

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

DIPLOMOVÁ PRÁCE

2023

Bc. ELIŠKA KOLAJOVÁ

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Hodnocení kvality života pacientů léčených inhibitory tyrozinkinázy v léčbě
Diplomová práce

2023

Bc. Eliška Kolajová

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Eliška Kolajová**
Osobní číslo: **Z21336**
Studijní program: **N5341 Ošetrovatelství**
Studijní obor: **Ošetrovatelská péče v interních oborech**
Téma práce: **Hodnocení kvality života u pacientů léčených inhibitory tyrosinkinázy v léčbě**
Téma práce anglicky: **Evaluation of the life quality of patients cured by tyrosine kinase inhibitors**
Zadávací katedra: **Katedra ošetrovatelství**

Zásady pro vypracování

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace průzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah pracovní zprávy: **50 stran**
Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

DRAGOMIRECKÁ, Eva; BARTOŇOVÁ, Jitka. *WHOQOL-BREF, WHOQOL-100: World Health Organization Quality of Life Assessment: příručka pro uživatele české verze dotazníků kvality života Světové zdravotnické organizace*. Psychiatrické centrum, 2006.
FAŤUNOVÁ, Zuzana. *Kvalita života*. MUNI 2007.
GUNBY, Rosalind H., et al. Oncogenic fusion tyrosine kinases as molecular targets for anti-cancer therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 2007, 7.6: 594-611.
KLENER, P. Cílená léčiva a jejich přínos pro terapii vnitřních chorob. *Vnitřní lékařství*, 2013, 59.1: 5-12.
MADHUSUDAN, Srinivasan; GANESAN, Trivadi S. Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Clinical biochemistry*, 2004, 37.7: 618-635.

Vedoucí diplomové práce: **doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.**
Katedra klinických oborů

Datum zadání diplomové práce: **1. prosince 2021**
Termín odevzdání diplomové práce: **27. dubna 2023**

doc. Ing. Jana Holá, Ph.D. v.r.
děkanka

L.S.

Mgr. et Mgr. Michal Kopecký v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 3. března 2023

Prohlašuji:

Práci s názvem Hodnocení kvality života pacientů léčených inhibitory tyrozinkinázy v léčbě jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 12.4.2023

Bc. Eliška Kolajová v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Psaní diplomové práce s sebou nese mnohá úskalí, které musí každý student překonat. Když jsme bezradní, jsou kolem nás naštěstí lidé, na které se můžeme obrátit s prosbou o pomoc. Osobně bych se neobešla bez cenných rad, které mi poskytl vedoucí této práce doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc. Za jeho čas a ochotu bych mu touto cestou chtěla vyjádřit velký dík. Nemenší poděkování patří celému týmu ambulancí pro chemoterapii komplexního onkologického centra, který mi pomohl nejen uskutečnit výzkum, ale umožnil mi celé studium i přes nepříznivou personální situaci. Konečně bych chtěla poděkovat svým nejbližším za veškerou podporu, kterou mi každodenně poskytují.

ANOTACE

Tato diplomová práce se zabývá hodnocením kvality života pacientů, kteří jsou léčeni inhibitory tyrozinkináz. Práce se dělí na část teoretickou a praktickou, kdy teoretická část obsahuje hlavní informace o inhibitech tyrozinkináz a kvalitě života včetně možností jejího hodnocení. Praktická část se zabývá hodnocením kvality života pacientů léčených inhibitory tyrozinkináz v léčbě i před ní pomocí standardizovaného dotazníku od světové zdravotnické organizace WHOQOL-BREF a následnou komparací obou výsledků, což ukazuje, zda se kvalita života pacientů před léčbou a v léčbě proměňuje.

KLÍČOVÁ SLOVA

Inhibitory tyrozinkináz, kvalita života

TITLE

Evaluation of the life quality of patients cured by tyrosine kinase inhibitors

ANNOTATION

This diploma thesis deals with the evaluation of the quality of life of patients who are treated with tyrosine kinase inhibitors. The thesis is divided into a theoretical and a practical part, where the theoretical part contains the main information about tyrosine kinase inhibitors and quality of life, including the possibility of its evaluation. The practical part deals with the assessment of the quality of life of patients treated with tyrosine kinase inhibitors, during and before treatment using a standardized questionnaire from the World Health Organization WHOQOL-BREF and the subsequent comparison of both results, which shows whether the quality of life of patients changes before and during treatment.

KEYWORDS

Tyrosine kinase inhibitors, quality of life

OBSAH

ÚVOD.....	13
I. TEORETICKÁ ČÁST.....	15
1 Inhibitory proteinových kináz.....	15
1.1 Signální molekuly.....	16
1.1.1 Kináza anaplastického lymfomu (ALK).....	16
1.1.2 Philadelphia chromozom (BCR-ABL).....	16
1.1.3 BRAF.....	16
1.1.4 Brutonova tyrosinkináza (BTK).....	17
1.1.5 Cyklin-dependentní kinázy (CDK).....	17
1.1.6 EGFR.....	17
1.1.7 HER2.....	17
1.1.8 Janusovy kinázy (JAK).....	18
1.1.9 Mitogenem aktivovaná proteinová kináza (MEK).....	18
1.1.10 ROS-1.....	18
1.1.11 VEGF, VEGFR.....	18
2 Inhibitory tyrozinkináz.....	19
2.1 Rozdělení TKI.....	19
2.1.1 TKI s účinkem na receptory EGFR.....	19
2.1.2 TKI s účinkem na angiogenezi.....	20
2.1.3 Multikinázové inhibitory.....	20
2.1.4 mTOR inhibitory.....	20
2.1.5 Nereceptorové TKI.....	21
2.2 Indikace.....	21
2.2.1 NSCLC.....	22
2.2.2 CML.....	23
2.2.3 Metastatický renální karcinom.....	24
2.3 Nežádoucí účinky.....	25
2.3.1 Kardiotoxicita.....	25
2.3.2 GIT.....	25
2.3.3 Ostatní nežádoucí účinky.....	26
2.4 Monitorace pacienta v léčbě inhibitory tyrozinkináz.....	26
2.5 Farmakokinetické interakce.....	26
3 Podpurná léčba.....	27
3.1 Anemie.....	27

3.2	Neutropenie	27
3.3	Komplikace na sliznicích dutiny ústní	28
3.4	Probiotika	28
3.5	Management bolesti.....	28
3.5.1	Léčba nádorové bolesti	29
3.5.2	Průlomová bolest	29
4	Kvalita života	30
4.1	Hodnotící škály.....	30
4.1.1	Škály dle WHO	30
4.1.2	Kvalita života související se zdravím	30
4.1.3	Hodnocení dle evropské komise pro výzkum a léčbu rakoviny	31
4.2	Faktory ovlivňující kvalitu života	31
II.	PRAKTICKÁ ČÁST	32
5	Výzkumná část	32
5.1	Hlavní cíl práce.....	32
5.2	Dílčí cíl	32
5.3	Metodika výzkumu	32
5.4	Organizace výzkumného šetření.....	32
5.5	Sběr dat	32
5.5.1	Metoda sběru dat.....	33
5.6	Zpracování dat	33
5.7	Charakteristika výzkumného souboru	33
6	Interpretace výsledků	34
6.1	Dotazník všeobecných údajů	34
6.2	Interpretace výsledků dotazníkového šetření WHOQOL-BREF	36
6.2.1	Kvalita života před zahájením léčby	36
6.2.2	Kvalita života po 3 měsících v léčbě TKI.....	44
6.2.3	Porovnání kvality života před léčbou a v léčbě TKI	51
7	Diskuse.....	52
	ZÁVĚR	55
	POUŽITÁ LITERATURA	56
	PŘÍLOHY	61
	PŘÍLOHA č. 1 – Informovaný souhlas	62
	PŘÍLOHA č. 2 – Dotazník všeobecných údajů	63
	PŘÍLOHA č. 3 – Dotazník kvality života WHOQOL-BREF.....	64

SEZNAM GRAFŮ A TABULEK

Tabulka 1: inhibitory receptorových tyrozinkináz pro různé receptory a signální dráhy.....	16
Graf č. 1: Pohlaví.....	34
Graf č. 2: Vzdělání.....	35
Graf č. 3: Rodinný stav.....	35
Graf č. 4: Věk	36
Graf č. 5 – Celková kvalita života	37
Graf. č. 6 – Spokojenost se zdravím	38
Graf č. 7 – Jak moc jste prožíval/a během posledních dvou týdnů určité věci.....	39
Graf č. 8–V jakém rozsahu jste dělal/a nebo mohl/a provádět určité činnosti v posední dvou týdnech.....	40
Graf č. 9 – Jak jste byl/a šťastný/á nebo spokojený/á s různými oblastmi svého života v posledních dvou týdnech.....	41
Graf č. 10 – Jak často jste prožíval/a určité věci během posledních dvou týdnů.....	42
Tabulka č. 2 - Kvalita života v jednotlivých doménách před léčbou.....	43
Graf č. 11 - Kvalita života v jednotlivých doménách před léčbou.....	43
Graf č. 12–k byste zhodnotil/a kvalitu svého života? (po léčbě TKI)	44
Graf. č. 13 – Jak spokojený/á jste se svým zdravím? (po léčbě TKI)	45
Graf č. 14 – Jak moc jste prožíval/a během posledních dvou týdnů určité věci (hodnocení po léčbě)	46
Graf č. 15–V jakém rozsahu jste dělal/anebo mohl/a provádět určité činnosti v posední dvou týdnech (hodnocení po léčbě)	47
Graf č. 16 – Jak jste byl/a šťastný/á nebo spokojený/á s různými oblastmi svého života v posledních dvou týdnech (hodnocení po léčbě)	48
Graf č. 17 – Jak často jste prožíval/a určité věci během posledních dvou týdnů (hodnocení po léčbě)	49
Tabulka č. 3 - Kvalita života v jednotlivých doménách po 3 měsících v léčbě.....	50
Graf č. 18 - Kvalita života v jednotlivých doménách po 3 měsících v léčbě.....	50
Tabulka č. 4 – Výsledky Wilcoxonova párového testu pro jednotlivé domény.....	51

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

CML – chronická myeloidní leukémie

ALL – akutní lymfoblastická leukémie

AML – akutní myeloidní leukémie

WHOQOL-BREF – world health organisation quality of life questionnaire

WHOQOL-100 - world health organisation quality of life questionnaire

WHO – world health organisation

TKI – tyrozinkinázový inhibitor

RTKs – receptorový tyrozinkinázový inhibitor

nRTKs – nereceptorový tyrozinkinázový inhibitor

NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic

GIST – gastrointestinální stromální tumor

GIT – gastrointestinální trakt

EGFR – epidermální růstový faktor

HCC – hepatocelulární karcinom

ALK – kináza anaplastického lymfomu

BCR-ABL – fúzní bílkovina Philadelphského chromozomu

Ph1 – Philadelphský chromozom

DNA – deoxyribonukleová kyselina

BRAF – protoonkogen virového myšího sarkomového onkogenního homologu B

BTK – Brutonova tyrozinkináza

CDK – cyklin-dependentní kináza

HER-2 - erytroblastického onkogenu B

JAK – Janusovy kinázy

MEK – mitogenem aktivovaná proteinová kináza

VEGF – růstový faktor cévního endotelu

VEGFR – receptor růstového faktoru cévního endotelu

mTOR – savčí cíl rapamycinu

mRCC – metastazující renální karcinom

IFN- α – interferon alfa

IASP – Mezinárodní asociace pro studium bolesti

ÚVOD

Od objevu yperitu po první světové válce a jeho účinků prošla léčba nádorových onemocnění značným vývojem. Od použití antifolátů pro léčbu leukémie u dětí po druhé světové válce, přes značný vývoj cytostatik v 70. letech dvacátého století až po vývoj cílené terapie.

Cílená terapie se dostala do povědomí na přelomu 70. a 80. let dvacátého století, kdy započal výzkum proteinových kináz a proteinkináza byla označena za onkogen. Došlo k objevu více než 500 proteinkináz, které hrají klíčovou roli v kancerogenezi. Po tomto objevu započal vývoj léčiv, které proteinové kinázy potlačují. Prvním registrovaným inhibítorem kináz byl Imatinib, používaný k léčbě CML, který byl uveden na trh v roce 2001. V roce 2018 bylo registrováno již více než 50 molekul a další přibývají.

S nárůstem dostupných léčiv na trhu se zvýšila úspěšnost léčby maligních nádorů, čímž se zvyšuje zájem o kvalitu života pacientů v léčbě. V dnešní době se dbá na to, aby se minimalizovaly nežádoucí účinky používaných protinádorových léčiv a tím se zachovala kvalita života onkologických pacientů.

Kvalitou života a jejím sledováním se zabývá mimo jiné také světová zdravotnická organizace (WHO), která kvalitu života definuje jako: *„subjektivní vnímání vlastní životní situace ve vztahu ke kultuře a k systému hodnot, ve kterých daný člověk žije, a také ve vztahu ke svým cílům, očekáváním a starostem“*. Pro potřeby sledování a měření kvality života vytvořila WHO dotazníky WHOQOL-100 a jeho zkrácenou verzi WHOQOL-BREF. *„Dotazník WHOQOL-100 sestává ze 100 položek. Dotazník WHOQOL-BREF sestává z 24 položek sdružených do 4 domén a dvou samostatných položek hodnotících celkovou kvalitu života a zdravotní stav (celkem tedy 26 položek). Tato zkrácená forma dotazníku vychází z dotazníku WHOQOL-100. Výběr položek byl proveden tak, aby dotazník pokrýval široké spektrum aspektů kvality života. Znění položek bylo beze změn převzato z plné verze dotazníku.“* (Dragomirecká; Bartoňová, 2006)

Dotazník WHOQOL-BREF byl použit v praktické části této diplomové práce k hodnocení kvality života pacientů v léčbě inhibitory tyrozinkináz a před ní. Součástí praktické části je nejen vyhodnocení obou dotazníků, ale také komparace kvality života pacientů před léčbou a při probíhající léčbě. Cílem práce je zjistit, zda se kvalita života pacientů s nádorovým onemocněním léčených inhibitory tyrozinkináz při probíhající léčbě odlišuje od kvality života stejných pacientů před léčbou, případně jak se kvalita života zkoumaného souboru pacientů mění. Výzkumem získaná data by měla v praxi sloužit k hledání možností zlepšení kvality života pacientů, kteří jsou inhibitory tyrozinkináz léčeni.

Cílem teoretické části práce je přinést souhrn poznatků o inhibitech proteinových kináz, zejména pak o inhibitech tyrozinkináz a kvalitě života, včetně možností jejího hodnocení pro lepší orientaci v daném tématu.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 Inhibitory proteinových kináz

Inhibitory proteinových kináz jsou vedle monoklonálních protilátek nebo inhibitorů proteazomu důležitou složkou biologické léčby. „Preparáty biologické léčby působí na nádorové buňky jiným mechanismem než standardní chemoterapie a imunoterapie. Biologická léčba se nazývá také cílená molekulární terapie, což lépe vyjadřuje skutečnost, že zasahuje selektivněji do intracelulárních pochodů v nádorové buňce. Používá se i název terčová léčba, protože je zacílena na určitý cíl v nádorové buňce. Většinou se jedná o nízkomolekulární látky, které vazbou např. na receptory, jež jsou ve vysokém procentu exprimovány na povrchu nádorových buněk, blokuji signální dráhy do buněčného jádra. Za fyziologických podmínek je buňka závislá na stimulaci růstovými faktory, to však neplatí pro nádorovou buňku. Ta se vyznačuje, kromě změněného buněčného růstu, dediferenciací buněk, jejich zvýšenou migrací a invazivitou, rezistencí vůči apoptóze a stimulací angiogeneze. Cílená léčba je tedy zaměřena na uvedené pochody s cílem jejich uvedení do fyziologického stavu.“ (Skřičková, 2022)

Proteinových kináz se v lidské buňce nachází přibližně 2000 druhů a dělí se podle cílové aminokyseliny, která je fosforylována v substrátu, na tyrozinkinázy, serin-threonin kinázy a méně obvyklé histidinkinázy, lysinkinázy, argininkinázy a aspartátkinázy. Tyto proteinové kinázy hrají důležitou roli v buněčném cyklu, v jehož chybném průběhu může dojít k malignímu dělení buněk a vzniku maligního onemocnění.

Z toho důvodu jsou využívány inhibitory proteinových kináz, které jsou schopny blokovat jednu nebo více proteinových kináz a cíleně tak ovlivnit nekontrolovaný buněčný růst a dělení nebo blokovat signály bránící apoptóze. Blokádu můžeme cílit přímo na nádorovou buňku nebo na tvorbu cév – angiogenezi.

Inhibitory, které jsou schopné cílit pouze na jeden typ kinázy, jsou nazývány selektivními inhibitory, naopak léky inhibující několik kináz současně nazýváme neselektivními inhibitory proteinových kináz. Pro použití některých inhibitorů platí podmínka vyšetření genové mutace nebo specifického biomarkeru. (Kiss et al., 2021)

1.1 Signální molekuly

Cílená terapie inhibitory proteinových kináz je zacílena na jednotlivé signální molekuly. V následujících podkapitolách jsou stručně popsány vybrané molekuly blokovány inhibitory proteinových kináz.

