

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Rizikové faktory aterosklerózy u nemocných
s karcinomem prsu**

Hana Kalábová

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program klinická onkologie

Hradec Králové

2012

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenčního studia doktorského studijního programu Klinická onkologie a radioterapie na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Hana Kalábová,
Onkologická klinika FN Olomouc
I.P.Pavlova 6, Olomouc

Školitel: prof.MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
Onkologická klinika, FN Olomouc

Oponenti: doc.MUDr. Petra Tesařová, CSc.
Onkologická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof.MUDr.Milan Kamínek, Ph.D.
Klinika nukleární medicíny, FN Olomouc
I.P.Pavlova 6, Olomouc

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Klinická onkologie a radioterapie.

Obsah

1. Souhrn	4
2. Summary	5
3. Úvod do problematiky	6
4. Cíl disertační práce	8
5. Materiál a metodika	8
6. Výsledky	10
7. Diskuze	13
8. Závěr	19
9. Použitá literatura	20
10. Přehled publikační a přednáškové činnosti autora	23

1. Souhrn

Onemocnění srdce a cév a nádorová onemocnění patří mezi dvě nejčastější příčiny úmrtí ve vyspělých zemích světa (*Ng et al. 2006*). Obě skupiny onemocnění mají celou řadu společných rizikových faktorů (věk, kouření cigaret, vysoký příjem tuků, minimální fyzická aktivita a s tím spojená obezita a další), aktivují imunitní systém (*Wachter et al. 1989*) a při zkoumání ischemického syndromu (jedna z příčin tohoto syndromu je právě ateroskleróza) byly objeveny i některé společné molekulární dráhy (*Pehrsson et al. 2005*). Vzhledem k pokroku v terapii nádorových onemocnění se nemocní stále častěji dožívají komplikací aterosklerózy, ale je rovněž velmi pravděpodobné, že komplexní onkologická léčba přispívá k rychlejšímu rozvoji aterosklerózy. Cílem této práce bylo ozřejmit vliv karcinomu prsu a onkologické terapie tohoto onemocnění na aterosklerózu a s ní spojené komplikace.

2. Summary

Atherosclerosis and cancer are two of the most frequent causes of death in the developed world (*Ng et al. 2006*). There are a lot of similar risk factors both for atherosclerosis and for cancer (for example age, smoking, high intake of lipids, minimal physical activity leading to obesity and others). Atherosclerosis and cancer activate the immune system (*Wachter et al. 1989*) and the investigation of ischemic syndrome (often caused by atherosclerosis) contributed to finding some common molecular trails in the development of both of these diseases in last years (*Pehrsson et al. 2005*). Thanks to the progress in oncology treatment, patients with cancer survive longer, however, it is also very probable that a complex cancer therapy can lead to complications of atherosclerosis. The goal of this study was to clarify the influence of breast cancer itself and oncology treatment on atherosclerosis and its complications.

3. Úvod do problematiky

Karcinom prsu je po nemelanomových kožních nádorech nejčastějším zhoubným novotvarem u žen a je druhou nejčastější příčinou úmrtí žen na nádorová onemocnění (po karcinomu plic). Míra incidence karcinomů prsu v posledních dvou letech mírně poklesla a klesla i standardizovaná míra úmrtnosti (*ÚZIS ČR, Aktuální informace č.2/2012*).

Mortalita tohoto typu nádoru dlouhodobě stagnuje resp. mírně klesá, což je známka zlepšování úspěšnosti léčby, především díky vyššímu záchytu nádorů v časných klinických stádiích.

Etiologie není ve většině případů jasná. Karcinogenní účinky se přisuzují zejména ženským pohlavním hormonům. Karcinom prsu často také bývá spojen s mutacemi v genech BRCA 1 a BRCA 2.

Pro diagnostiku je zásadní mamografické vyšetření včetně ultrazvuku a s odběrem histologického vzorku, dále v rámci stagingu odběr onko-markerů (CEA, CA15-3), rtg hrudníku, ultrazvuk břicha a scintigrafie skeletu. V případě suspektního nálezu cílená vyšetření. Nezbytnou součástí histologického vyšetření je stanovení hormonálních receptorů a HER-2 neu statu.

Klasifikace vychází z UICC (International Union Against Cancer) TNM klasifikace zhoubných novotvarů.

