tomáš Büchler, Jana Čejková)</i>	384
2.21.1 Základní charakteristika a výskyt onemocnění	384
2.21.2 Rizikové faktory	386
2.21.3 Screening	386
2.21.4 Prognostické faktory	387
2.21.5 Klinické příznaky	388
2.21.6 Diagnostický postup	388
2.21.7 Léčebný postup – lokalizované onemocnění	389
2.21.8 Léčebný postup – generalizované onemocnění	393
2.21.9 Léčebná schémata	397
2.21.10 Dispenzarizace	400
2.22 Nádory varlat (C62) <i>(Tomáš Büchler,</i>	
<i>Jan Novotný)</i>	405
2.22.1 Základní charakteristika a výskyt onemocnění	405
2.22.2 Rizikové faktory	405
2.22.3 Prognostické faktory	407
2.22.4 Klinické příznaky	407
2.22.5 Diagnostický postup	407
2.22.6 Léčebný postup	408
2.22.7 Léčebná schémata	409
2.22.8 Dispenzarizace	411
2.23 Adenokarcinom ledvin (C64) <i>(Tomáš Büchler,</i>	
<i>Jan Novotný)</i>	413
2.23.1 Základní charakteristika a výskyt onemocnění	413
2.23.2 Rizikové faktory	413
2.23.3 Hereditární aspekty	413
2.23.4 Prognostické faktory	415
2.23.5 Klinické příznaky	415
2.23.6 Diagnostický postup	417
2.23.7 Léčebný postup	417
2.23.8 Léčebná schémata	420
2.23.9 Dispenzarizace	421
2.24 Karcinom pánvičky ledvinné, močovodu a močového měchýře (C65–68) <i>(Jan Novotný,</i>	
<i>Pavel Vitek)</i>	423
2.24.1 Základní charakteristika a výskyt onemocnění	423
2.24.2 Rizikové faktory	423
2.24.3 Prognostické faktory	425
2.24.4 Klinické příznaky	425
2.24.5 Diagnostický postup	425
2.24.6 Léčebný postup	426
2.24.7 Léčebná schémata	429
2.24.8 Dispenzarizace	432
2.25 Nádory CNS (C70–72) <i>(Pavel Vitek)</i>	434
2.25.1 Základní charakteristika a výskyt onemocnění	434
2.25.2 Rizikové faktory	436
2.25.3 Prognostické a prediktivní faktory	437
2.25.4 Klinické příznaky	437
2.25.5 Diagnostický postup	438
2.25.6 Léčebné postupy	438

2.25.7 Léčebná schémata	444	3.4.2 Základní charakteristika léčiv používaných v podpůrné léčbě kostních metastáz	482
2.25.8 Dispenzarizace	447	3.4.3 Klinické využití bisfosfonátů	482
2.26 Karcinomatóza peritonea (<i>Pavel Vítek, Jan Novotný</i>)	448	3.4.4 Zásady aplikace bisfosfonátů	487
2.26.1 Základní charakteristika a výskyt onemocnění	448	3.5 Febrilní neutropenie (<i>Jan Novotný, Pavel Vítek</i>) ..	489
2.26.2 Typy karcinomatózy peritonea	448	3.5.1 Prevence výskytu febrilní neutropenie ..	489
2.26.3 Klasifikace	450	3.5.2 Diagnostická vyšetření při epizodě febrilní neutropenie	492
2.26.4 Prognostické faktory	450	3.5.3 Vyhodnocení závažnosti epizody febrilní neutropenie	493
2.26.5 Diagnostický postup	451	3.5.4 Terapie epizody febrilní neutropenie	495
2.26.6 Léčebné postupy	452	3.5.5 Terapie opakovaného výskytu febrilní neutropenie	497
2.26.7 Léčebná schémata	456	3.6 Kožní toxicita molekulární cílené léčby a imunoterapie (<i>Monika Arenbergrová, Veronika Veškrňová, Jan Novotný, Pavel Vítek</i>)	498
2.26.8 Dispenzarizace	456	3.6.1 EGFR inhibitory	499
3 Podpůrná léčba v onkologii	459	3.6.2 VEGF(R) inhibitory	501
3.1 Nevolnost a zvracení (<i>Jan Novotný</i>)	459	3.6.3 mTOR inhibitory	501
3.1.1 Chemoterapií a zářením indukovaná nevolnost a zvracení	459	3.6.4 BRAF inhibitory	501
3.1.2 Terapie nevolnosti a zvracení indukovaných opioidy	467	3.6.5 MEK inhibitory	501
3.1.3 Nevolnost a zvracení z jiných příčin	467	3.6.6 KIT a PDGFR inhibitory	502
3.2 Kardiotoxicita a kardiovaskulární nežádoucí účinky (<i>Petra Vysočanová, Jan Novotný</i>)	468	3.6.7 SMO inhibitory	502
3.2.1 Základní charakteristika problému	468	3.6.8 Inhibitory imunitních kontrolních bodů	502
3.2.2 Kardiotoxicita antracyklinů	470	3.7 Léčba nádorové bolesti (<i>Ondřej Sláma</i>)	503
3.2.3 Kardiotoxicita 5-fluorouracilu a kapecitabinu	471	3.7.1 Hodnocení bolesti	503
3.2.4 Kardiotoxicita paklitaxelu	471	3.7.2 Léčba nádorové bolesti	505
3.2.5 Kardiotoxicita cyklofosfamidu	472	3.8 Výživa u onkologicky nemocných (<i>Petra Holečková</i>)	515
3.2.6 Kardiotoxicita anti-HER2 léčiv	472	3.8.1 Úvod	515
3.2.7 Kardiotoxicita inhibitorů signální dráhy VEGF(R)	473	3.8.2 Energetické zdroje a jejich změny u onkologických pacientů	515
3.2.8 Kardiotoxicita dalších cílených léčiv	474	3.8.3 Příčiny malnutrice u onkologického pacienta	516
3.2.9 Kardiotoxicita inhibitorů aromatáz (IA) a tamoxifen u postmenopauzálních žen	474	3.8.4 Energetický výdej onkologicky nemocného organismu	517
3.2.10 Radioterapie	474	3.8.5 Ztráta svalové hmoty (sarkopenie)	517
3.3 Nefrotoxická a urotoxická (<i>Silvie Rajnochová Bloudíčková, Jan Novotný</i>)	475	3.8.6 Kachexie (nádorová podvýživa, nádorová malnutrice)	517
3.3.1 Nefrotoxická cytostatik	475	3.8.7 Sledování stavu výživy	517
3.3.2 Nefrotoxická cílené léčby	477	3.8.8 Nutriční intervence u onkologicky nemocných	519
3.3.3 Stanovení clearance kreatininu	480	3.8.9 Farmakoterapie v nutriční péči	520
3.3.4 Vzorce pro výpočet glomerulární filtrace	480	3.9 Anemie u onkologických pacientů (<i>Jarmila Kissová</i>)	522
3.3.5 Dávkování uroprotektivních látek	480	3.9.1 Klasifikace anemií	522
3.4 Léky modifikující kostní metabolismus (<i>Jan Novotný, Pavel Vítek</i>)	482	3.9.2 Léčba anemie	523
3.4.1 Problematika kostních metastáz	482		