1.1.1 Kináza anaplastického lymfomu (ALK)

Kináza anaplastického lymfomu (ALK) se řadí mezi genetické změny v genovém uspořádání, které nejčastěji spočívá v inverzi chromozomu 2 vedoucí k fúzi s genem 4 proteinu asociovaného s mikrotubuly ostnokožců. Toto uspořádání, vyskytující se častěji u pacientů mladších 50 let, slabých kuřáků nebo nekuřáků, má za následek abnormální expresi a aktivaci genu. Standardem pro detekci přeuspořádání genu ALK je v klinické praxi metoda fluorescenčního hybridizačního testu. Inhibitor ALK se ukázal jako zvláště účinný proti ALK pozitivnímu NSCLC a vykazuje významné dlouhodobé léčebné reakce s nízkou toxicitou. (Gridelli, 2014)

1.1.2 Philadelphia chromozom (BCR-ABL)

Philadelphský chromozom vzniká chybným přesunem částí DNA mezi chromozomy 9 a 22, kdy dochází ke vzniku jednoho prodlouženého a jednoho zkráceného chromozomu. Zkrácený chromozom nazýváme Ph1 – Philadelphský chromozom. Tato translokace způsobí, že se za gen abl, který řídí buněčný růst a dělení, dostane stimulant bcr. Spojením poté dochází k trvalé stimulaci genu abl, vzniká fúzní bílkovina BCR-ABL a dochází k nekontrolovanému buněčnému růstu. „Tato cytogenetická aberace se vyskytuje u většiny pacientů s chronickou myeloidní leukémií, méně často u pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) nebo akutní myeloidní leukémií (AML)“ (Kurzrock, 1988)

1.1.3 BRAF

„BRAF je lidský gen, který kóduje protein nazývaný B-Raf a bývá také označován jako protoonkogen B-Raf a V-Raf myšního sarkomového virového onkogenního homologu B. Protein je znám jako serin/threonin proteinkináza B-Raf.“ (Kubala, 2022) Mutace BRAF se vyskytuje v 66 % u maligního melanomu (DAVIES, 2002), dále se tato mutace objevuje ve 45 % u nádorů štítné žlázy (Xing, 2005), v 15 % u kolorektálního karcinomu a dalších malignit. (Kubala, 2022).

1.1.4 Brutonova tyrosinkináza (BTK)

Brutonova tyrosinkináza je cytoplazmatická tyrosinkináza důležitá pro vývoj, diferenciaci a signalizaci B-lymfocytů. Mutace v genu vedou k chromozom X vázané agamaglobulinemii a imunodeficienci. (Mohamed, 2009) *„Inhibitory BTK prokázaly protinádorovou aktivitu. Vysoká míra odpovědi byla hlášena u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií a lymfomem z plášťových buněk“* (Hendriks, 2014)

1.1.5 Cyklin-dependentní kinázy (CDK)

„V savčích buňkách kontrolují cyklin-dependentní kinázy (CDK) kritické kontrolní body buněčného cyklu a klíčové transkripční události v reakci na extracelulární a intracelulární signály vedoucí k proliferaci.“ (Sánchez-Martínez, 2019) Inhibice CDK způsobuje blokaci dělení buněk a buněčnou smrt. Inhibitory CDK jsou dle české onkologické společnosti používány k léčbě prsních nádorů. *„Významnou klinickou aktivitu pro léčbu metastatického karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory prokázaly palbociclib, ribociclib a abemaciclib, duální inhibitory CDK.“* (Sánchez-Martínez, 2019)

1.1.6 EGFR

„Receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) je transmembránový protein s cytoplazmatickou kinázovou aktivitou, který přenáší důležitou signalizaci růstového faktoru z extracelulárního prostředí do buňky. Vzhledem k tomu, že více než 60 % nemalobuněčných plicních karcinomů (NSCLC) exprimuje EGFR, stal se EGFR důležitým terapeutickým cílem pro léčbu těchto nádorů.“ (Da Cunha Santos, 2011) EGFR se nachází také ve zdravých kožních buňkách, což má za následek kožní toxicitu při léčbě TKI cílícím na EGFR.

1.1.7 HER2

„HER2 je protein kódovaný genem erytroblastického onkogenu B. Amplifikace tohoto onkogenu vedoucí k nadměrné expresi proteinu HER2 hraje roli při vzniku různých typů karcinomu prsu tím, že podporuje růst nádorových buněk, vede k jejich zvýšené invazivitě apod.“ (Ryška, 2022)

Z celkového počtu diagnostikovaných karcinomů prsu nalézáme pozitivní mutaci HER2 u 15-25 % případů. Průkaz HER2 mutace je detekován buď imunohistochemicky při zvýšené membránové expresi HER2 proteinu nebo in situ hybridizací při amplifikaci genu kódujícího tento protein. (Paulík, 2022)

1.1.8 Janusovy kinázy (JAK)

Janusovy kinázy jsou nitrobuněčné receptory ovlivňují funkci leukocytů. *„Členové rodiny JAK (Janusova kináza) hrají zásadní roli jako intracelulární signalizační efekторы cytokinových receptorů. Tato rodina, zahrnující JAK1, JAK2, JAK3 a TYK2 (tyrosinkináza 2), byla poprvé popsána před více než 20 lety, ale stále se zkoumají složitosti jejich aktivace a regulace.“* (Babon, 2014) Inhibitory JAK jsou využívány k léčbě některých autoimunitních onemocnění jako například revmatoidní artritida nebo jako imunosupresivní léčba myelofibrózy.

1.1.9 Mitogenem aktivovaná proteinová kináza (MEK)

MEK hraje zásadní roli v kancerogenezi, buněčné proliferaci a inhibici apoptózy. *„Mitogenem aktivovaná extracelulární signálně regulovaná kinázová dráha (MEK) je jednou z nejlépe charakterizovaných kinázových kaskád v biologii rakovinných buněk. Spouští ji buď růstové faktory, nebo aktivační mutace hlavních onkogenních proteinů.“* (Neuzillet, 2014) MEK inhibitory se využívají především v kombinaci s BRAF inhibitorem v léčbě maligního melanomu s BRAF mutací např. kombinace enkorafenib + cetuximab (BRAFTOVI) a binimetinib (MEKTOVI)

1.1.10 ROS-1

„ROS1 patří do rodiny lidských receptorových tyrozinkináz (RTK) a je evolučně blízký rodině ALK. Gen ROS1 se nachází na chromozomu 6 a kóduje transmembránový receptorový protein s unikátními vlastnostmi.“ (Bubendorf, 2016) K chybnému uspořádání genu ROS-1 dochází zhruba u 2 % NSCLC. Pacienti s ROS-1 pozitivním pokročilým NSCLC jsou léčeni inhibitorem aktivity ROS-1 např. crizotinibem. Kabozantinib je zástupcem inhibitorů ROS-1 pro léčbu metastatického renálního karcinomu.

1.1.11 VEGF, VEGFR

VEGF (růstový faktor cévního endotelu) je produkován nádorem pro zvýšenou potřebu kyslíku. Navazuje se na receptor růstového faktoru (VEGRF) cévního endotelu a způsobuje novotvorbu cév – angiogenezi. Při inhibici novotvorby zůstává nádor bez potřebných živin a kyslíku, čímž se zamezí jeho dalšímu růstu. Ze skupiny proteinových inhibitorů jsou antiangiogenními např. Sorafenib nebo sunitinib.

2 Inhibitory tyrozinkináz

„Tyrozinkinázy hrají klíčovou roli v onkogenické transformaci buněk. Toho může být dosaženo několika způsoby. Amplifikace genu a/nebo overexprese genu (např. HER-2) zapříčiní zvýšení aktivity enzymu s kvalitativně a kvantitativně změněnou signalizací. Genomové uspořádání (např. chromozomální translokace) mohou vést k fúzním proteinům s konstitutivně aktivní kinázovou aktivitou“ (Madhusudan; Ganesan, 2004)

Tyrozinkináz je v lidské buňce přibližně 90 typů a dělí se do dvou rodin na receptorové tyrozinkinázy RTKs a nereceptorové tyrozinkinázy nRTKs. V současné době známe 58 RTKs. (Kiss et al., 2021) *„RTKs se skládají z extracelulární domény vázající specifický ligand, transmembránové domény a intracelulární katalytické domény, která je schopna vázat a fosforylovat příslušné substráty. Po navázání ligandu na extracelulární část dochází ke konformačním změnám receptoru, které vedou k jeho enzymatické aktivaci. Na intracelulární katalytické doméně umožní tyto konformační změny vazbu ATP a substrátu na aktivní místo enzymu. Takto je spuštěna kaskáda dějů, která prostřednictvím několika proteinů vede extracelulární signál do jádra buňky, kde dochází ke změně úrovně exprese cílových genů. Receptorové tyrozinkinázy jsou jedny z mnoha enzymů, jejichž mutace může hrát roli v onkogenezi. Abnormální úroveň exprese genů kódujících tyto enzymy, chromozomové translokace či mutace genu mohou způsobit vyšší enzymovou aktivitu vedoucí k neregulovatelnému růstu takto poškozených buněk.“ (Gunby et al., 2007) nRTKs se nachází v cytoplasmě buňky a podílejí se zde na regulaci buněčného růstu, proliferace, diferenciaci, adheze, migrace a také na regulaci imunitního systému.*

2.1 Rozdělení TKI

Inhibitory tyrozinkináz můžeme pro přehlednost rozdělit do pěti podskupin dle cílení na příslušný receptor. Přehled zobrazuje také Tabulka č. 1.

2.1.1 TKI s účinkem na receptory EGFR

„K blokádě intracelulárních domén se používají inhibitory receptorových tyrozinkináz. Důsledky blokádního účinku by teoreticky měly být nejvíce patrné u nádorů s vysokou expresí příslušných receptorů pro daný růstový faktor (např. EGFR, VEGFR). Erlotinib (Tarceva) se ukázal jako užitečný lék metastazujícího nemalobuněčného bronchogenního karcinomu (NSCLC). Podobné účinky a indikace má též gefitinib (Iressa), kdežto lapatinib (Tyverb) se osvědčil v léčbě metastazujícího karcinomu prsu.“ (Klener, 2013)

2.1.2 TKI s účinkem na angiogenezi

Stejně jako zdravá buňka potřebuje i nádorová buňka pro svůj růst dostatečný příjem živin z cévního zásobení. Z toho důvodu jsou rychle rostoucí tkáně schopny novotvorby cév – angiogeneze. Prostřednictvím nově vytvořených, ač nedokonalých cév je nádor schopen nekontrolovatelně růst a metastazovat. *„Patologická angiogeneze se podílí na progresi, šíření a metastazování nádoru, a proto se možnosti její inhibice staly předmětem intenzivního bádání. Inhibice angiogeneze má význam nejen v omezení kancerogeneze a metastazování, ale může být užitečná i mimo onkologii (např. v očním lékařství k bloádě nitrooční neovaskularizace, u revmatoidní artritidy, při léčbě chronických zánětlivých procesů).“* (Klener, 2013)

2.1.3 Multikinázové inhibitory

Multikinázové inhibitory jsou léky se schopností inhibice novotvorby cév nádoru. Své využití nachází v léčbě metastazujícího karcinomu ledvin a hepatocelulárního karcinomu (HCC). Zástupci této skupiny jsou např. Sunitinib, který je přiblížen v kapitole Metastatický renální karcinom, nebo Sorafenib, který je multikinázovým inhibitorem, který kromě jiných receptorů inhibuje také některé tyrosinkinázové receptory. Nexavar tedy blokuje jak angiogenezi, tak buněčnou proliferaci. (Poprach, 2014)

2.1.4 mTOR inhibitory

Jedná se o inhibitory používané pro léčbu karcinomu ledvin, sarkomů, malobuněčného plicního karcinomu a neuroendokrinních nádorů. (Klener, 2013) *„mTOR (savčí cíl rapamycinu) koordinuje růst a metabolismus eukaryotických buněk se vstupy z prostředí, včetně živin a růstových faktorů. Rozsáhlý výzkum za poslední dvě desetiletí prokázal ústřední roli mTOR při regulaci mnoha základních buněčných procesů, od syntézy proteinů po autofagii.“* (Saxton, 2017)

2.1.5 Nereceptorové TKI

„TKI s účinkem na nereceptorové tyrozinkinázové proteiny se již staly nepostradatelné především v léčbě CML, gastrointestinálního stromálního tumoru a některých dalších onemocnění.“ (Klener, 2013)

Tab. 2. Inhibitory receptorových tyrozinkináz (TKI) pro různé receptory a signální dráhy.

TKI	Obchodní přípravek	Cílová struktura	Indikace
TKI s účinkem na TK domény receptorů rodiny EGFR			
erlotinib	Tarceva	EGFR/ERBB1/HER1	NSCLC
gefitinib	Iressa	EGFR/ERBB1/HER1	NSCLC
afatinib	Tomtovak	EGFR	NSCLC
vandetanib	Zactima	EGFR/ERBB1/HER1	štítná žláza
lapatinib	Tyverb	EGFR/ERBB2/HER2/NEU	prs
TKI s převážným účinkem na angiogenezi			
vandetanib	Caprelsa	VEGFR2,3, c-kit,RET,EGF/HER1	ledviny
cediranib	Recentin	VEGF1,2, c-kit, PDGFR b	
nintedanib	Vergatef	VEGF1-3,FGFR1.PDGFR a/b	NSCLC
pazopanib	Votrient	VEGF 1-3.c-kit, PDGFRa/b	ledviny
axitinib	Inlyta	VEGF 1-3 PDGFβ c kit	štítná žláza
motesanib	AMMG 706	VEGF1-3,C-kit, PDGFR b	
regorafenib	Stivarga	VEGF2, TIE2	kolorektum
multikinázové inhibitory			
sunitinib	Sutent	PFGR, KIT, RET, Flt3	ledviny, GIST
sorafenib	Nexavar	PDGFR, CEGFR, KIT, FLT3	játra, ledviny
inhibitory m-TOR			
temsirolimus	Torisel	m-TOR	ledviny
everolimus	Afinitor	m-TOR	SCLC, sarkomy, neuroendokrinní tumory

Tabulka č. 1 (Klener, 2013)

2.2 Indikace

Při nádorové transformaci poškozené buňky mutací genů kódujících RTKs a nRTKs se v rámci cílené terapie využívají léky inhibující činnost těchto kináz. Využití nachází v léčbě CML a ALL, karcinomu plic, nádorů ledvin, méně často karcinomu prsu, nádorů štítné žlázy nebo gastrointestinálního stromálního tumoru. (Kiss et al., 2021)

Pro léčbu CML a ALL jsou k dispozici například bosutinib, dasatinib, ibrutinib, imatinib, nilotinib nebo ponatinib. Pro pacienty s diagnostikovaným NSCLC jsou k dispozici afatinib, alaktinib, brigatinib, ceritinib, erlotinib, gefitinib, krizotinib, nintedanib nebo osimertinib. K léčbě karcinomu ledvin využíváme axitinib, kabozantinib, pazopanib a sunitinib. Lapatinib je indikován k léčbě HER-2 pozitivního karcinomu prsu, lenvatinib k léčbě je indikován pro HCC a diferencovaný karcinom štítné žlázy a regorafenib pro léčbu gastrointestinálního stromálního tumoru.

V následujících podkapitolách jsou shrnuty poznatky o nejčastějších nádorech, které jsou léčeny TKI včetně konkrétních zástupců používaného léčiva.

2.2.1 NSCLC

„Karcinom plic zůstává nadále velmi závažným problémem medicíny i lidské společnosti celosvětově. V roce 2020 bylo toto onemocnění celosvětově diagnostikováno u 2,2 milionu pacientů a 1,8 milionu osob na toto onemocnění zemřelo.“ (Pešek, 2022) Hlavním rizikovým faktorem pro toto onemocnění je kouření cigaret, které stojí za více než 80 % případů onemocnění. Jedná se o plíživé onemocnění, které bývá často diagnostikováno až v době pokročilých onemocnění s přítomností metastáz. V takovém případě nepřipadá v úvahu chirurgická léčba a prognóza bývá nepříznivá.

„Nejčastěji se jedná o nemocné s karcinomy řízenými mutacemi genů EGFR, ALK či ROS1. Biologicky cílené terapie u NSCLC řízených těmito mutacemi genů přinesly násobné zvýšení frekvence léčebných odpovědí i parametrů celkového přežití nemocných v porovnání s kombinovanou chemoterapií.“ (Pešek, 2022)

Prokazatelně nejvyšší výskyt ze všech mutací u NSCLC je mutace epidermálního růstového faktoru. Delece na 19. axonu a bodová mutace na 21. axonu představují více než 90 % všech mutací. *„Testování mutačního stavu genu EGFR je u nemocných s NSCLC již běžnou klinickou praxí a provádí se u všech nemocných s diagnózou neskvamózního NSCLC. Testování EGFR u skvamózního karcinomu je prováděno na vyžádání klinika.“* (Skříčková, 2022)

„Skvamózní karcinom plic je po adenokarcinomu druhým nejčastějším typem NSCLC. Jde o agresivní nádor s vysokou mutační náloží, který má výrazně odlišný molekulární profil než adenokarcinom. Identifikace a zacílení řídicích mutací u pacientů se skvamózním NSCLC zaostává za adenokarcinomem, pro který je již k dispozici několik druhů cílených terapií.“ (Kadlec, 2022) Přestože se mutace genů vyskytují u skvamózního NSCLC vzácně (EGFR v méně než 5 %), mohou být TKI přínosem. *„Pozorovaná klinická aktivita ilustruje důležitost genetického testování, zejména u mladých pacientů, nekuřáků a žen.“* (Kadlec, 2022)

Zástupci TKI cílených na EGFR jsou Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib a Osimertinib. Dle studie IPASS, kde byl porovnáván léčebný účinek gefitinib v porovnání s chemoterapií karboplatinou v kombinaci s docetaxelem u pacientů s mutacemi EGFR prodloužil gefitinib signifikantně přežívání bez progresu a navýšil podíl dosažených objektivních odpovědí. Prokázal také zlepšení kvality života v porovnání s chemoterapií. (Skříčková, 2022)

Erlotinib je v České republice indikován v monoterapii v případě, že došlo k selhání předchozí léčby chemoterapií. Státní ústav pro kontrolu léčiv dále uvádí indikaci Afatinibu pro pacienty s metastatickým NSCLC v první linii. *„Významnou studií prokazující účinnost Osimertinibu*

byla studie AURA3, která porovnávala účinnost osimertinibu proti platinovému dubletu u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC, kteří progredovali po léčbě TKI. Osimertinib prokázal statisticky významný benefit oproti chemoterapii založené na platině. Celková četnost léčebných odpovědí byla 71 % u osimertinibu vs. 31 % u chemoterapie. Přínos byl pozorován jak u pacientů s CNS metastázami při vstupu do studie, tak i u pacientů bez nich.“ (Skřičková, 2022)

Mezi TKI cílené na přestavbu ALK (kináza anaplastického lymfomu), která byla identifikována v roce 2007 se schválenou úhradou pro Českou republiku se řadí Crizotinib, Alektinib a Brigatinib.