Léčba probíhá dle stádia onemocnění. Základem léčby lokalizovaného onemocnění je chirurgické odstranění tumoru. Dle

velikosti a rizikových faktorů chemoterapie, hormonální terapie či cílená biologická terapie v rámci neoadjuvance či adjuvance. V případě generalizovaného onemocnění, dle klinického stavu nemocné a dle receptorů je zahájena systémová terapie (chemoterapie, hormonální terapie, cílená biologická terapie).

Ateroskleróza představuje degenerativní proces ve stěně cév na podkladě chronického zánětu, který je důsledkem multifaktoriálního působení jak endogenních faktorů (velmi často se silnou genetickou komponentou) tak faktorů zevního prostředí. Etiologie je tedy multifaktoriální (genetické riziko, pohlaví, věk, kouření, obezita a další). K odhadu míry rizika vzniku kardiovaskulárních komplikací se využívá skórovacích systémů, které hodnotí několik proměnných jako jsou například věk, pohlaví, kouření, lipidémie a další. Je snaha hledat další markery k lepšímu posuzování stavu aterosklerózy. V této práci jsme se hlavně zaměřili na zánětlivé markery, protože zánětlivá reakce hraje vedle hyperlipidémie zásadní roli v aterogenezi. Sledovali jsme např. C reaktivní protein, neopterin a vitamín A a E (významné antioxidanty). Zvýšená koncentrace neopterinu je spojena s přítomností nestabilního plátu a je tedy spojen se zvýšeným rizikem akutního koronárního syndromu (*van Haelst et al. 2003*). K diagnostice vulnerabilního plátu se v praxi využívá ultrazvukové měření tloušťky intimy karotid.

Kromě samotného nádorového onemocnění ovlivňuje rizikové faktory aterosklerózy i terapie nádorů. Nezbytnou součástí chemoterapie jsou antracyklinové preparáty s prokázaným

kardiotoxickým účinkem. U hormonálně pozitivních karcinomů je nezbytnou součástí hormonální terapie, která má vliv na lipidové spektrum a kardiotoxický účinek trastuzumabu je taktéž zdokumentován.

Dle stádia onemocnění je indikována rovněž radioterapie. Ačkoliv vývoj a zdokonalování radioterapie postupně minimalizuje dávku záření na myokard u nemocných s levostranným karcinomem prsu, tak dřívější metody radioterapie měly nemalý podíl na zvýšení rizika ischemické choroby srdeční.

4. Cíl disertační práce

Cílem této práce bylo ozřejmit vliv karcinomu prsu a onkologické terapie tohoto onemocnění na aterosklerózu a s ní spojené komplikace.

5. Materiál a metodika

Předpokládanou souvislost mezi nádorovým onemocněním, komplikacemi léčby karcinomu prsu a zvýšeným rizikem progresu aterosklerózy jsme hodnotili u několika souborů nemocných s různými kritérii:

1. *Soubor žen s karcinomem prsu léčených chemoterapií na bázi antracyklinů versus zdravé ženy*

2. *Soubor žen s diagnózou karcinom prsu bez další specifikace*
3. *Soubor žen s karcinomem prsu, které podstoupily vyšetření perfuze myokardu pomocí SPECT*
4. *Soubor žen s generalizovaným karcinomem prsu léčených bevacizumabem a chemoterapií s karboplatinou a paklitaxelem*
5. *Soubor žen s karcinomem prsu – retrospektivní analýza v letech 1997-2008*

S ženami byla probrána anamnéza, k vyšetřování jsme používali venozní krev, ranní moč, dále jsme využívali vyšetření tloušťky intimy karotid pomocí ultrazvuku, zátěžovou EKG-synchronizovanou jednofotonovou emisní výpočetní tomografii (ECG-gated single-photon emissioncomputed tomography - SPECT).

