

I. Onkologická prevence a screening

I/33. SLEDOVÁNÍ ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ PRAKTIKÝM LÉKAŘEM PO SKONČENÍ LÉČBY

PETRÁKOVÁ K.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Celkové přežití pacientů se solidními nádory se za posledních 10 let výrazně prodloužilo, a to u pacientů s časným i metastatickým onemocněním. Hlavní podíl na tomto příznivém faktu má zavedení nových léčebných postupů a screening. Důsledkem téhoto úspěchů je nárůst prevalence (počtu žijících pacientů s nádorovým onemocněním), a to hlavně u některých solidních nádorů jako je karcinom prsu, kolorektální karcinom, karcinom prostaty, renální karcinom, maligní melanom a testikulární nádory. S prodlužujícím se přežitím pacientů s nádorovým onemocněním narůstá i počet následných malignit. S odstupem času od primární onkologické léčby pacienta ohrožuje více vznik následných malignit a komorbidit než relaps samotného onkologického onemocnění. Pravidelné komplexní preventivní prohlídky a screening mají pro pacienta v této životní etapě větší význam než samotný follow-up pro nádorové onemocnění. Je proto racionální předávat tyto pacienty do péče praktického lékaře. Cílem follow-up je včasné záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití a prevence a léčba dlouhodobých komplikací nádorové nemoci a protinádorové léčby. Volit méně intenzivní sledování je možné individuálně po zvážení stavu pacienta a komorbidit. Naopak v individuálních případech, např. při přítomnosti výrazných hereditárních, environmentálních nebo behaviorálních rizikových faktorů, může být indikováno intenzivnější sledování pacienta. O převedení dispenzarizace k praktickému lékaři rozhoduje onkolog, který zná riziko recidivy a dlouhodobých komplikací u daného pacienta. Samotné předání pacienta do další péče praktického lékaře by se mělo uskutečnit formou písemnou, tedy formou lékařské zprávy. Zpráva by měla obsahovat diagnózu pacienta vč. TNM klasifikace, prodělanou léčbu pro onkologické onemocnění a popř. komplikace léčby (např. přetrávající neurotoxicita po léčbě taxany, zhoršení renálních funkcí po předchozí léčbě cisplatinou a jiné). Vhodné je upozornit praktického lékaře na možné individuální riziko u daného pacienta (např. sekundární malignity po předchozí léčbě zářením). Pacient bude po předání dle sledování výhradně u praktického lékaře. V případě podezření na relaps onemocnění nebo jinou potřebu konzultace onkologem odešle praktický lékař po telefonické domluvě pacienta na regionální onkologické pracoviště. Doporučený postup má sloužit jako pomocný materiál při sledování pacientů s nádorovým onemocněním v anamnéze. Dispenzarizaci v intervalu vyznačeném žlutě obvykle provádí onkolog. Dispenzarizaci v zeleně vyznačených intervalech lze převést k praktickému lékaři. Pro sledování po uplynutí 10 let od primární onkologické léčby zpravidla doporučení a důkazy neexistují a postup zde je individuální. U diagnóz onkologem praktickému lékaři – v téhoto případech onkolog navrhne individuální plán sledování v předávací lékařské zprávě.

I/39. SCREENINGOVÉ PROGRAMY ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ A AKTUÁLNÍ VÝSLEDKY ADRESNÉHO ZVANÍ V ČR

NGO O.^{1,2}, CHLOUPKOVÁ R.^{1,2}, BUČKOVÁ B.¹, DUŠEK L.^{1,2}, MÁJEK O.^{1,2}

¹Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ²Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Brno

Východiska: V ČR byly od roku 2000 postupně zaváděny screeningové programy nádorových onemocnění prsu, kolorekta a děložního hrdla. Programy jsou organizované pod dohledem odborných komisí a společností a je zajištěna jejich dostupnost díky komplexní síti doporučených pracovišť, která splňuje kritéria k provádění screeningových vyšetření a podléhají pravidelnému monitoringu kvality. Od ledna 2014 bylo zahájeno adresné zvaní občanů ke screeningu s cílem zajistit větší účast cílové populace. Cílem sdělení je popsat výkonnost screeningových programů a zejména aktuální výsledky adresného zvaní k tému programům. **Materiál a metody:** V rámci projektu adresného zvaní jsou zvány dlouhodobě neúčastníci se osobou k jednotlivým screeningovým programům přímo svými zdravotními pojíšťovnami. Vyhodnocení projektu bylo provedeno na základě dat zdravotních pojíšťoven. Údaje o dostupnosti a výkonnosti screeningových programů byly získány prostřednictvím stejného datového zdroje. Hodnocena byla data do konce roku 2017. **Výsledky:** V celém hodnoceném období projektu adresného zvaní v letech 2014–2017 bylo zdravotními pojíšťovnami celkem rozesláno více než 6 milionů pozvánek (osoby byly zvány opakován v případě neúčasti; jednou pozvánkou mohla být osoba zvána na více programů současně). Na screening karcinomu prsu, děložního hrdla a kolorekta bylo zasláno přibližně 1,7 milionu, 2 miliony a 4,6 milionu pozvánek a celkově reagovalo na pozvánku (bez ohledu na pořadí pozvánky) v rámci celého hodnoceného období 40 % žen, 31 % žen a 40 % osob. Po zavedení adresného zvaní bylo možné sledovat mírné navýšení pokrytí z roku 2013 na rok 2015 u cervikálního (z 55,8 na 56,3 %) a mamografického screeningu (z 58,2 na 61,5 %). U kolorektálního screeningu bylo navýšení výraznější (z 27,3 na 33,9 %), ovšem v posledních letech přesto sledujeme mírný pokles v pokrytí. **Závěr:** Dosavadní systém adresného zvaní dosáhl významné odesky u poprvé pozvaných osob, což se také projevilo na pokrytí screeningem. S opakoványmi pozvánkami nezapojeným osobám odeska výrazně klesá. Je zde tedy stále podstatná část rezistentní populace, která nereaguje na opakování výzvy, a získaná data tak poukazují na potřebu modifikace systému zvaní. Navíc klesající trend pokrytí kolorektálním screeningem v posledních letech upozorňuje na nedostatečnou aktivity sítě primární péče v opětovném zvaní osob ke screeningu. Nové založené Národní screeningové centrum ÚZIS ČR se věnuje testování opatření směřujících k vyšší účasti cílové populace na screeningu.

Práce byla realizována za podpory Operačního programu zaměstnanost, Datová základna realizace screeningových programů

(CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0007216) a Zvýšení efektivity adresného zvaní občanů ke screeningům karcinomu tlustého střeva a konečníku, prsu a děložního hrdla (CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008172).

II. Organizace a financování zdravotní péče

II/120. DATY PODLOŽENÉ INOVACE V ORGANIZACI ONKOLOGICKÉ PÉČE A PŘÍPRAVA REAKREDITACE SÍTĚ KOC

PRAUSOVÁ J.

Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Východiska: Česká onkologická péče v současnosti prochází významnými změnami, které jsou do značné míry určovány objektivními faktory, zejména narůstajícím počtem pacientů a souvisejícími rozpočtovými požadavky. Velmi podstatná jsou ovšem také rizika obecně určující stav akutní lůžkové péče v ČR, zejména nedostatek personálu, který se začíná promítat do zvýšené meziregionální migrace onkologických pacientů. Tyto faktory vyžadují přijetí adekvátních opatření v oblasti organizace onkologické péče v ČR a s ní spojených úhradových mechanizmů. V roce 2019 bude ze strany MZ ČR iniciována dlouhodobě plánovaná reakreditace sítě komplexních onkologických center (KOC), která – pokud bude odborně řízena – by mohla být pozitivním impulzem k dalšímu vývoji. Dle přijaté koncepce organizace onkologické péče v ČR jsou KOC páteří celého systému. Základem pro poskytování kvalitní onkologické péče je potom funkční multioborový tým. V každém KOC je tento tým nezbytností a řeší diagnosticko-terapeutický plán pacientů s maligním onemocněním. Týmy jsou složeny z klinického, radiačního onkologa a dále lékaře zobrazovacích metod, odborníka chirurgického oboru dle konkrétního nálezu nemocného (ORL, gynekologie, urologie apod.) a konzultujícího patologa. Tým určí místo realizace léčby – KOC či regionální onkologické pracoviště dle náročnosti léčby a její specifikace. Opakování konzultací v týmu probíhají dle změny stavu nemocného a vývoje onemocnění. Pro plátců je důkazem proběhlého multidisciplinárního týmu vykázaný kód, který je signálem pro proplacení další onkologické péče. Dispenserizace může probíhat v KOC, na regionálním pracovišti, event. dle zvážení onkologa a po dohodě s praktickým lékařem i v jeho ordinaci. V případě, že regionální pracoviště bude splňovat adekvátní technické a personální zázemí, bude možné delegovat aplikaci definované centrové terapie do regionu. Podstatou zůstává týmová spolupráce a správná volba místa především specializované péče chirurgické, nechirurgické i radiační. Cílem je posílení regionálních pracovišť a zlepšení informovanosti všech lékařů o poskytované onkologické péči, snaží vzdělávání, zlepšený přístup k inovativní terapii pro všechny nemocné. **Cíl:** Incidence a prevalence zhoubných nádorů stále stoupá, prevalence především díky zlepšení léčebných výsledků. Zvyšují se i náklady na léčbu; jsou dostupné stále účinnější, ale i nákladnější léčebné postupy. Zvyšují se náklady na přístrojové vybavení, farmakoterapii, zdravotní materiál i náklady provozní. To je dáné pokrokem, ale i počtem léčených pacientů – je to i daň za úspěch léčby. Je tedy nutné zefektivnit organizaci péče. Nedílnou součástí optimalizace organizace a kvality onkologické péče je zpětná vazba, kterou umožňuje sběr dat o probíhající léčbě onkologicky nemocných, diagnostické a lékové registry a především Národní onkologický registr, které jsou zdrojem informací o kvantitě i kvalitě péče. Tyto podklady jsou podstatné pro lékaře, pro regulátory i pro plátců péče. Existence kvalitního informačního systému je ve zdravotnictví zcela nezbytná. Z této vstupu vychází i Českou onkologickou společností ČLS JEP naplánovaná parametrická základna pro reakreditace sítě KOC. Navržené parametry jsou v souladu s platnými mezinárodními doporučeniami a zahrnují parametry infrastrukturní a personální, diagnostickou vybavenost, identifikaci multidisciplinárních týmů a parametry výkonnosti a kvality péče. **Závěr:** Prezentace představí konkrétní navržená kritéria pro reakreditaci KOC a zasadí tento plánovaný proces do kontextu probíhajících změn v organizaci onkologické péče (reforma primární péče, úhradové mechanizmy). Ve vazbě na ustanovení regionálních onkologických skupin bude popsán přínos pro regionální onkologická pracoviště. Proces reakreditace KOC je nastavován tak, aby byl pod odbornou kontrolou relevantních odborných společností, zejména České onkologické společnosti ČLS JEP.

II/123. KLASIFIKACE A NÁKLADY AKUTNÍ LŮŽKOVÉ PÉČE O PACIENTY SE ZHOUBNÝMI NÁDORY V NOVÉM SYSTÉMU CZ-DRG

PAVLÍK T., UHER M., BORTLÍČEK Z., BARTŮŇKOVÁ M., DUŠEK L.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Úvod: Léčba pacientů se zhoubným novotvarem (ZN) představuje významnou část akutní lůžkové péče v ČR, a to jak s ohledem na četnost, tak na související náklady. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR vyuvinul v rámci projektu DRG Restart první verzi klasifikačního systému hospitalizačních případů (HP) CZ-DRG, který umožní lepší monitoring a korektnější ocenění akutní lůžkové péče v ČR. Cílem tohoto příspěvku je představit jednotky systému CZ-DRG a s nimi související náklady kalkulované z reálných dat za rok 2017. **Pacienti a metody:** Pro účely vývoje systému CZ-DRG verze 1.0 byla použita data Národního registru hrazených zdravotních služeb za roky 2015–2017, které pokrývají data všech poskytovatelů akutní lůžkové péče v ČR. Současně byla pro vývoj CZ-DRG a nákladové analýzy použita data sítě referenčních nemocnic projektu DRG Restart za roky 2016 a 2017. První verze CZ-DRG vychází ze stávajících primárních klasifikací (MKN-10, seznam zdravotních výkonů, ATC klasifikace) a standardní sady proměnných popisujících HP. CZ-DRG dále definuje onkologické DRG markery pro identifikaci klinického stadia ZN a histopatologický stupeň diferenciace ZN, které se vyzkoušejí podle aktuálně platné klasifikace TNM 8. DRG markery navržené pro oblast onkologie slouží pro sběr informací nezjistitelných z aktuálního datového rozhraní, které budou využity pro kultivaci systému CZ-DRG. Zároveň sběr DRG markerů pro ZN umožní hodnocení zářeze jednotlivých poskytovatelů akutní lůžkové péče komplikovanějšími HP. **Výsledky:** Systém CZ-DRG verze 1.0 zohledňuje akutní lůžkovou péči poskytovanou onkologickým pacientům ve významně detailnějším členění než stávající systém IR-DRG, což se týká zejména DRG bází pro chirurgické výkony, podání chemoterapie a radioterapie. Návrh DRG bází pro jednotlivá onkologická onemocnění respektuje také léčbu, která je vázána na centra vysoce specializované péče. Ukázkou nákladového ocenění HP za rok 2017 jsou průměrné kalkulované náklady na HP pro podání chemoterapie pro ZN míchy, měsíňských obalů, kostí a měkkých tkání 50 074 Kč (n = 449), non-Hodgkinův lymfom 47 069 Kč (n = 469), ZN varlat, pyje, šourku a testikulárních adnex 30 063 Kč (n = 340), ZN ucha, nosu, úst a hrudla 25 256 Kč (n = 336), ZN dýchací soustavy 18 498 Kč (n = 938), ZN hepatobiliární soustavy a slinivky břišní 17 128 Kč (n = 816), ZN jícnu a žaludku 16 984 Kč (n = 739), ZN kůže, podkožní tkáně a prsu 16 510 Kč (n = 217), ZN střeva, konečníku a řiti 11 722 Kč (n = 1994), ZN ženské pohlavní soustavy 11 618 Kč (n = 1272). Výsledky ukazují mezi jednotlivými diagnózami velké rozdíly, které v rámci stávajícího systému IR-DRG (jednotlivé indikace nezohledňuje) vytváří nespravedlnost v nastavení relativní nákladovosti DRG skupin a vytváří negativní motivace v chování poskytovatelů. **Závěr:** Nový klasifikační systém CZ-DRG respektuje specifika a podstatné faktory akutní lůžkové péče o onkologické pacienty v ČR a umožňuje parametricky kalkulovat příslušné reálné náklady na léčbu těchto pacientů. Klasifikační pravidla navržených

DRG bází a skupin pro onkologii jsou veřejně dostupná v detailní formě na webovém portálu systému CZ-DRG <https://drg.uzis.cz/klasifikace-pripadu/web/definicni-manual/>.