3.10 Léčba nežádoucích účinků inhibitorů imunitních checkpointů (<i>Jan Novotný</i>)	525	3.12 Dávkování léků ve zvláštních klinických situacích (<i>Jan Novotný</i>)	536
3.10.1 Kožní toxicita	527	3.12.1 Dávkování onkologických léčiv u obézních pacientů	536
3.10.2 Gastrointestinální toxicita	527	3.12.2 Dávkování onkologických léčiv u pacientů po amputačních výkonech	536
3.10.3 Kardiální toxicita	528		
3.10.4 Pneumotoxicita	529	Souhrn	539
3.10.5 Toxické projevy na endokrinní orgány	529	Summary	541
3.10.6 Renální toxicita	530	Seznam zkratek	543
3.10.7 Revmatologické nežádoucí účinky	531	Rejstřík	553
3.10.8 Neurotoxicita	531		
3.11 Maligní ascites (<i>Jana Selucká</i>)	532		
3.11.1 Etiopatogeneze	532		
3.11.2 Klinický obraz	533		
3.11.3 Diagnostika	533		
3.11.4 Terapie maligního ascitu	534		



Předmluva

Vážení čtenáři,

právě držíte v rukou knihu *Onkologie v klinické praxi s podtitulem Standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. Jedná se o již čtvrté, významně přepracované a doplněné vydání.

Důvodů k aktualizaci této monografie bylo opravdu mnoho. Tím nejzásadnějším byl obrovský pokrok v terapii prakticky všech nádorů. Dalším důvodem byla snaha poskytnout klinikům česky psaný zdroj odborných informací. Taková kniha na trhu dosud chyběla, a tak jsme začali usilovně pracovat na zohlednění nejnovějších trendů a postupů v textu knihy.

Další podobně zaměřené knihy na trhu cílí spíše na internisty, chirurgy apod., zatímco naše kniha cílí přímo do ordinací klinických a radiačních onkologů, kteří budou mít po ruce podklady pro složitá rozhodování u konkrétních pacientů. Předpokládáme, že kniha bude i vhodným textem pro přípravu na atestaci.

K předností této monografie patří systematicky a do hloubky, avšak zároveň srozumitelně popsané děje, které jsou na molekulární úrovni zodpovědné za vznik a rozvoj maligních nemocí – buněčné dělení, růst, diferenciace a apoptóza, reparace DNA a kancerogeneze. To vše excelentně připravili prof. MUDr. Zdeněk Kleibl, Ph.D., a doc. MUDr. Ondřej Havránek, Ph.D. Názorná barevná schémata doplňující jednotlivé kapitoly umožňují vizualizovat si a pochopit složité děje, které ve fyziologických buňkách nastávají a vedou k malignitám. Další je skutečnost, že autoři důsledně ctí genetickou nomen-

klaturu: geny jsou popsány kurzívou, jejich proteinové produkty běžným písmem, geny nepředchází zbytečně „c“ před jejich symbolem, zkratka čtenář neztrácí nit a vždy ví, zda se pohybujeme v buněčném jádře nebo již jde o přepsané geny do jednotlivých produktů.

V obecné části přibyla informace o nových způsobech testování léků a nových designech klinických zkoušek a kliničtí onkologové jistě ocení seznámení se zásadami radiační onkologie. Do této sekce přibyla také ucelená kapitola o pozitronové emisní tomografii.

Druhá část obsahuje informace o širším spektru diagnóz, než tomu bylo dříve. Přibyla kapitola o mezoteliomu, nově jsme se věnovali i melanomu okulárnímu a slizničnímu.

A pokud jde o třetí část popisující podpůrnou léčbu v onkologii, zde kromě aktualizovaných informací o dříve diskutovaných tématech nově zařazujeme kapitulu o terapii maligního ascitu.

Na závěr bych rád poděkoval za celý autorský kolektiv všem sponzorům, kteří umožnili vydání této knihy, a to především Klubu mladých onkologů, který je hlavním sponzorem knihy.

A čtenářům bychom rádi popřáli, aby se kniha četla lehce a aby usnadnila vaši práci či přípravu na odbornou zkoušku.

Listopad, 2024,

doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., prim. MUDr. Pavel Vítek, Ph.D., a prof. MUDr. Zdeněk Kleibl, Ph.D.

AMGEN

Děkujeme Klubu mladých onkologů, z.s.,
za podporu vydání knihy.



1 Preklinická část

1.1 Základní charakteristiky nádorových onemocnění

Zdeněk Kleibl

Nejvýznačnější charakteristikou maligních nádorů je jejich nekontrolovatelný růst nerespektující výstavbový plán organismu. Tento výstavbový plán začíná u jednotlivých buněk sdružujících se do funkčních uskupení, ze kterých se skládají tkáně tvořící orgány uspořádané do orgánových soustav synchronizovaně pracujících v rámci organismu. Hierarchizované strukturu výstavbového plánu organismu odpovídá i jeho řízení. Zatímco regulaci orgánů a jejich soustav ovládají distančně působící neurohumorální systémy, regulace jednotlivých buněk je realizována především pomocí lokálních signálů. Správnou funkci buněčných komponent napříč celým výstavbovým plánem organismu trvale dozoruje imunitní systém.

Jednotlivé buňky našeho organismu podléhají cyklické obnově, která zahrnuje nahrazení poškozených či starých (senescentních) buněk buňkami novými.

Buňky obnovujících se kompartmentů solidních tkání vznikají v naprosté většině dělením (mitózou) okolních plně maturovaných buněk. Podnětem tohoto dělení je promitotická stimulace zahrnující integraci lokálních, distančních a intracelulárních signálů vyhodnocujících připravenost dělicí se mateřské buňky k zahájení buněčného cyklu (tab. 1.1).