Porovnání výsledků pacientek a zdravých žen proběhlo pomocí Mann-Whitney U testu. Rozdíly v datech před a po léčbě byly zpracovány pomocí Wilcoxonova testu. Statistická významnost byla vztahována k hladině významnosti 0,05. Ke statistickému zpracování dat jsme použili program NCSS (Numer Cruncher Statistical Systéme, Kaysville, UT,USA)

6. Výsledky

1. Soubor žen s karcinomem prsu léčených chemoterapií na bázi antracyklinů versus zdravé ženy

Hodnoceno bylo 36 žen s histologicky verifikovaným karcinomem prsu a 16 žen s benigním nálezem na mamologickém vyšetření. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi pacientkami a zdravými kontrolami. Ve srovnání s měřením před léčbou došlo k poklesu v počtu bílých krvinek a destiček, hemoglobinu, kreatininu, HDL cholesterolu, retinolu, albuminu, močového NAG a albuminu. Naopak došlo k signifikantnímu nárstu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů, neopterinu a IMT. Pouze u jedné z 30 pacientek byla zaznamenána porušená perfuze myokardu při vstupním vyšetření. Celkem 36 pacientek podstoupilo kontrolní vyšetření SPECT po léčbě a porucha perfuze byla u dvou případů (jedna nemocná měla poškozenou perfuzi již při vstupním vyšetření a druhá nemocná neměla vstupní SPECT).

Při posuzování těchto změn z hlediska meno-statu větší změny byly zaznamenány u postmenopauzálních žen. U postmenopauzálních nemocných kromě sníženého počtu bílých krvinek, hemoglobinu a destiček, byl signifikantní nárst v celkovém cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridech a koncentraci neopterinu v moči. U premenopauzálních žen byl zaznamenán signifikantní nárst jen

v sérové koncentraci triglyceridů a snížení koncentrace albuminu v moči, bílých krvínek a destiček.

2. Soubor žen s diagnózou karcinom prsu bez další specifikace

U 15 žen se jednalo o metastatické onemocnění, 177 nemocných bylo bez vzdálených metastáz. U nemocných s generalizovaným onemocněním byla naměřena signifikantně vyšší koncentrace fibrinogenu, CRP, neopterinu v moči a vyšší IMT karotid. Dále jsme pozorovali signifikantně nižší koncentraci albuminu v séru.

Dále byla pozorována signifikantně negativní korelace mezi koncentrací neopterinu v moči a počtem krevních destiček, kreatininem, HDL cholesterolem, albuminem, retinolem a alfa-tokoferolem. Signifikantně pozitivní korelace pak mezi CRP a močovým neopterinem, věkem, BMI, počtem bílých krvínek, fibrinogenem, glukózou, kyselinou močovou, triglyceridy a koncentrací albuminu v moči. CRP negativně korelovalo s HDL cholesterolem a albuminem.

U 35 žen byly sonograficky (cIMT) zjištěny známky aterosklerózy, u 157 pak tyto změny nebyly pozorovány. Ženy se sonograficky zobrazenými aterosklerotickými změnami byly signifikantně starší, měly vyšší BMI, koncentraci fibrinogenu, glukózy, celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a glykosylovaného hemoglobinu a signifikantně nižší koncentraci HDL cholesterolu.

3. Soubor žen s karcinomem prsu, které podstoupily vyšetření perfuze myokardu pomocí SPECT

Jednalo se o soubor 181 žen s prokázaným karcinomem prsu. Porucha perfuze myokardu byla zaznamenána jen u 12-ti žen (tj.7%).

Nemocné se zjištěnou poruchou perfuze měly signifikantně vyšší BMI, koncentraci fibrinogenu, glukózy v krvi a albuminu v moči. Radioterapii na oblast levého hemithoraxu podstoupilo celkem 58 žen. U žen z našeho souboru po radioterapii na oblast levého hemithoraxu byl zaznamenán defekt v perfuzi myokardu častěji.

V regresní analýze pouze radioterapie levé části hrudníku, BMI a albuminuria signifikantně predikovali defekt v perfuzi myokardu.

4. Soubor žen s generalizovaným karcinomem prsu léčených bevacizumabem a chemoterapií s karboplatinou a paklitaxelem

Ve srovnání se stavem před zahájením terapie se koncentrace homocysteinu, CRP a neopterinu v moči snížila a koncentrace retinolu a alfa-tokoferolu se naopak zvýšila. Také bylo zaznamenáno postupné snížení koncentrace hemoglobinu. Koncentrace kyseliny močové v séru zůstala konstantní

Doba přežití nemocných s hodnotou koncentrace alfa-tokoferolu v séru nad hodnotou mediánu při návštěvě jedna (19.4 $\mu\text{mol/L}$) byla signifikantně delší ve srovnání s nemocnými s hodnotou koncentrace alfa-tokoferolu nižší než hodnota mediánu (median 910 vs. 293 dnů, $p < 0.05$).