Práce byla realizována za podpory Operačního programu zaměstnanost, Metodická optimalizace a zefektivnění systému úhrad nemocniční péče v ČR (CZ.03.4.74/0.0/0.0/15_019/0002747).

II/275. LOCAL STAKEHOLDERS

SAPOŽNIKOV O.
MOÚ, Brno

In 2018, patient centered care was evaluated in Central European regions. The evaluating survey involved patients and caregivers from four countries – Czech Republic, Hungary, Italy and Slovenia. It was held in the framework of INTENT Interreg project [for more information, visit <https://www.interreg-central.eu/Content.Node/INTENT.html>], which joined partners into cooperation that aims at development of an innovative Patient Centered Cancer Care Model and guidelines for its implementation. Two types of questionnaires – patients and caregivers – covered significant fields that arose from a Consensus on definition and dimensions of patient-centered cancer-care; information, communication and education, shared decision making, continuity of care, accessibility, physical and emotional support and research. Questions were presented as multiple-choice format with rating of three best options, single-option choice and open questions. Altogether, over 1000 patient questionnaires were collected and processed. The outcomes of the patient survey have shown that patients prefer direct contact with the cancer center regardless of the purpose, as well as engagement of close family members into communication process during diagnosis and treatment. During the discussion on treatment plan, patients want to be informed about suitable treatment options. Waiting times were mentioned as the most common barrier in the field of accessibility. Moreover, repliers mentioned that they would prefer to have more time dedicated to their visit. The team identified fields which, according to the patient's view, could be taken over by volunteer organizations as well as services, which patients would prefer to receive closer to their homes. An important result of the survey was the finding that patients show interest in participation in oncologic research project, this included not only clinical studies, but also implementation of innovation technologies into reporting. Moreover, the survey included questions about possible methods of patient contribution to the design and the quality improvement of healthcare services. In addition, patients believe that quality surveys are an important feedback for the work at the cancer center. Caregiver questionnaires contained similar dimensions as the patient questionnaires, with the exclusion of the support categories. The detailed results of the survey in the Czech Republic and overall survey results shall be discussed during presentation.

III. Pacientské organizace

III/276. MAMMA HELP – 20 LET PODPORY A NADĚJE PRO ŽENY S RAKOVINOU PRSU

DREXLEROVÁ J.

Mamma HELP, z.s., Praha

Pacientská organizace Mamma HELP pomáhá ženám s rakovinou prsu a jejich blízkým už 20 let. Ač se věnujeme mnoha dalším projektům, aktuálně např. Udělej uzel – a nezapomeň na prevenci či Říct to dětem, primárním posláním zůstává budování sítě denně dostupných Mamma HELP center, kde vyléčené a proškolené pacientky v roli terapeutek poskytují individuální bezplatné poradenství a podpůrnou péči. Jde o specifickou službu, kterou se Mamma HELP liší od podobných pacientských organizací, sdružujících onkologicky nemocné. Možnost individuálního rozhovoru s terapeutkou, většinou osobně v Mamma HELP centru, využívají zejména ženy krátce po sdělení diagnózy, některé dochází průběžně v době svého léčení, další také po léčbě či v době návratu nemoci. Pokud nemohou přijít, jsou jim terapeutky k dispozici každý pracovní den také na telefonu nebo odpoví emailem. V posledních 3 letech zaznamenávají Mamma HELP centra přes 6 000 návštěv ročně. Za 20 let existence jsme takto poskytli pomoc v 79 728 případech. Velmi si ceníme dlouholeté spolupráce s onkology, psychology i dalšími odborníky, kteří nám pomáhají tento cíl kvalitně naplněvat. Druhým cílem Mamma HELP je zlepšit informovanost veřejnosti o možnostech prevence a léčby nádorového onemocnění prsu. K tomu slouží různé formy edukačních aktivit a projektů, kterým se v současnosti věnuje více jak 40 certifikovaných edukátorů. Přednášky a workshopy pořádají na objednání v rámci celé republiky. Za posledních 10 let (2008–2018) jsme v prevenci proškobili 48 881 lidí na 1 324 přednáškách. Další tisíce osob jsme proškobili ve stáncích při veřejných akcích. Pokud jde o osvětu, vděčíme odborníkům z řad mamodiagnostiků za podporu této součásti naší práce. Od roku 2004 zajišťuje Mamma HELP provoz bezplatné linky AVON za zdravá prsa. Od roku 2004 do roku 2018 jsme zaznamenali 108 869 telefonátů. V tomto případě jde o příklad propojení silného firemního partnera s kvalitní službou, zajištěnou vyškolenými vyléčenými pacientkami. Naše rekondiční pobytu absolvovalo od roku 2001 do roku 2018 celkem 1 655 žen po nemoci. Tento projekt není naší prioritou, přesto nepodceňujeme jeho přínos, který zejména pro ženy těsně po skončení léčby není zanedbatelný. Během 20 let jsme realizovali značný počet cílených akcí – motivačních kampaní pro nemocné ženy (Umíme žít naplně, Nezůstávej sama, Holky, už nám zase chutná), i osvětových pro veřejnost (Udělej uzel a nezapomeň na prevenci). Poslední 3 roky úspěšně rozvíjíme téma komunikace v rodině pacientek (Říct to dětem). K našemu výročí jsme před týdnem vysadili v Brně Les pro život.

III/277. HLAS ONKOLOGICKÉHO PACIENTA JE SLYŠET

TŮMOVÁ M.¹, PLECHATÁ I.²

¹ Dialog Jessenius o.p.s., Praha, ²Hlas pacientek, Praha

Hlas onkologického pacienta je slyšet. Již z názvu jasné vyplývá snaha o aktivní účast pacientů na léčbě, ovlivňování legislativního procesu dosažitelnosti kvalitní péče i zdravotně/sociálního pomezí. Úzká spolupráce odborníků všech odvětví onkologie a všech dalších stakeholderů s pacientskými organizacemi kultivuje prostředí českého zdravotnictví a posouvá ho dál do 21. století. Proto vznikla platforma a zde jsou její požadavky, vycházející z memoranda Hlas onkologických pacientek s rakovinou prsu. 1) Žádáme MZ ČR, aby navrhlo formálně zavést do legislativy ČR pravomoc pacientských organizací k zastupování a hájení práv pacientů, a to v legislativních i správních řízeních. 2) Žádáme MZ ČR, SÚKL a zdravotní pojišťovny, aby zajistily plnou dostupnost moderní léčby pro všechny, stejně jako budoucí financování této léčby, a to na základě evropských a českých odborných doporučení. 3) Žádáme MZ ČR, zdravotní pojišťovny, MPSV ČR, zástupce státní správy a samosprávy, aby zajistili dostupnost zdravotních pomůcek a propojenost návazných zdravotních a sociálních služeb v průběhu dlouhodobé léčby, vč. péče palliativní, a jejich úhradu z veřejného zdravotního pojištění. 4) Žádáme Českou onkologickou společnost ČLS JEP, aby pomohla pacientům řešit návaznost zdravotní péče mezi jednotlivými onkologickými pracovišti (komplexní onkologická centra, menší okresní nemocnice a ambulantní onkologové). 5) Žádáme Českou onkologickou společnost ČLS JEP o zpracování a zveřejnění metodiky a postupu, který by ve prospěch pacientů sjednotil praxi pro pacientku vyžádané posouzení zdravotního stavu a léčby dalším lékařem, tzv. second opinion. 6) Platforma bude pokračovat v analyzování dat a důvodů nedostatku hrazené odborné psychologické podpory (krizová intervence i dlouhodobá podpůrná péče) pro pacienty a jejich rodinné příslušníky. 7) Žádáme MPSV ČR o zajištění adekvátního sociálního zabezpečení (operativní posuzování žádostí o invalidní důchody, neomezené vycházky pro onkologické pacienty) a podpory sociálních služeb pro pacienty, vč. odstranění regionálních rozdílů při posuzování stupně invalidity. Naše krátké sdělení odborné veřejnosti bude ideálním komunikačním nástrojem pro další spolupráci.

III/368. DOBROVOLNICTVÍ – BONUS NEJEN PRO PACIENTY

NOVÁKOVÁ N., BEDNÁŘOVÁ Z., OSVALDOVÁ V.

MOÚ, Brno

Masarykův onkologický ústav v Brně si v letošním roce připomíná 15. výročí založení dobrovolnictví. Cílem tohoto příspěvku je přiblížit tuto prospěšnou činnost nejen z pohledu dobrovolníka samotného, ale také z hlediska jeho úlohy v nemocnici. V letech 2004–2019 prošlo nemocnicí více než 100 dobrovolníků, kteří zde přispívají ke zkvalitnění pobytu pacientů i jejich blízkých, a to jak v ambulantním provozu, tak i na lůžkových odděleních. Masarykův onkologický ústav je specializovaným centrem zajišťujícím komplexní onkologickou léčbu dospělých pacientů. Je velmi důležité si uvědomit, jak významnou roli hraje při léčbě psychika. A to je důvod, proč do péče o pacienta zařadit právě i dobrovolnickou činnost. Dobrovolník se stává společníkem pacienta a pomáhá v péči o něj po lidské stránce. Záleží na mnoha faktorech, jak stráví společný čas, zda povídáním v lůžka nebo doprovodem na vyšetření, k dispozici je také výtvarná dílna nebo zahrada. Dobrovolník má více prostoru a možností pacienta vyslechnout, naslouchat jeho vnitřním pocitům, náladám i obavám a často se může rovněž stát svědkem vypjatých emocí ze strany pacientů i osob, které s nimi léčbu prožívají. Masarykův onkologický ústav se i z tohoto důvodu snaží dobrovolníky

podpořit zejména pravidelnými setkánimi s jejich koordinátorem a psychologem, rovněž pořádáním seminářů nebo neformálních setkání. Velký důraz je také kladen na nábor a přijímání nových zájemců tak, aby byli co nejlépe obeznámeni s prostředím, do kterého vstupují, a zároveň splňovali podmínky na ně kladené. Ačkoliv dobrovolník svoji činnost vykonává ve svém volném čase bez nároku na odměnu, je zapotřebí, aby vzhledem ke specifickému prostředí nemocnice prošel přijímacím řízením. Odměnou jsou však cenné zkušenosti a pocit užitečné práce, která přináší dobrovolníkům i jiný úhel pohledu na kvalitu a smysl života. Dobrovolníci rovněž personálu umožňují věnovat více času na odbornou činnost. V příspěvku věnovaném dobrovolnictví je tak možné seznámit se s působením dobrovolníků v nemocnici nebo se např. dozvědět některé ze zásad Desatera dobrovolnictví v naší nemocnici.

III/371. JAK MLUVIT O STŘEVECH POZITIVNĚ? SOUTĚŽ BÁSNICKÉ STŘEVO

ŘEDINOVÁ M.¹, TUČNÝ B.²

¹České ILCO, z.s., Praha, ²České ILCO, z.s., Nový Jičín

Pacientská organizace České ILCO ukazuje stomii v lepším světle. Často je pro pacienta dobrým řešením jeho zdravotního problému, někdy je řešením jediným. Může zachránit nebo prodloužit život. Mnoho pacientů se obává operace střev, někdy ji i odmítá. Stomie stále budí v lidech obrovské obavy, bojíme se vždy neznámého, proto dobrovolníci ILCO mluví otevřeně na veřejnosti o životě se stomií. Sdílejí své zkušenosti, ukazují, že i s vývodem se dá žít kvalitní život, ale je třeba přijít s problémem včas. Dlouho jsme přemýšeli, jak toto téma odlehčit, jak zaujmout veřejnost, jak mluvit s úsměvem o střevu nebo střevním obsahu, stomii a životu s ní. Bronislav Tučný, vedoucí ILCO Novojičínska, na to přišel. Básnické střevo je užívaný termín, který zní velmi pozitivně. Mnozí se radují, že básnické střevo mají, jiní jsou smutní, že tuto výsadu nemají. I mnozí stomici mají to štěstí, že jejich básnické střevo dobře funguje, a přináší tak potěšení nebo pobavení svému okolí. Střevo ze všech orgánů nejlépe vystihuje, jak básničky vznikají. Člověk je plný nápadů a emocí, které se formují do slov a vět, a ty z něj vycházejí v podobě básně. Tuto definici našel Broňa Tučný na internetu a moc se nám zalíbila. Broňa vymyslel i pravidla soutěže. Najdete je na www.ILCO.cz. Básníčky nemají přesné zaměření. Mají vycházet z pocitů a zkušeností ze života stomíků všeobecně, mohou být doplněny fotografií, vztahující se k textu básničky a k tomu, co stomika obklopuje. V roce 2016 byla soutěž Básnické střevo vyhlášena poprvé. Každý rok dorazí přes 20 příspěvků, oceníme vždy 5, které hodnotí nezávislá porota. Porota má vždy těžkou práci, každý příspěvek je něčím zajímavý. Soutěž pokračuje, pokud máte k tématu co říci, příspěvky pošlete na basnickestrevo@gmail.com nebo na adresu České ILCO, Polská 15, Praha 2. Přesná pravidla najdete na www.ILCO.cz.