2.2.2 CML

Chronická myeloidní leukemie má mezi ostatními nádorovými chorobami výlučné postavení. Byla první malignitou, která byla dána do souvislosti s genetickou abnormalitou v podobě zkráceného chromosomu 22 nesoucího patologický fúzní gen BCR-ABL1. Imatinib, inhibitor patologické tyrosinkinázy BCR-ABL1, která je zodpovědná za patogenezi onemocnění, byl prvním zástupcem této skupiny malých cílených molekul uvedených do praxe a současně vůbec nejrychleji schváleným protinádorovým lékem. Díky Imatinibu, následovanému inhibitory TKI vyšších generací, se z fatálního onemocnění stala zvladatelná choroba s očekávanou délkou přežití poplatnou celkové populaci. Zátěž původně celoživotně koncipovanou terapií se daří u části pacientů odbourat kontrolovaným vysazováním terapie ve snaze dosáhnout remise bez nutnosti léčby či zmírnit optimalizací dávkování a vývojem nových účinných a netoxických léků, tedy postupů aktuálních nejen v kontextu svízelné léčby pacientů v pokročilých liniích a fázích onemocnění, ale i v naději na zlepšení výsledků samotného procesu jejich vysazování. (Žáčková, 2022)

Výběr léčebné terapie nově diagnostikovaných pacientů závisí na dostupnosti léku, schválené úhradě a v neposlední řadě také na rizikových faktorech a celkovém stavu pacienta. V České republice mají schválenou úhradu generický Imatinib, Nilotinib a Dasatinib. Bosutinib nemá zatím dle Státního ústavu pro kontrolu léčiv schválenou úhradu, lze o něj ale zažádat u konkrétních pojišťoven. Novinkou v oblasti léčby CML pomocí TKI je Asciminib, který je aktuálně v registračním řízení u Evropské agentury pro léčivé přípravky. (Stejskal et al., 2022)

2.2.3 Metastatický renální karcinom

„Renální karcinom je nádorem chemorezistentním i radiorezistentním. Jedinou kurativní metodou léčby je v časném stadiu tohoto onemocnění chirurgická léčba. Převratnou změnu v terapii metastatického renálního karcinomu přinesla v posledních několika letech cílená biologická léčba, při níž jsou využívány inhibitory tyrozinkinázových receptorů, inhibitory mTOR i monoklonální protilátky.“ (Holečková, 2011) Metastazující renální karcinom (mRCC) je z histologického hlediska rozdělen na typ světlobuněčný a nesvětlobuněčný. Pacienti s nesvětlobuněčným renálním karcinomem tvoří asi 25 % všech nemocných s primárním zhoubným nádorem ledviny. „Otázka standardní systémové léčby tohoto onemocnění dosud není dořešena, protože pacienti s touto diagnózou byli vyloučeni z většiny klinických studií a tato klinická jednotka je velice heterogenní. Ze srovnání tyrozinkinázových inhibitorů na základě studie fáze II vyplývá, že nejúčinnější monoterapií nesvětlobuněčných renálních karcinomů je v současnosti cabozantinib. Řada dalších studií probíhá a budoucnost je i zde pravděpodobně v kombinacích imunoterapie s cílenou léčbou.“ (Büchler, 2022)

Světlobuněčný renální karcinom je morfologicky heterogenní maligní tumor, který je zodpovědný za 60-75 % všech karcinomů ledvin. Ve většině případů vzniká sporadicky, hereditární formy nacházíme například v kombinaci s cystami ledvin. Prognóza pacientů se zhoršuje se stadiem onemocnění v době diagnózy. (Kolář, 2022)

V léčbě renálních karcinomů používáme látky, které jsou schopné blokovat novotvorbu cév. Mezi TKI se schopností inhibice angiogeneze řadíme Sunitinib, který se řadí do skupiny multikinázových TKI. *„Do terapie byl schválen na základě randomizované prospektivní studie srovnávající sunitinib proti interferonu α u nepředléčených pacientů s mRCC (750 pacientů). Většina pacientů (90 %) patřila mezi dobrou a střední prognostickou skupinu dle Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Primárním cílem bylo prokázat zlepšení přežití bez progresu, sekundárním pak zlepšení celkového přežití. Počet odpovědí dosáhl v rameni se sunitinibem 31 %, kontrola onemocnění pak byla zaznamenána u 79 % pacientů. V rameni s IFN- α byl zaznamenán RR 6 %.“ (Poprach et al., 2014)*

Po selhání léčby sunitinibem přichází na řadu axitinib (INLYTA), který má dobré léčebné výsledky v kombinaci avelumabem. Kabozantinib se vyznačuje specifíkem ve zhoršené dlouhodobé snášenlivosti v maximální dávce z důvodu nežádoucích účinků. Ke snížení dávky v klinickém hodnocení METEOR došlo při předcházející cílené terapii na vaskulární endoteliální růstový faktor ke snížení dávky u 59,8 % pacientů a přerušení z důvodu

nežádoucích účinků u 70 % pacientů. Medián doby do prvního snížení byl 55 dní a do prvního přerušení podávání 38 dní. Posledním lékem, který byl také hojně užíván pacienty zařazených do studie v praktické části této práce je pazopanib.

2.3 Nežádoucí účinky

Cílená terapie inhibitory tyrozinkináz s sebou nese, stejně jako jiná protinádorová terapie, mnoho nežádoucích účinků. *„Molekuly některých inhibitorů jsou v organismu činností enzymů postupně metabolizovány na neúčinné látky. Rychlost přeměny závisí na aktivitě příslušných enzymů, jejich zvýšená aktivita může vést k rychlejšímu odbourávání, a tedy nedostatečné účinnosti, snížená aktivita naopak ke kumulaci léku v organismu, a tak k vyšší toxicitě. Aktivita enzymů může být ovlivněna některými souběžně podávanými léky, užívání jiných léků je proto nutné vždy konzultovat s lékařem. Aktivita enzymů, a tedy i účinnost nebo toxicita inhibitorů může být ovlivněna též látkami obsaženými např. v grapefruitu, granátovém jablku nebo v třezalce tečkované. Jejich používání se proto během léčby inhibitory kináz nedoporučuje.“* (Nový, 2019)

2.3.1 Kardiotoxicita

„Mnohé TKI mají nežádoucí kardiotoxické účinky, které mohou být způsobené jak inhibicí tyrozinkináz v buňkách myokardu, tak další aktivitou léčiva, nesouvisející s jeho primárním účinkem. Nejčastějším nežádoucím projevem účinku TKI na srdce je prodloužení QT intervalu, které se projeví zejména při léčbě nilotinibem, sunitinibem, vandetanibem a crizotinibem. Pacienti s QT intervalem nad 0,45 s jsou ohroženi vznikem maligních komorových arytmií, a tedy náhlou srdeční smrtí. Některé TKI mohou způsobit zhoršení funkce levé komory až srdeční selhání (bosutinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, sunitinib, a další), některé mohou indukovat arteriální hypertenzi (např. axitinib, sunitinib). TKI jsou asociovány i s dalšími nežádoucími účinky na srdce a cévy, jako jsou plicní hypertenze, krvácení, arteriální či venózní tromboembolismus.“ (Dufek et al., 2014) Dle výroční zprávy Evropské kardiologické společnosti z roku 2017 je riziko srdečního selhání u sunitinibu až 19 %. V porovnání s doxorubicinem je riziko srdečního selhání o 14% vyšší.

2.3.2 GIT

Častými nežádoucími účinky v gastrointestinálním traktu jsou průjemové stavy, nauzea, zvracení, bolesti břicha. U některých léků, např. u kabozantinibu, hrozí hepatotoxicita, která může vzácně vést až k jaternímu selhání. Před zahájením léčby se doporučuje provést jaterní testy a během léčby je pravidelně sledovat.

2.3.3 Ostatní nežádoucí účinky

Dalšími častými nežádoucími účinky inhibitorů tyrozinkináz jsou hematotoxicity např. neutropenie, trombocytopenie, anemie. Vlivem mnoha faktorů se může také dostavit únava. Některé léky z řady TKI způsobují poškození ledvin, kožní reakce, otoky, poruchy zraku nebo hypotyreózu. Méně častým nežádoucím účinkem je snížení testosteronu v krvi.

2.4 Monitorace pacienta v léčbě inhibitory tyrozinkináz

Standardem pro léčbu TKI je pravidelná kontrola krevního obrazu a biochemických parametrů jako jsou ledvinné funkce, minerály a hodnota glykemie. V rámci sledování hepatotoxicity je nutná kontrola jaterních testů a omezení podávání paracetamolu. Kvůli ohrožení hypotyreózou se v rámci laboratorních testů sledují hodnoty T3, T4 a TSH. Monitoraci kardiotoxicity se provádí pomocí pravidelných kontrol EKG.

2.5 Farmakokinetické interakce

„K farmakokinetickým interakcím dochází obecně na úrovni absorpce, distribuce, biotransformace nebo vylučování léčiv. Tyto interakce mohou být velmi závažné, protože v některých případech může dojít až k několikanásobnému zvýšení plazmatické koncentrace a tím i k nežádoucím účinkům nebo selhání léčby – a to jak kinázovými inhibitory, tak i ostatní souběžně podávané medikace. V případě indukce vlivem opakovaného podání jednoho léčiva dojde k přechodnému zvýšení exprese enzymu. Tím jsou substráty metabolizovány rychleji a plazmatické koncentrace jsou pak nižší např. sunitinib + třezalka tečkovaná). To pak může projevit nižší intenzitou efektu a/nebo selháním terapie.“ (Kiss et al., 2021)

Interakce se netýkají pouze jiných léčiv, ale také doplňků stravy a potravin. Léčbu TKI mohou ovlivnit citrusy jako například pomelo nebo grapefruit, česnek a sója. Za zmínku stojí také interakce s červeným vínem a zeleným čajem. Z bylinek, které jsou často užívány v doplňcích stravy je třeba dbát opatrnosti při užívání ginko biloby, třezalky tečkované, kozlíku lékařského a echinacey.

3 Podpůrná léčba

Důležitou složkou onkologické léčby je podpůrná terapie, jejímž úkolem je tlumení nepříznivých příznaků onemocnění nebo nežádoucích účinků léčby nebo jejich předcházení za účelem zachování kvality života pacientů. *„Díky podpůrné terapii je možné nejen zachovat nebo zlepšovat kvalitu života, ale zvládnout náročnou moderní onkologickou léčbu, která je často kombinací několika léčebných modalit, jak lokálních, tak systémově podávaných, dodržet dávkovací schémata i časování protinádorové léčby. To má dopad nejen na kvalitu života pacienta, která je pochopitelně nezanedbatelnou veličinou, ale také na výsledek celé onkologické léčby.“* (Holečková, 2022)

Podpůrnou terapií rozumíme management bolesti, léčbu kostních metastáz, anemie, neutropenie, doplnění minerálů, řešení potíží s vyprazdňováním, potíží s dušností, ale také psychosociální podporu nebo pomoc při potížích se spánkem. Důležitou složkou podpůrné terapie je stav výživy, který je u onkologických pacientů prognostickým faktorem. *„V onkologii se s malnutricí setkáme u 30–80 % pacientů. Její příčiny jsou komplexní. Bývá zapříčiněna nejen faktory, které snižují energetický příjem, ale také primárně zvýšeným výdejem energie. Stav výživy je nutné vyšetřit nejen před zahájením léčby, ale sledovat ho v průběhu celé onkologické léčby i po jejím skončení. Pro pacienta je zásadní včasné řešení malnutrice a eventuální doporučení kontroly v nutriční ambulanci“* (Holečková, 2022)

3.1 Anemie

Pokles červených krvinek je častým nežádoucím účinkem onkologické léčby. Anemie může být důvodem pro odklad léčby nebo redukci léčebné dávky. Při průkazném snížení erytrocytů je třeba nastavit řešení, které odpovídá příčině jejich snížení. V případě onkologické léčby se k úpravě množství erytrocytů využívá krevní převod nebo podkožní aplikace rekombinantních růstových faktorů erytropoézy např. darbepoetin alfa.

3.2 Neutropenie

Neutropenie znamená snížení absolutních neutrofilů v krevním obraze pod $2 \times 10^9/l$. V takovém případě je třeba nastavit plán pro stimulaci tvorby neutrofilů, kdy se léčebná terapie zpravidla odkládá alespoň o týden. Pacienti, u kterých jsou hodnoty neutrofilů dlouhodobě hraniční, mohou být podpořeni subkutánním podáváním růstových faktorů granulopoézy profylakticky. *„K profylaxi lze využít subkutánní aplikace pegylované formy např. pegfilgrastim s protražovaným efektem, která má být provedena 24 hodin po chemoterapii nebo filgrastim, který má být podáván 1x denně do reparace neutrofilů.“* (Vokurka, 2022)

Profylaxe pomáhá nejen dodržovat plán samotné léčebné terapie, ale umožňuje také snížení rizika vzniku febrilní neutropenie. Tento závažný stav, který se vyznačuje poklesem absolutních neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$ a současně naměřenou tělesnou teplotou nad $38^\circ C$ dvakrát během jednoho dne s minimálním odstupem jedné hodiny, může bez nastavení adekvátní terapie přejít až v multiorgánové selhání.

3.3 Komplikace na sliznicích dutiny ústní

Mezi komplikace vznikající vlivem protinádorové léčby jsou defekty, bolesti a suchost dutiny ústní. Vznik těchto komplikací je možné řešit výplachy dle vyvolávající příčiny. U aftózní stomatitidy se doporučuje užití lokální kortikoterapie roztokem s dexamethasonem, pro výplachy při mukozitidě po radioterapii pro nádory hlavy a krku jsou vhodné výplachy kalcium-fosfátovým roztokem. Všeobecně použitelné jsou gelové přípravky na bázi kyseliny hyaluronové např. Gelclair. (Vokurka, 2022)

Specifické komplikace mohou být vyvolány při léčbě kostních metastáz denosumabem nebo zoledronátem. Před zahájením léčby těmito přípravky je nutná kontrola u stomatologa. V případě jakýchkoli defektů na sliznici v dutině ústní není možné s léčbou začít. V případě nutnosti chirurgického zákroku v dutině ústní nebo vzniku defektu např. otlakem nevyhovující zubní náhrady během léčby je nutné léčbu přerušit do kompletního zhojení, jinak je zde vysoké riziko vzniku osteonekrózy čelisti.

3.4 Probiotika

Onkologická léčba často způsobuje pacientům průjmové stavy. Pro znovunastavení rovnováhy střevní mikroflóry můžeme využívat různá probiotika. „*Probiotika jako mikroorganismy, resp. živé kultury, které se podílejí na udržení vhodného složení střevní bakteriální mikroflóry a ovlivňují metabolismus celého střeva, se v praxi objevují ve formě speciálních funkčních potravin mléčného charakteru a jako lyofilizované preparáty obsahující různé vhodné kmeny laktobacila.*“ (Vokurka, 2022)

3.5 Management bolesti

Bolest je Mezinárodní asociací pro studium bolesti (IASP) definována jako nepříjemný senzorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či se mu podobajícím poškozením tkání a je vždy subjektivní. Má zásadní vliv jak na schopnost vykonávat běžné aktivity, tak na psychický stav a ovlivňuje tak celkovou kvalitu života pacientů.

„Neléčená bolest vede ke snížené hybnosti až nepohyblivosti, nechutenství, depresi a sociální izolaci. Důležité je, aby byla od počátku dostatečně a správně řešena a umožňovala nemocnému život, který bude svou kvalitou přijatelný“ (Nosková, 2022)

Příčinou bolesti může být nejen nádor, který utlačuje okolní struktury nebo do nich prorůstá, ale také celkové oslabení organismu vedoucí k infekcím, dekubity, pooperační bolesti nebo bolesti způsobené ozařováním. Patofyziologicky se jedná o bolest nociceptivní, neuropatickou nebo smíšenou. (Pochop, 2021)

3.5.1 Léčba nádorové bolesti

Dle WHO byl sestaven třístupňový žebříček pro léčbu bolesti. Prvním stupněm je mírná bolest, pro jejíž léčbu jsou vhodná neopioidní analgetika. Středně silná bolest, k jejíž léčbě jsou doporučeny slabé opioidy v možné kombinaci s neopioidním analgetikem, je definována jako druhý stupeň žebříčku. Posledním stupněm léčby bolesti je použití léčby silných opioidů v možné kombinaci s neopioidním analgetikem. Součástí léčby bolesti je možnost využití koanalgezie.

Bolest chronická a akutní vyžadují rozdílné nastavení terapie. Zatímco u chronické bolesti postupujeme od slabých analgetik k silnějším, u akutní bolesti je to naopak. U chronické bolesti se jedná o přístup step-up, nastavení analgezie u akutní bolesti nazýváme step-down.

3.5.2 Průlomová bolest

Specifický přístup k analgezií vyžaduje průlomová bolest, která je dle WHO definována jako přechodné vzplanutí intenzivní bolesti, které přichází spontánně nebo je vyvoláno působením specifického předvídatelného či nepředvídatelného faktoru i přes relativně stabilní kontrolu základní bolesti. *„Z časového hlediska lze rozlišit průlomovou bolest s rychlým (5-10 minut) a pozvolným (30-40 minut) nástupem epizody bolesti. Tato klasifikace je důležitá pro výběr analgetik“ (Nosková, 2022)* Výběr tzv. SOS analgetika a vhodné lékové formy pro léčbu průlomové bolesti závisí na intenzitě bolesti a stavu pacienta.

4 Kvalita života

„Totéž onemocnění různými lidmi může být vnímáno různě, někdo může být, ač nemocen, relativně spokojen a nemoci nemusí přisuzovat téměř žádný význam a jinému i objektivně malé zdravotní postižení může způsobit velké utrpení. S rozšířením pojmu kvalita života do různých oborů a se zdůrazňováním nutnosti hodnotit i subjektivní náhled člověka na svůj vlastní život došlo k posunu ve vnímání a hodnocení zdraví a úspěchu léčby – i zde začala být zvažována celková kvalita života pacienta.“ (Fařunová, 2007).