5. Soubor žen s karcinomem prsu – retrospektivní analýza v letech 1997-2008

Koncentraci neopterinu v moči jsme sledovali u 456 žen s karcinomem prsu, doba od stanovení diagnózy byla v rozmezí 0 – 235,1 měsíce s mediánem 0,7 měsíce. Medián sledování přeživších nemocných byl 56 (18-152) měsíců. Neopterin byl vyšetřen v průběhu 6

měsíců od diagnózy u 361 nemocných (79% z celého souboru). V této sledované skupině nemocných byl neopterin vyšší než 205 μ mol/mol kreatininu (horní limit normy definován v předchozích studiích (*Melichar et al. Pteridines 2006*)) u 113 nemocných (25%). Neopterin byl signifikantně vyšší u 55 nemocných s metastazujícím nebo rekurentním karcinomem vzhledem k ostatním nemocným (průměr \pm standardní odchylka 224 \pm 203 vs 176 \pm 177 μ mol/mol kreatininu, $p < 0,05$). Nebyl pozorován signifikantní rozdíl u nemocných s rozdílným stádiem nemetastatického onemocnění.

Mezi ostatními vyšetřovanými parametry patřily CRP, hemoglobin, počet neutrofilů v periferní krvi a počet krevních destiček k signifikantním prognostickým faktorům. V multivariantní analýze byl věk, exprese hormonálních receptorů, počet neutrofilů, staging a hemoglobin prognostický indikátor u nemocných bez distálních metastáz.

7. Diskuze

1. Soubor žen s karcinomem prsu léčených chemoterapií na bázi antracyklinů versus zdravé ženy

Z těchto našich výsledků je patrná spojitost mezi chemoterapií s antracykliny a zvýšením sledovaných laboratorních rizikových faktorů aterosklerózy a aterosklerózou jako takovou u nemocných s karcinomem prsu. Terapie karcinomu prsu vedla k negativnímu

ovlivnění rizikových faktorů aterosklerózy. Což podporuje hypotézu progresu aterosklerózy při multimodální terapii karcinomu prsu. Ve srovnání zvětšení IMT a nárůstu laboratorních markerů aterosklerózy u nemocných byla porucha perfuze myokardu (sledovaná pomocí SPECT) jen ojedinělá a nebyl zaznamenán nárůst defektů v perfuzi. Vysvětlení tohoto našeho výsledku je velmi pravděpodobně na vrub malé skupině sledovaných nemocných a krátkého intervalu sledování.

Komplexní terapie karcinomu prsu může ovlivnit i další parametry spojené s progresí aterosklerózy. Jedná se o markery systémové zánětlivé reakce a antioxidanty (v našem případě konkrétně CRP, neopterin, retinol). Ateroskleróza je považována za zánětlivé onemocnění. Systémová zánětlivá reakce přispívá k progresi aterosklerózy (*Espinola-Klein et al. 2002*). Nádorové postižení a jeho léčba je další důležitý stimul systémové zánětlivé reakce. Naše výsledky potvrdily souvislost nádorového onemocnění a jeho terapie s chronickou zánětlivou reakcí (nárůst koncentrace neopterinu a pokles v koncentraci retinolu).

2. Soubor žen s diagnózou karcinom prsu bez další specifikace

IMT karotických tepen, jeden z možných průkazů aterosklerózy u asymptomatických lidí, byl v této skupině sledovaných žen v souladu s rizikovými faktory aterosklerózy, které vychází z výsledků studií na celé populaci (*Zanchetti et al. 1998*). Patří sem mimo jiné věk, BMI, koncentrace glukózy, kyseliny močové, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu, albuminu a homocysteinu. Dále jsme sledovali souvislost se systémovou zánětlivou odpovědí organismu. CRP, klíčový indikátor

systémové zánětlivé reakce, koreloval s IMT stejně jako s rizikovými faktory aterosklerózy (v našem případě BMI, kyselina močová nebo HDL cholesterol).

cIMT bylo zvýšené u žen s generalizovaným onemocněním. I další parametry se lišily u nemocných s lokalizovanou a generalizovanou chorobou, například známky systémové zánětlivé reakce jako jsou CRP, koncentrace neopterinu v moči, fibrinogen nebo hemoglobin. Tato sledovaná souvislost mezi zvýšeným cIMT, markery zánětlivé reakce a generalizovaným onemocněním podporuje hypotézu akcelerace aterosklerózy u nemocných s pokročilým nádorovým onemocněním. Je známá asociace zánětlivých změn a aterosklerózy (*Roman et al. 2003, Asanuma et al. 2003*). Pokročilé nádorové onemocnění je silnějším induktorem zánětlivé reakce než benigní změny.