Počet buněčných dělení (replikační potenciál) je u normálních maturovaných buněk tkání omezen na několik desítek mitóz (tzv. **Hayflickův limit**). Hlavním omezením počtu mitóz je zkracování koncových částí chromozomů – **telomer**, ke kterému dojde při každém buněčném dělení v důsledku nemožnosti syntetizovat terminální úseky opožďujícího se vlákna dvoušroubovice DNA při semikonzervativním procesu replikace. Telomery jsou tvořeny opakující se oligonukleotidovou sekvencí (TTAGGG)_n, na kterou se váže komplex proteinů ochraňující konce chromozomů (tzv. shelterinový komplex).¹⁾ Při dosažení kriticky nízké hodnoty délky telomer v buňce dochází k ireverzibilní zástavě buněčného dělení (replikační senescence), která nakonec vede ke smrti stárnoucí buňky procesem apoptózy (viz kap. 1.4 *Změny v nádorovém mikroprostředí*).

Tab. 1.1 Signály ovlivňující mitogenní signalizaci v buňce

Lokální signály	růstové faktory cytokiny adhezivní molekuly
Distanční signály	hormony
Intracelulární signalizace	integrita genomové DNA délka telomer neporušenost mitochondrií energetický (ATP) a substrátový (dNTPs) dostatek

ATP – adenosintrifosfát; dNTPs – 2'-deoxynukleosid 5'-trifosfáty

K obnově buněčných populací především u rychle se dělících a relativně krátkodobě přežívajících buněk některých tkání (například epitelii gastrointestinálního traktu či krevních buněk) slouží progenitorové buňky vznikající z buněk kmenových. **Kmenové buňky** jsou fenotypově nezralé, nediferencované buněčné elementy mající charakter embryonálních buněk. Jejich charakteristickou vlastností je aktivní exprese genu *TERT* kódujícího **telomerázu** (RNA-dependentní DNA-polymerázu, reverzní transkriptázu, umožňující prodlužování koncových oblastí telomer), ke které v diferencovaných buňkách tkání prakticky nedochází. Smyslem kmenových buněk je doplňování progenitorových buněk, které vznikají asymetrickým dělením buněk kmenových. Při něm jedna z dceřiných buněk setrvává ve stavu kmenové buňky, zatímco druhá dceřiná buňka zahajuje přeměnu do podoby progenitoru. **Progenitorové buňky** se vyznačují vysokou mitotickou aktivitou. Jejich úkolem je nahrazování buněk tkání, které se vlivem dosažení Hayflickova limitu přestaly dělit. Výsledkem hierarchického uspořádání (kmenové buňky → progenitorové buňky → zralé buňky tkání) je **udržování tkáňové homeostázy** – dynamické rovnováhy zodpovědné za obnovu (zahrnující především mitogenezi, senescenci a apoptózu) a správnou funkci (maturaci a odpověď na regulační podněty) buněk příslušné tkáně v dlouhém časovém horizontu života člověka.

Vznik maligního nádorového onemocnění je specifickou poruchou tkáňové homeostázy počínající na úrovni buněk maligně transformované tkáně, které jsou v důsledku změny svých fenotypových vlastností, invazivního růstu a selhání kontrolních imunitních mechanismů schopny diseminovat cestou distančně se šířících metastáz. Naprostá většina zhoubných nádorových onemocnění bez léčby progreduje do systémového onemocnění vedoucího ke smrti.

Nejrozšířenější a v současnosti obecně přijímanou představou příčiny vzniku a rozvoje nádorových onemocnění je teorie **akumulace somatických mutací** způsobujících přeměnu normálních buněk tkání na buňky nádorové. Podle této koncepce vzniká nádorová trans-

formace na základě postupné akumulace aberací postihujících genomovou DNA (*viz kap. 1.2.1 Typy a příčiny poškození genomové DNA*) v nádorových kmenových buňkách, které díky buněčnému dělení propagují somatické (vzniklé v průběhu života) genetické změny do svých dceřiných buněk. Buňky s novými aberacemi jsou základem odvozených nádorových subpopulací s expanzivním růstem (**klonální expanze**). Třebaže základem primárního nádorového (a následně i metastatického) ložiska je populace maligně transformovaných buněk tkání (s naprostou převahou buněk epitelových tkání, ze kterých vznikají karcinomy), vývoj nádorového ložiska zahrnuje komplexní interakce mezi buňkami nádorovými, imunokompetentními, stromálními či vaskulárními.

Bez ohledu na to, zda se jedná o poškození rozsáhlé části genomu, či mutace na úrovni jediného deoxyribonukleotidu genomové DNA, pro maligní transformaci a další vývoj nádorového onemocnění je rozhodující kvalitativní a kvantitativní poškození dvou skupin genů. První skupinou jsou **protoonkogeny**, kódující bílkoviny pozitivně ovlivňující růst, přežívání či migraci nádorových buněk, a jejich protipólem jsou **tumor supresorové geny**.*

Pro změnu protoonkogenů (nemutovaných, přirozeně se vyskytujících genů pro onkogeny) na onkogeny stačí aktivační (*gain-of-function*) mutace pouze jedné alely, proto o nich hovoříme jako o dominantních genech. Vrozené patogenní mutace v protoonkogenech způsobující dědičná nádorová onemocnění se prakticky nevyskytují, protože aktivovaný onkogen by byl v takových případech přítomen ve všech buňkách od počátku života nosiče mutace (hereditární mutace genů pro receptorové tyrosinkinázy *RET*, *MET* nebo *KIT* jsou specifické výjimky z pravidla). Oproti tomu, pro inaktivaci tumor supresorových genů je nezbytné inaktivovat obě alely (tzv. **two-hit** neboli **Knudsonova hypotéza**) a mutace tumor supresorových genů tak označujeme jako recesivní inaktivace. K inaktivaci tumor supresorových genů v nádorových buňkách dochází řadou různých mechanismů způsobujících ztrátu funkce jejich genových produktů (*loss-of-function*) mutace²⁾. Alterace

* Termín **onkogen** lze v obecném kontextu použít pro libovolný gen, jehož mutovaný či zvýšeně exprimovaný proteinový produkt (ale i miRNA) se pozitivně podílí na vzniku nebo rozvoji nádoru (včetně metastazování, angiogeneze apod.). Analogicky, označení **tumor supresor** se užívá pro jakékoliv geny, jejichž ztráta či funkční inaktivace způsobuje poruchy přispívající ke vzniku či rozvoji nádorového onemocnění. Formálně správně by termín **onkogen** měl být vyhrazen pro mutovanou formu genu, zatímco termín **protoonkogen** pro „divokou“ (*wild type*, WT) formu genu bez mutace. V současném písemnictví se však termínem onkogen označují promiskuitně obě formy s doplněním, o které formě mluvíme v podobě adjektiva – *wild type* (WT) nebo mutovaná forma genu.