Pro kvalitu života existuje několik definic. Pro zdravotnictví je nejpoužívanější definice kvality života dle světové zdravotnické organizace (WHO), která kvalitu života definovala jako subjektivní vnímání vlastní životní situace ve vztahu ke kultuře a k systému hodnot, ve kterých daný člověk žije, a také ve vztahu ke svým cílům, očekáváním a starostem, která byla uvedena již v úvodu této práce.

4.1 Hodnotící škály

V následujících odstavcích jsou popsány některé hodnotící škály, které jsou použitelné pro zdravotnictví.

4.1.1 Škály dle WHO

„Světová zdravotnická organizace vytvořila pro možnost měření kvality života dotazník WHO-QOL-100, který je tvořen stem otázek zahrnujících 24 aspektů života rozdělených do šesti domén – fyzické zdraví, prožívání, úroveň nezávislosti, sociální vztahy, prostředí, spiritualitu a celkovou kvalitu života. Pro přehlednost vytvořila WHO následně zkrácenou verzi původního dotazníku nazvanou WHO-QOL-BREF, která je složena z 24 položek sdružených do 4 domén a dvou otázek hodnotících celkovou kvalitu života a zdravotní stav. Celkem se tedy WHO-QOL-BREF sestává z 26 položek. Každá je hodnocena pomocí Likertovy škály body 1–5, kde 1 znamená nejhorší možnou kvalitu života v dané oblasti a 5 nejvyšší možnou kvalitu života. Výsledky jsou hodnoceny pomocí hrubých a doménových skóre. Čím je výsledné skóre vyšší, tím je kvalita života hodnocena lépe.“ (Dragomirecká, Bartoňová, 2006).

4.1.2 Kvalita života související se zdravím

Dle Gurkové (2011) se v sedmdesátých letech v rámci ekonomických, medicínských a sociálních věd vytvořily tři rozdílné alternativní konceptualizace individuální kvality života, což vedlo k vytvoření tří odlišných forem jejího měření:

1. Kvalita upravených let života (QALY) představuje produkt vytvořený ekonomickými disciplínami společně v součinnosti s medicínskými.
2. Subjektivní pohoda (SWB) jako produkt věd sociálních.
3. Kvalita života související se zdravím (HRQoL) jako produkt medicínských věd.

Pro zdravotnictví je tedy dle Gurkové využitelný dotazník HRQoL, který je rozdělený do 8 domén.

4.1.3 Hodnocení dle evropské komise pro výzkum a léčbu rakoviny

„Pro smysluplné hodnocení vlivu primárního onemocnění a léčby i pro hodnocení časových změn kvality života v průběhu léčebného procesu onkologických pacientů je nutné používat standardizované a validované dotazníky kvality života. Mezi ve světě nejpoužívanější QLQ patří dotazníky vyvinuté pracovní skupinou Quality of Life Group při EORTC. Tyto dotazníky jsou rozděleny na obecný (QLQ-C30) a na moduly specifické pro jednotlivé lokalizace nádorových onemocnění.“ (Holečková et.al, 2004)

4.2 Faktory ovlivňující kvalitu života

Světová zdravotnická organizace vymezuje na základě své definice kvality života čtyři oblasti, které vymezují dimenze lidského života.

1. Fyzické zdraví a úroveň samostatnosti = závislost na lékařské pomoci, schopnost pracovat, míra energie, mobilita, každodenní život
2. Psychické zdraví a duchovní schránka = sebepojetí, negativní a pozitivní pocity, sebehodnocení, paměť, učení, koncentrace, spiritualita, vyznání
3. Sociální vztahy = osobní vztahy, sexuální aktivita
4. Prostředí = finanční zdroje, svoboda, bezpečí, dostupnost zdravotnické a sociální péče, domácí prostředí, příležitosti pro získávání nových vědomostí a dovedností, fyzikální prostředí (znečištění, hluk, klima, provoz) (Mühlpachr, 2005)

Faktory, které ovlivňují celkovou kvalitu života vycházejí ze zhoršení možností nebo schopností v jednotlivých doménách.

Faktory, které ovlivní kvalitu života člověka v nemoci vychází ze stavu funkční zdatnosti (performance status), fyzické kondice, psychického a sociálního stavu a spokojenosti s léčbou a prostředím, ve kterém je pacient léčen.

II. PRAKTICKÁ ČÁST

5 Výzkumná část

5.1 Hlavní cíl práce

Cílem práce je pomocí standardizovaného dotazníku WHOQOL-BREF zjistit, jaká je kvalita života pacientů před léčbou TKI a po třech měsících v léčbě tyrozinkinázovými inhibitory.

5.2 Dílčí cíl

Dílčím cílem je komparace kvality života před léčbou a po třech měsících v léčbě. Komparace obou údajů by měla vést k vyhodnocení, jak se kvalita života pacientů po třech měsících v léčbě TKI mění.

5.3 Metodika výzkumu

Předmětem výzkumu bylo vyhodnocení celkové kvality života souboru pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni inhibitory tyrozinových kináz a následná komparace výsledků. Data byla sbírána u stejného souboru pacientů před začátkem léčby a po třech měsících v probíhající léčbě TKI. Dotazníkové šetření probíhalo na chemoterapeutickém stacionáři komplexního onkologického centra.

5.4 Organizace výzkumného šetření

Před zahájením dotazníkového šetření bylo nezbytné získat souhlas vedoucího pracoviště, na kterém se výzkumné šetření provádělo. Samotné vyplnění standardizovaného dotazníku zabralo respondentům zahrnutým do výzkumného souboru maximálně 10 minut.

5.5 Sběr dat

Sběr dat probíhal na chemoterapeutickém stacionáři komplexního onkologického centra od 1.11.2022 do 31.3. 2023. Během vymezeného času bylo osloveno 65 pacientů, z nichž se podařilo nasbírat data od 32 oslovených. Vhodní respondenti byli vybíráni pomocí objednávkového systému komplexního onkologického centra, žádostí o cílenou terapii a záznamů o doporučení k léčbě tyrozinkinázovými inhibitory v dokumentaci pacientů. Z výzkumného šetření byly vyřazeni pacienti, kteří léčbu TKI absolvovali kratší dobu než 3 měsíce. Dalším vylučovacím kritériem pro zařazení do výzkumného šetření byla nedostatečná schopnost pacienta subjektivně vyplnit standardizovaný dotazník. Všichni respondenti byli předem seznámeni o účelu a použití dotazníků a byli ubezpečeni, že výsledky šetření budou striktně anonymní v souladu s ochranou osobních dat. Všichni respondenti spolupracovali dobrovolně a podepsali informovaný souhlas, který je přílohou č. 1 této práce.

5.5.1 Metoda sběru dat

Pro sběr dat byl použit standardizovaný dotazník od světové zdravotnické organizace pro hodnocení kvality života WHOQOL-BREF (Příloha č. 3). Pro vyhledání doporučení k použití TKI v léčbě pacientů a délky léčby byla použita interní dokumentace pacientů a žádosti o cílenou terapii. Ke zjištění základních demografických údajů byl použit dotazník všeobecných údajů (příloha č. 2)

5.6 Zpracování dat

Data z dotazníkových šetření byla zaznamenána a zpracována pomocí Microsoft excel 365, pomocí kterého byly vytvořeny všechny tabulky a grafy k výzkumnému šetření. Dotazník WHOQOL-BREF byl nejprve vyhodnocen souhrnně dle počtu odpovědí na jednotlivé otázky. Pro zachycení údajů byly použity sloupcové grafy. Poté byl dotazník vyhodnocen v jednotlivých doménách pomocí Likertovy škály a následně vypočítaných hrubých skóre podle příručky pro uživatele české verze dotazníků kvality života od Dragomirecké a Bartoňové. Z hrubých skóre byly nadále vypočítány statistické hodnoty, které byly zaneseny do tabulek a zpracovány do sloupcových grafů.

Pomocí získaných statistických dat byla provedena komparace výsledků kvality života před léčbou a po 3 měsících v léčbě pomocí Wilcoxonova párového testu, který byl použit pro ověření hypotézy.

5.7 Charakteristika výzkumného souboru

Výzkumný soubor byl tvořen pacienty s maligním nádorovým onemocněním léčících se inhibitory tyrozinknáz. Pacienti byli osloveni na chemoterapeutickém stacionáři komplexního onkologického centra. Podmínkou do zařazení do výzkumného souboru byla léčba TKI trvající minimálně 3 měsíce a dostatečná kognice k vyplnění dotazníku.

Z 65 oslovených bylo do výzkumného souboru zařazeno 32 pacientů. Celková návratnost tvořila 49,2 %. Vyřazeno bylo 33 respondentů z důvodu užívání léčby TKI kratší než 3 měsíce nebo neochotě dále spolupracovat, z čehož bylo 19 mužů a 14 žen. Soubor respondentů se sestával z pacientů v různém stádiu onemocnění dle klasifikace TNM.

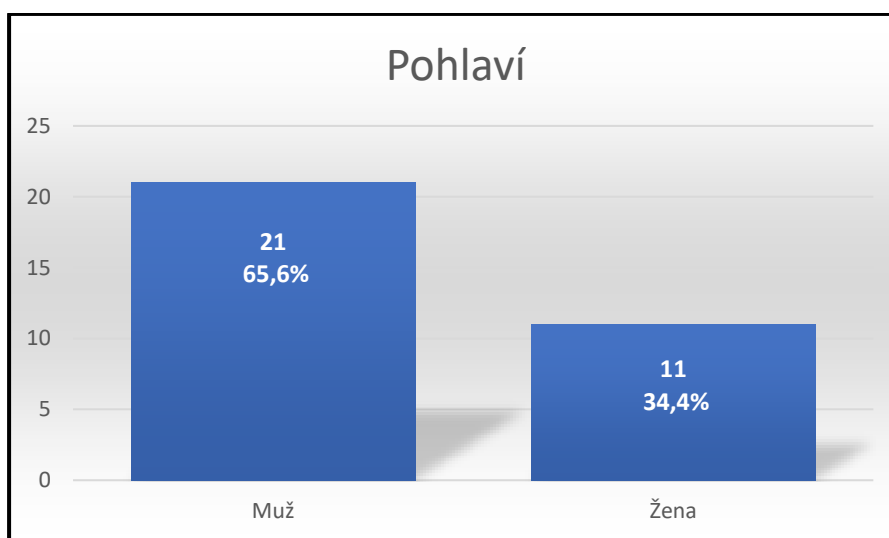
6 Interpretace výsledků

6.1 Dotazník všeobecných údajů

Nejprve jsou zpracována demografická data z dotazníku všeobecných údajů, kde byli respondenti požádáni o vyplnění pohlaví, dosaženého vzdělání, rodinného stavu a roku narození. Dotazník je přílohou č. 2 této práce.

Pohlaví

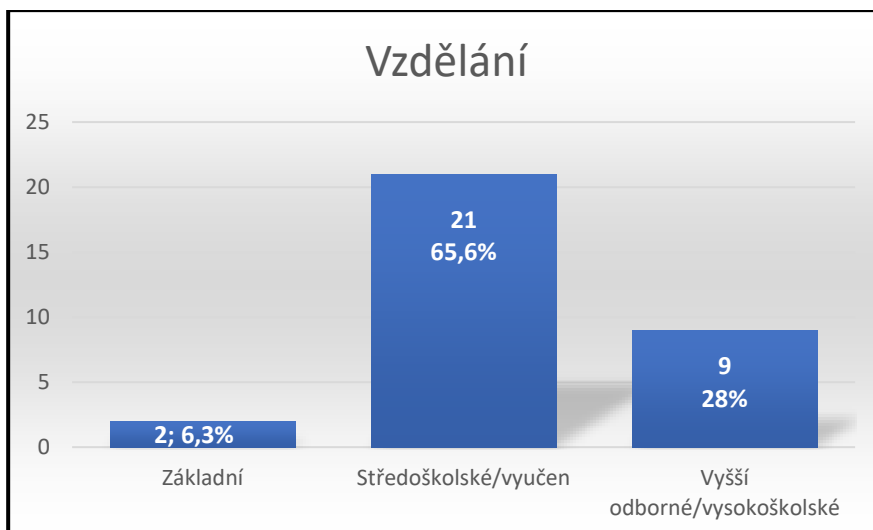
Ve sledovaném souboru dominovali muži, kterých bylo z celkových 32 respondentů 21 a žen bylo ve sledovaném vzorku 11. Převodem na procentuální zastoupení pohlaví bylo mužů 65,6 % a žen 34,4 % se zaokrouhlením na jedno desetinné číslo. Zastoupení pohlaví ve sledovaném vzorku znázorňuje graf č. 1.



Graf č. 1 – Pohlaví

Vzdělání

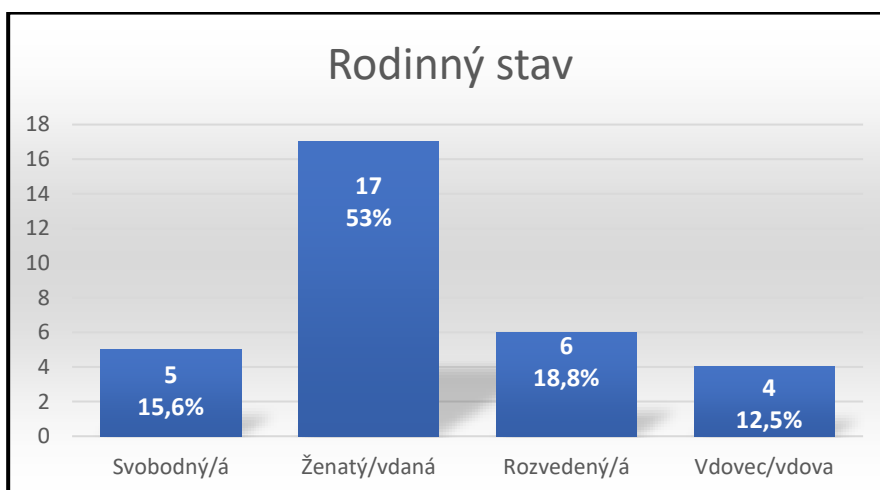
V kategorii vzdělání byli respondenti požádáni o zvolení jedné ze tří možností dle nejvyššího dosaženého vzdělání. První možností bylo vzdělání základní, které bylo vyznačeno dvakrát, což tvoří, se zaokrouhlením na jedno desetinné místo 6,3 %. Nejvíce respondentů, celkem 21, dosáhlo středoškolského vzdělání nebo byli vyučeni. Procentuální zastoupení této skupiny je 65,6 %. Třetí možností bylo vyšší odborné nebo vysokoškolské vzdělání, kterého dosáhlo ve zkoumaném souboru 28 % respondentů, celkem tedy 9 pacientů. Kategorizaci vzdělání zkoumaného souboru vyznačuje graf č. 2.



Graf č. 2 – Vzdělání

Rodinný stav

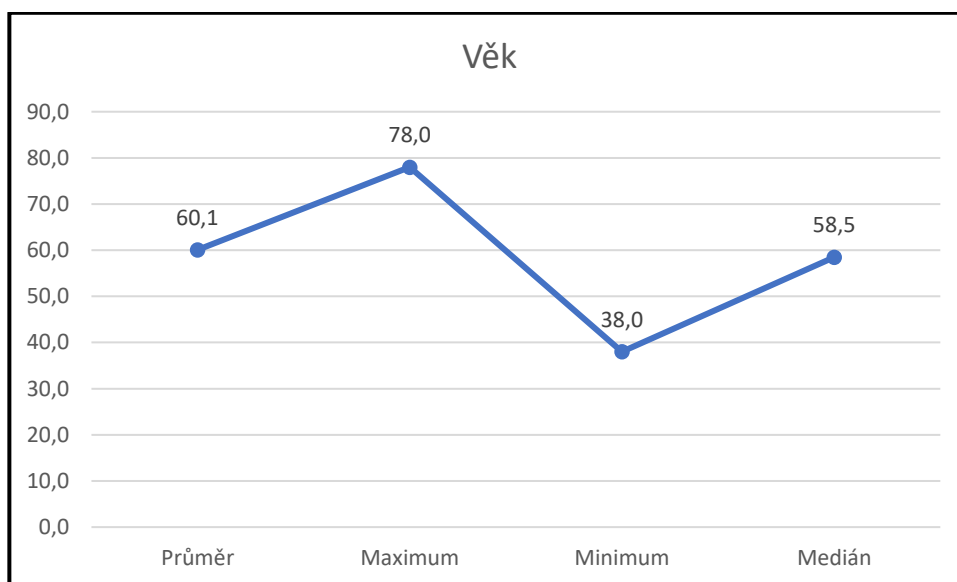
Rodinný stav bylo možno vybrat ze 4 kategorií, z nichž první možnost, označena celkem pětkrát, což tvoří zastoupení ve skupině 15,6 %, byla možnost svobodný/á. Druhá kategorie – ženatý/vdaná byla nejpočetnější. Vyznačilo ji 17 respondentů, tedy 53 %. Rozvedených bylo 6 z celkových 32 pacientů, v zastoupení 18,8 %. Poslední, čtvrtou možnost zakroužkovali 4 pacienti, kde procenta ukazují zastoupení skupiny vdovec/vdova 12,5 %. Přehled dat o rodinném stavu vykazuje graf č. 3.



Graf č. 3 – Rodinný stav

Věk

Dotaz na rok narození pacienta byl poslední otázkou z dotazníku všeobecných údajů. Z nasbíraných dat je možné určit průměrný věk, který se ve sledované skupině pohybuje na 60 letech. Nejmladšímu pacientovi ze zkoumaného souboru bylo 38 let a nejstarší respondent byl ve věku 78 let. Medián věku dotazovaných byl 58,5 roku. Znázornění údajů o věku pacientů je obsaženo v grafu č. 4.