I v naší skupině sledovaných žen jsme potvrdili, že pokročilé nádorové onemocnění i protinádorová terapie je spojena s aktivací systémové zánětlivé reakce a se změnami v koncentraci v antioxidantů. Tyto změny jsou dalšími důležitými faktory k podpoře rozvoje aterosklerózy (vedle typické arteriální hypertenze či dyslipoproteinémie) (*Hansson et al. 2011*).

V souhrnu lze říct, že cIMT bylo signifikantně vyšší u nemocných s metastatickým karcinomem prsu. cIMT pozitivně korelovalo s věkem, BMI, D-dimery, glukosou, kyselinou močovou, celkovým cholesterolem, LDL cholesterolem, triglyceridy, homocysteinem, glykosylovaným hemoglobinem, retinolem, CRP a

koncentrací NAG v moči. Negativní korelace byla mezi cIMT a HDL cholesterolem a albuminem.

3. Soubor žen s karcinomem prsu, které podstoupily vyšetření perfuze myokardu pomocí SPECT

Naše výsledky poukazují na relativně malou prevalenci poruchy perfuze myokardu u asymptomatických nemocných s karcinomem prsu. Výskyt poruchy perfuze myokardu v námi sledované skupině je v souladu s přítomností rizikových faktorů aterosklerózy v celé populaci. Při zohlednění faktu, že část nemocných podstoupila systémovou chemoterapii a byla ozářena na levou část hrudníku, se incidence defektu perfuze myokardu jeví opravdu nízká. Nižší incidence defektů perfuze u naší skupiny nemocných mohla být zapříčiněna krátkou dobou sledování.

V souhrnu lze říct, že defekty perfuze myokardu spojené s ischemií myokardu jsou vzácné u asymptomatických žen s karcinomem prsu. A incidence této poruchy byla spojena s vyšším BMI, s vyšší koncentrací fibrinogenu, glukózy a koncentrací albuminu v moči.

4. Soubor žen s generalizovaným karcinomem prsu léčených bevacizumabem a chemoterapií s karboplatinou a paklitaxelem

Jak jsme předpokládali, nemocné s generalizovaným karcinomem měly hodnotu CRP vyšší a hodnotu hemoglobinu, retinolu a alfa-tokoferolu nižší než zdravé ženy nebo ženy s časným karcinomem. Vyšší hodnota koncentrace neopterinu v moči je v souladu s předchozími pozorováními toho zvýšení u nemocných

s generalizovaným karcinomem prsu (*Murr et al. 1999*). Zvýšená koncentrace neopterinu v moči je rovněž považována za nezávislý prognostický faktor pro přežití nemocných s karcinomem prsu.

V naší studii jsme pozorovali pokles koncentrace homocysteinu v séru, CRP a neopterinu v moči stejně jako zvýšení retinolu a alfa-tokoferolu u nemocných s generalizovaným karcinomem prsu na terapii bevacizumab-paklitaxel-karboplatina. Počet sledovaných nemocných byl omezený a tím pádem i možnost zjistit signifikantní rozdíl během léčby. Nicméně byl zaznamenán statisticky významný pokles v systémové zánětlivé odpovědi a koncentraci homocysteinu v séru. Z pohledu rizika aterosklerózy toto naše pozorování poukazuje vedle nežádoucích účinků jako je arteriální hypertenze či proteinurie při terapii bevacizumabem také na žádoucí vliv na laboratorní markery aterosklerózy. Vzhledem k příliš malé skupině námi sledovaných nemocných je třeba na výzkumu změn v systémové zánětlivé odpovědi při terapii bevacizumabem společně s chemoterapií pokračovat u větší skupiny. Byl zaznamenán jen mírný pokles v koncentraci sérového homocysteinu. Naše data, pokles CRP a neopterinu, poukazují na supresi akutní zánětlivé a imunitní reakce během léčby bevacizumabem a cytotoxickými látkami. Snížení zánětlivé odpovědi v podobě snížení koncentrace CRP a neopterinu bylo v naší skupině nemocných provázeno zvýšením koncentrace retinolu a alfa-tokoferolu. V souhrnu lze říct, že koncentrace homocysteinu, CRP v séru a neopterinu v moči poklesla, zatímco koncentrace retinolu a alfa-tokoferolu vzrostla u nemocných s generalizovaným karcinomem prsu během terapie