genů pro tumor supresory zahrnují nejen bodové či malé posunové mutace, ale také typicky výpadky alel (ztráty genových oblastí – lokusů – ve kterých se tumor supresorové geny vyskytují), které lze při analýze DNA izolované ze vzorků nádorů zachytit v podobě tzv. LOH (*loss of heterozygosity*; obr. 1.4A).*

Funkční inaktivaci tumor supresorových genů dále způsobují i **epigenetické změny**, jakými jsou např. hypermetylace jejich promotorů (*viz kap. 1.2.3 Epigenetické změny*), nebo funkční inaktivace proteinových produktů tumor supresorových genů, jako je například jejich cílná degradace pomocí ubiquitinylace (označení cílového proteinu navázáním polypeptidu ubiquitinu) a následná degradace v proteozomu (multiproteinovém komplexu sloužícím pro hydrolytické štěpení nepotřebných nebo chybně sestavených intracelulárních bílkovin). Funkční inaktivace je častým mechanismem poruchy funkce tumor supresorových genů způsobeným onkogenními viry (*viz kap. 1.2.2, tab. 1.4*).

Vývoj nádorového onemocnění může být významně urychlen existencí **dědičných mutací v nádorových predispozičních genech**, které jsou přenašeny v postižených rodinách z generace na generaci zárodečnými buňkami, nebo vzácněji v germinálních buňkách vznikají *de novo*. Dědičné patogenní mutace v nádorových predispozičních genech dávají vzniknout **dědičným nádorovým syndromům**.³⁾ Inaktivace obou alel tumor supresorových genů je nezbytnou podmínkou pro vznik nádorového onemocnění a vysvětluje:

- Proč je naprostá většina dědičných nádorových syndromů způsobena zárodečnými mutacemi právě v tumor supresorových genech?
 - Protože samotné nosičství jedné patogenní alely není spojeno s žádným fenotypovým projevem a nádorové onemocnění se vyvine teprve po získání somatické či funkční inaktivace druhé alely genu v průběhu života nosiče patogenní zárodečné mutace.
- Proč nosičství (přítomnost vrozené patogenní mutace jedné alely) v nádorovém predispozičním genu zvyšuje riziko onemocnění?

- Protože inaktivace druhé alely příslušného tumor supresorového genu u nosičů mutací je pravděpodobněji událost než mutace obou nezávislých alel u osoby bez vrozené mutace.

Do skupiny tumor supresorových genů jednoznačně patří i **DNA reparační geny** zodpovědné za syntézu bílkovin podílejících se na procesech oprav DNA (*viz kap. 1.2.2*). Poruchy DNA reparačních mechanismů umožňují postižené buňce tolerovat vznik mutací, které by za normálních okolností vedly k zástavě buněčného cyklu, indukci apoptózy či aktivaci senescence (úplné ztráty schopnosti se dělit). Tolerované mutace DNA způsobují maligní transformaci a dále se podílejí na vzniku heterogenních nádorových klonů.

Nádorové ložisko není pouhým konvolutem divoce rostoucích nádorových buněk, který se nachází v jinak fyziologickém mikroprostředí postižené tkáně. Ukazuje se, že vlivem nádorové transformace se mikroprostředí dynamicky mění a aktivním způsobem se podílí na rozvoji nádorového onemocnění, ve kterém jsou nádorová ložiska tvořena komplexním ekosystémem nádorového mikroprostředí složeného jak z buněk nádorových, tak z doprovodných buněk stromatu, endotelu, imunitních buněk a dalších buněčných populací.⁵⁾

Poznatky, které jsme zejména v posledním čtvrtstoletí získali o charakteru, molekulární podstatě, mechanismu vzniku a dynamice růstu nádorových onemocnění, umožnily Hanahanovi a Weinbergovi (re)definovat základní molekulární „charakteristiky“ („*hallmarks*“) nádorových onemocnění (*tab. 1.2*).⁴⁾

Identifikace nádorových „charakteristik“ se stala základem koncepčně nového přístupu k terapii nádorového onemocnění v podobě cílené léčby. Na rozdíl od konvenční léčby, která zohledňuje především obecné znaky nádorů (např. jejich vysokou potřebu syntézy DNA), je pro úspěšnou aplikaci cílené léčby nezbytné charakterizovat nejen přítomnost jejího molekulárního cíle u konkrétního onkologického pacienta, ale rovněž funkční stav cílené struktury v růstu konkrétního nádoru v daném místě a čase. Pro dosažení optimálního

* Detekce LOH se provádí na základě vyšetření obvykle délkového polymorfismu mikrosatelitových markerů (*obr. 1.4A*), které jsou v chromozomu lokalizovány v oblasti přiléhající k vyšetřovanému tumor supresorovému genu (případně leží uvnitř genu, např. v nekódujících oblastech – intronech). Pokud je mikrosatelitový marker u vyšetřovaného pacienta informativní, obsahuje při vyšetření nenádorové DNA dvě alely o různých délkách repetice. V případě LOH zachytíme vyšetřením DNA v nádorových buňkách alelu pouze jednu, protože druhá alela byla odstraněna delecí. Nádorové buňky „ztratily heterozygotitu“ a staly se somatickými „mutantními homozygoty“. V porovnání s *obrázkem 1.4A* nastává tedy opačná situace než u mikrosatelitové instability. Při LOH se počet vrcholů snižuje (*v obrázku 1.4* by nám tak v porovnání s normální tkání „zmizel“ jeden z vrcholů n_1 nebo n_2), protože dochází ke ztrátě jedné z alel (*loss of heterozygosity*).