Graf č. 4 – Věk

6.2 Interpretace výsledků dotazníkového šetření WHOQOL-BREF

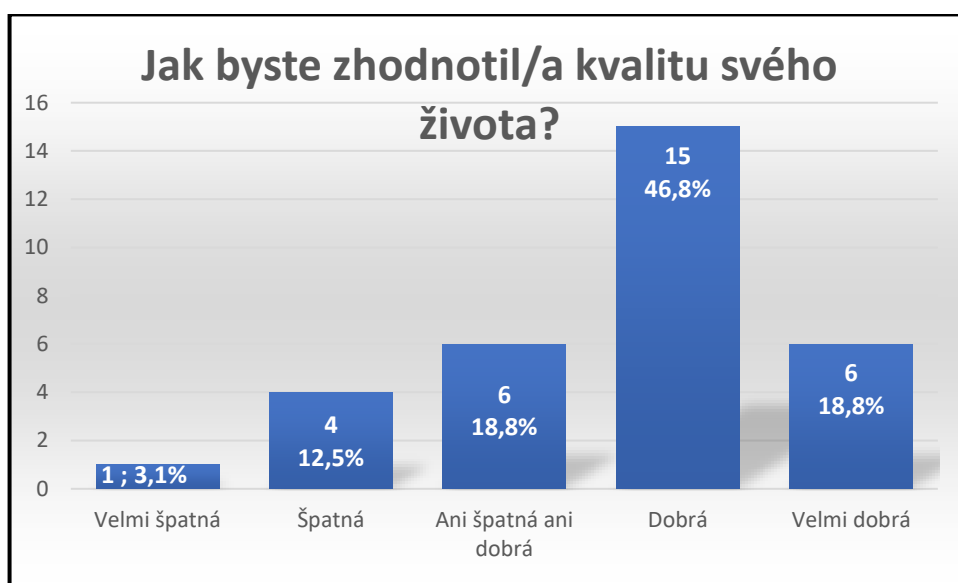
Součástí této kapitoly je interpretace získaných dat o kvalitě života pacientů před léčbou (výsledky shrnuté v kapitole 6.2.1.) a po 3 měsících v léčbě TKI (6.2.2.). Kapitola 6.2.3. komparuje výslednou kvalitu života před léčbou a po 3 měsících v léčbě.

6.2.1 Kvalita života před zahájením léčby

Na následujících grafech je shrnuta kvalita života pacientů ve zkoumaném souboru před zahájením léčby TKI. První dvě samostatné otázky jsou vypracovány zvlášť, další otázky jsou rozděleny dle pořadí tak, jak je na ně tázáno v dotazníku a jsou dále zpracovány do grafů dle početního zastoupení. Následně jsou otázky (konkrétně otázky 3 až 26) rozděleny do příslušných domén a zahrnuty v grafech, kde vyjadřují celkovou kvalitu života v dané doméně. Pro přehlednost nechybí ani slovní zhodnocení. Celý dotazník je k nahlédnutí v příloze č. 3 této práce.

Celková kvalita života

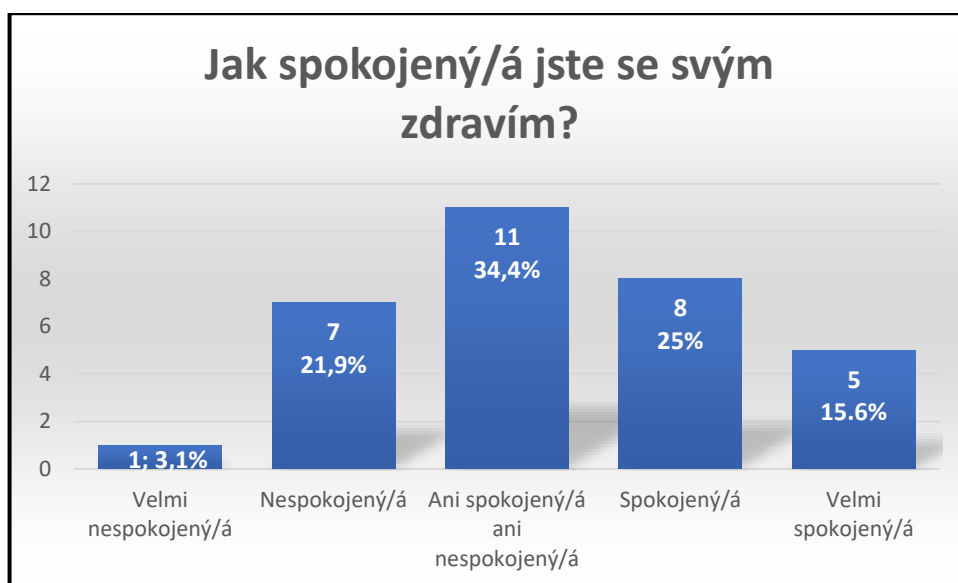
První otázka se táže pacienta, jak subjektivně vnímá celkovou kvalitu svého života. Výsledky, které jsou názorně uvedeny v grafu č. 5 ukázaly, že ve většině případů, tj. ve 46,8 % vnímají pacienti svou kvalitu života jako dobrou. Celkem tak uvedlo 15 pacientů. Šest pacientů odpovídalo, že jejich kvalitu života by zhodnotili jako velmi dobrou a stejný počet respondentů vybral možnost ani špatná ani dobrá. Obě možnosti jsou v odpovědích tedy shodně zastoupeny po 18,8 % v zaokrouhlení na jedno desetinné číslo. Možnost špatná zvolili celkem 4 respondenti, což tvoří poměrnou část v zastoupení 12,5 % a pouze jeden pacient (procentuální zastoupení jedince je 3,1 %) zhodnotil svou kvalitu života jako velmi špatnou.



Graf č. 5 – Celková kvalita života

Spokojenost se zdravím

Ve druhé otázce byli pacienti ve zkoumaném souboru tázáni na to, jak jsou spokojeni se svým zdravím. Celkem 34,4 % pacientů odpovědělo, že nejsou ani spokojeni ani nespokojeni. Čtvrtina pacientů byla před započítáním léčby TKI se zdravím spokojená. Možnost velmi nespokojený/á zvolil pouze jeden pacient. Graf č. 6 dále ukazuje zastoupení pacientů, kteří odpovídali, že jsou se svým zdravím nespokojeni. Tuto možnost uvedlo 7 pacientů, tvořících 21,9 %. Velmi spokojených bylo ve zkoumaném souboru i přes závažnost diagnózy pět pacientů, celkem tedy 15,6 %.

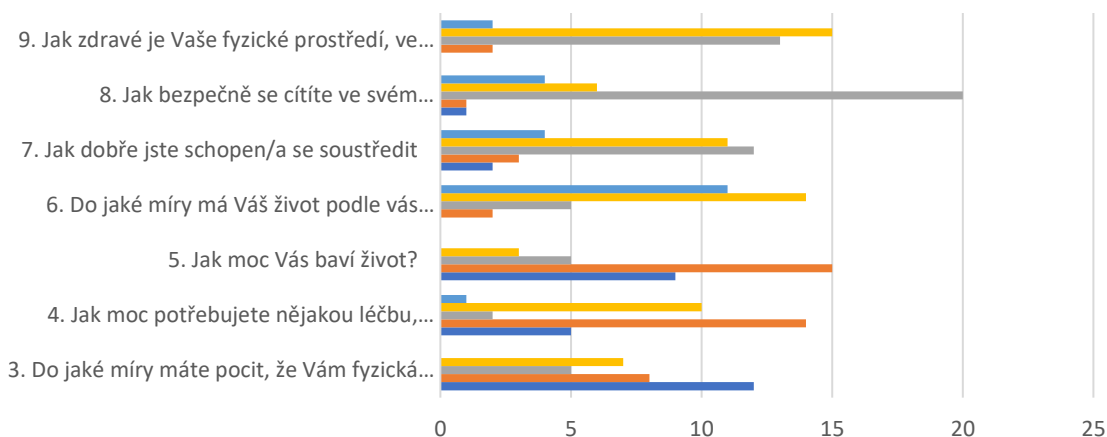


Graf. č. 6 – Spokojenost se zdravím

WHOQOL-BREF – první část

První část dotazníku zahrnující otázky č. 3 až 9, zjišťuje, jak moc prožívali dotazovaní určité věci během posledních dvou týdnů. V grafu č. 7 jsou uvedeny odpovědi na tyto otázky a jejich početní zastoupení.

Jak moc jste prožíval/a během posledních dvou týdnů určité věci



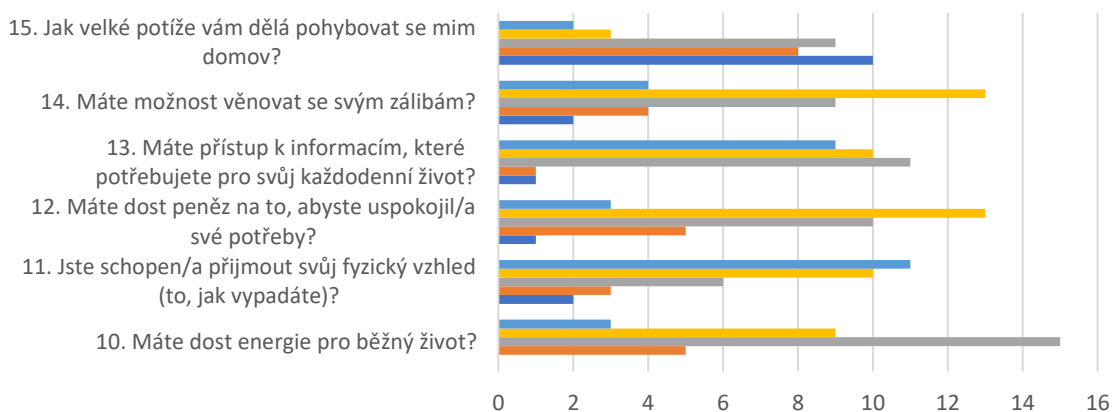
	3. Do jaké míry máte pocit, že Vám fyzická bolest brání delat to, co potřebujete ?	4. Jak moc potřebujete nějakou léčbu, abyste fungovala v běžném životě?	5. Jak moc Vás baví život?	6. Do jaké míry má Váš život podle vás smysl?	7. Jak dobře jste schopen/a se soustředit	8. Jak bezpečně se cítíte ve svém každodenním životě?	9. Jak zdravé je Vaše fyzické prostředí, ve kterém žijete?
■ V obrovské míře	0	1	0	11	4	4	2
■ Velmi	7	10	3	14	11	6	15
■ Středně	5	2	5	5	12	20	13
■ Málo	8	14	15	2	3	1	2
■ Vůbec ne	12	5	9	0	2	1	0

Graf č. 7 – Jak moc jste prožíval/a během posledních dvou týdnů určité věci

WHOQOL-BREF – druhá část

Druhá část zahrnuje otázky standardizovaného dotazníku číslo 10 až 15 a hodnotí, v jakém rozsahu dělali nebo mohli provádět respondenti určité činnosti v posledních dvou týdnech. Získaná data jsou shrnuta v grafu č. 8 včetně početního zastoupení odpovědí na jednotlivé otázky

V jakém rozsahu jste dělal/a nebo mohl/a provádět určité činnosti v posledních dvou týdnech



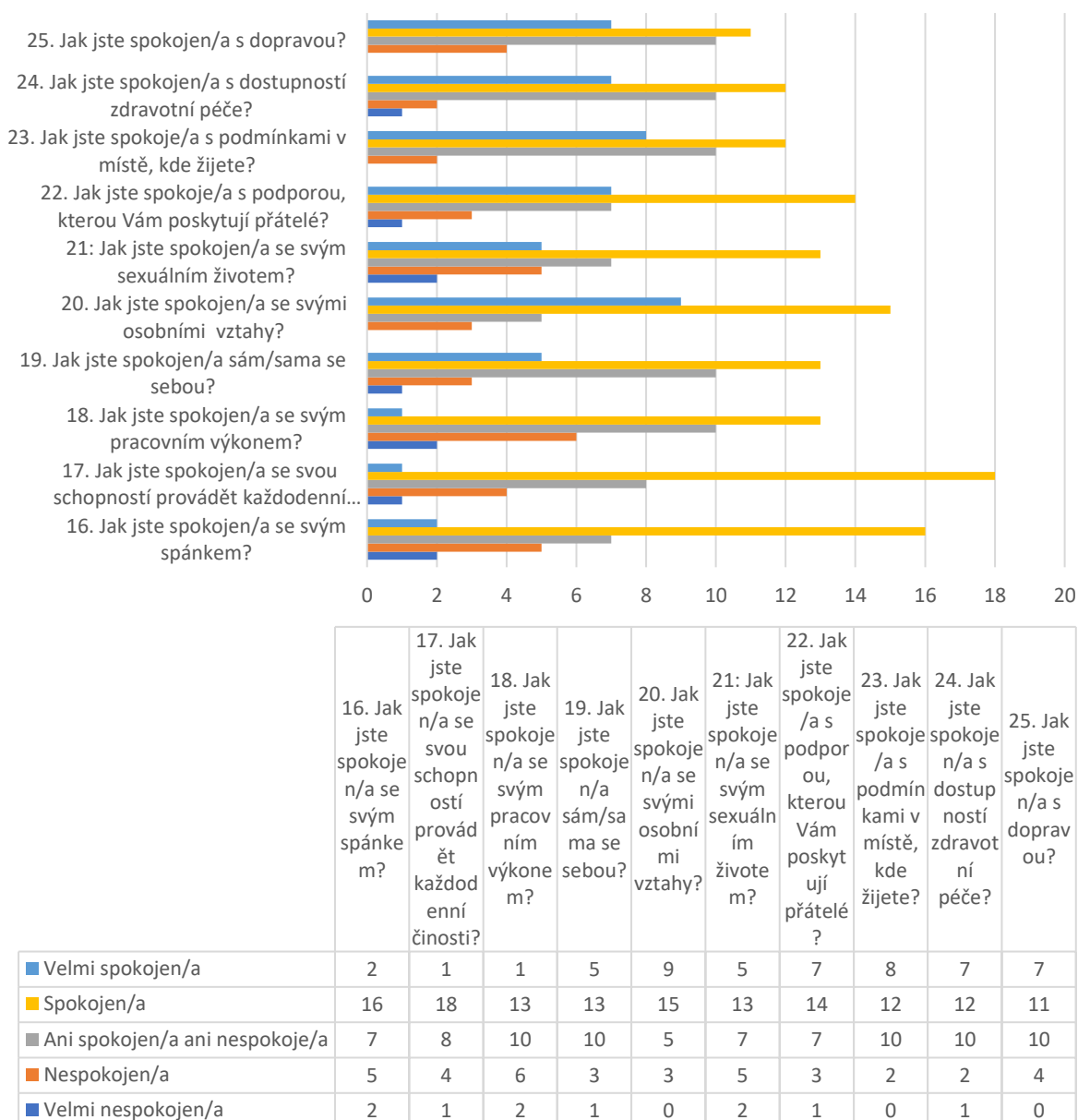
	10. Máte dost energie pro běžný život?	11. Jste schopen/a přijmout svůj fyzický vzhled (to, jak vypadáte)?	12. Máte dost peněz na to, abyste uspokojil/a své potřeby?	13. Máte přístup k informacím, které potřebujete pro svůj každodenní život?	14. Máte možnost věnovat se svým zálibám?	15. Jak velké potíže vám dělá pohybovat se mimo domov?
■ Naprosto	3	11	3	9	4	2
■ Většinou	9	10	13	10	13	3
■ Přiměřeně	15	6	10	11	9	9
■ Málo	5	3	5	1	4	8
■ Vůbec ne	0	2	1	1	2	10

Graf č. 8–V jakém rozsahu jste dělal/a nebo mohl/a provádět určité činnosti v posledních dvou týdnech

WHOQOL-BREF – třetí část

Další otázky se zaměřují na to, jak byli respondenti šťastní nebo spokojení s různými oblastmi svého života v posledních dvou týdnech. Data získaná ze souboru otázek č. 16. až 25 jsou shrnuta grafem č. 9, jehož součástí je opět tabulka dat s početním zastoupením odpovědí na jednotlivé otázky.

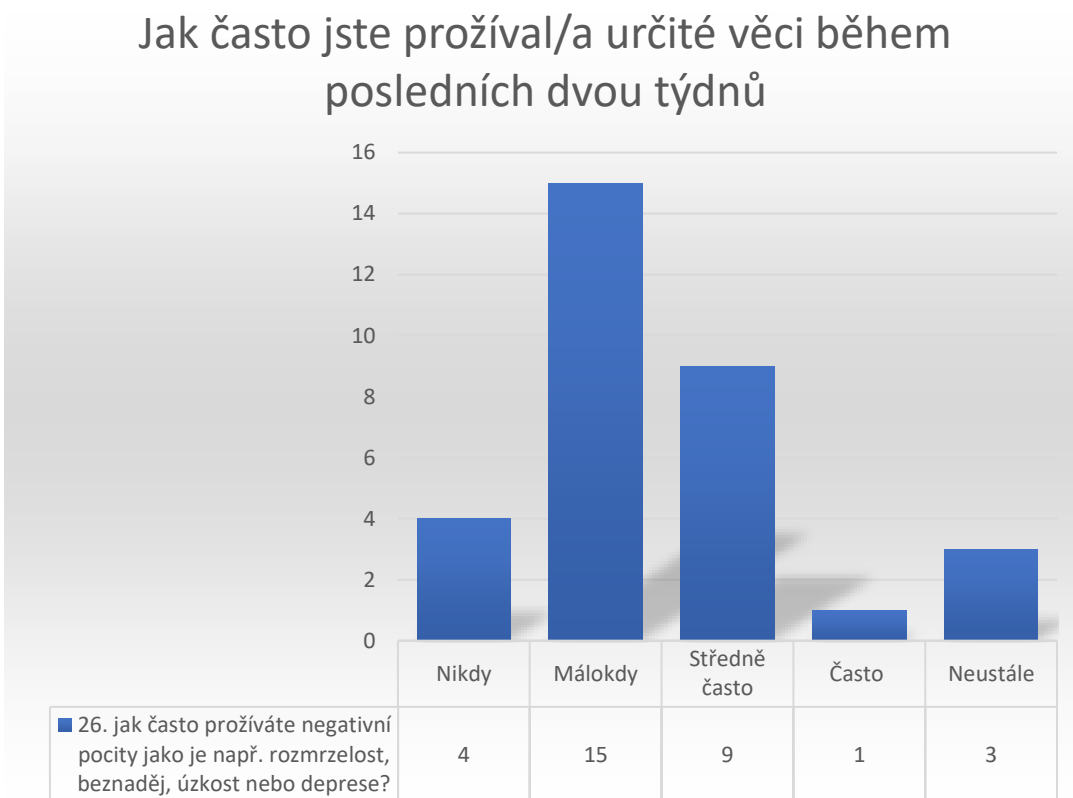
Jak jste byl/a šťastný/á nebo spokojený/á s různými oblastmi svého života v posledních dvou týdnech



Graf č. 9 – Jak jste byl/a šťastný/á nebo spokojený/á s různými oblastmi svého života v posledních dvou týdnech

WHOQOL-BREF – čtvrtá část

Poslední otázka se týká toho, jak často prožívali respondenti negativní pocity jako je např. rozmrzelost, beznaděj, úzkost nebo deprese během dvou týdnů. Výsledky jsou uvedeny v grafu č. 10, jehož součástí je i tabulka dat.