III/372. „HOVOŘÍME OTEVŘENĚ, MĚNÍME ŽIVOTY“ ANEB 25 LET ČESKÉHO ILCO

ŘEDINOVÁ M.

České ILCO, z.s., Praha

Heslo loňského Světového dne stomíků „Hovoříme otevřeně, měníme životy“ naplňují dobrovolníci České ILCO dlouhodobě. Zbavujeme lidi strachu ze života se stomií. Naši členové informují, jak se se stomíí žije, přednáší na řadě konferencí, na nichž poukazují na to, jak důležité je předávat zkušenosti a podporovat nové pacienty psychicky, dodávat jim odvahu dál žít, vrátit se k aktivitám. Vloni strávili 32 dní ve stáncích na akcích organizovaných obcemi nebo Ligou proti rakovině Praha. Nejvýznamnější akce: Překonej své hranice. Stomici z Česka, Polska a Slovenska překonali (nejen svoje) hranice. Vydali se na kolech z Hranic u Aše přes Hranice na Moravě do Nového Jičína. Ujeli v 9 etapách během 9 dnů celkem 675 km. V 8 městech debatovali s místními občany o tom, co je možné zvládnout a překonat navzdory závažnému onemocnění, které prodělali. Důležité je chtít. Celou trasu jelo 14 stomíků (z toho 2 ženy) ve věku 34–73 let. Na jednotlivé etapy se přidávali další, do cíle dorazilo 30 cyklistů. Akci podpořili stomici z Německa a Maďarska. Prezident Evropské asociace stomíků Islandan Jón Thorkelsson absolvoval 5 etap z Prahy do Nového Jičína. Ocenil skvělý nápad, dobrou organizaci i výkony všech cyklistů. Cykloakce byla pořádána pod záštitou ministra zdravotnictví ČR. Podporovaly ji významné osobnosti prof. MUDr. Pavel Pafko, DrSc., mistr světa v Ironmanu Jan Tománek, manželé Koukalovi, vítěz posledního ročníku Krále cyklistiky Tomáš Bábek a mnoho dalších. Akci připravilo České ILCO ve spolupráci se společností ConvaTec, s.r.o., generálním sponzorem. Informace o akci <https://www.youtube.com/watch?v=zrDDISBybQU>. Zdraví v pohybu. Pod vedením cvičitelky Mgr. Marcely Luňáčkové z Bohemia – lázně a.s., Karlovy Vary, cvičí stomici, členové Českého ILCO, z. s. Video přináší sérii instrukcí pro nejjednodušší pohyb pro zdraví a pohodу ve speciálním provedení, které je vynikající i pro zdravotně silně oslabené jedince. Lehké, nenáročné, účinné cvičení pro každého. Naším cílem je pomáhat nejen stomíkům, ale všem, kteří naši pomoc mohou potřebovat. Video je dostupné zde: <https://www.youtube.com/watch?v=At6ld4pbn2l>. DVD je k dispozici ve spolcích stomíků. Projekt PLAVEME. Plakát podle vzoru z Islandu informuje o tom, že stomici mohou plavat, sáčky jsou bezpečné a vodotěsné. Naším cílem je informovat veřejnost, zejména pracovníky bazénu, aby umožnili stomíkům bezproblémový přístup do bazénů a koupališť. Nabízíme plakát i do stomaporaden, aby i nový stomik věděl, že pobyt ve vodě je se stomickým sáčkem možný. Projekt PLAVEME podpořil T-Mobile.

III/373. OD NEVIDITELNÝCH ŽEN K HLASU ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ – A BUDE SLYŠET! PŘEHLED ÚSPĚŠNÝCH VÝSTUPŮ Z AKTIVIT PLATFORMY HLAS PACIENTEK V LETECH 2017–2019

PLECHATÁ I.¹, TŮMOVÁ M.², KNAPPOVÁ E.³, SLAVÍKOVÁ Š.⁴, ADÁMKOVÁ P.⁵

¹Průvodce pacienta, z.ú., Praha, ²Dialog Jessenius o.p.s., Praha, ³Aliance žen s rakovinou prsu, o.p.s., Praha, ⁴Amelie, z.s., Praha, ⁵Onko Unie, o.p.s., Praha

V květnu 2017 vznikla nezávislá platforma Hlas patientek s (metastatickou) rakovinou prsu, která se snaží řešit problémy patientek související s jejich léčbou. Hlas patientek tvoří čtyři pacientské a podpůrné organizace. Projekt koordinuje Ivana Plechatá z Průvodce pacienta. 1) Aliance žen s rakovinou prsu zastřeňuje pacientské organizace po celé republice. Sdružuje pacientky, které společně sdílejí své zkušenosti, vyměňují si názory a poznatky. www.breastcancer.cz. 2) Amelie nabízí onkologicky nemocným ženám a jejich blízkým psychosociální pomoc. www.amelie-zs.cz. 3) Dialog Jessenius se věnuje edukaci pacientů, vytváří a poskytuje informační materiály o onkologických onemocněních a provozuje Centrum informací pro onkologické pacienty (CIOP) ve FN Motol. 4) Onko Unie, o.p.s., Praha.

www.dialog-jessenius.cz. 4) Onko Unie realizuje osvětové kampaně o onkologických onemocněních žen, snaží se komunikovat o onkologických témaech nejen s pacienty, ale i se zdravými lidmi, a bořit tak některá tabu v dnešní společnosti. www.onko-unie.cz. Hlas pacientek se snaží zlepšovat kvalitu života pacientek s rakovinou prsu ve třech základních oblastech – zdravotní (zde jde především o včasný přístup k nové inovativní léčbě), psychologické (pomoc v průběhu léčby i po ní) a sociální (posudkové lékařství, dávky ze sociálního systému apod.). Za uplynulé 2 roky se podařilo mnoho věcí. Hlas pacientek je zastoupen v Pacientské radě – poradním orgánu ministra zdravotnictví, a může se tak aktivně účastnit připomínkování zákonů a vyhlášek. Zrealizoval již dva kulaté stoly na ministerstvu zdravotnictví, kde se projednávaly konkrétní body pomoci pacientkám a hlasu pacientů naslouchali i senátoři na semináři uspořádaném v Senátu Parlamentu ČR. Členky platformy dále sledují správní řízení nových léků na Státním ústavu pro kontrolu léčiv, jednají se zdravotními pojistovnami. Sledují změny v sociální politice, které se dotýkají onkologických pacientů a spolupracují s Ministerstvem práce a sociálních věcí. Rozhodující je však spolupráce s Českou onkologickou společností a váží si podpory mnoha lékařů a nelékařských pracovníků. V roce 2019 se platforma rozhodla realizovat projekt Hlas pacientů v onkologii a nabídnout sílu svého hlasu i pacientům s dalšími onkologickými a hematoonkologickými diagnózami. Chce tak i nadále plnit svůj hlavní cíl – podporovat pacienty a vyžadovat změnu tam, kde jejich potřeby nebyly dosud naplněny.

IV. Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika

IV/11. ZHOUBNÉ NÁDORY MOZKU (C71) V DATECH NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU

MUŽÍK J., MÁJEK O., SVOBODOVÁ I., DUŠEK L.
Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Výzodiska: Databáze Národního onkologického registru (NOR) spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR) je jedinečným zdrojem populačních dat o epidemiologii nádorových onemocnění. Koordinovaný centralizovaný sběr dat na populační úrovni probíhá nepřetržitě od poloviny roku 1976, přičemž do roku 2016 obsahuje databáze NOR více než 2,4 milionu záznamů novotvarů, z toho celkem 24 777 představují zhoubné novotvary (ZN) mozku (diagnóza C71 podle MKN10). **Materiál a metody:** Součástí diagnostických údajů v datech NOR jsou od roku 1984 také údaje o morfologii, biologickém chování a stupni diferenciace (grade) novotvaru zaznamenané podle pravidel Mezinárodní klasifikace nemocí v onkologii (MKN-O). Tyto informace jsou klíčové pro detailnejší rozdělení ZN mozku s ohledem na klasifikační systémy využívané v klinické praxi. S ohledem na dostupnost dat NOR byla v analýzách použita WHO klasifikace a grading nádorů centrální nervové soustavy z roku 2007. Z dat NOR byly hodnoceny nejen epidemiologické charakteristiky ZN mozku, ale také výsledky léčby na populační úrovni a predikce budoucího vývoje. **Výsledky:** Celková incidence ZN mozku byla v letech 2012–2016 průměrně 824 nových onemocnění ročně, což je 7,82 na 100 tisíc osob. Tato onemocnění byla 1,21× častěji diagnostikována u mužů (444 ročně, 8,59 na 100 tisíc mužů) než u žen (379 ročně, 7,08 na 100 tisíc žen). V letech 2012–2016 zemřelo na ZN mozku ročně průměrně 653 osob (6,20 na 100 tisíc osob), úmrtnost na tato onemocnění byla 1,19× častější u mužů (350 úmrtí, 6,76 na 100 tisíc mužů) než u žen (303 úmrtí, 5,66 na 100 tisíc žen). Prevalence, tedy počet osob žijících s těmito onemocněními, dosáhl koncem roku 2016 počtu 3 098 osob (29,3 na 100 tisíc osob), prevalence byla 1,18× vyšší u mužů (1 652 pacientů, 31,8 na 100 tisíc mužů) než u žen (1 446 pacientek, 26,9 na 100 tisíc žen). Vývoj incidence těchto onemocnění se po setrvalém růstu v posledních letech stabilizuje, mezi roky 2006–2016 vzrostla incidence celkově o 9,1 % (u mužů o 11,3 %, u žen o 6,3 %). Mortalita na ZN mozku se po setrvalém růstu také v posledních letech stabilizuje, mezi roky 2006–2016 vzrostla o 8,7 % (u mužů o 8,7 %, u žen o 8,6 %). Prevalence těchto onemocnění v populaci ČR setrvale roste, mezi roky 2006–2016 byl zaznamenán nárůst o 27,2 % (u mužů o 25,7 %, u žen o 28,8 %). ZN mozku se vyskytují ve všech věkových skupinách v populaci, incidence těchto onemocnění narůstá s věkem (výrazněji po 50. roku života) a vrchol dosahuje ve věkové skupině 75–84 let. V letech 2012–2016 byl střední věk při zjištění onemocnění 63 let, 50 % pacientů bylo ve věku 50–72 let (u mužů 62 (48–70) let, u žen 65 (52–74) let). Nejčastějším typem mezi nově diagnostikovanými ZN mozku jsou high-grade astrocytické nádory (50,5 %, z toho 45,4 % glioblastomy), dále low-grade astrocytické nádory (10,2 %), ostatní určené nádory představují 14,8 % a ZN mozku blíže neurčeného typu 24,5 %. Relativní 1leté přežití pacientů se ZN mozku se v čase postupně zlepšuje a v období 2010–2015 dosáhlo 46,5 %, z toho u high-grade astrocytických nádorů 39,2 % a u low-grade astrocytických nádorů 77,4 %. **Závěr:** Data Národního onkologického registru ukazují nejen stále rostoucí zátež českého zdravotnictví zhoubnými novotvary mozku, ale také pozitivní výsledky péče o pacienty s těmito onemocněními. V této oblasti je NOR nezastupitelným zdrojem informací pro hodnocení i plánování léčebné péče.

IV/40. WEB ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP SLAVÍ 20 LET – CO NABÍZÍ PRAKTICKÝM LÉKAŘŮM A JEJICH PACIENTŮM?