Tab. 1.2 Charakteristické projevy nádorových onemocnění označované jako „hallmarks of cancer“

Charakteristické známky – „hallmarks“ – nádorových onemocnění, příklady poruch	Specifická protinádorová léčba (ve fázi I a II)
Poruchy genomové integrity a vznik mutací souvisí s poruchami genů kódujících DNA reparační proteiny, které zahrnují senzory rozpoznávající poškození DNA (PARP1), proteiny katalyzující opravy DNA a proteiny inaktivující nebo eliminující mutagenní látky. K tumorogenezi přispívají i epigenetické faktory, jako jsou metylace promotorů tumor supresorů nebo chromatinové modifikace.	inhibitory PARP1, poruchy HDAC (inhibitory CHK1/ATR, DNMT)
Mitotická hyperstimulace může postihovat všechny etáže mitogenní signalizace od vlastních signálních molekul – receptorových tyrosinkináz (RTK), jejich receptorů (např. genu <i>ERBB2</i>), signálních přenašečů (např. <i>KRAS</i>) či transdukčních kináz (např. <i>BRAF</i>).	inhibitory RTK, BRAF, MEK, JAK
Poruchy regulace buněčného dělení zahrnují především aberantně zvýšenou aktivitu komplexů cyklinů s cyklin-dependentními kinázami (CDKs) a inhibici jejich negativních regulátorů (např. <i>P21WAF1/CIP1</i>) aktivovaných v případě defektů buněčného cyklu. Velmi často postihují genetické alterace i geny kódující regulační proteiny klíčových kontrolních bodů buněčného cyklu (např. <i>P53</i> , <i>RB</i>).	CDK4/6 inhibitory
Imortalizace a poruchy senescence způsobují prodloužení generačního času nádorových buněk a růst nádorového ložiska. Jsou provázeny zvýšenou aktivitou telomerázy a poruchami dalších regulačních cest zabráňujících dělení přestárých buněk.	inhibitory TERT
Poruchy apoptózy způsobují rezistenci na její aktivaci a zahrnují řadu jejich funkčních úrovní a aktivačních drah (např. poruchy genů pro aktivační membránové receptory, zvýšenou expresi antiapoptotických regulátorů permeability zevní mitochondriální membrány [<i>BCL2</i>]). K poruchám apoptózy přispívají i mutace <i>P53</i> genu, které působí snížení exprese proapoptoticky působících genů (např. <i>BAX</i> , <i>PUMA</i> , <i>NOXA</i>) indukovaných transkripčním faktorem <i>P53</i> .	BH3-mimetika, SMAC mimetika / IAP inhibitory, MDM2 inhibitory
Aktivace migrace a metastatického potenciálu se u karcinomů projevuje jako aberantní aktivace komplexního vývojového programu nazývaného epiteliálně-mezenchymální tranzice (EMT), které se účastní poruchy genů kódujících adhezivní proteiny a jejich regulátory (např. mutace <i>CDH1</i> kódující E-kadherin nebo zvýšená exprese jeho transkripčních represorů <i>ZEB1/2</i> nebo <i>KLF8</i>).	inhibitory HGF/MET (inhibitory HSP90)
Zvýšená angiogeneze umožňuje akcelerovaný růst nádorového ložiska vyžadujícího excesivní přísun živin a kyslíku, který může zajistit pouze dostatečné prokrvení zajištěné cévním řečištěm. Novotvorba cév je stimulována především růstovým faktorem VEGF zvýšeně produkovaným v nádorových i stromálních buňkách a negativní regulací inhibitorů angiogeneze (např. TSP – trombospondin).	inhibitory VEGFR
Rezistence na imunitní regulaci a pronádorová zánětlivá reakce je důležitou součástí tumorogeneze zabráňující efektivní eliminaci nádorových buněk imunitními buňkami, na které se podílejí i buňky nádorového mikroprostředí. Zahrnuje změny architektury nově tvořených cév znemožňujících efektivní průnik výkonným imunokompetentním buňkám (NK buňky) nebo produkci signálních molekul s imunosupresivními účinky (chemokin <i>CCL21</i>). Zánětlivá reakce v oblasti zánětlivého ložiska nekrotizující nádorové tkáň často spíše katalyzuje invazivitu nádorového procesu.	anti-CTLA-4 a anti-PD-1 protilátky (COX1/2 inhibitory)
Poruchy energetického metabolismu nádorových buněk se zvýšenou utilizací glukózy cestou anaerobní glykolýzy jsou jednou z nejdéle známých molekulárních charakteristik maligních nádorů. Příčiny přesunu produkce ATP v nádorových buňkách směrem k anaerobní fosforylaci zahrnují změny signálních drah, ve kterých účinkuje řada proteinů (<i>PI3K</i> , <i>HIF1</i> , <i>P53</i> , <i>MYC</i> a <i>AMPK1/STK11</i>). Vyčerpání energetických zdrojů organismu je jednou ze zásadních příčin vzniku nádorové kachexie a v konečném důsledku úmrtí na nádorová onemocnění.	inhibitory aerobní glykolýzy

terapeutického výsledku tedy nevystačíme pouze s informací, zda je cílená molekula (např. membránová receptorová kináza, např. EGFR) exprimována nádorovými buňkami u pacienta léčeného cetuximabem, ale potřebujeme vědět, zda tato molekula není funkčně

poškozena aktivační mutací způsobující, že její inhibice protilátkou cílenou proti extracelulární doméně je zbytečná podobně jako v přítomnosti aktivačních mutací následných přenašečů signálu (*RAS*) či intracelulárních kináz (*BRAF*) přenášejících mitotický signál

do buněčného jádra. Nadto, tato informace má smysl pro vyšetřovaný nádor, ale její směrodatnost při recidivě onemocnění, byť u stejného pacienta, je sporná. Výsledky cílené léčby omezuje významná heterogenita nádorových onemocnění a jejich dynamické změny, které mohou způsobit ztrátu funkce cílené struktury (v důsledku zvýšené frekvence vzniku somatických mutací DNA vyplývajících z poruch DNA reparačních mechanismů v maligně transformovaných buňkách), a tím zapříčiňují vznik rezistence. Třebaže cílená léčba není dokonalým všelékem, jedná se o nadějný koncept, který v podobě agnostického přístupu proměňuje léčbu nádorových onemocnění.⁵⁾

Smyslem preklinické části je popsat klíčové molekulární charakteristiky nádorového onemocnění v kontextu jeho vzniku, rozvoje a interakce s nádorovým mikroprostředím. Tyto informace považujeme za důležitý základ racionální aplikace cílené léčby. Důraz klademe především na ty charakteristiky, které je možné využít jako prognostické či prediktivní faktory.

Na počátku uvedeme charakteristiku genetických defektů podílejících se na vzniku nádorových onemocnění a stručně představíme přístupy k jejich analýze pomocí sekvenování nové generace, které sehrává důležitou roli pro definování cílů kauzální léčby. Dále se budeme zabývat dalšími molekulárními charakteristikami buněk nádorů (poruchy promitotické signalizace a řízení buněčného cyklu, defekty apoptózy, změny v nádorovém metabolismu) a změnami v interakci mezi nádorovými buňkami a nádorovým mikroprostředím (angiogeneze, metastazování a interakce s imunitním systémem).