bevacizumabem a cytotoxickou terapií. Dle těchto dat lze usuzovat, že léčba nádorového onemocnění má příznivý vliv i na rizikové faktory aterosklerózy.

5. Soubor žen s karcinomem prsu – retrospektivní analýza v letech 1997-2008

Dle našich dat má jen u malý podíl nemocných s karcinomem prsu zvýšenou koncentraci neopterinu v moči, což je v souladu s předchozími výzkumy (*Melichar et al. Pteridines 2006*). Zvýšená koncentrace neopterinu v moči či séru u onkologicky nemocných je bohatě dokumentována a to u nemocných s karcinomy různých lokalit. Vyšší koncentrace neopterinu je spojena s horší prognózou (*Melichar et al. Int J Gynecol Cancer 2006*). Sledovaná byla korelace mezi nízkým počtem lymfocytů nebo lymfocyty se zhoršenou funkcí a neopterinem (*Melichar et al. J Clin Lab Invest. 2001*). Lze tedy usuzovat, že neopterin odráží dysregulaci imunitní reakce (*Melichar et al. Int J Gynecol Cancer 2006*). V našem souboru byl zvýšený neopterin spojen se špatnou prognózou u nemocných s hormonálně dependentním HER-2 pozitivním karcinomem, nikoliv u nemocných s triple negativním karcinomem. Triple negativní karcinomy jsou charakteristické agresivním průběhem, ale systémová zánětlivá reakce v tomto případě asi není tak důležitá v určení prognózy těchto nemocných. V multivarietní analýze věk, stadium, status hormonálních receptorů, počet neutrofilů a hemoglobin byly prognostickými faktory. Na druhou stranu, koncentrace neopterinu v moči a CRP nebyly prognostickými faktory na rozdíl od předchozích výzkumů (*Pierce et al. J Clin Oncol.*

2009). Existuje několik možných vysvětlení tohoto rozdílu. Délka sledování nemocných byla v našem souboru podstatně kratší než u jiných studií. Na každý pád počet neutrofilů v periferní krvi a hemoglobin, tedy hematologické parametry spojené se systémovou zánětlivou reakcí, byly nezávislé prognostické faktory v této naší multivarietní analýze.

Závěrem lze říct, že zvýšená koncentrace neopterinu v moči je jen u malého podílu nemocných s karcinomem prsu. Jeho zvýšená koncentrace je spojena se špatnou prognózou. Zvýšená koncentrace neopterinu byla prediktivní hodnota v rámci univarietní analýzy nikoliv v rámci multivarietní analýzy.

8. Závěr

Ateroskleróza i nádorová onemocnění patří mezi nejčastější onemocnění ve vyspělých zemích světa. Obě onemocnění jsou ve své podstatě systémová onemocnění. Reakce organismu na jedno z těchto onemocnění může zároveň ovlivnit druhé. Taktéž komplexní onkologická léčba má jasný vliv na rozvoj aterosklerózy. V léčbě nádorových onemocnění v poslední době došlo k velkému pokroku, tím došlo k prodloužení přežití a vyšší pravděpodobnosti rozvoje komplikací v podobě kardiovaskulárního postižení. Z našich výsledků vyplývá, že u léčených žen pro karcinom prsu došlo k nárůstu prediktivních markerů aterosklerózy. Vzhledem k tomu, že karcinom

prsu se dost často objevuje u mladých žen a často se jedná o kurabilní onemocnění, je třeba na zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací myslet a předcházet jim (úprava životosprávy, včasná terapie).