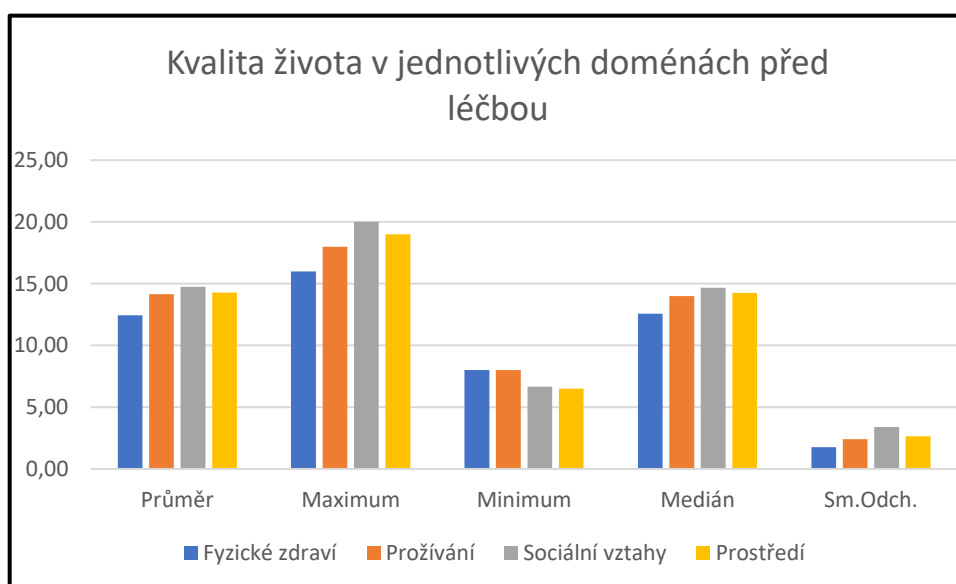
Graf č. 10 – Jak často jste prožíval/a určité věci během posledních dvou týdnů

Kvalita života v jednotlivých doménách

Kvalitu života hodnotíme ve 4 doménách – fyzické zdraví, prožívání, sociální vztahy a prostředí. Tabulka č. 2 a graf č. 11 ukazují, že nejvyšší kvalitu života měli respondenti před započítáním léčby v oblasti sociálních vztahů, kde střední hodnota dosahuje výše 16,67 bodu. Naopak nejnižší střední hodnota, značící zhoršenou kvalitu života nacházíme v oblasti fyzické zdraví.

	Fyzické zdraví	Prožívání	Sociální vztahy	Prostředí
Průměr	12,43	14,15	14,75	14,28
Maximum	16,00	18,00	20,00	19,00
Minimum	8,00	8,00	6,67	6,50
Medián	12,57	14,00	14,67	14,25
Sm.Odch.	1,77	2,42	3,40	2,64

Tabulka č. 2 – Kvalita života v jednotlivých doménách před léčbou



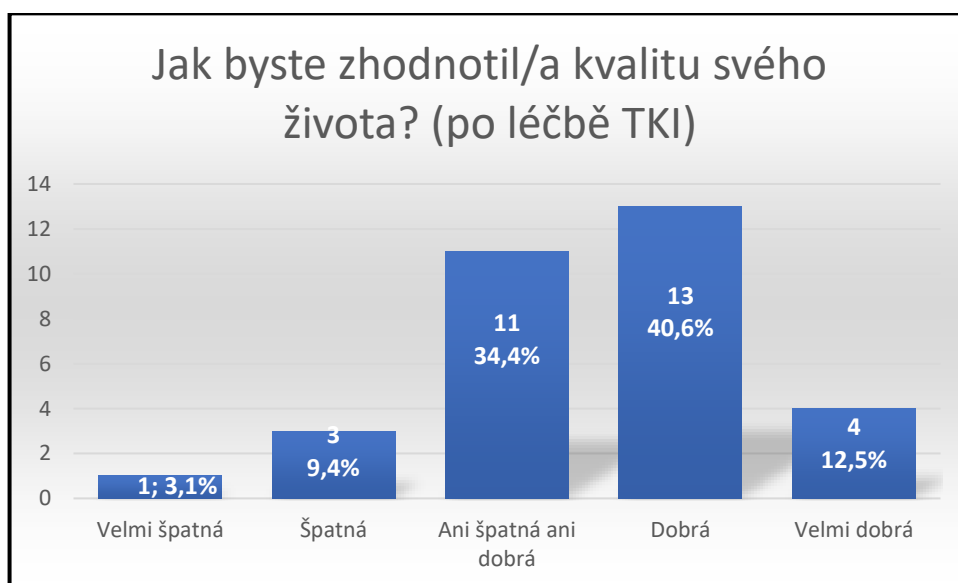
Graf. č. 11 - Kvalita života v jednotlivých doménách před léčbou

6.2.2 Kvalita života po 3 měsících v léčbě TKI

V následujících grafech jsou uvedeny výsledky dotazníkového šetření pomocí WHOQOL BREF po 3 měsících v léčbě TKI u stejného souboru pacientů jako v kapitole 6.2.1. Grafy jsou vypracovány opět zvlášť na první dvě otázky hodnotící celkovou kvalitu života a celkovou spokojenost se zdravím. Dále jsou vypracovány grafy vyjadřující početní zastoupení odpovědí na jednotlivé otázky, které jsou dle pořadí obsaženy do skupin. V další části se hodnotí kvalita života v jednotlivých doménách dotazníku WHOQOL BREF, který je přílohou č. 3.

Celková kvalita života po léčbě TKI

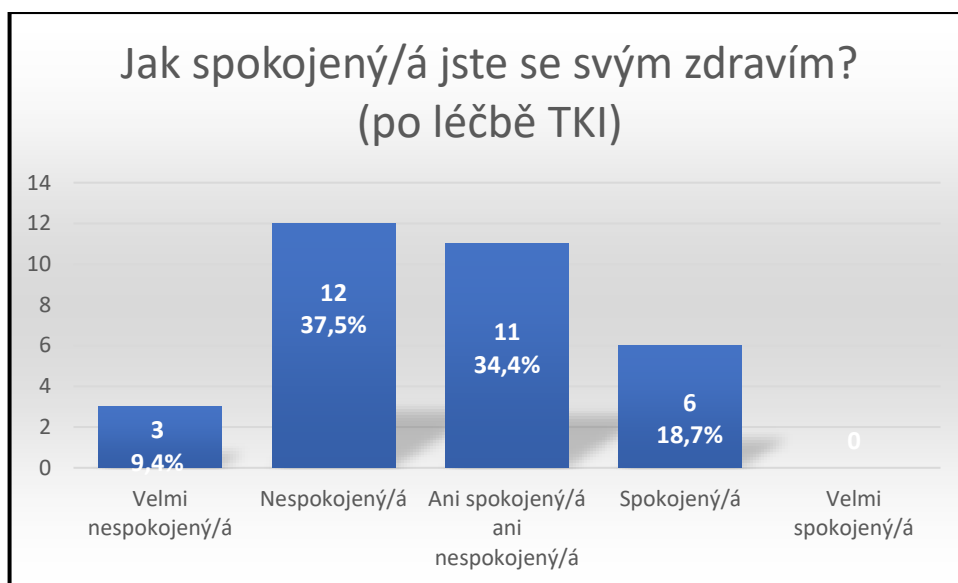
Respondenti zhodnotili kvalitu svého života po 3 měsících v léčbě TKI ve 13 případech (40,6 % z celku) jako dobrou. 4 respondenti hodnotili celkovou kvalitu svého života jako velmi dobrou a 11 pacientů ji zhodnotilo jako ani dobrou ani špatnou. Pouze 3 respondenti z celkových 32 (9,4 %) svou kvalitu života vnímají jako špatnou a jeden pacient uvedl, že ji vnímá velmi špatnou.



Graf č. 12 – Jak byste zhodnotil/a kvalitu svého života? (po léčbě TKI)

Spokojenost se zdravím

Zkoumaný soubor respondentů hodnotil po 3 měsících v léčbě svou celkovou spokojenost se zdravím. Největší počet respondentů, 12 ze zkoumaného souboru, je se svým zdravím nespokojený. 11 pacientů aktuální spokojenost hodnotí slovy ani spokojený ani nespokojený a velmi nespokojených se svým zdravím je 9,4 % pacientů, početně tedy 3. Respondentů spokojených se svým zdravím bylo ve zkoumaném souboru po 3 měsících v léčbě inhibitory tyrozinkináz 6.

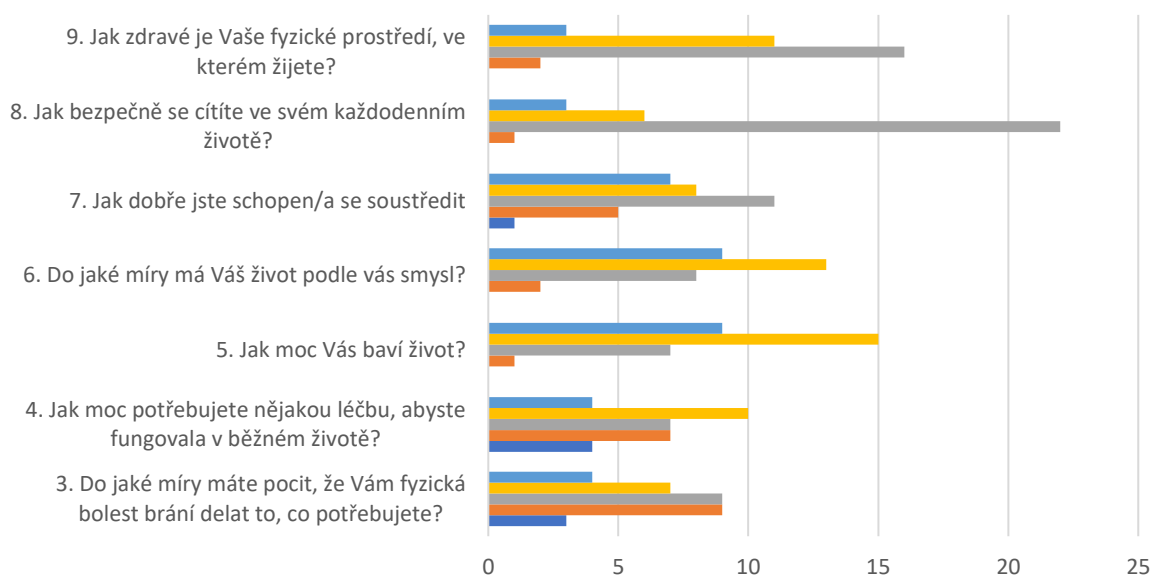


Graf. č. 13 – Jak spokojený/á jste se svým zdravím? (po léčbě TKI)

WHOQOL-BREF – první část po léčbě TKI

Po třech měsících v léčbě TKI měli pacienti zhodnotit, jak moc prožívali určité věci během posledních dvou týdnů. Početní zastoupení jednotlivých odpovědí na otázky č. 3 až 9 zobrazuje graf č. 14.

Jak moc jste prožíval/a během posledních dvou týdnů určité věci (hodnocení po léčbě)



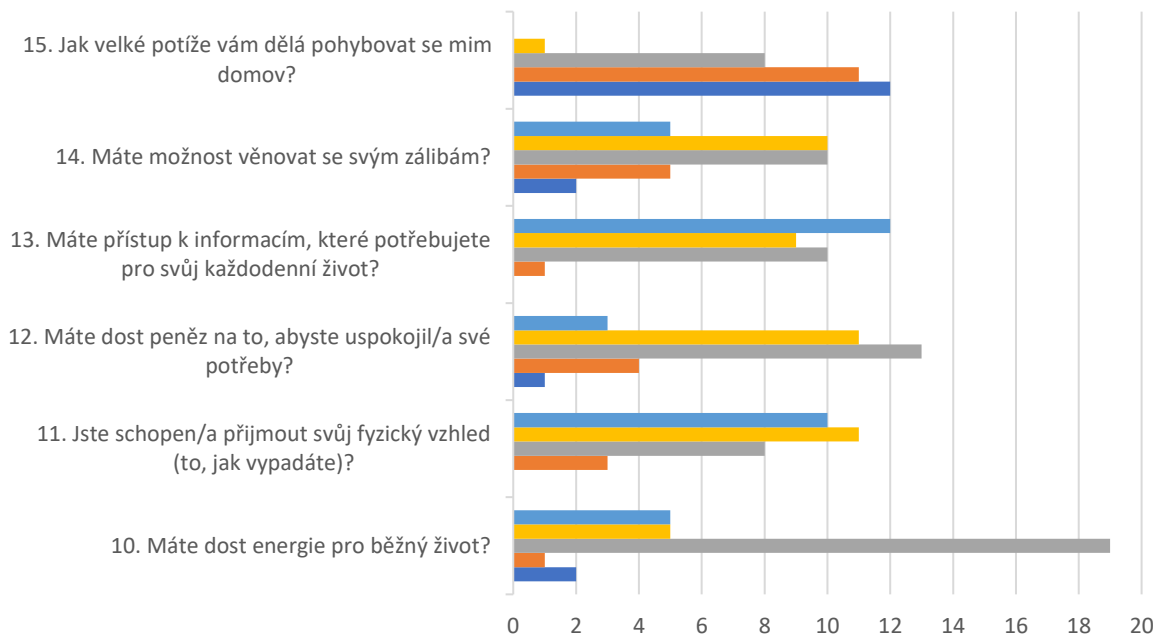
	3. Do jaké míry máte pocit, že Vám fyzická bolest brání delat to, co potřebujete?	4. Jak moc potřebujete nějakou léčbu, abyste fungovala v běžném životě?	5. Jak moc Vás baví život?	6. Do jaké míry má Váš život podle vás smysl?	7. Jak dobře jste schopen/a se soustředit	8. Jak bezpečně se cítíte ve svém každodenním životě?	9. Jak zdravé je Vaše fyzické prostředí, ve kterém žijete?
■ V obrovské míře	4	4	9	9	7	3	3
■ Velmi	7	10	15	13	8	6	11
■ Středně	9	7	7	8	11	22	16
■ Málo	9	7	1	2	5	1	2
■ Vůbec ne	3	4	0	0	1	0	0

Graf č. 14 – Jak moc jste prožíval/a během posledních dvou týdnů určité věci (hodnocení po léčbě)

WHOQOL-BREF – druhá část

Přehled odpovědí na otázky č. 10 až 15, na které odpovídali respondenti v probíhající léčbě TKI zobrazuje graf č. 15.

V jakém rozsahu jste dělal/a nebo mohl/a provádět určité činnosti v posední dvou týdnech (hodnocení po léčbě)



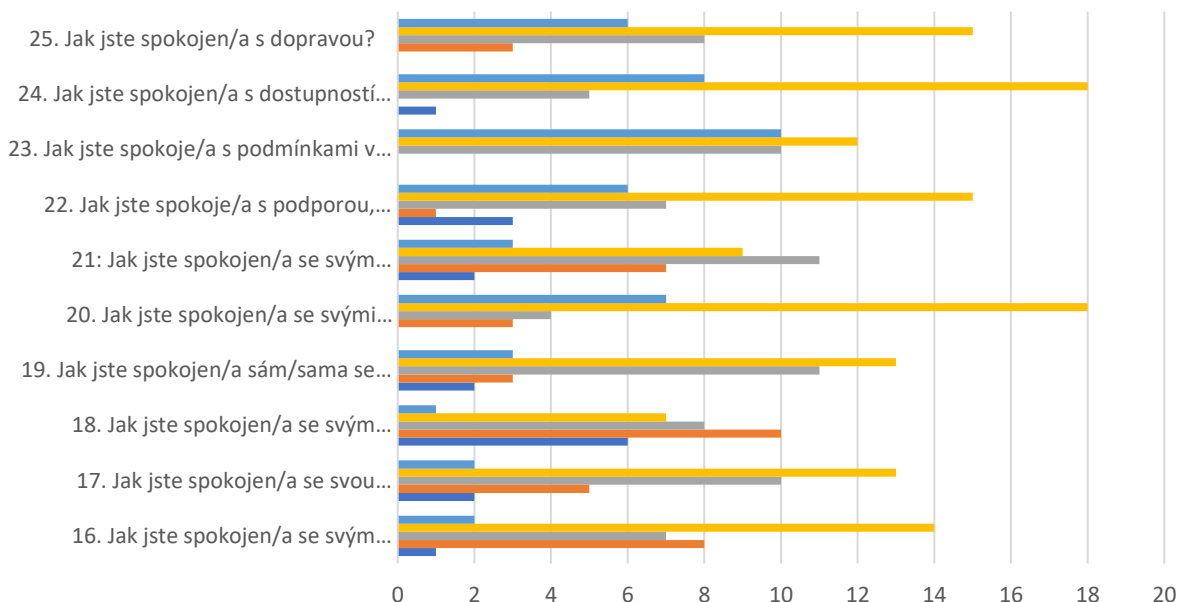
	10. Máte dost energie pro běžný život?	11. Jste schopen/a přijmout svůj fyzický vzhled (to, jak vypadáte)?	12. Máte dost peněz na to, abyste uspokojil/a své potřeby?	13. Máte přístup k informacím, které potřebujete pro svůj každodenní život?	14. Máte možnost věnovat se svým zálibám?	15. Jak velké potíže vám dělá pohybovat se mim domov?
■ Naprosto	5	10	3	12	5	0
■ Většinou	5	11	11	9	10	1
■ Přiměřeně	19	8	13	10	10	8
■ Málo	1	3	4	1	5	11
■ Vůbec ne	2	0	1	0	2	12

Graf č. 15–V jakém rozsahu jste dělal/a nebo mohl/a provádět určité činnosti v posední dvou týdnech (hodnocení po léčbě)

WHOQOL-BREF – třetí část

Graf č. 16, jehož součástí je opět tabulka dat, obsahuje přehled odpovědí na jednotlivé otázky č. 16 až 25.