1.2 Poruchy genomu způsobující nádorová onemocnění

Zdeněk Kleibl

Příčinou vzniku nádorových onemocnění je **poškození genomové DNA**. K poruchám DNA dochází z řady endogenních i exogenních příčin. Hlavním zdrojem endogenních **genotoxických poškození** jsou volné kyslíkové radikály, spontánní poruchy struktury DNA a poruchy replikačních komplexů při buněčném dělení. Poškození DNA však vzniká i působením řady exogenních fyzikálních, chemických či biologických faktorů. Na druhé straně, cílené poškození genomové DNA v mitoticky vy-

soce aktivních nádorových buňkách je hlavním terapeutickým účinkem různých modalit protinádorové léčby.

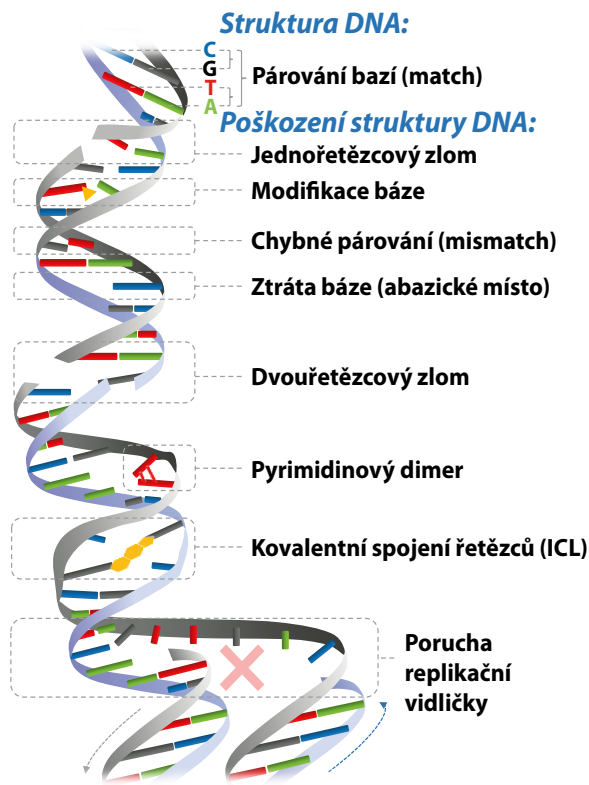
1.2.1 Typy a příčiny poškození genomové DNA

I bez exogenních genotoxických vlivů však vzniká v každé buňce denně přibližně 50 000 poškození DNA, tj. přibližně 1 alterace na 60 kilobází (~ 17 alterací na 1 Mbp) genomové DNA.⁶⁾ Poškození DNA mohou postihnout strukturu jednotlivých dusíkatých bází, jejich kovalentní spojení s molekulou deoxyribózafofosfátu v nukleotidu nebo fosfodiesterové vazby spojující nukleotidy do polynukleotidového řetězce DNA (obr. 1.1).

Nejčastějšími poruchami DNA jsou defekty způsobené odštěpením dusíkaté báze. Štěpením N-glykosidové vazby připojující dusíkatou bázi k molekule deoxyribózafofosfátu vznikají **abazická místa**, která jsou nejčastějšími poškozeními struktury DNA.

Častá jsou rovněž přerušení jednoho z řetězců pentózafofosfátové kostry DNA (**jednořetězcové zlomy**; stovky denně) vznikající působením volných kyslíkových radikálů, při defektech v některých DNA reparačních pochodech nebo při poruše funkce DNA topoizomerázy I (TOP1). Z hlediska závažnosti patří mezi nejvýznamnější poškození DNA s významným kancerogenním potenciálem úplné přerušování obou vláken DNA (**dvouřetězcové zlomy**; jednotky denně) v mitoticky aktivních buňkách. Neopravené dvouřetězcové zlomy DNA mohou při buněčném dělení způsobit významné numerické změny velkých úseků chromozomů za vzniku jejich duplikací či delecí nebo mohou být příčinou chromozomálních přestaveb (translokací, inverzí), které se významně podílejí na genomové nestabilitě. Dvouřetězcové zlomy vznikají působením ionizujícího záření, ale mohou se vyvinout i v důsledku **poruch replikační vidličky** (komplexní dynamické struktury obsahující rozvolněnou strukturu vláken DNA, která slouží jako templát DNA polymeráze při replikaci DNA v mitoticky aktivních buňkách) či při nedokonalých opravách dalších typů poškození DNA.

Dominantními **fyzikálními faktory** s genotoxickými účinky jsou různé druhy **ionizujícího záření**, jehož energie je dostatečná k uvolnění elektronů z atomů a molekul ozářené DNA. Vznikající vysoce reaktivní ionty interagují s okolními molekulami a změnou jejich kovalentních vazeb je poškozují. Lidský organismus je trvale vystaven chronické expozici ionizujícího záření přírodního původu (např. radon) či radioaktivního záření vznikajícího



v důsledku lidské činnosti (nukleární zbraně, havárie jaderných elektráren) či kosmického záření. Buňky organismu jsou na účinky ionizujícího záření citlivé různě. Nejvíce senzitivní jsou dělicí se buňky mitoticky vysoce aktivních populací, zatímco buňky terminálně diferencovaných tkání vykazují obecně k účinkům ionizujícího záření vyšší odolnost. Tento poznatek logicky vedl k využití ionizujícího záření v podobě **radioterapie** (viz kap. 1.8 Úvod k radioterapii). Působení záření na cílové struktury nádoru při radioterapii je komplexní. Přímé genotoxické účinky způsobují poškození molekuly DNA za vzniku jedno- či dvouřetězcových zlomů. Sekundární (nepřímé) působení ionizujícího záření vzniká v důsledku tvorby volných kyslíkových radikálů (ROS). Jejich působení na molekuly DNA může způsobit přerušení fosfodiesterové vazby mezi nukleotidy za vzniku jednořetězcových zlomů. Přerušení N-glykosidové vazby vede k odstěpení dusíkaté báze a vzniku abazického místa. ROS však mohou atakovat i samotné báze za vzniku jejich modifikovaných analogů (obr. 1.2) či DNA aduktů (sloučenin vznikajících kovalentním připojením molekuly na strukturu báze v deoxynukleotidu). Např. navázáním malondialdehydu (M), reaktivního elektrofilního

Obr. 1.1 Poruchy struktury genomové DNA. Dvoušroubovici DNA (za přírodních podmínek pravotočivá dvoušroubovice s výrazným velkým a malým žlábkem) tvoří dva řetězce polynukleotidů složených z deoxynukleotidů spojených fosfodiesterovou (–O–P–O–) kovalentní vazbou. Zatímco kostru dvoušroubovice tvoří kovalentně spojené molekuly deoxyribózafosfátu, dusíkaté báze [cytosin (C), guanin (G), thymin (T) a adenin (A)] spojují oba antiparalelní řetězce vodíkovými můstky, které se utvářejí na základě Watsonova–Crickova pravidla o párování bází (A–T; G–C).