NOVÁKOVÁ P.
Česká onkologická společnost ČLS JEP, Praha

Role praktických lékařů zejména ve zlepšení časné diagnostiky zhoubných nádorů, výchově k prevenci a v péči o onkologického pacienta je nezastupitelná. Praktičtí lékaři jsou velmi významnou částí v algoritmu včasného záchytu, diagnostiky a péče o pacienta v období onkologické léčby i po ní, ať už se jedná o péči o pacienta v remisi nebo o palliativní léčbu. Jejich znalost diagnostických a léčebných postupů v onkologii, postupů v dispenzární péči a také nežádoucích účinků tradičních i nových léčebných metod je tak velmi důležitou součástí péče o pacienta. Proto Česká onkologická společnost (ČOS) na svých webových stránkách linkos.cz vytvořila samostatnou sekci věnovanou primární péči, ve které nabízí téma určená právě pro lékaře prvního kontaktu. Pomocí praktickým lékařům je také zcela nový modul o prevenci zhoubných nádorů, kam mohou lékaři odkazovat své pacienty např. v rámci preventivních prohlídek. V neposlední řadě najdou na Linkosu užitečné praktické informace a kontakty i onkologicky nemocní v péči praktického lékaře a jejich blízcí. **Cíl:** Hlavním cílem přednášky je seznámit účastníky vzdělávací akce „Onkologická problematika v ordinaci praktického lékaře“ s informacemi, které onkologická společnost na svých stránkách nabízí praktickým lékařům a jejich pacientům, pozvat je k návštěvě Linkosu a k odběru zpravodaje pro praktické lékaře a požádat o předání informace o Linkosu svým pacientům. Přednáška má tyto základní cíle: 1) seznámit posluchače s rozsahem a druhem informací, které jsou určeny praktickým lékařům v oblastech prevence, zvládání toxicity onkologické léčby, v oblasti palliativní péče a dispenzarizace; 2) upozornit na informace a kontakty, které jsou na Linkosu určeny onkologickým pacientům v péči praktických lékařů a které pokrývají všechny fáze nemoci a léčby; 3) představit obsah Linkosu určený laikům z oblasti primární a sekundární onkologické prevence a aktivity Sekce preventivní onkologie ČOS, které vyvíjí na Linkosu směrem k laikům, např. živá vysílání o prevenci rakoviny nebo preventivní poradnu. Webový portál linkos.cz je zdrojem informací jak pro odborníky, tak pro pacienty a pro širokou veřejnost se zájmem o zdraví. Linkos spolupracuje s širokým množstvím subjektů, které se zaměřují na informace z oblasti onkologie. Portál se neustále vyvíjí. Web onkologické společnosti letos oslaví 20 let. Od počátku sloužil na doméně linkos.cz lékařům a členům ČOS. V roce 2006 vznikla část pro pacienty a jejich blízké, od roku 2013 přináší také informace, které jsou zaměřené na primární péči a od roku 2017 má samostatný modul o onkologické prevenci.

IV/65. NOVÝ NÁRODNÍ ZDRAVOTNICKÝ INFORMAČNÍ SYSTÉM ČR A JEHO MOŽNOSTI V OBLASTI ONKOLOGIE A ONKOCHIRURGIE NA PŘÍKLADU ZHOUKNÝCH NÁDORŮ PROSTATY

DUŠEK L.¹, MUŽÍK J.², KREJČÍ D.², SVOBODOVÁ I.²

¹Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ²Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Vývodiska: Národní zdravotnický informační systém (NZIS) prošel v uplynulém období zásadní rekonstrukcí, podloženou i adekvátní legislativní úpravou (zákon č. 372/2011Sb., ve znění pozdějších předpisů; předmětná novela přijata v květnu 2016). V zákoně jsou nově definovány komponenty NZIS, pravidla pro jejich propojování a režimy zpracování dat. Rekonstruovaný NZIS představuje platformu, která umožní velmi reprezentativní hodnocení epidemiologické zátěže národů, distribuice péče o pacienty v celém systému zdravotnictví a nově též frekvenci indikace konkrétních výkonů a související analýzy typologie pacientů a výsledků péče. **Cíl:** Představit kompletní informační možnosti NZIS na příkladu zhoubných nádorů prostaty a doložit zcela nová data z mapování výkonů robotické prostatektomie. **Výsledky:** Zhoubný nádor (ZN) prostaty (C61) je nejčastějším nádorem v urologii u mužů a podle posledních dostupných dat Národního onkologického registru z období 2012–2016 jde o nejčastější malignitu u mužů kromě kožních nádorů (15,7 % všech nově diagnostikovaných ZN). V období 2012–2016 byl střední věk u nově nemocných se ZN prostaty 68 let (50 % nemocných je ve věku 63–74 let). Incidence vykazuje dlouhodobě převážně rostoucí trend. V roce 2016 dosáhl počet nově diagnostikovaných onemocnění 7 305, tedy 140,7 případů na 100 tisíc mužů. Mortalita do roku 2005 mírně rostla, od tohoto roku je relativně stabilizovaná. V roce 2016 zemřelo na C61 1 421 mužů, tedy 27,4 úmrtí na 100 tisíc mužů. Růst incidence v minulých letech a stabilizovaná mortalita vedou k růstu prevalence nádorů prostaty, k 31. 12. 2016 žilo v ČR 57 607 mužů s tímto onemocněním nebo s jeho anamnézou, což je 1 109,3 případů na 100 tisíc mužů, ve srovnání s rokem 2006 tak prevalence vzrostla o 143 %. Dle studie GLOBOCAN 2018 je ČR v incidenci ZN prostaty na 6. místě v Evropě a na 13. místě ve světě (dle ASR W na 100 tisíc mužů). Mortalita na ZN prostaty je na nižších středních hodnotách, ČR je na 22. místě v Evropě a na 98.–100. místě ve světě. K příznivému poměru mortality a incidence zásadním způsobem přispívá vysoký podíl časných stadií mezi nově diagnostikovanými ZN prostaty, který v letech 2012–2016 dosáhl 70 % (stadium I 42 %, stadium II 28 %). Tato skutečnost spolu se zvyšující se úspěšností léčby pak přispívá také k růstu 5letého přežití pacientů s touto diagnózou, kdy je v období 2013–2016 doložitelné zlepšení 5letého relativního přežití o 14–15 % než v období před rokem 2005. **Závěr:** Prezentace představí obsah jednotlivých nových komponent NZIS a jejich informační přínos pro hodnocení onkologické péče na příkladu zhoubných nádorů prostaty. Budou doloženy z mezinárodního hlediska nadprůměrné výsledky léčby o tyto pacienty v ČR a přínos robotické chirurgie těmto výsledkům.

IV/114. ZHOUKNÉ NÁDORY GIT – JE ROZDÍL V INCIDENCI, MORTALITĚ A DĚLCE ŽIVOTA V ZÁVISLOSTI NA VĚKU A POHLAVÍ?

DUŠEK L.¹, MUŽÍK J.², KREJČÍ D.², SVOBODOVÁ I.²

¹Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ²Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Celková incidence zhoubných nádorů gastrointestinálního traktu (C15–C26) byla v letech 2012–2016 průměrně 14 460 nových onemocnění ročně, což je 137,3 na 100 tisíc osob. Tato onemocnění byla 1,44× častější u mužů (8 420 ročně, 162,8 na 100 tisíc mužů) než u žen (6 040 ročně, 112,7 na 100 tisíc žen). V letech 2012–2016 průměrně ročně zemřelo na zhoubné novotvary GIT 8 956 osob (85,0 na 100 tisíc osob), úmrtí na tato onemocnění byla 1,36× častější u mužů (5 089 úmrtí, 98,4 na 100 tisíc mužů) než u žen (3 867 úmrtí, 72,2 na 100 tisíc žen). Prevalence, tedy počet osob žijících s tímto onemocněním, dosáhl koncem roku 2016 počtu 70 545 osob (667,7 na 100 tisíc osob), prevalence byla 1,30× vyšší u mužů (39 219 pacientů, 755,2 na 100 tisíc mužů) než u žen (31 326 pacientek, 583,1 na 100 tisíc žen). Vývoj incidence těchto onemocnění je v posledních letech stabilizovaný, mezi roky 2006–2016 poklesla incidence o 0,5 % (u mužů vzrostla o 1,1 %, u žen poklesla o 3,0 %). Mortalita na ZN GIT klesá, mezi roky 2006–2016 poklesla o 12,6 % (o 10,9 % u mužů a o 14,9 % u žen). Prevalence těchto onemocnění v populaci ČR setrvale roste, mezi roky 2006–2016 vzrostla o 38,7 % (o 40,0 % u mužů, o 36,9 % u žen). Incidence těchto onemocnění prudce narůstá po 45. roku věku a vrchol dosahuje po 80. roku věku u obou pohlaví, v letech 2012–2016 byl střední věk při zjištění onemocnění 70 let, 50 % pacientů bylo ve věku 62–77 let (68 (62–75) let u mužů, 71 (63–80) let u žen). Nejčastějšími ZN GIT jsou ZN tlustého střeva a konečníku (C18–C20), ZN slinivky břišní (C25) a ZN žaludku (C16) u mužů i u žen. Epidemiologické charakteristiky těchto onemocnění v letech 2012–2016 byly následující. ZN tlustého střeva a konečníku (C18–C20). Incidence byla ročně 7 967 nových onemocnění (4 766 u mužů, 3 201 u žen), tj. 75,7 na 100 tisíc osob (92,1 na 100 tisíc mužů, 59,7 na 100 tisíc žen, 1,54× vyšší u mužů), incidence za posledních 10 let poklesla o 2,8 % (u mužů o 2,0 %, u žen o 4,3 %). Ročně na tyto novotvary zemřelo 3 481 osob (2 042 mužů, 1 439 žen), což je 33,1 úmrtí na 100 tisíc osob (39,5 na 100 tisíc mužů, 26,9 na 100 tisíc žen, 1,47× častější u mužů) a mortalita za 10 let poklesla o 21,9 % (u mužů o 21,4 %, u žen 22,8 %). Prevalence koncem roku 2016 dosáhla počtu 57 730 pacientů (32 603 mužů, 25 127 žen), tedy 546,4 nemocných na 100 tisíc osob (627,8 na 100 tisíc mužů, 467,7 na 100 tisíc žen, 1,34× vyšší u mužů) a prevalence za 10 let vzrostla o 38,6 % (u mužů o 40,6 %, u žen o 35,8 %). Střední věk při diagnóze byl 69 let, 50 % pacientů bylo ve věku 62–77 let (69 (62–75) let u mužů, 71 (63–79) let u žen). Pětileté relativní přežití všech pacientů dosáhlo 58,2 % (stadium I 89,1 %, stadium II 75,3 %, stadium III 57,7 %, stadium IV 9,4 %). ZN slinivky břišní (C25). Incidence byla ročně 2 187 nových onemocnění (1 125 u mužů, 1 062 u žen), tj. 20,8 na 100 tisíc osob (21,7 na 100 tisíc mužů, 19,8 na 100 tisíc žen, 1,10× vyšší u mužů), incidence za posledních 10 let vzrostla o 20,0 % (u mužů o 19,6 %, u žen o 20,3 %). Ročně na tyto novotvary zemřelo 1 995 osob (1 021 mužů, 974 žen), což je 18,9 úmrtí na 100 tisíc osob (19,7 na 100 tisíc mužů, 18,2 na 100 tisíc žen, 1,08× častější u mužů) a mortalita za 10 let vzrostla o 10,4 % (u mužů o 11,8 %, u žen 8,9 %). Prevalence koncem roku 2016 dosáhla počtu 2 229 pacientů (1 064 mužů, 1 165 žen), tedy 21,1 nemocných na 100 tisíc osob (20,5 na 100 tisíc mužů, 21,7 na 100 tisíc žen, 1,06× vyšší u žen) a prevalence za 10 let vzrostla o 73,0 % (u mužů o 55,6 %, u žen o 92,4 %). Střední věk při diagnóze byl 70 let, 50 % pacientů bylo ve věku 63–78 let (68 (62–75) let u mužů, 72 (64–80) let u žen). Pětileté relativní přežití všech pacientů dosáhlo pouze 5,4 % (stadium I 36,3 %, stadium II 12,8 %, stadium III 2,0 %, stadium IV 1,4 %). ZN žaludku (C16). Incidence byla ročně 1 474 nových onemocnění (866 u mužů, 608 u žen), tj. 14,0 na 100 tisíc osob (16,7 na 100 tisíc mužů, 11,4 na 100 tisíc žen, 1,47× vyšší u mužů), incidence za posledních 10 let poklesla o 17,5 % (u mužů o 18,0 %, u žen o 17,1 %). Ročně na tyto novotvary zemřelo 1 074 osob (625 mužů, 449 žen), což je 10,2 úmrtí na 100 tisíc osob (12,1 na 100 tisíc mužů, 8,4 na 100 tisíc žen, 1,44× častější u mužů) a mortalita za 10 let poklesla o 23,9 % (u mužů o 24,4 %, u žen o 23,4 %). Prevalence koncem roku 2016 dosáhla počtu 5 122 pacientů (2 780 mužů, 2 342 žen), tedy 48,5 nemocných na 100 tisíc osob (53,5 na 100 tisíc mužů, 43,6 na 100 tisíc žen, 1,23× vyšší u mužů) a prevalence za 10 let vzrostla o 14,7 % (u mužů o 13,7 %, u žen o 15,8 %). Střední věk při diagnóze byl 70 let, 50 % pacientů bylo ve věku 62–79 let (69 (62–77) let u mužů, 72 (62–81) let u žen). Pětileté relativní přežití všech pacientů dosáhlo 20,7 % (stadium I 58,7 %, stadium II 31,3 %, stadium III 14,1 %, stadium IV 2,7 %).

IV/122. REKONSTRUOVANÝ NZIS ČR – CO VŠE VYPOVÍDAJÍ NOVÁ DATA O PREVALENCI LÉČENÝCH A SLEDOVANÝCH PACIENTŮ SE ZHOUBNÝMI NÁDORY?

DUŠEK L.