Jak jste byl/a šťastný/á nebo spokojený/á s různými oblastmi svého života v posledních dvou týdnech (hodnocení po léčbě)



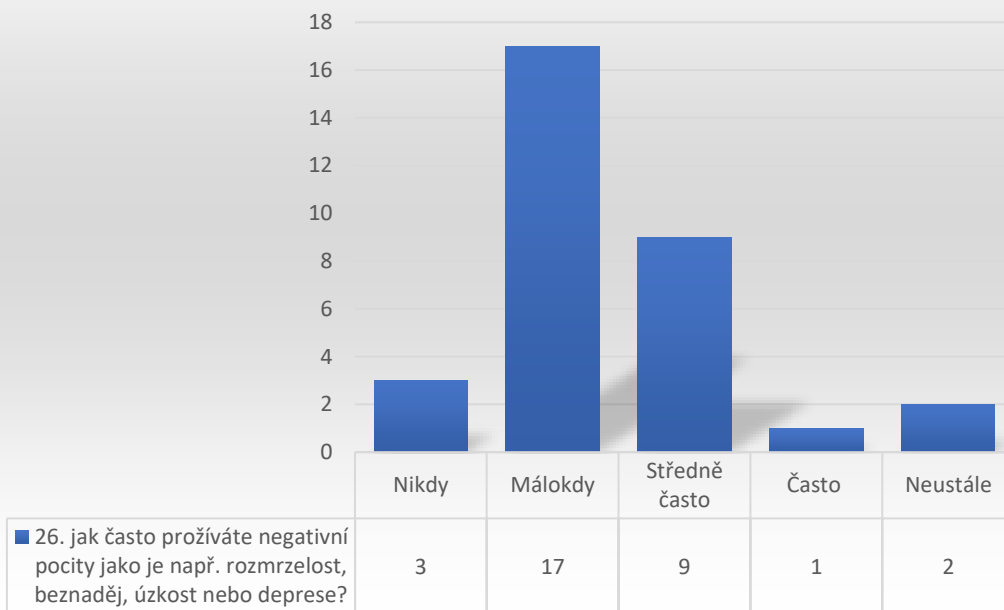
	16. Jak jste spokojen/a se svým spánkem?	17. Jak jste spokojen/a se svou schopností provádět každodenní činnosti?	18. Jak jste spokojen/a se svými pracovními výkony?	19. Jak jste spokojen/a sám/sama se sebou?	20. Jak jste spokojen/a se svými osobními vztahy?	21: Jak jste spokojen/a se svým sexuálním životem?	22. Jak jste spokojen/a s podporou, kterou Vám poskytl/a přátel/é?	23. Jak jste spokojen/a s podmínkami v místě, kde žijete?	24. Jak jste spokojen/a s dostupností zdravotní péče?	25. Jak jste spokojen/a s dopravou?
■ Velmi spokojen/a	2	2	1	3	7	3	6	10	8	6
■ Spokojen/a	14	13	7	13	18	9	15	12	18	15
■ Ani spokojen/a ani nespokojen/a	7	10	8	11	4	11	7	10	5	8
■ Nespokojen/a	8	5	10	3	3	7	1	0	0	3
■ Velmi nespokojen/a	1	2	6	2	0	2	3	0	1	0

Graf č. 16 – Jak jste byl/a šťastný/á nebo spokojený/á s různými oblastmi svého života v posledních dvou týdnech (hodnocení po léčbě)

WHOQOL-BREF – čtvrtá část

Poslední část je zaměřena na otázku v dotazníku č. 26, která se dotazovala na prožívání negativních pocitů v posledních dvou týdnech. Výsledky popisuje graf č. 17.

Jak často jste prožíval/a určité věci během posledních dvou týdnů (hodnocení po léčbě)



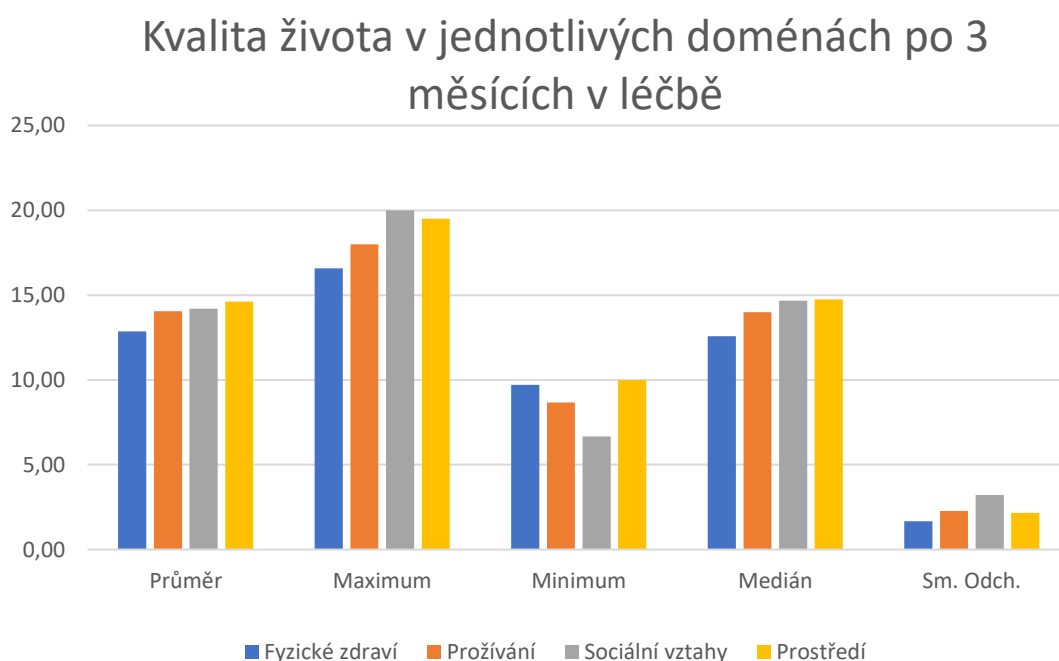
Graf č. 17 – Jak často jste prožíval/a určité věci během posledních dvou týdnů (hodnocení po léčbě)

Kvalita života v jednotlivých doménách po třech měsících v léčbě

Po třech měsících v léčbě inhibitory tyrozinkináz byla nejlepší kvalita života respondentů zjištěna v oblasti prostředí s průměrnou hodnotou skóre 14,61 a mediánem 14,75. Naopak nejhorší kvalita života byla zjištěna v oblasti fyzického zdraví, kde se průměrný skór pohybuje na hodnotě 12,86 a medián má hodnotu 12,57.

	Fyzické zdraví	Prožívání	Sociální vztahy	Prostředí
Průměr	12,86	14,04	14,21	14,61
Maximum	16,57	18,00	20,00	19,50
Minimum	9,71	8,67	6,67	10,00
Medián	12,57	14,00	14,67	14,75
Sm. Odch.	1,68	2,28	3,23	2,16

Tabulka č. 3 - Kvalita života v jednotlivých doménách po 3 měsících v léčbě



Graf č. 18 - Kvalita života v jednotlivých doménách po 3 měsících v léčbě

6.2.3 Porovnání kvality života před léčbou a v léčbě TKI

Porovnání kvality života respondentů před léčbou a v léčbě bylo provedeno komparací výsledků kvality života v jednotlivých doménách pomocí Wilcoxonova párového testu. Na hladině významnosti 5 % byly testovány následující hypotézy:

H₀: Rozdíl mezi kvalitou života pacientů před léčbou a po 3 měsících v léčbě není statisticky významný

H_A: Rozdíl mezi kvalitou života pacientů před léčbou a po 3 měsících v léčbě je statisticky významný (dochází ke zlepšení/zhoršení QOL)

Kritickým oborem pro komparaci domén, tedy obor, kdy bychom zamítali H₀ bylo rozpětí 1,6448536 až + nekonečno. Všechny výsledky Wilcoxonova testu, jak nám udává Tabulka č. 4, byly menší než kritický obor, tudíž se pohybujeme v oboru přijetí nulové hypotézy.

		Průměr	Maximum	Minimum	Medián	Sm. Odch.	Wilcoxonův test
Fyzické zdraví	<i>Před</i>	12,43	16	8	12,57	1,77	-0,1711842
	<i>V léčbě</i>	12,86	16,57	9,71	12,57	1,68	
	<i>rozdíl</i>	0,43	-0,57	-1,71	0	0,09	
Prožívání	<i>Před</i>	14,15	18	8	14	2,42	0,0855921
	<i>V léčbě</i>	14,04	18	8,67	14	2,28	
	<i>rozdíl</i>	0,11	0	-0,67	0	0,14	
Sociální vztahy	<i>Před</i>	14,75	20	6,67	14,67	3,4	0,3851644
	<i>V léčbě</i>	14,21	20	6,67	14,67	3,23	
	<i>rozdíl</i>	0,54	0	0	0	0,17	
Prostředí	<i>Před</i>	14,28	19	6,5	14,25	2,64	-0,4707565
	<i>V léčbě</i>	14,61	19,5	10	14,75	2,16	
	<i>rozdíl</i>	-0,33	-0,5	-3,5	-0,5	0,48	

Tabulka č. 4 – výsledky Wilcoxonova párového testu pro jednotlivé domény

Závěr: Rozdíl mezi kvalitou života pacientů s nádorovým onemocněním před léčbou a po třech měsících v léčbě tyrozinkinázovými inhibitory není statisticky významný.

7 Diskuse

Diplomová práce se zaměřuje na kvalitu života onkologických pacientů léčených inhibitory tyrozinkináz. V teoretické části práce jsou shrnuty poznatky o inhibitech tyrozinových kináz a samotné kvalitě života, které by měly přinést přehled o zkoumané problematice. Ústřední částí práce je praktická část s vlastním kvantitativním výzkumným šetřením pomocí standardizovaných dotazníků WHOQOL-BREF. Pro účely výzkumu byli osloveni dospělí pacienti s nově diagnostikovaným nádorovým onemocněním, kteří zahajovali léčbu TKI. *„Diagnóza nádorového onemocnění není v dnešní době nijak výjimečná. Zhoubné novotvary jsou v České republice dlouhodobě druhou nejčastější příčinou úmrtí (po kardiovaskulárních chorobách), a to u obou pohlaví. Ročně je do Národního onkologického registru ČR, který sbírá data od roku 1976, hlášeno více než 80 000 nových případů zhoubných novotvarů. Nejčastěji diagnostikovaným onkologickým onemocněním je zhoubný novotvar kůže, dále nádory kolorekta, průdušnice, průdušek a plic, zhoubné nádory prsu u žen a nádory prostaty u mužů.“* (Doležalová, 2015)

Ve výzkumu byly zařazeni pacienti s diagnózou C50 – nádory prsu, C64-C65 - *„ledvinu postihuje několik druhů zhoubného bujení. Nejčastějším nádorem je ale adenokarcinom ledviny u dospělých. Tvoří 86 % všech zhoubných nádorů ledvinného parenchymu. Adenokarcinom ledviny může být různé velikosti, od velikosti třešně až po obrovské nepravidelné masy vážící několik kilogramů.“* (Prausová, Onkologické diagnózy, Linkos, 2023) a C33-C34 – zhoubné nádory průdušek, plic a pohrudnice. *„Zhoubné nádory plic a průdušek jsou nejčastější ze všech nádorů v oblasti dýchacích cest. Jedním z nejčastějších onemocnění plic zhoubným nádorem je bronchogenní karcinom. Jeho zastoupení mezi všemi nádory plic a průdušek je 90 %. Maligní nádory plic se podle biologických vlastností a histologické skladby dělí na dvě skupiny: nádory malobuněčné a nádory nemalobuněčné. Bronchogenní karcinom je nejčastější zhoubný nádor u českých mužů a o čtvrtý nejčastější zhoubný nádor u žen.“* (Prausová, Onkologické diagnózy, Linkos, 2023)

Na základě diagnóz byly u pacientů ve zkoumaném vzorku k léčbě použity TKI. U pacientů s diagnózou C64-C65, které v souboru tvořili nejpočetnější skupinu byly používány léky axitinib (INLYTA), kabozantinib (CABOMETYX), pazopanib (VOTRIENT), sunitinib (SUTENT). Pro léčbu C33-C34 byly použity nízkomolekulární tyrozinkinázové inhibitory (TKI), které blokují aktivaci signální dráhy receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). *„Ty jsou dnes standardně užívány k léčbě pacientů s lokoregionálně pokročilým nebo metastatickým stadiem nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Díky rozvoji molekulární*

biologie a genetiky byly odhaleny některé biomarkery, které predikují efektivitu léčby EGFR – TKI.“ (Fiala et al., 2015) Takovými zástupci jsou alaktinib (ALECENSA), krizotinib (XALKORI) a osimertinib (TAGRISSO). Pro léčbu prsních nádorů byl použit ze skupiny TKI pouze lapatinib (TYVERB).

Pomocí dotazníkového šetření zaměřeného na všeobecné údaje bylo zjištěno, že v šetření dominovali muži, kterých bylo ve zkoumaném vzorku 21 z celkových 32 (65,6 %). Stejným procentem bylo prezentováno zastoupení vyučených v oboru nebo středoškolsky vzdělaných v dotazu na nejvyšší dosažené vzdělání respondentů. Pomocí standardizovaného dotazníku WHOQOL BREF byl zkoumán hlavní a vedlejší cíl diplomové práce.

Hlavním cílem bylo práce bylo zjistit kvalitu života pacientů před začátkem léčby a po léčbě. Před léčbou hodnotili respondenti svou celkovou kvalitu života ve 46,8 % případů jako dobrou a celkovou spokojenost se zdravím hodnotili ve 34,4 % ani dobře ani špatně. Nejvyšší kvalita života před léčbou byla prokázána v oblasti sociálních vztahů, kde byl medián průměrného hrubého skóru v dané oblasti 14,67. Naproti tomu po třech měsících v léčbě hodnotili pacienti celkovou kvalitu života ve 40,3 % dobře, ale v oblasti spokojenosti se zdravím se odpovědi pohybovaly ve 37,5 % v oblasti nespokojenosti a ve 34,4 % uvedli respondenti, že nejsou ani spokojeni ani nespokojeni. Po třech měsících v léčbě byla nejlepší kvalita života v oblasti prostředí, kde se medián pohyboval na čísle 14,75 v rozpětí od 4 do 20 možných.

Vedlejším cílem práce byla komparace obou výsledků, pro niž byl použit Wilcoxonův párový test. Komparací bylo zjištěno, že mezi kvalitou života před započítím léčby a po třech měsících v léčbě není statisticky významný rozdíl. Při srovnávání kvality života před léčbou a po léčbě dopadla podobně studie Kubištové z roku 2018, která zkoumala kvalitu života hospitalizovaných onkologických pacientů před chemoterapií a po 6 měsících v léčbě. Studie neprokázala v žádné doméně signifikantní rozdíl. Podobné výsledky uvádí také Ricetti et al. ve své studii z roku 2022, jejíž výsledky ukázaly, že v běžné klinické praxi léčba pomocí TKI nevede ke zhoršení kvality života nemocných ve srovnání s obdobím před zahájením terapie. Naopak rozdílné výsledky udává Tothová et al. ve studii z roku 2014, která dokládá rozdílné kvality života mezi zdravou populací a pacienty s chronickým onemocněním ve všech doménách.

Výsledky výzkumu, který je součástí této práce, není možné aplikovat na celou populaci. Mohou být zkreslené vlivem malého souboru respondentů, lokálním zaměřením a krátkým časovým rozpětím. Dle Rotow et al. je třeba si uvědomit, že pozitivní efekty TKI jsou často jen

částečné a rozvoj rezistence na TKI může vzniknout již za 6–12 měsíců od začátku terapie. Pro získání přesnějších dat je vhodné aplikovat výzkum plošně na několika pracovištích ve stejném časovém intervalu, který by měl trvat minimálně rok. Dalším faktorem, který by mohl ovlivnit výsledky je ochota a schopnost pacientů spolupracovat při vyplnění dotazníků. Dotazy osobního rázu mohou být pro pacienty nepříjemné a odpovědi nemusí být zcela určité nebo úplné, což by mohlo vést ke zkreslení výsledků.

Důležitou roli v kvalitě života mohou hrát nežádoucí účinky terapie, které mohou přijít v jakékoli intenzitě a způsobit mnoho obtíží. *„Léčba pomocí TKI může vést ke vzniku nežádoucích vedlejších účinků. Tyto efekty jsou způsobeny především expresí EGFR v kůži a gastrointestinálních epitelálních buňkách. Proto jsou stomatitida, mukozitida, vyrážka, suchá kůže a paronychia nejčastěji se vyskytujícími slizničními a kožními vedlejšími účinky TKI, zatímco průjem je často popisovaným gastrointestinálním projevem toxicity léčby.“* (Hirsch, 2011)

Dalším faktorem, který ovlivní celkovou kvalitu života pacientů s malignitou je schopnost vyrovnat se se závažností diagnózy. Smíření se se závažnou diagnózou probíhá podle modelu Kübler-Rossové, kdy u každého pacienta trvají jednotlivé fáze různě dlouho a nemusí následovat pravidelně po sobě.