Jednořetězcové zlomy vznikají přerušením kovalentních vazeb jednoho z řetězců DNA.

Modifikace bází způsobují poruchy v párování podobně jako zařazení chybné báze při replikaci DNA (**mismatch**).

Nejčastější poruchou je vznik **abazických míst**. Ztrátou purinových bází (A nebo G) vznikají apurinová místa, ztrátou pyrimidinových bází (C nebo T) dochází ke vzniku apyrimidinových míst.

Dvouřetězcové zlomy jsou závažnými poruchami struktury DNA s přerušením deoxyribózafosfátové kostry obou řetězců.

Při vzniku kovalentní vazby mezi sousedními bázemi jednoho řetězce DNA (např. mezi sousedními T za **vzniku dimeru thyminů**) dochází k poškození struktury DNA dvoušroubovice.

Kovalentní spojení obou řetězců (ICL, *interstrand crosslink*) způsobuje významné změny struktury DNA.

Závažné důsledky má i **porucha replikační vidličky**, ke které může dojít z řady příčin při replikaci DNA, kdy například replikační aparát narazí na místo výše uvedených poruch DNA.

činidla vznikajícího v důsledku lipoperoxidace polyneenasycených mastných kyselin, na deoxyguanosin vzniká N1-metyl-deoxyguanosin (M₁dG), adukt s výrazně mutagenními a kancerogenními účinky. Kromě poškození DNA analogicky působí ionizující záření i na intracelulární proteiny. Vznikající ROS vykazují vysokou afinitu k nenasyceným mastným kyselinám obsaženým ve fosfolipidech membránových struktur buňky. Následná lipoperoxidace přispívá k poškození buněk cílové tkáně vedoucímu až k jejich rozpadu, což je cíl cytotoxického působení radioterapie.

Po nástupu inhibitorů imunitních checkpointů se do popředí zájmu dostávají i důsledky působení radioterapie a její širší vliv na modulaci protinádorové imunitní odpovědi. Rozpad nádorových buněk v ozařovaném ložisku nádorové tkáně způsobuje odhalení intracelulárních neoantigenů, které jsou vhodným cílem protinádorové buněčné imunity a změny v lokální i systémové imunitní odpovědi. Značné renesance se v poslední době dostalo výzkumu tzv. abскопálního (mimoložiskového) účinku radioterapie, kdy ozáření jednoho ložiska nádoru způsobí prostřednictvím protinádorové imunitní reakce regresi ostatních ložisek nádoru. Z výsledků řady prací

však vyplývá, že podobný efekt je spíše výjimkou než pravidlem, avšak teprve výsledky probíhajících studií s cíleným ozářením více či všech ložisek (u oligometastatického postižení) umožní vyhodnotit jeho možný přínos.⁷⁾

Nezanedbatelným zdrojem poškození struktury DNA je **UV záření**. Neproniká do hlubších tkáňových struktur, a proto poškození DNA postihuje především buňky epidermis. UV záření způsobuje fotochemickou reakci, v jejímž důsledku vznikají kovalentní vazby mezi pyrimidinovými jádry tyminů sousedících v jednom řetězci. Vzniklý cyklobutanový tyminový dimer deformuje strukturu DNA (obr. 1.1) a má významnou kancerogenní aktivitu a výrazný podíl na vzniku kožních nádorů.

Z dalších fyzikálních faktorů je třeba připomenout silné kancerogenní účinky vláknitých silikátů (azbestu). Přestože expozice azbestu prokazatelně zvyšuje riziko vzniku nádorů (především mezoteliomu pleury), mechanismus vzniku onemocnění není jasně znám.

Chemická kancerogeneze je jednou z nejdéle známých příčin vzniku nádorů. Za první vědecky podložený popis kancerogenního působení chemických látek je považována práce britského chirurga Percivala Potta, který v roce 1775 publikoval hypotézu o příčině vzniku karcinomu šourku u kominíků spočívající v dlouhodobém působení sazí v kožních záhybech skrota. Do dnešní doby bylo popsáno tisíce chemických látek přirozeného i umělého původu s prokázaným či předpokládaným kancerogenním účinkem (uceleným zdrojem informací o environmentálních kancerogenech je stránka International Agency for Research on Cancer, IARC – IARC monographs: <https://monographs.iarc.who.int/>). IARC klasifikuje kancerogeny, včetně chemických látek, do čtyř skupin. Skupina 1 zahrnuje látky s prokázaným kancerogenním působením, skupina 2 látky s pravděpodobným (2A) nebo možným (2B) kancerogenním účinkem, skupina 3 zahrnuje látky bez prokázaného kancerogenního účinku u člověka.

Chemické kancerogeny se rovněž rozdělují na základě přímého kancerogenního účinku. **Primární kancerogeny** vykazují kancerogenní účinky samy o sobě. Do této skupiny patří např. alkylační činidla nebo deriváty sulfonylmočoviny. **Sekundární kancerogeny (též pro-**

kancerogeny) získávají kancerogenní účinky po biotransformaci v organismu. Hlavním biotransformačním systémem aktivace prokancerogenů jsou enzymy z rodiny cytochromů P450. Mezi silné prokancerogeny patří nitrosaminy, aromatické aminy, polycyklické aromatické uhlovodíky, z přírodních látek například aflatoxin B₁. Jako **kokancerogeny** se označují látky zvyšující kancerogenní účinek kancerogenů nepřímo, například indukci biotransformačních enzymů či zvýšením jejich absorpce. Do této skupiny zahrnujeme etanol, některé steroidní hormony a jejich deriváty (např. tamoxifen zvyšující riziko vzniku karcinomu endometria). Nepřímý účinek mají rovněž tzv. **promotory**, které se podílejí na kancerogenním účinku stimulací proliferace či chronického zánětu (estery forbolu v krotonovém oleji). Většina chemických kancerogenů se nevyskytuje osamoceně, ale je součástí chemických „koktejlů“, ve kterých se vyskytují současně zástupci různých skupin kancerogenů (např. v cigaretovém kouři).*

Chemická kancerogeneze zahrnuje několikastupňový proces shodný s obecnou představou maligní transformace i v důsledku jiných příčin. Při reverzibilní iniciaci dochází ke vzniku mutací DNA, které jsou opravitelné DNA reparačními pochody. Mutace způsobují chemické kancerogeny, které kovalentně modifikují DNA přímo (např. za vzniku aduktů, jako je tomu u platinových derivátů), nebo mění prostorové uspořádání DNA dvoušroubovice (interkalační činidla, např. doxorubicin). Při selhání mechanismů oprav poškození DNA dochází k růstové stimulaci (promoci) latentních nádorových buněk, které po získání dalších mutací začnou progredovat a tvořit primární ložisko.