Institut biostatistiky a analýz LF MU, Brno

Východiska: Národní zdravotnický informační systém (NZIS) prošel v uplynulém období zásadní rekonstrukcí, podloženou i adekvátní legislativní úpravou (zákon č. 372/2011Sb., ve znění pozdějších předpisů; předmětná novela přijata v květnu 2016). V zákoně jsou nově definovány komponenty NZIS, pravidla pro jejich propojování a režimy zpracování dat. Tento proces znamenal *de facto* přípravu NZIS na roli datové základny elektronického zdravotnictví a úprava NZIS navrhovaná v předloženém věcném záměru zákona je logickým pokračováním tohoto vývoje. Zásadním přínosem této úpravy byl fakt, že zákon nevytvářel žádné nové zdravotní registry, naopak přinesl omezení jejich obsahu a omezení rozsahu prováděných statistických šetření. Tyto kroky přinesly podstatnou redukci administrativní zátěže pro poskytovatele zdravotních služeb. Toho je dosahováno zejména širším využitím již existujících zdrojů dat, vč. centrálních datových zdrojů generovaných v rámci elektronizace zdravotnictví. **Cíl:** Výše provedené úpravy a rekonstrukce NZIS jsou zásadním přínosem pro národní onkologický informační systém, který do roku 2014 čerpal naprostou většinu svých dat pouze z Národního onkologického registru. Jakkoli je tento registr i nadále nepostradatelný a přináší velmi cenné epidemiologické informace, pro exaktní hodnocení klinické praxe není dostačující. Epidemiologická data je nezbytný doplnit dalšími plošnými zdroji dat o hospitalizačních onkologických pacientech, o dostupnosti léčby, konzumovaných zdravotních službách a jejich kvalitě a výsledcích. K tomuto účelu nově slouží zejména následující komponenty NZIS: 1) Národní registr poskytovatelů zdravotních služeb (NRPZS) je referenční informační systém registrovající všechny poskytovatele zdravotních služeb a jejich základní charakteristiky. 2) Národní registr zdravotnických pracovníků (NRZP) je referenční informační systém registrovající všechny zdravotnické profesionály a jejich základní charakteristiky určené zákonem. 3) Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZS) obsahuje data zdravotních pojištěven v hospitalizační i ambulantní oblasti vč. kompletních dat o vykázaných diagnózách, procedurách a léčbě. V současnosti jsou data k dispozici v letech 2010–2018. 4) Národní registr hospitalizovaných (NRHOSP) je celoplošným populačním registrem, kde jsou evidovány osoby, které byly hospitalizovány na lůžkových odděleních a jejich hospitalizace byla ve sledovaném období ukončena. Data jsou k dispozici z let 1994–2018, plný rozsah sledovaných údajů pak v letech 2007–2018. **Závěr:** Prezentace představí obsah jednotlivých nových komponent NZIS a jejich informační přínos pro hodnocení onkologické péče. Zejména bude kladen důraz na regionální hodnocení dostupnosti a migraci pacientů a na hodnocení výsledků péče. Metodická část prezentace doloží využití nových dat NZIS pro validaci obsahu Národního onkologického registru a implementaci nové podoby tzv. lékových registrů České onkologické společnosti ČLS JEP.

IV/124. HODNOCENÍ CELKOVÉHO POKRYTÍ POPULACE KOLOREKTÁLNÍM SCREENINGEM A SOUVISEJÍCÍMI DIAGNOSTICKÝMI VÝKONY

NGO O.¹, DUŠEK L.², ZAVORAL M.³, SUCHÁNEK Š.³, SEIFERT B.⁴, MÁJEK O.²¹ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ²Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha, ³Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – VFN Praha,⁴ Ústav všeobecného lékařství, 1. LF UK v Praze

Východiska: Screeningový program karcinomu tlustého střeva a konečníku je v ČR oficiálně zaveden již od roku 2000. Program je organizovaný a nabízí osobám ve věku od 50 let test na okultní krvácení do stolice v jednoletém intervalu (TOKS; po pozitivním výsledku testu navazuje tzv. TOKS + kolonoskopie). Osoby ve věku od 55 let mají možnost volby mezi TOKS nebo přímo screeningovou kolonoskopii. Od roku 2014 navíc započalo adresné zvání ke screeningu pro neúčastníci se osoby. Vedle vyšetření ve screeningu je prováděno velké množství diagnostických vyšetření kolorekta, zejména kolonoskopí. Hlavním cílem sdělení je odhadnout celkové pokrytí cílové populace screeningem se zahrnutím zmíněných provedených diagnostických vyšetření. **Materiál a metody:** Odhad celkového pokrytí kolorektálním screeningem a diagnostickými vyšetřeními byl proveden za využití Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS), který eviduje veškeré zdravotní služby hrazené zdravotními pojišťovnami, a to na úrovni individuálních dat v deidentifikované podobě. Pokrytí bylo hodnoceno v rámci 3letého intervalu na základě dat z období 2015–2017 pro užší cílovou populaci ve věku 50–69 let v roce 2017. **Výsledky:** Cílová populace ve věku 50–69 let dosahovala v roce 2017 přibližně 2,7 milionu osob. Standardně hodnocené pokrytí screeningovým TOKS (ve 2letém intervalu, resp. 1letém u osob 50–54 let) se pohybuje v posledních letech nad úrovni 30 %. Pokrytí osob screeningovými TOKS nebo screeningovou kolonoskopii v uvedeném 3letém intervalu dosahovalo 44 % (vyšetřeno téměř 1,2 milionu osob – z drtivé většiny prostřednictvím TOKS). Při současném zahrnutí osob, kterým byla provedena diagnostická kolonoskopie (vyšetřeno navíc 163 tisíc osob) dosahuje celkové pokrytí cílové populace 50 %. Pokud bychom uvažovali také osoby s provedenými diagnostickými TOKS (vyšetřeno navíc 61 tisíc osob), tak je celkové pokrytí o něco vyšší a dosahuje 52 %. **Závěr:** Při hodnocení pokrytí screeningovými vyšetřeními ve 3letém intervalu je patrné, že jisté procento osob nechodí pravidelně ke screeningu v definovaném 2letém intervalu k provádění TOKS. V rámci výpočtu celkového pokrytí je možné uvažovat u dané cílové populace také osoby, u kterých byl proveden diagnostický výkon související s prevencí nádorů tlustého střeva a konečníku. Z dosavadních výsledků založených na individuálních datech lze sledovat zřetelně vyšší celkové pokrytí cílové populace (při úvaze diagnostických výkonů) než pouze v případě pokrytí screeningovými vyšetřeními.

Práce byla realizována za podpory Operačního programu zaměstnanost, Národní koordinacní centrum programů časného záchytu onemocnění (CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0006904) a Datová základna realizace screeningových programů (CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0007216).

IV/125. POPULAČNÍ HODNOCENÍ PŘEŽITÍ Z DAT NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU

SVOBODOVÁ I.¹, KREJČÍ D.², PAVLÍK T.², MUŽÍK J.¹, DUŠEK L.²¹ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha, ² Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno,

Východiska: Populační přežití onkologických pacientů hraje významnou roli při hodnocení výsledků léčebné péče. Tzv. čisté přežití (net survival) umožňuje poskytnout odhad přežití za situace, kdy sledované onemocnění je jedinou možnou příčinou onemocnění. Cílem této práce je uvést odhady přežití léčených onkologických pacientů dle vybraných diagnostických skupin za období 2013–2016. Dále sledovat historický vývoj přežití a srovnávat více časových období. Na závěr práce uvádí pro čtyři nejčetnější diagnostické skupiny vývoj přežití nejenom v čase, ale i při rozlišení klinického stadia onemocnění při diagnóze. **Materiál**

a metody: Výsledná práce kombinuje data Národního onkologického registru (NOR) s populační mortalitou ČR. K hodnocení přežití bylo pro srovnání použito jednak relativního, jednak čistého přežití. Výsledky přežití jsou věkově standardizovány, přičemž ke standardizaci byla zvolena věková struktura pacientů diagnostikovaných v období 2013–2016. Práce hodnotí pouze první zhoubné novotvary ve sledované lokalizaci a zaměřuje se pouze na dospělé pacienty s vykázanou primární protinádorovou léčbou dle dat Národního onkologického registru. **Výsledky:** V období 2013–2016 dosahovali nejvyššího 5letého čistého přežití pacienti se zhoubným novotvarem (ZN) štítné žlázy (97,6 %), dále pak pacienti se ZN varlete (95,5 %), ZN prostaty (92,2 %) a pacientky se ZN prsu (87,4 %). Naopak nejnižší hodnoty přežití byly pozorovány u pacientů se ZN slinivky břišní (10,4 %), ZN jícnu (13,3 %), ZN jater a intrahepatálních žlučových cest (13,5 %) a u pacientů se ZN průdušnice, průdušky a plíce (16,6 %). Při porovnání nejstaršího (1990–1994) a nejnovějšího (2013–2016) období pozorujeme, že k největšímu zlepšení 5letého přežití došlo u pacientů se zhoubným novotvarem prostaty (35,0 %), dále u pacientů se ZN ledviny (23,4 %), u pacientek se ZN prsu (19,7 %) a u pacientů se zhoubným melanomem kůže (19,0 %). Při detailnějším pohledu s rozlišením klinického stadia pozorujeme u pacientů se zhoubným novotvarem tlustého střeva a konečníku diagnostikovaných ve stadiu I–IV 5leté přežití v období 2013–2016 postupně 91,3; 77,4; 60,4 a 13,4 %, přičemž výrazné zlepšení pětiletého přežití mezi obdobími 1990–1994 až 2013–2016 bylo dosaženo jak u pacientů diagnostikovaných ve stadiu I (27,5 %), ve stadiu II (30,5 %), tak i ve stadiu III (21,7 %). U pacientek se zhoubným novotvarem prsu pozorujeme v období 2013–2016 postupně pro klinické stadium I–IV 5leté přežití 99,5; 90,1; 66,2 a 24,3 %, přičemž mezi obdobími 1990–1994 a 2013–2016 došlo u pacientek diagnostikovaných ve stadiu I k mírnému zlepšení o 8,6 %, ve stadiu II o 11,0 % a ve stadiu III o 14,1 %. U pacientů se zhoubným novotvarem prostaty pozorujeme 5leté přežití v období 2013–2016 100,0; 96,5 a 42,8 % postupně pro klinické stadium I–IV. Výrazné zlepšení přežití mezi obdobími 1990–1994 a 2013–2016 pozorujeme u pacientů se ZN prostaty u všech stadií, tj. stadium I a II (21,2 %), stadium III (38,3 %) a stadium IV (13,5 %). U pacientů se ZN průdušnice, průdušky a plíce pozorujeme v období 2013–2016 postupně pro klinické stadium I–IV 5leté přežití 64,0; 36,1; 11,9 a 3,0 %, přičemž k výraznému zlepšení 5letého přežití mezi obdobími 1990–1994 a 2013–2016 došlo u pacientů diagnostikovaných v klinickém stadium I (42,0 %) a II (27,4 %). **Závěr:** Předložená práce poskytuje odhadы 5letého přežití českých onkologických pacientů za období 2013–2016 a dále pak vývoj přežití mezi roky 1990–2016. Pro nejčetnější diagnózy jsou navíc uvedeny hodnoty přežití i při rozlišení klinického stadia onemocnění při diagnóze.