9. Použitá literatura

Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, Linton MF, Raggi P, Stein CM.: Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003; 349(25):2407-15

Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Victor A, Hafner G, Prellwitz W, Schlumberger W, Meyer J: Impact of infectious burden on progression of carotid atherosclerosis. *Stroke* 2002; 33(11):2581-6

Hansson GK, Hermansson A.: The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol.* 2011;12(3):204-12

Kopelson G, Herwig KJ.: The etiologies of coronary artery disease in cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1978; 4(9-10):895-906

Melichar B, Tousková M, Solichová D, Králicková P, Kopecký G: CD4+ T-lymphocytopenia and systemic immune activation in patients

with primary and secondary liver tumours. Scand J Clin Lab Invest. 2001;61:363-70

Melichar B, D.Solichová,R.S.Freedman: Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies. Int J Gynecol Cancer 2006; 16:240-252

Melichar B, Solichová D, Melicharová K, Cermanová M, Urminská H, Ryška A: Systemic immune activation, anemia and trombocytosis in breast cancer patients treated by doxorubicin and paclitaxel. Pteridines 2006;17:107

Murr C, Berant A, Widschwendter M, Heim K, Schröcksnadel H, Fuchs D: Neopterin is an independent prognostic variable in females with breast cancer. Clin Chem 1999; 45: 1998-2004.

Ng R, Better N, Green MD: Anticancer agents and cardiotoxicity. Semin Oncol. 2006; 33(1):2-14

Pehrsson SK, Linnertsjo A, Hammar N: Cancer risk of patients with ischaemic syndromes. Journal of Internal Medicine 2005; 258(2):124-132

Pierce BL, Ballard-Barbash R, Bernstein L, Baumgartner RN, Neuhaus ML et al: Elevated biomarkers of inflammation are

associated with reduced survival among breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2009;27(21):3437-44

Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, Crow MK, Schwartz JE, Paget SA, Devereux RB, Salmon JE.: Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003 Dec 18;349(25):2399-406. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006; 355(16):1746

Van Haelst PL, Liem A, van Boven AJ, Berger NJ, van Veldhuisen DJ, Tervaert JW, et al.: Usefulness of elevated neopterin and CRP levels in predicting cardiovascular events in patients with non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92:1201-3

Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid J, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Ravinetto R.: Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens.* 1998; 16(7):949-61

Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER: Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Advances in Clinical Chemistry* 1989; 27:81-141

10. Přehled publikační a přednáškové činnosti autora

1. Melichar B, Urbanek L, Krcmova L, Kalabova H, Svobodová I, Dragounova E, Vesely P, Hyspler R, Solichova D. Urinary neopterin in patients with ovarian cancer. *Pteridines* 2006, 17, 145 – 153 (0.545).

2. Melichar B, Kalábová H, Urbánek L, Malířová E, Solichová D. Serial urinary neopterin measurements reflect the disease course in patients with epithelial ovarian carcinoma treated with paclitaxel/platinum. *Pteridines* 2007, 18, 1 – 7 (0.471).

3. Melichar B, Hyšpler R, Dragounová E, Dvořák J, Kalábová H, Tichá A. Gastrointestinal permeability in ovarian cancer and breast cancer patients treated with paclitaxel and platinum. *BMC Cancer* 2007, 7, 155 (2.709).

4. Kalábová H, Dvořák J, Hyšpler R, Tichá A, Krčmová L, Urbánek L, Solichová D, Melichar B. Urinary neopterin in patients treated with gefitinib. *Pteridines* 2007, 18, 95 – 100 (0.471).

5. Melichar B, Kalábová H, Krčmová L, Urbánek L, Solichová D. Serum alpha-tocopherol during paclitaxel/carboplatin chemotherapy. *Anti-Cancer Research* 2007, 27, 4397 – 4402 (1.414).

6. Melichar B, Hyšpler R, Kalábová H, Urbánek L, Krčmová L. Gastrointestinal permeability – a parameter of possible prognostic importance in metastatic colorectal carcinoma. *Pteridines* 2008, 19, 19 – 22 (0.471).

7. Melichar B, Hyšpler R, Dragounová E, Kalábová H, Dvořák J. Intestinal permeability and toxicity of second-line therapeutic agents in ovarian cancer. *Tumori* 94 (4): 624 – 626, 2008.

8. Melichar B, Hyšpler R, Dragounová E, Kalábová H, Dvořák J. Intestinal permeability and toxicity of second-line therapeutic agents in ovarian cancer. *Tumori* 2008, 94, 624 – 626 (1.479).