Z výše uvedeného textu je zřejmé, že podobně jako v případě ionizujícího záření i u chemických kancerogenů využíváme jejich antineoplastický terapeutický účinek díky vyšší citlivosti rychle se dělících buněčných populací na poškození DNA. Obě protinádorové modalitě se vyznačují úzkým terapeutickým oknem, které vysvětluje bohužel častý výskyt závažných nežádoucích účinků, které vyplývají z obtížně predikovatelné individuální senzitivity k účinkům radioterapie a chemoterapie. Značné riziko kancerogenního působení radioterapie a chemoterapie, ohrožující především mladší úspěšně léčené pacienty s nádorovým onemocněním vznikem

* Logickou součástí přehledu by měly být i látky s opačnými, tedy antikancerogenními účinky. Přestože mnoho potenciálních kandidátů (čistých substancí, např. resveratrol, či směsí látek, jako jsou různé druhy ovoce či léčivých čajů) bylo asociováno se sníženým výskytem nádorů, žádná z těchto substancí nemá prokazatelný přímý protinádorový účinek. Za nejlepší antikancerogenní strategii lze však jednoznačně považovat omezení expozice prokazatelným kancerogenům, jako je např. kouření, nadměrná konzumace alkoholu apod.

Tab. 1.3 Přehled lidských onkogenních virů se stručnou charakteristikou mechanismu kancerogenního působení virových proteinů a přehledem nádorových onemocnění asociovaných s chronickou infekcí

Virus Čeďed' (skupina)	Znamé klíčové mechanismy onkogenního účinku	Asociovaná nádorová onemocnění
EBV herpesviry (dsDNA)	Translokace t(8:14) nebo (8:22) způsobuje translokaci <i>c-MYC</i> do oblasti silně exprimovaných genů Ig řetězců. EBNA1 (<i>EBV nuclear antigen</i>) inhibice USP7 deubikvitinylujícího P53 => snížení stability P53. Indukuje EMT u nazofaryngeálního ca. Podílí se na genomové nestabilitě. EBNA3A – snižuje expresi BIM (inhibice apoptózy) a p16 ^{INK4} (ztráta negativní regulace buněčného cyklu). LMP1 aktivuje NFκB.	B buněčný (Burkittův) lymfom (endemická forma 100 % pozitivní) non-Hodgkinův lymfom (DLBCL; 5 % pozitivní v EU) Hodgkinův lymfom nazofaryngeální ca ca žaludku asociovaný s EBV
HBV hepadnaviry (dsDNA)	Integrace HBV do blízkosti <i>hTERT</i> genu. HBx inaktivuje P53, zvyšuje expresi <i>TERT</i> a ovlivňuje expresi řady proonkogenních signálních drah. Zvýšením exprese <i>HIF1a</i> , <i>VEGF</i> a angiopoetinu (<i>ANG2</i>) zvyšuje angiogenezi.	hepatocelulární ca (50 % pozitivní)
HCV flaviviry (+ssRNA)	NSSA (non-structural protein 5A) aktivuje β-katenin a PI3K signalizaci, inhibuje apoptózu. NS3 indukuje produkci NO a ROS => poškození DNA a rozvoj fibrózy. NS3/4 interaguje s ATM => inhibice DNA reparace.	hepatocelulární ca non-Hodgkinův lymfom
HPV papilomaviry (dsDNA)	E6 (<i>early ORF 6</i> ; v-onkogen) destabilizuje P53 (ovlivněním jeho ubikvitinylace). E7 (v-onkogen) inhibuje RB1 (ovlivněním jeho ubikvitinylace). E5 vytváří mnohočetné protein–proteinové interakce ovlivňující expresi povrchových proteinů (MHC I), mitogenní signalizaci (EGFR) a apoptózu (porucha aktivace DISC).	ca děložního hrdla (> 90 % pozitivní; HPV16/18/45) orofaryngeální ca (10 % pozitivní; HPV16) ca anu (97 % pozitivní; HPV16/18) ca penisu (45 % pozitivní; HPV16/18/6/11) ca vulvy (40 % pozitivní; HPV16/18) ca vaginy (70 % pozitivní; HPV16/18) ca kůže u epidermodysplasia verruciformis (HPV5/8)
HTLV1 retroviry (ssRNA)	Integrace do genomu (CD4 lymfocyty). Tax je transaktivací protein, aktivuje CREB a NFκB a je důležitý pro iniciaci onkogenní transformace. HBZ aktivuje WNT signalizaci podporující proliferaci T lymfocytů.	T-buněčná leukemie u dospělých (vyvíjí se u 2–5 % infikovaných osob 30–50 let po počáteční expozici)
KSHV (HHV8) herpesviry (dsDNA)	LANA (<i>latency-associated nuclear antigen</i>) způsobuje inhibici P53 a RB1. vIRF1 inhibuje vazbu P53 na DNA. vIRF3 inhibuje tetramerizaci P53.	Kaposiho sarkom primary effusion lymphoma (PEL) Castlemanova lymfadenopatie
MCV polyomaviry (dsDNA)	LT (<i>Large T</i>) antigen MCV integrovaného do genomu obsahuje C-koncovou doménu aktivující odpověď na přítomnost poškození DNA a P53, což zpočátku omezuje maligní transformaci infikovaných buněk. Následně dochází ke vzniku posunových mutací v <i>LT</i> genu, které způsobí ztrátu C-koncové domény. Vznikající LTT (<i>tumor-derived large T</i>) protein obsahuje CR1, DnaJ a RB-vazebný motiv, které se podílejí na porušení buněčného cyklu infikovaných buněk. st (<i>small T</i>) inaktivuje 4E-BP1 a inhibuje SCF ^{FBW7} , čímž zamezuje ubikvitinylaci <i>c-MYC</i> a cyklinu E.	ca kůže z Merkelových buněk

Ca – karcinom

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázkou z knihy ***Onkologie v klinické praxi***.
Pokud se Vám ukázka líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.