IV/126. NOVÁ METODIKA SBĚRU DAT NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU A STAV JEJÍ IMPLEMENTACE

MUŽÍK J.¹, KLIMEŠ D.¹, PAVLÍK T.¹, DUŠEK L.¹, PRAUSOVÁ J.²

¹Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha, ²Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Vývodiska: Evidence novotvarů existuje v ČR od konce 50. let 20. století, kdy začal svou činnost registr novotvarů. V roce 1976 byl založen Národní onkologický registr (NOR) v dnešním slova smyslu a evidovány jsou všechny zhoubné novotvary, od roku 1979 nádory *in situ* a od roku 1987 nejistého a neznámého chování. Sledování a hlášení nádorů je povinné a je ujutveno v legislativě jako součást Národního zdravotnického informačního systému (NZIS). Hlášení je povinné pro všechny poskytovatele zdravotních služeb (PZS), kteří diagnostikovali a/nebo léčí nově zjištěné onkologické onemocnění. Údaje byly od začátku NOR dosud předávány prostřednictvím tzv. územních pracovišť NOR, jejichž úlohou bylo zkomentovat a udržovat záznamy novotvarů po okresech podle místa trvalého bydlíště pacientů. Záznam novotvaru se skládal z těchto částí: 1) údaje o pacientovi a novotvaru při stanovení diagnózy, 2) údaje o primární léčbě novotvaru; 3) údaje o sledování stavu onemocnění (v daných časových intervalech) a o úmrtí (vč. příčin). Veškeré údaje se na územní pracovišti NOR předávaly výhradně v listinné podobě a teprve následně byly zapisovány do databáze NOR. Tento systém sběru dat NOR plně vyhovoval podmínkám a možnostem v době vzniku NOR. S postupnými změnami organizace onkologické péče, s rozširováním datových zdrojů dostupných v rámci NZIS a s příchodem nových legislativních pravidel, zejména na ochranu osobních údajů, se stal původní systém sběru dat NOR dlouhodobě neudržitelným a bylo nezbytné provést jeho zásadní změny. **Materiál a metody:** Nová organizace a metodika sběru dat NOR je platná pro novotvary diagnostikované od 1. 1. 2019, hlavní změny jsou následující: 1) údaje do NOR předává poskytovatel zdravotních služeb přímo a nikoliv prostřednictvím územních pracovišť NOR; 2) rozsah sledovaných údajů byl výrazně zredukován, klinická pracoviště předávají pouze údaje o pacientovi a o novotvaru v době stanovení diagnózy v rozsahu hlášení „Incidence novotvaru“, nepředávají se již údaje o primární léčbě a není prováděno sledování stavu pacientů (tyto údaje z původního hlášení budou nahrazeny údaji dostupnými v rámci NZIS – údaje z Národního registru hrazených zdravotních služeb a z Listu o prohlídce zemřelého); 3) údaje o nově zjištěném novotvaru předávají do NOR také poskytovatelé zdravotních služeb oborů patologie a cytologie, nikoliv však na samostatném hlášení, ale v podobě standardního nálezu, zprávy, kterou předává patolog/cytolog žadatel o vyšetření (pro elektronickou formu hlášení je textová část zprávy doplněna o parametrizovaný zápis nálezu novotvaru); 4) veškeré předávání dat bude prováděno výhradně elektronickou cestou v souladu s platnou legislativou, po přechodné období do zavedení potřebných úprav na straně poskytovatele je možné předávat údaje také v listinné podobě, a to přímo na centrální pracoviště NOR, ÚZIS ČR, Palackého nám. 4, Praha 2. Předávány jsou údaje za tyto nově zjištěné novotvary: a) zhoubné novotvary (C00–C97); b) novotvary *in situ* (D00–D09); c) novotvary nejistého nebo neznámého chování (D37–D48); d) vybrané nezhoubné/benigní novotvary s morfologií 8683/0 gangliocytický paragangliom nebo 8936/0 gastrointestinální stromální tumor – benigní (diagnózy D10.5–D13.3, D13.5–D13.6, D13.9–D15.9, D20.0–D21.9, D28.2–D28.7, D29.1–D29.2, D30.0–D30.4, D30.9, D32.0–D35.9, D36.7 pouze s morfologií 8683/0 nebo 8936/0), a dále pozitivní biopatické či cytologické nálezy; e) D12 – nezhoubný novotvar tlustého střeva, konečníku, řitního kanálu a řiti; f) N87 – dysplazie hrdla děložního. Diagnózy uvedené v bodech e) a f) předávají pouze pracoviště oborů patologie/cytologie, a to pouze elektronickou cestou po jejím zavedení u poskytovatele. Pro zajištění potřebné úplnosti údajů u specifických skupin diagnóz budou záznamy dále rozšířeny o specifické diagnostické a klinické údaje (např. u novotvarů dětského věku, u nádorů mízní, krvetorné a příbuzné tkáně apod.). Údaje o novotvarech předané poskytovatele zdravotních služeb výše popsaným způsobem netvoří automaticky výsledné záznamy novotvarů, ale jsou podkladem pro kvalifikované sestavení výsledného záznamu novotvaru a jeho zapsání do databáze NOR. Při této činnosti bude posilena role centrálního pracoviště NOR a bude vytvořena pracovní skupina odborných konzultantů NOR z řad pracovníků onkologických pracovišť, kteří se na kvalifikovaném posouzení získaných údajů ve vztahu k výslednému záznamu novotvaru budou podílet. **Výsledky:** Aplikace NOR je plně připravena pro elektronické předávání údajů o novotvarech poskytovatele zdravotních služeb. Údaje v rozsahu klinického hlášení „Incidence novotvaru“ je možné předávat přímým zápisem do formuláře v databázi NOR v části vymezené danému poskytovateli zdravotních služeb (role Odborník ZZ), nebo je možné údaje předat datovou dákou pomocí definovaného datového rozhraní (role Oznamovatel ZZ). Taktéž předané údaje jsou podrobny potřebným kontrolám a validacím, jejichž výsledek je předán zpět poskytovateli k vypořádání. Údaje o pozitivním nálezu nově zjištěného novotvaru je za pracoviště oboru patologie/cytologie možné předat datovou dákou prostřednictvím samostatného datového rozhraní, vč. jeho parametrické datové části (role Oznamovatel PatCyt). Pro podporu zajištění potřebné kvality a úplnosti údajů předávaných do NOR je také připravován certifikovaný kurz „Národní onkologický registr (NOR) – sběr a validace dat“ určený pro nelékařské zdravotnické pracovníky, kteří budou zodpovědní za kompletaci, validaci a předávání údajů do NOR za jednotlivé poskytovatele zdravotních služeb. Pro zajištění co nejhodnějšího průběhu přechodu sběru dat NOR na nový způsob organizace jsou také pořádány semináře pro jednotlivé poskytovatele na úrovni regionů a na celostátní úrovni. **Závěr:** Sběr dat NOR dosud nikdy neprošel natolik zásadní změnou a je nezbytné, aby celá transformace proběhla s co nejmenšími dopady na úplnost a kvalitu dat. Koordináční roli v tomto procesu zajišťuje ÚZIS ČR jakožto správce dat NOR, neobejdě se však bez aktivní spolupráce všech dotčených subjektů v českém zdravotnictví.

V. Vzdělávání, kvalita, bezpečnost a právní otázky v onkologické praxi

V/38. OČKOVÁNÍ ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

CHLÍBEK R.

Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

HLavní cílem očkování onkologických pacientů je bezpečná a účinná protekce infekcí. Mezi hlavní zásady očkování onkologických pacientů patří zahájení očkování co nejdříve po stanovení diagnózy, správné načasování vakcínace, bezpečná aplikace vakcín, využívání doporučených očkování a očkování rodinných kontaktů pacienta a zdravotnického personálu. Doporučení očkování pro rodinné kontakty onkologických pacientů zahrnují imunokompetentní kontakty žijící s onkologickým pacientem, které mohou být očkovány jakoukoli inaktivovanou vakcínou, dále živou atenuovanou vakcínou (vyjma orální vakcín proti poliomielitidě) bez bezpečnostního rizika pro onkologického pacienta. Všem kontaktům s onkologickým pacientem se doporučuje každoroční vakcínace proti chřipce inaktivovanou tetravalentní vakcínou. Při očkování onkologických pacientů je velmi důležité správné načasování vakcínace. Živé vakcín se doporučuje aplikovat ≥ 4 týdny před plánovanou chemo/kortiko/radioterapií, inaktivované vakcín ≥ 2 týdny před plánovanou terapií. Vakcína proti chřipce může být aplikována kdykoli před zahájením léčby, vč. v průběhu léčby (dvoudávkové schéma). V případě aplikace po skončení chemoterapie se doporučuje očkování zahájit nejdříve za 3 měsíce po léčbě u inaktivovaných vakcín a 6 měsíců u živých vakcín. Mezi základní očkování doporučovaná onkologickým pacientům patří vakcínace proti chřipce (tetravalentní vakcínou), proti pneumokokům (konjugovanou 13valentní vakcínou) a proti virové hepatitidě B. Pacientům s funkční hyposplenií (např. radioterapie > 30 Gy/den) se navíc doporučuje očkování proti meningokokům konjugovanou A,C,W,Y vakcínou a rekombinantní menB vakcínou. Malignita nebo případná imunosuprese není kontraindikací očkování proti virové hepatitidě A, proti lidskému papilomaviru, proti pertusi. V případě spalniček lze po skončení chemoterapie zkонтrolovat hladinu protilátek a případně s odstupem 6 měsíců revakcinovat jednou dávkou vakcín. Aplikace vakcín proti varicelle se v případě potřeby doporučuje až s odstupem 6–12 měsíců po léčbě. Doporučené je také očkování proti pásovému oparu. Od roku 2018 mají pacienti se zhoubnými novotvary s plánovanou dlouhodobou imunosupresivní léčbou plně hrazeno očkování proti chřipce, pneumokokům, meningokokům a hemofilovým nákazám ze zdravotního pojištění. K dosažení vyšší proočkovanosti onkologických pacientů bude do budoucna zapotřebí větší spolupráce onkologů a praktických lékařů, případně vakcinologů a infektologů. Nicméně již dnes může onkolog svému onkologickému pacientovi očkování doporučovat i aplikovat.

V/42. PŘÍRODNÍ PREPARÁTY A JEJICH VLIV NA CHEMOTERAPII A CÍLENOU LÉČBU

ONDRA V.

MOÚ, Brno

V současné době se na trhu vyskytuje velké množství přírodních preparátů, které svou reklamou cílí na různé skupiny lidí a slibují zlepšení všech možných stavů. Užívání těchto přírodních preparátů je mezi lidmi hodně rozšířené. Toto rozšíření je způsobeno obecně se vyskytujícím názorem, že přírodní preparáty a látky v nich obsažené mají celou škálu pozitivních efektů na lidský organizmus, nejsou návykové, a především nemohou pacientům za žádných okolností nikak ublížit. Pod těmito přírodními preparáty si můžeme představit jak fytofarmaka, tak i doplňky stravy a různé „superpotraviny“, které jsou k dostání v obchodech se zdravou výživou, příp. na internetu. Z tohoto důvodu je pacienty nutné vhodně edukovat o vhodnosti dalších preparátů v kombinaci s chemoterapií a cílenou léčbou. Jelikož přírodní látky mohou vykazovat vlastní farmakodynamický účinek a ovlivňovat fyziologické funkce, může se nevhodným užíváním takovýchto preparátů snížit účinnost terapie, případně dojít ke zdraví ohrožujícím interakcím. V průběhu přednášky se podíváme na různé přírodní preparáty, jejich obsahové látky, účinky na zdraví, a zda je vůbec vhodné je při chemoterapii nebo cílené léčbě užívat. Cíle: 1) Seznámit posluchače s často užívanými přírodními preparáty; 2) seznámit posluchače s účinky přírodních preparátů na lidské zdraví; 3) poskytnout posluchačům informace, které využijí při výkonu praxe.

V/148. ŠEDÁ ZÓNA MEDICÍNY

HALÁMKOVÁ J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

V posledních desetiletích dochází k významným změnám v chápání medicíny. S rozvojem tzv. klasické medicíny v průběhu 20. století ustoupila do pozadí po několik staletí využívaná tzv. folklorní lidová medicína. V poslední době však můžeme pozorovat jakousi „dvoukolejnou“ péče o zdraví pacientů. Jednu část představuje standardní, západní, akceptovaná léčba prováděná zdravotnickým personálem a druhou postupy, které její součástí nejsou. Vzniká pak situace, že pacient je sice standardní medicínou léčen, sám však vyhledává i jiné postupy, aniž by o tom svého ošetřujícího lékaře informoval. Tímto vzniká tzv. šedá zóna medicíny. Přestože jistě existuje celá řada metod nejenže neefektivních, ale pro zdraví pacientů dokonce škodlivých, neházejme všechny tyto postupy do kategorie neužitečných. Některé z nich, přestože nejsou v onkologii efektivní v rámci kauzální terapie samotného nádorového onemocnění, mohou mít podpůrný účinek, a tím pro pacienta i nezanedbatelný benefit. V dnešní době již existuje celá řada evidence-based podpůrných přístupů z okruhu metod, které byly dříve hodnoceny jako tzv. alternativní a některé z nich jsou dokonce nově akceptovány i v mezinárodních léčebných doporučeních.

V/159. RESEARCH ABOUT ENVIRONMENTAL CONTAMINATION BY CYTOTOXICS AND MANAGEMENT OF SAFE HANDLING PROCEDURES

KORCZOWSKA E.

Clinical Hospital of Lord's Transfiguration, Poland

Background: Evaluating environmental contamination with cytotoxic drugs in hospitals is one of the fundamental requirements to ensure the safety of all healthcare professionals. Over the last few years environmental contamination with cytotoxic drugs in hospitals units has been reported in several publications. However, detailed information on surface contamination with antineoplastic drugs in European hospitals in areas where these drugs are handled is still limited. Therefore, the European Society of Oncology Pharmacy (ESOP) undertook the first independent, multi-centre, pan European study, involving over a dozen hospitals, to measure the current state of cytotoxic contamination in the workplace. Goals of the project: 1) To obtain an overview of the current levels of cytotoxic contamination in the workplace in European hospitals (part I). 2) To measure the level of environmental contamination with cytotoxic drugs circulating within a facility, known as the hospital medication system – process flow of drug (part II). 3) To evaluate the impact of changes to practice which help protect those who work in the areas where the cytotoxic drugs are handled (part III). **Materials and methods:** The study was carried out at 15 hospitals in Europe evaluating the surface contamination in the preparation and administration areas before (part I) and after (part II) the implementation of ESOP recommendations. Assessments of surface contamination with 12 antineoplastic drugs were performed using wipe samples taken from 10 comparable surfaces (5 each in the preparation and administration areas). These samples were analyzed by LC-MS/MS in the Institute of Energy and Environmental Technology (IUTA, Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V.), in Duisburg, Germany. **Results:** The study demonstrated the presence of surface contamination in preparation and administration areas in all hospitals, with measurable amounts of at least one agent detected on sampled surfaces. Before the implementation of the ESOP cleaning recommendations, 324 out of 1,595 results were positive (20%). In 11 of 15 hospitals (73%), substances were detected which were not prepared or administrated in the sampling day. After implementation, only 14% of samples were positive (226/1,639), 69% of wards (9/13) improved or stayed at the same level in the number of positive samples. Contamination was detected mostly on the work surfaces of BSCs/Isolators, floors (in pharmacies and in wards) and the armrests of patient's chairs. The floors on the wards were shown to be the most frequently contaminated (42% of samples were positive). **Conclusion:** The MASHA project provided an overview of the local procedures for safe handling of cytotoxic drugs in European hospitals. Environmental contamination with cytotoxic drugs is seen at different levels in different hospitals. The results indicate that current cleaning procedures do not remove residual drug contamination from the surfaces. Despite the progress made in decreasing contamination through the use of supportive devices, a need clearly exists for a standard set of safe working guidelines; these will include a list of the processes to be followed in the production and cleaning areas to minimize the risk of contaminated results in pharmacies and wards. Specialist hospital staff working in oncology areas will use their knowledge and experience to train staff on the content of these guidelines. These sessions will be compulsory, run annually and in line with Quapos* standards.