ZÁVĚR

Diplomová práce se zabývá problematikou kvality života pacientů s inhibitory tyrozinkináz v léčbě. Hlavním cílem práce bylo pomocí standardizovaného dotazníku WHOQOL-BREF zjistit, jaká je kvalita života pacientů před léčbou TKI a po třech měsících v léčbě tyrozinkinázovými inhibitory. Výzkum probíhal na ambulancích pro chemoterapii komplexního onkologického centra a bylo do něj zařazeno 32 pacientů. Vyhodnocení výsledků je shrnuto v grafech po jednotlivých otázkách a následně vyhodnoceno v jednotlivých doménách. Před léčbou hodnotilo svou celkovou kvalitu života jako dobrou 46,8 % pacientů a po třech měsících bylo stejné hodnocení u 40,6 % respondentů.

Od hlavního cíle se odvíjí dílčí cíl, kterým je komparace kvality života před léčbou a po třech měsících v léčbě. Komparace obou údajů byla vyhodnocena v jednotlivých doménách dle Wilcoxonova párového testu, který neodhalil v žádné z domén statisticky významný rozdíl.

Závěrem je třeba přiložit důležitost přístupu k pacientům s nádorovým onemocněním. Každý pacient je individuální bytostí, kterou je třeba vnímat komplexně, přistupovat k ní s úctou a snažit se o zajištění co nejvyššího komfortu. Správným přístupem k pacientovi si získáváme důvěru jeho i jeho rodinných příslušníků.

POUŽITÁ LITERATURA

ALBANELL, Joan; ROJO, Federico; BASELGA, José. *Pharmacodynamic studies with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839*. In: *Seminars in oncology*. WB Saunders, 2001. p. 56-66.

ARTEAGA, Carlos L.; JOHNSON, David H. *Tyrosine kinase inhibitors—ZD1839 (Iressa)*. *Current opinion in oncology*, 2001, 13.6: 491-498.

BABON, Jeffrey J., et al. *The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation*. *Biochemical Journal*, 2014, 462.1: 1-13.

BLANKE, C. D. *Evaluation of the safety and efficacy of an oral molecularly-targeted therapy, STI571, in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) expressing c-kit (CD 117)*. In: *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001. p. 1 a.

BUBENDORF, Lukas, et al. *Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations*. *Virchows Archiv*, 2016, 469: 489-503.

BÜCHLER, Tomáš. *Nesvĕtllobunĕčný renální karcinom: novinky v léčbě*. *Onkologická revue*, 2022

BUJOKOVÁ, Barbora. *Inhibitory proteinkináz v terapii sarkomů*. Brno, 2008

DA CUNHA SANTOS, Gilda; SHEPHERD, Frances A.; TSAO, Ming Sound. *EGFR mutations and lung cancer*. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2011, 6: 49-69.

DAVIES, Helen, et al. *Mutations of the BRAF gene in human cancer*. *Nature*, 2002, 417.6892: 949-954.

DAVIES, Stephen P., et al. *Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors*. *Biochemical Journal*, 2000, 351.1: 95-105.

DOLEŽALOVÁ, Lenka. *Cílená léčba v onkologii solidních nádorů*. *Praktické lékařství*, 2015, 11.6: 194-196.

DRAGOMIRECKÁ, Eva; BARTOŇOVÁ, Jitka. *WHOQOL-BREF, WHOQOL-100: World Health Organization Quality of Life Assessment: příručka pro uživatele české verze dotazníků kvality života Světové zdravotnické organizace*. Psychiatrické centrum, 2006.

- DUFEK, David, et al. *Kardiovaskulární nežádoucí účinky protinádorových léčiv*. *Onkologie*, 2014, 8.6: 264-268.
- FAŤUNOVÁ, Zuzana. *Kvalita života*. MUNI 2007.
- FERGUSON, Fleur M.; GRAY, Nathanael S. *Kinase inhibitors: the road ahead*. *Nature reviews Drug discovery*, 2018, 17.5: 353-377.
- FIALA, Ondřej et al. *Statiny v kombinaci s EGFR-TKI u pacientů s pokročilým NSCLC s mutací genu KRAS*. Brněnské onkologické dny, 2015
- GRIDELLI, Cesare, et al. *ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC*. *Cancer treatment reviews*, 2014, 40.2: 300-306.
- GUNBY, Rosalind H., et al. *Oncogenic fusion tyrosine kinases as molecular targets for anti-cancer therapy*. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2007, 7.6: 594-611.
- GURKOVÁ, Elena. *Hodnocení kvality života: pro klinickou praxi a ošetrovatelský výzkum*. Grada Publishing as, 2011.
- HARTMANN, Jorg T., et al. *Tyrosine kinase inhibitors-a review on pharmacology, metabolism and side effects*. *Current drug metabolism*, 2009, 10.5: 470-481.
- HENDRIKS, Rudi W.; YUVARAJ, Saravanan; KIL, Laurens P. *Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies*. *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14.4: 219-232.
- HIRSH, V. *Managing treatment-related adverse events associated with EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer*. *Current Oncology*, 2011, 18.3: 126-138.
- HOLEČKOVÁ, Petra, et al. *Validace české verze EORTC QLQ*. Brněnské onkologické dny, 2004.
- HOLEČKOVÁ, Petra. *Podpůrná léčba v onkologii – několik zajímavých témat*. *Acta medicae*, 2022, 11: 50-52.
- HOLEČKOVÁ, Petra. *Souhrn novinek cílené biologické léčby renálního karcinomu*. *Urologie pro praxi*, 2011, 12(2): 100-104.
- JUŘICA, Jan, et al. *Rizika onkologické léčby v každodenní praxi*. *Medicína pro praxi*, 2020, 17.2: 125-128.

- KADLEC, Bohdan. *První linie léčby metastatického skvamózního karcinomu plic*. Farmakoterapie, 2022, 5: 600–603.
- KANNAIYAN, Radhamani; MAHADEVAN, Daruka. *A comprehensive review of protein kinase inhibitors for cancer therapy*. Expert review of anticancer therapy, 2018, 18.12: 1249-1270.
- KISS, Igor, et al. *Modrá kniha České onkologické společnosti. 27. aktualiz.* Brno: Masarykův onkologický ústav, 2021.
- KLENER, P. *Cílená léčiva a jejich přínos pro terapii vnitřních chorob*. Vnitřní lékařství, 2013, 59.1: 5-12.
- KOLÁŘ, Jiří et al. *Histopatologická klasifikace nádorů ledvin z pohledu urologa*. Acta medicae, 2022, 11: 69-71.
- KOPEČKOVÁ, Kateřina, et al. *Sunitinib v adjuvantní terapii renálního karcinomu*. Onkologie, 2017, 11.1: 11-13.
- KOZÁKOVÁ, Šárka, et al. *Nejčastější lékové interakce u protinádorových léčiv*. Onkologie, 2018, 12.6: 283-286.
- KUBALA, Eugen. *Léčba BRAFV600E mutovaného kolorektálního karcinomu*. Acta Medicae, 2022 11: 72-77.
- KUBIŠTOVÁ, Jana. *Kvalita života onkologických pacientů*. Palacký University Olomouc, Faculty of Health Sciences, 2018
- KURZROCK, Razelle; GUTTERMAN, Jordan U.; TALPAZ, Moshe. *The molecular genetics of Philadelphia chromosome–positive leukemias*. New England Journal of Medicine, 1988, 319.15: 990-998.
- MADHUSUDAN, Srinivasan; GANESAN, Trivadi S. *Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy*. Clinical biochemistry, 2004, 37.7: 618-635.
- MOHAMED, Abdalla J., et al. *Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain*. Immunological reviews, 2009, 228.1: 58-73.

- MÜHLPACHR, Pavel. *Měření kvality života jako metodologická kategorie*. Kvalita života a rovnost příležitostí-z aspektu vzdělávání dospělých a sociální práce. Zborník príspevkov z vedeckej konferencie s medzinárodnou účasťou. Prešov: FF PU, 2005, 59-70.
- NEUZILLET, Cindy, et al. *MEK in cancer and cancer therapy*. Pharmacology & therapeutics, 2014, 141.2: 160-171.
- NOSKOVÁ, Pavlína. *Metamizol a jeho místo v léčbě onkologické bolesti*. Acta medicinae 2022, 11: 58-62.
- NOVÝ, František. *Nežádoucí účinky biologické léčby*. Linkos – Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně, 2019
- PAULÍK, Adam. *Adjuvantní a neoadjuvantní léčba časného HER pozitivního karcinomu prsu. Specifika léčby HER2 pozitivního/ HR pozitivního karcinomu prsu*. Acta Medicinae, 2022, Speciální vydání: 25-29.
- PEŠEK, Miloš. *Léčba nemalobuněčného karcinomu plic s řídící mutací*. Farmakoterapie, 2022, 5: 576-581.
- POCHOP, Lukáš. *O nádorové bolesti*. Brněnské onkologické dny, 2021
- POPRACH, Alexandr. *Cílená léčba metastatického renálního karcinomu, možnosti sekvenční léčby: současný pohled*. Urologie pro praxi, 2014, 15(3): 115-119.
- PRAUSOVÁ, Jana et.al. *Onkologické diagnózy*. Linkos – Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně a ISSN 2570-8791
- RICCETTI, Nicola, et al. *Quality of life in lung cancer survivors treated with tyrosine-kinase inhibitors (TKI): results from the multi-centre cross-sectional German study LARIS*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2022, 148.8: 1943-1953.
- ROTOW, Julia; BIVONA, Trevor G. *Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC*. Nature Reviews Cancer, 2017, 17.11: 637-658.
- RYŠKA, Aleš. *Prediktivní biomarkery u karcinomu prsu – současný stav a výhled do (bližší i vzdálenější) budoucnosti*. Acta Medicinae, 2022, Speciální vydání: 9-11.
- SÁNCHEZ-MARTÍNEZ, Concepción, et al. *Cyclin dependent kinase (CDK) inhibitors as anticancer drugs: Recent advances (2015–2019)*. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2019, 29.20: 126637.

- SAXTON, Robert A.; SABATINI, David M. *mTOR signaling in growth, metabolism, and disease*. Cell, 2017, 168.6: 960-976.
- SHAH, Rashmi R.; MORGANROTH, Joel; SHAH, Devron R. *Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives*. Drug safety, 2013, 36.7: 491-503.
- SHAWVER, Laura K.; SLAMON, Dennis; ULLRICH, Axel. *Smart drugs: tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy*. Cancer cell, 117-123. 2002
- SKŘIČKOVÁ, Jana. *Cílená léčba nemalobuněčného karcinomu plic v České republice*. Acta medicae, 2022, 11: 20-27.
- STEJSKAL, Lukáš et al. *Asciminib – tyrosinkinázový inhibitor s novým mechanismem účinku v léčbě chronické myeloidní leukemie*. Acta medicae, 2022, 11: 109-114.
- SVOBODA, Marek; SLABÝ, Ondřej; FORETOVÁ, Lenka. *Molekulární genetika a individualizovaný přístup v onkologii*, 2014.
- TOMÁŠEK, Jiří. *Onkologie-minimum pro praxi*. Inform lib, sro, 2015.
- TÓTHOVÁ, Valérie, et al. *Quality of life in patients with chronic diseases*. Neuro Endocrinol Lett, 2014, 35.Suppl 1: 11-18.
- VOKURKA, Samuel. *Podpůrná léčba v onkologii – několik zajímavých témat*. Acta medicae, 2022, 11: 42-49.
- XING, MBRAF. *BRAF mutation in thyroid cancer*. Endocrine-related cancer, 2005, 12.2: 245-262.
- ŽÁČKOVÁ, Daniela. *Chronická myeloidní leukemie – od poznání patogeneze k cílené léčbě onemocnění*. Acta medicae, 2022, 11: 102-108.
- ŽIARAN, Miroslav, et al. *Jak zvládnout nežádoucí účinky cílené léčby solidních nádorů*. Onkologie, 2020, 2020.14 Suppl C: 18-23.

PŘÍLOHY

Příloha č. 1 – informovaný souhlas

Příloha č. 2 – dotazník všeobecných údajů

Příloha č. 3 – Dotazník kvality života WHOQOL-BREF

PŘÍLOHA č. 1 – Informovaný souhlas

Informovaný souhlas se zařazením do výzkumu

Vážená paní, Vážený pane,

jmenuji se Eliška Kozáková a jsem studentkou navazujícího magisterského studijního programu Ošetřovatelství na Fakultě zdravotnických studií Univerzity Pardubice. V současné době probíhá na ambulancích Komplexního onkologického centra Masarykovy nemocnice studie, která se zabývá hodnocením kvality života u pacientů v léčbě inhibitory tyrozinkináz. Data získaná v rámci studie budou použita v diplomové práci, a to zcela anonymně. Vyplnění dotazníku nepřináší žádná zdravotní rizika.

Děkuji za Vaši ochotu a čas dotazník vyplnit.

Cíl výzkumu

Cílem práce je pomocí standardizovaného dotazníku WHOQOL-BREF zjistit, jaká je kvalita života pacientů před léčbou TKI a po čtyřech měsících v léčbě tyrozinkinázovými inhibitory. K tomu je použit standardizovaný dotazník WHOQOL-BREF.

Svým podpisem uděluji souhlas s použitím mnou poskytnutých dat pro výzkumné účely a potvrzuji tímto, že jsem byl plně seznámen s cílem studie a možnými riziky. Jsem si vědom svého práva kdykoli svůj souhlas vzít zpět a studie se neúčastnit.

V Ústí nad Labem dne.....

Podpis respondenta.....

Podpis studentky.....

Jméno a příjmení

PŘÍLOHA č. 2 – Dotazník všeobecných údajů

Dotazník všeobecných údajů

Vhodné prosím zakroužkujte

Pohlaví: MUŽ ŽENA

Vzdělání: ZÁKLADNÍ STŘEDOŠKOLSKÉ/VYUČEN VYŠŠÍ ODBORNÉ/VYSOKOŠKOLSKÉ

Rodinný stav: SVOBODNÝ/Á ŽENATÝ/VDANÁ ROZVEDENÝ/Á VDOVEC/VDOVA

Prosím doplňte:

Rok narození.....

PŘÍLOHA č. 3 – Dotazník kvality života WHOQOL-BREF

DOTAZNÍK KVALITY ŽIVOTA WHOQOL – BREF

Následující otázky se ptají na to, jak jste vnímal/a kvalitu svého života, zdraví a jiných oblastí Vašeho života. **Vyberte prosím jednu odpověď, která se Vám zdá nejvhodnější.** Pokud si nejste jistá/ý, jak na otázku odpovědět, obvykle je nejlepší ta odpověď, která Vás napadne jako první.

1.	Jak byste zhodnotil/a kvalitu svého života?	Velmi špatná	Špatná	Ani špatná ani dobrá	Dobrá	Velmi dobrá
		1	2	3	4	5

2.	Jak spokojený/á jste se svým zdravím?	Velmi nespokojený/á	Nespokojený/á	Ani spokojený/á ani nespokojený/á	Spokojený/á	Velmi spokojený/á
		1	2	3	4	5

Následující otázky zjišťují, **jak moc** jste během posledních dvou týdnů prožíval/a určité věci.

		Vůbec ne	Málo	Středně	Velmi	V obrovské míře
3.	Do jaké míry máte pocit, že Vám fyzická bolest brání dělat to, co potřebujete?	5	4	3	2	1
4.	Jak moc potřebujete nějakou léčbu, abyste fungoval/a v běžném životě?	5	4	3	2	1
5.	Jak moc Vás baví život?	1	2	3	4	5
6.	Do jaké míry má Váš život podle Vás smysl?	1	2	3	4	5
7.	Jak dobře jste schopen/a se soustředit?	1	2	3	4	5
8.	Jak bezpečně se cítíte ve svém každodenním životě?	1	2	3	4	5

9	Jak zdravé je Vaše fyzické prostředí, ve kterém žijete?	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---	---

Následující otázky zjišťují, **v jakém rozsahu** jste dělal/a nebo mohl/a provádět určité činnosti v posledních dvou týdnech.

		Vůbec ne	Málo	Přiměřeně	Většinou	Naprosto
10.	Máte dost energie pro běžný život?	1	2	3	4	5
11.	Jste schopen/a přijmout svůj fyzický vzhled (to, jak vypadáte)?	1	2	3	4	5
12.	Máte dost peněz na to, abyste uspokojil/a své potřeby?	1	2	3	4	5
13.	Máte přístup k informacím, které potřebujete pro svůj každodenní život?	1	2	3	4	5
14.	Máte možnost věnovat se svým zálibám?	1	2	3	4	5
15.	Jak velké potíže Vám dělá pohybovat se mimo domov?	5	4	3	2	1

Další otázky se zaměřují na to, **jak jste byl/a šťastný/á nebo spokojený/á** s různými oblastmi svého života v posledních dvou týdnech.

		Velmi nespokojen/a	Nespokojen/a	Ani spokojen/a ani nespokojen/a	Spokojen/a	Velmi spokojen/a
16.	Jak jste spokojen/a se svým spánkem?	1	2	3	4	5
17.	Jak jste spokojen/a se svou schopností provádět každodenní činnosti?	1	2	3	4	5
18.	Jak jste spokojen/a se svým pracovním výkonem?	1	2	3	4	5
19.	Jak jste spokojen/a sám/sama se sebou?	1	2	3	4	5
20.	Jak jste spokojen/a se svými osobními vztahy?	1	2	3	4	5
21.	Jak jste spokojen/a se svým sexuálním životem?	1	2	3	4	5

22.	Jak jste spokojen/a s podporou, kterou Vám poskytují přátelé?	1	2	3	4	5
23.	Jak jste spokojen/a s podmínkami v místě, kde žijete?	1	2	3	4	5
24.	Jak jste spokojen/a s dostupností zdravotní péče?	1	2	3	4	5
25.	Jak jste spokojen/a s dopravou?	1	2	3	4	5

Následující otázka se týká toho, **jak často** jste prožíval/a určité věci během posledních dvou týdnů.

		Nikdy	Málokdy	Středně často	Často	Neustále
26.	Jak často prožíváte negativní pocity jako je např. rozmrzelost, beznaděj, úzkost nebo deprese?	5	4	3	2	1