9. Melichar B, Kalábová H, Krčmová L, Urbánek L, Hyšpler R, Solichová D, Melicharová K, Pecka M, Zadák Z. Effect of aromatase inhibitors on lipid metabolism, inflammatory response and antioxidant balance in patients with breast carcinoma. *Anticancer Research* 2009, 29, 3337 – 3346 (1.428).

10. Melichar B, Kalábová H, Krčmová L, Kašparová M, Malířová E, Melicharová K, Pecka M, Hyšpler R, Solichová D. Serum homocysteine, cholesterol, retinol, α -tocopherol, glycosylated hemoglobin and inflammatory response during therapy with

bevacizumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin. *Anti-Cancer Research* 2009, 29, 4813 – 4820 (1.428).

11. Melicharová K, Kalábová H, Krčmová L, Urbánek L, Solichová D, Melichar B. Effect of comorbidity on urinary neopterin in patients with breast carcinoma. *European Journal of Cancer Care* 2010, 19, 340 – 345 (1.138).

12. Melichar B, Dvořák J, Kalábová H, Hyšpler R, Krčmová L, Kašparová M, Urbánek L, Solichová D. Intestinal permeability, vitamin A absorption and serum alpha-tocopherol during therapy with gefitinib. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigations* 2010, 70, 180 – 187 (1.629).

13. Melichar B, Plíšek J, Hyšpler R, Kalábová H, Kašparová M, Krčmová L, Študentová H, Solichová D. Erythrocyte alpha-tocopherol in breast cancer patients treated with letrozol. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 2010, 56, 98 – 103 (1.228).

14. Dvořák J, Melichar B, Hyšpler R, Krčmová L, Urbánek L, Kalábová H, Kašparová L, Solichová D. Intestinal permeability, vitamin A absorption, alpha-tocopherol, and neopterin in patients with rectal carcinoma treated with chemoradiation. *Medical Oncology* 2010, 27, 690-696 (2.210).

15. Melichar B, Krčmová L, Kalábová H, Holečková P, Kašparová M, Plíšek J, Hyšpler R, Študentová H, Solichová D. Serum retinol, alpha-tocopherol and systemic inflammatory response in metastatic colorectal carcinoma patients treated with combination chemotherapy and cetuximab. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 2010, 56, 222-226 (1.228).

16. Melichar B, Kašparová M, Kalábová H, Dvořák J, Hyšpler R, Tichá A, Krčmová L, Plíšek J, Holečková P, Solichová D. Intestinal permeability, vitamin A absorption and serum alpha-tocopherol in gastrointestinal stromal tumor patients treated with imatinib. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 2010, 56, 347-352 (1.228).

17. Melichar B, Kalábová H, Krčmová L, Kašparová M, Plíšek J, Hyšpler R, Študentová H, Zezulová M, Holečková P, Pecka M, Solichová D. Urinary neopterin, serum retinol, alpha-tocopherol and homocysteine in breast cancer patients during treatment with bevacizumab and chemotherapy. *Pteridines* 2010, 21, 87-93 (0.404).

18. Kalábová H, Melichar B, Ungermann L, Doležal J, Krčmová L, Kašparová M, Plíšek J, Hyšpler R, Pecka M, Solichová D: Intima-media thickness and myocardial perfusion in patients with breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. *Med Oncol.* 2011 Dec;28:1281-7

19. Melichar B, Hyšpler R, Kalábová H, Dvořák J, Tichá A, Zadák Z. Gastroduodenal, intestinal and colonic permeability during anticancer therapy. *Hepato-Gastroenterology* (0.904, v tisku)

20. Kalábová H, Krčmová L, Kašparová M, Plíšek J, Laco J, Hyšpler R, Urminská-Klozová H, Solichová D, Melichar B. Prognostic significance of increased urinary neopterin concentrations in patients with breast carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011,5,525-529

Přednášky

- 1) Development of a capillary electrophoresis method for the determination of neopterin, Dublin City University, 5.12.2007**
- 2) Urinary neopterin and prognosis of patients with breast carcinoma, 29th International Winter-Workshop Clinical, Chemical and Biochemical Aspects of Pteridines, 18.2.2010**
- 3) Urinary neopterin and the risk of atherosclerosis in patients with breast carcinoma, International Winter-Workshop Clinical, Chemical and Biochemical Aspects of Pteridines, 15.3.2011**