V/160. KONTAMINACE RŮZNÝCH TYPŮ ONKOLOGICKÝCH STACIONÁŘŮ CYTOSTATIKY – DLOUHODOBĚ SLEDOVANÁ A NOVÁ LÉCIVA

BLÁHOVÁ L.¹, DOLEŽALOVÁ L.², KOZÁKOVÁ Š.^{2,3}, KUTA J.¹, BLÁHA L.¹

¹Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí, PřF MU, Brno, ²Ústavní lékárna, MOÚ, Brno, ³Úsek radiační ochrany, MOÚ, Brno

Východiska: Cytostatika představují významná zdravotní rizika pro zaměstnance ve zdravotnictví. Důležitým nástrojem je monitoring pracovního prostředí – sledování kontaminace povrchů. Předchozí výzkum se věnoval především lékárnám, méně informací existuje o výskytu a hladinách cytostatik v dalších prostorách nemocnic, zejména na stacionářích. Cílem studie bylo vyvinout komplexní metodiku stanovení série cytostatik a zjistit jejich rozšíření v různých typech stacionářů v ČR. **Materiál a metody:** Dlouhodobě využívaná LC-MS/MS metodika – stanovení hlavních markerů – cyklofosfamidu (CP) a fluorouracilu (FU), byla nově rozšířena o další cytostatika s vysokou spotřebou nebo potenciálním přenosem kontaminace mimo nemocnice. Nově sledujeme paclitaxel (PX), ifosfamid (IF), everolimus (EVE), capecitabin (CAP), imatinib (IMAT), sunitinib (SUN), tamoxifen (TAM), irinotecan (IRI) a metotrexát (MET). Sledována byla také hladina platiny (Pt) metodikou ICP-MS/MS jako marker platinových cytostatik. Metodiky byly využity pro analýzy > 170 stérů z povrchů odebraných v roce 2018 v 18 různých typech nemocnic ČR. **Výsledky:** Vedle poznatků z velkých nemocnic (7 pracovišť) přinesl výzkum vůbec první informace o kontaminaci stacionářů v malých nemocnicích (6) a na hematoonkologických pracovištích (5). Nejvýznamnější zjištění: 1) hladiny CP, Pt a FU a frekvence překračování doporučených limitů jsou u malých stacionářů obecně srovnatelné se situací ve velkých nemocnicích; 2) ve > 50 % vzorků z malých stacionářů bylo detekováno alespoň jedno z dlouhodobě sledovaných cytostatik CP a/nebo Pt; 3) na malých stacionářích byla často prokazována také nově zařazená cytostatika – PX (50 % pozitivních vzorků), TAM (40 %), MET (20 %), IRI (15 %), IF (15 %) a další. Na hematoonkologických stacionářích byl méně často detekován FU (15 % vzorků ve srovnání s 40 % pozitivních z velkých nemocnic), naopak 80 % vzorků bylo pozitivních na CP (velké nemocnice 67 %, malé nemocnice 53 %). **Závěr:** Byla získána první data popisující kontaminaci různých typů stacionářů v ČR širokým spektrem cytostatik. Hladiny kontaminace jsou obecně nezávislé na množství příprav a velikosti stacionářů. Výsledky využívají manažeři pracovišť a nemocniční hygienici při zlepšování pracovních podmínek a snižování rizik těchto karcinogenních a jinak nebezpečných léčiv zejména s ohledem na zdravotní sestry a sanitáři pracovníky.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR reg. č. NV18-09-00188.

V/161. PRVNÍ MONITORING KONTAMINACE CYTOSTATIK NA SLOVENSKU – SROVNÁNÍ ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH PRACOVIŠT

DOLEŽALOVÁ L.¹, BLÁHOVÁ L.², KOZÁKOVÁ Š.^{2,3}, BLÁHA L.²

¹Ústavní lékárna, MOÚ, Brno, ²Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí, PřF MU, Brno, ³Úsek radiační ochrany, MOÚ, Brno

V rámci mezinárodního projektu zaměřeného na sledování kontaminací cytotoxických látek byly poprvé zmonitorovány také čtyři pracoviště na Slovensku. Tento projekt vycházel z výsledků CYTO projektu, který probíhal v letech 2006–2010 v Ústavní lékárně Masarykova onkologického ústavu v Brně. Od roku 2007 je možnost monitorovat kontaminace cyklofosfamidu a platiny, v roce 2015 došlo k rozšíření metodiky na 5-fluorouracil a v roce 2017 na paclitaxel.

Tyto vybrané analyty tvoří v Ústavní lékárně Masarykova onkologického ústavu více než polovinu objemu všech připravovaných cytotoxických látek. Na slovenských pracovištích byla provedena analýza 33 vzorků odebraných z prostředí lékáren a nemocnic. Díky tomuto projektu bylo možné poprvé porovnat úroveň kontaminace mezi slovenskými a českými pracovišti. V souhrnných výsledcích se potvrdila skutečnost známá již z českého monitoringu, že prostředí lékáren je méně kontaminované než prostředí aplikace. V rámci sdělení budou prezentovány nalezené hodnoty kontaminace cyklofosfamidu, platiny, fluorouracilu a paklitaxelu. Diskutována bude také problematika zavádění nápravných opatření.

V/369. EONS ANEB DOHLÉDNĚME I ZA HRANICE NAŠÍ ZEMĚ

POPELKOVÁ M.

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Evropská onkologická společnost sester neboli European Oncology Nursing Society (EONS) vznikla již v roce 1984 a dala si za cíl podporovat, rozvíjet a vzdělávat onkologické sestry napříč celou Evropou. EONS se snaží propojit evropské státy a dosáhnout srovnatelné kvality onkologické péče a zároveň srovnatelných podmínek pro onkologické sestry. V rámci projektu Recognising European Cancer Nursing (RECaN) probíhá v současné době rozsáhlá studie s hlavním cílem zvýšit uznání přínosu a nutnosti specializace onkologického ošetřovatelství napříč Evropou se zaměřením mj. na odborné ošetřovatelské dovednosti v onkologii, vzdělávání sester, jejich podmínkami pro práci či kompetencemi, ale také strategické vedení, výzkum či prosazování politik a společných zájmů. EONS také letos aktualizovala „Cancer Nursing Education Framework“, který slouží jako základní koncept učebních osnov pro vzdělávání onkologických sester. EONS je unikátní i v dostupnosti – členem je automaticky každá sestra, která je členem národní onkologické organizace, tedy u nás Onkologické sekce ČAS. EONS staví na čtyřech pilířích – Communication, Advocacy, Research a Education, každý pilíř reprezentuje jedna pracovní skupina. Dohromady vytvoří slovo CARE – tedy pečovat, které je klíčové. Pečovat o pacienty, ale i o sebe navzájem, což velmi vystihuje atmosféru EONS. Jedna z aktivit EONS je i pracovní skupina Young Cancer Nurses, tedy Mladé onkologické sestry. Skupina se snaží o vytvoření celoevropské sítě mladých sester do 35 let. Každá země, která se do projektu zapojí, vysílá jednoho zástupce, který je komunikační spojkou z Young Cancer Nurses, resp. EONS. Tento zástupce pak vytváří domácí síť mladých onkologických sester ve spolupráci s národní onkologickou společností sester. Naše zapojení je velmi čerstvé, snažíme se posílit naši komunitu. Cílem posteru je seznámit auditorium s jednotlivými pilíři a aktivitami EONS, otevřít obzory a ukázat možnosti, které EONS nabízí. Možnosti, které vás mohou posunout dále jak v profesním, tak v osobním životě.

VI. Diagnostické metody v onkologii

VI/36. ALGORITMUS MAMMÁRNÍ DISPENZARIZACE ŽEN PO LÉČBĚ KARCINOMU PRSU A ŽEN S VYSOKÝM RIZIKEM VZNIKU KARCINOMU PRSU – ROZDÍLY PROTI KLASICKÉMU MAMMÁRNÍMU SCREENINGU BĚŽNÉ POPULACE ZDRAVÝCH ŽEN

SCHNEIDEROVÁ M., PROCHÁZKOVÁ M., RYBNÍČKOVÁ S.

Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Incidence onkologických onemocnění stoupá, úmrtnost ale stagnuje nebo dokonce mírně klesá. Zvyšuje se tak počet onkologických pacientů sledovaných v onkologických ambulancích. Pacient, který je dlouho bez příznaků nemoci (10–15 let) a riziko relapsu je považováno za nízké, může být k dalšímu sledování předán do péče praktického lékaře. Platí to i pro pacientky po terapii karcinomu prsu. Vyšetření prsu není jen preventivní mamografie (MG) v mamografickém screeningu. Pravidelná vyšetření prsou jsou nutná také u žen po terapii karcinomu prsu a žen s vyšším a vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu. Jednotlivé programy se schématem vyšetření liší (interval vyšetření, výběr zobrazovací metody, začátek a délka sledování). Mamografický screening ČR je základní celoplošný vyhledávací program pro časný záchyt karcinomu prsu. Je určen pro všechny ženy v ČR starší 45 let s běžným populárním rizikem (8 %) a bez příznaků nemoci, poskytuje MG vyšetření 1× za 2 roky. Sledování po léčbě karcinomu prsu. Ženu po léčbě karcinomu prsu je nutné sledovat s cílem časného záchytu lokální recidivy karcinomu prsu nebo časného záchytu druhostranného karcinomu prsu. Sledování je s kratšími intervaly, vedle MG se příp. provádí i UZ a MRI. ESMO (European Society for Medical Oncology) doporučuje toto základní schéma: 1) 1. a 2. rok po léčbě MG, příp. i UZ každých 4–6 měsíců, se začátkem 4–6 měsíců po ukončení terapie, 2) 3.–5. rok po léčbě MG, příp. i UZ každých 6 měsíců, 3) od 5. roku po léčbě MG, příp. i UZ 1× ročně. Předpokládá se, že by žena po léčbě karcinomu prsu a bez příznaků nemoci mohla být předána do péče praktického lékaře asi po 10–15 letech sledování u onkologa. Měla by být sledována i nadále 1× ročně, s každoroční MG, příp. i UZ axil. Lze připustit i schéma s ročním střídáním MG a UZ. Pro tuto situaci, kdy praktický lékař indikuje mamární vyšetření, byla vyčleněna diagnóza Z853 – zhoubný nádor v osobní anamnéze. Jde o diagnózu preventivní, vyšetření nepůjde do „vyžádané péče“. Sledování žen s vyšším a vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu. Karcinom prsu vzniká na podkladě dědičnosti asi u 3–5% populace. Vysoké riziko vzniku karcinomu prsu je spojeno s nosičstvím genetické mutace; empirickým rizikem vzniku karcinomu prsu > 20 %; stavem po radioterapii hrudníku mezi 10.–30. rokem věku. Základní schéma: 1) kontroly po 6 měsících, 2) od 25 let věku (příp. 20 let), 3) základní metodou je MRI (každoroční), příp. MG (každoroční), 4) střídání MRI a MG po 6 měsících.

VI/37. DETEKCE METASTATICKÉHO ROZSEVU DO SKELETU

KŘÍSTEK J.

Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Metastatické postížení skeletu u onkologických pacientů je časté. Většina z nich je v průběhu života pacienta klinicky asymptomatická, ale asi 30 % z nich se projeví jako tzv. skeletální událost, kterou je potřeba nějakým způsobem řešit a představuje závažný klinický, sociální i finanční problém. Primární zobrazovací modalitou je rentgenový snímek, jehož diagnostická výtěžnost je však omezená, zejména u komplexních anatomických struktur jako je páteř nebo pánev. Nástavbovými modalitami je pak kostní scintigrafie, počítacová tomografie, magnetická rezonance, u vybraných případů pak pozitronová emisní tomografie kombinovaná s počítacovou tomografií. Cílem přehledného sdělení je shrnutí indikací jednotlivých metod, pravděpodobnosti výskytu a časté omyley.

VI/59. Využití různých radiofarmak pro pozitronovou emisní tomografii – praktické zkušenosti z MOÚ

ŘEHÁK Z.¹, VAŠINA J.¹, BUDINSKÝ M.²

¹ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno, ² Úsek přípravy a kontroly radiofarmak, MOÚ, Brno

Pozitronová emisní tomografie (PET) je neinvazivní diagnostická metoda zobrazující biodistribuci různých pozitronových radiofarmak v těle. Toto vyšetření je prováděno na Oddělení nukleární medicíny Masarykova onkologického ústavu Brno od roku 2003. V současné době jsou k rutinní výzkumné diagnostice využívány dvě hybridní PET/CT kamery. Nejčastěji využívaným a rutinním radiofarmakem je 18F-fluorodeoxyglukóza (FDG). Vyšetření s tímto radiofarmakem lze využít u většiny nádorových onemocnění, ale také mimo onkologické indikace k detekci některých typů zánětů, lze i lokalizovat epileptický fokus nebo určit viabilitu myokardu. Druhým u nás nejčastěji využívaným radiofarmakem je 18F-fluorocholin (FCH), který lze využívat u pacientů s karcinomem prostaty nebo hepatocelulárním karcinomem, v neonkologické indikaci pak k detekci hyperfunkčních příštitních tělisek. Pro diagnostiku recidivy či diseminace u kurativně léčených pacientů s karcinomem prostaty využíváme PET/CT vyšetření s 18F-fluciclovinem (FACBC). Dosud se nám nepodařilo odstranit všechny překážky k používání 68Ga-PSMA PET/CT vyšetření, které lze považovat pro karcinom prostaty za superiorní. 18F-fluorothymidin (FLT) je proliferacní marker, který lze využít jako doplněk i po rutinném vyšetření pomocí FDG nebo jako radiofarmakum k zobrazování nádorů mozku (ač je v této indikaci suboptimální). Pro zobrazení mozku jsou však vhodnější značené aminokyseliny, máme vlastní zkušenosti s použitím 11C-metioninu (MET) v rámci klinického hodnocení a nověji i s 18F-fluoroetyltyrozinem (FET). Větší míra využívání obou těchto aminokyselin však brání četné překážky. K detekci kostních ložisek se zvýšenou osteoblastickou aktivitou využíváme 18F-natriumfluorid (NaF). V současné době se připravujeme k zahájení 68Ga-DOTA-TOC PET/CT vyšetření u pacientů s neuroendokrinními nádory. K neonkologickým typům vyšetření, která provádíme, lze zařadit PET/CT s 18F-fluorobetabenem a 18F flutemetamolem k průkazu s amyloidních plaků v mozku. Příklady jednotlivých vyšetření i jejich indikací jsou předmětem přednášky.

VI/60. NOVÉ TRENDY V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ

ZOGALA D.

Ústav nukleární medicíny, 1. LF UK a VFN v Praze

Prezentovaná bude přehledová přednáška o nových trendech v nukleární medicíně. Role nukleární medicíny (potažmo zobrazovacích metod) v medicíně a v onkologii se mění. Zvyšuje se kvalita zobrazení, objevily se nové fúzní modality, exponenciálně roste počet základním výzkumem generovaných radiofarmak. Narůstá význam molekulárního zobrazování, které vedle tradiční lokalizační diagnostiky přináší i podrobnou charakterizaci maligních lézí, jež umožňuje individualizovat terapii, odhadnout její úspěch a celkovou prognózu pacienta. Dochází k prolínání diagnostiky a terapie v konceptu tzv. „teranostiky“. Lze očekávat, že do denní praxe zobrazovacích metod ve střednědobém horizontu zásadním způsobem zasáhne implementace technik umělé inteligence (AI). Úlohu by mohla mít nejen ve výpočetním zpracování obrazu (další zlepšení kvality zobrazení, snížení časových a radiofarmaceutických nároků), při podpoře interpretace nálezu automatickou detekcí patologických lézí, ale i v organizaci provozu, klinické indikaci metod a triage případů. Mimo to také v rychlé summarizaci velkého množství kvantitativních obrazových parametrů, jejich analýzy, klinické interpretaci a propojení zobrazovacích a texturálních znaků s genotypem, popř. fenotypem nádorových buněk (tzv. radiomika). Výše uvedené trendy v diagnostice umožní precizní personalizovanou léčbu, kterou je možno provozovat jen široce multidisciplinárně s intenzivním zapojením lékařů zobrazovacích metod přímo do procesu léčebné péče.

VI/62. PET/MRI VS. PET/CT

FERDA J., FERDOVÁ E., BAXA J.

Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

PET/MRI je hybridní zobrazovací metoda, jejíž podstatou je kombinace morfologického a funkčního zobrazení. Přístroj obsahuje uvnitř cívek magnetické rezonance také detekční systém pozitronové emisní tomografie. PET/MRI umožňuje kombinovat plně diagnostické zobrazení pomocí magnetické rezonancí i spektroskopie s přidáním informace o metabolismu tkání, event. jejich jiných biologických kvalit jako je hustota receptorů nebo přítomnost signálních molekul ve tkáních. Optimálními indikacemi PET/MRI jsou zobrazení mozkových nádorů, nádorů hlavy a krku, prsu, prostaty, jater, pankreatu, rekta a dělohy. Kromě výhod plně diagnostického cíleného MRI zobrazení orgánů je výhodou významné snížení radiační dávky ve srovnání s PET/CT. Výhodou je použití PET/MRI u nemocných v dětském věku nebo u nemocných s opakovány vyšetřeními. Exspektační onemocnění je velice vysoká, jedná se tedy o nemocné s lymfomy nebo testikulárními tumory.

VI/106. KOMPLEXNÍ GENOMOVÉ PROFILOVÁNÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ SE SOLIDNÍMI TUMORY – ZKUŠENOSTI FN BRNO

BEDNAŘÍKOVÁ M.¹, BRANČÍKOVÁ D.¹, HAUSNEROVÁ J.², JANDÁKOVÁ E.², ONDRAČKOVÁ M.³, WEINBERGER V.⁴

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ²Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ³Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, ⁴Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

Výhodiska: Jedním z hlavních cílů precizní onkologie je optimalizovat indikaci nákladné molekulárně cílené biologické léčby na základě přesné charakteristiky pacienta a jeho nádoru. Inovativní technologie, mezi jinými především sekvenování nové generace (NGS), umožnily dostupnost komplexní biologické analýzy nádorové tkáně a jejich výsledků v relativně krátkém čase a jsou příslibem změny současných léčebných standardů, které navzdory známé genotypové i fenotypové variabilitě zoubních tumorů až na výjimky nezohledňují individuální molekulární charakteristiky nádoru, resp. jejich dynamický vývoj v čase. **Soubor pacientů a metody:** V období 3/2018–2/2019 podstoupilo 11 pacientů se solidním tumorem (4x vaječníku, 3x tlustého střeva, 2x prsu, 2x slinné žlázy) jednorázové vyšetření vzorku nádorové tkáně pomocí diagnostické platformy FoundationOne® CDx (Cambridge, MA, USA) umožňující prostřednictvím technologie NGS detekci alterací v > 300 vyšetřovaných genech i stanovení komplexní charakteristiky nádorového genomu (mikrosatelitní instability a mutační nálože) s cílem identifikovat specifické změny vhodné pro molekulárně cílenou biologickou léčbu. Medián věku v době testování byl 58 let (33–80), všem pacientům bylo nabídnuto testování v době relapsu onemocnění a všichni stvrďili souhlas s vyšetřením podpisem písemného informovaného souhlasu. **Výsledky:** V době pilotní analýzy byl znám výsledek testování u 8 pacientů (4x vaječníku, 2x prsu, 2x slinné žlázy) s mediánem počtu identifikovaných genomických alterací 6 na pacienta (3–9). U 4/8 pacientů byly nalezeny změny s existující potenciálně účinnou cílenou léčbou – mutace v genu BRCA1 1x, CTNNB1 1x, PIK3CA 3x, ERBB2 1x, KRAS 1x, NF1 1x, a to v počtu 1–3 alterace na pacienta. Ve všech případech neměl potenciálně účinný preparát stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojistění pro danou diagnózu, resp. klinickou situaci. U žádného z testovaných vzorků nebyla nalezena mikrosatelitní instabilita a mutační nálož byla nízká nebo střední. **Závěr:** Komplexní genomové profilování nabízí účinný nástroj pro vytvoření individuálního léčebného plánu založeného na biologických vlastnostech konkrétního nádoru. Pro širší uplatnění v klinické praxi bude nepochyběně nutné změnit současný populační přístup při zavádění nových léčebných standardů, resp. změnit orientaci z léku na pacienta.

VI/255. ROTAČNÍ TROMBOELASTOMETRIE A HODNOCENÍ GLOBÁLNÍHO STAVU HEMOSTÁZY

ŘIHÁČEK M.^{1,2}, DVORSKÝ J.³, VALÍK D.^{1,2}

¹Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ²RECAMO, MOÚ, Brno, ³Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno

Rotační tromboelastometrie (ROTEM) je metoda globálního stanovení stavu hemostázy, která vznikla v 80.–90. letech 20. století při renezanci tromboelastografie. Základním principem je grafické znázornění tvorby koagula ve vzorku citrátové plné krve pacienta a jeho následné lysis. Jedná se o point-of-care test, který se provádí přímo v místě vyšetřování pacienta (urgentní příjem, anesteziologicko-resuscitační oddělení, operační sály). Metoda je založena

na principu oscilace cylindrického adaptéra, který je ponořen do nádobky se vzorkem plné krve. K němu je přidána jedna ze základních reagencí, která obsahuje činidlo aktivující koagulaci (dominantně ze zevní cesty koagulace či vnitřní cesty koagulace), příp. i další přidaná činidla, např. aprotinin, kyselina tranexamová, inhibitory funkce destiček či heparinázu. S mírou restrikyce pohybu adaptéra tvořícím se koagulem koreluje rychlosť tvorby a síla koagula a vytváří se záznam – tromboelastogram. V tromboelastogramu jsou hlavními parametry, které monitorujeme, doba koagulace, která závisí na koncentraci koagulačních faktorů, dále rychlosť formování koagula, závislá na koncentraci fibrinogenu a počtu destiček, pevnost koagula, která odráží schopnost interakce fibrinogenu, krevních destiček a faktoru XIII a stabilita koagula, která může být narušena zvýšenou fibrinolýzou. Výsledky vyšetření jsou integrovány do vyšetřovacích algoritmů u závažného či život ohrožujícího krvácení a dnes jsou již na mnoha pracovištích součástí terapeutických protokolů. Na základě ROTEM lze léčit závažné poruchy hemostázy cílenou aplikací krevních derivátů, což ve finále snižuje cenu a zvyšuje efektivitu hemoterapie.

VI/256. MORFOLOGIE BAKTERIÍ V RUTINNÍM VYŠETŘENÍ MOČI POMOCÍ DIGITÁLNÍ MIKROSKOPIE V KONTEXTU KULTIVAČNÍHO NÁLEZU

FĚDOROVÁ L., STARÁ V.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Vývodiska: Infekce močového traktu patří mezi časté komplikace hospitalizovaných i ambulantních pacientů. Imunosuprese spojená s protinádorovou léčbou může vést k závažným až fatálním důsledkům. Léčba je výhradně antibiotická, ve fázi I empirická. Na začátku léčby je velmi vhodné odebrat moč na mikrobiologické kultivační vyšetření. Výsledek obvykle známe za 2–3 dny. Naproti tomu vyšetření močového sedimentu je dostupné do 1 hod. Zaměřili jsme se na obrazový záznam močového sedimentu. Z hlediska morfologie bakterií je základní rozlišení na koky a tyčinky. Nález koků v moči obvykle znamená kontaminaci vzorku běžnou mikroflórou kůže a sliznic (*Staphylococcus sp.*). Rovněž ale může znamenat močovou infekci způsobenou enterokoky, které jsou primárně rezistentní k cefalosporinům, a má tedy potenciální dopad na výběr empirického antibiotika. **Metody:** Provedli jsme retrospektivně analýzu 11 kultivačně pozitivních močových nálezů, u kterých bylo provedeno vyšetření močového sedimentu analyzátorem Dirui FUS-2000 (DIRUI Industial, China). Plně automatizovaný analyzátor snímá obraz částic v usměrněném toku a pomocí softwaru je identifikuje. Počet bakterií v moči je stanoven semikvantitativně v arbitrárních jednotkách (a.j.) 0–4. Obraz močových elementů nemá vysokou kvalitu, ale orientačně lze zkušeným okem rozlišit základní tvar a uspořádání bakterií. Dále jsme vybrali 42 vzorků s nálezem bakterií 2–4 a.j. a zhodnotili je kvalitativně, zda se jedná o převahu koků nebo tyčinek. **Výsledky:** Kultivačně byly v 9 případech potvrzeny tyčinky, ve 2 případech koky. Povrzeny byly kmeny *E. coli* (5), *Kl. pneumoniae* (3), *Serratia marcescens* (1), *Enterococ. fecalis* (1), *Staph. sp.*, běžná mikroflóra (1). V 8 z 9 případů kultivačně potvrzených tyčinek v moči byl v sedimentu nález nejen tyčinek ale i koků, a to v hojném počtu. V případě enterokoků a stafylokoků běžné mikroflóry byl nález v sedimentu pouze koků, tyčinky zcela chyběly. Ze 42 močových sedimentů, kde byla kvantifikace bakterií 2–4 a.j., bylo 32 případů hodnoceno jako koky, 10 případů jako tyčinky. **Závěr:** Orientační morfologie a uspořádání bakterií z močového analyzátoru FUS-2000 svou hrubou kvalitou nemůže být srovnána s mikrobiologickým vyšetřením a neposkytuje žádné informace o konkrétním kmeni a jeho citlivosti. Ale může být rychlým orientačním pomocným nástrojem ve výběru empirického antibiotika, zejm. k vyhnutí se cefalosporinů u močových infekcí s masivním nálezem koků a úplnou absencí tyčinek v sedimentu. Nález koků v sedimentu je častější a při absenci jiných příznaků močové infekce znamená pouze běžnou mikroflóru kůže a sliznic.

VI/257. Využití speciálně vycvičených signálních psů v diagnostice některých onkologických onemocnění

TAVANDZIS S.¹, MATULOVÁ P¹, KAŇA J.¹, ROUBEC J.², LUKÁČOVÁ I.³, VALÍK D.^{4,5}

¹České centrum signálních zvířat, z.s., Nový Jičín, ²Plicní oddělení, Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava, ³Gynekologicko-porodnické oddělení, Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava, ⁴RECAMO, MOÚ, Brno, ⁵Úsek Banky biologického materiálu, MOÚ, Brno

Těkavé organické sloučeniny uvolňované z nádorových buněk do tělních tekutin, lze kromě diagnostických přístrojů detektovat také pomocí kvalitně vycvičených signálních psů. Taková zvířata jsou již využívána k výzkumu v různých zemích Evropy i jinde ve světě, a to s různou mírou úspěšnosti (sensitivity, specificity, resp. prediktivní hodnoty). Toto sdělení si klade za cíl seznámit posluchače se současným stavem poznání v tomto oboru a také s vlastními výsledky z výcviku, vč. prezentace krátkého videa. Budou shrnuty současné výsledky a poznatky především v oblasti olfaktometrické diagnostiky nádoru vaječníků a plic, které bývají často rozpoznány v pokročilejších stadiích vývoje. Posluchači budou také seznámeni s plány zahájení výcviku a experimentů pro diagnostiku nádorů močového měchýře a prostaty z moče, a s problémy tohoto výzkumu. Do pokročilé experimentální fáze bylo zařazeno 5 psů různého věku a plemene. U každého psa bylo hodnoceno více než 1 500 pokusů. Negativní a pozitivní prediktivní hodnoty u detekce různých stadií karcinomu plic se pohybovaly v rozsahu 43–78 % a 82–90 %, u různých stadií karcinomu vaječníků byly tyto hodnoty 35–75 % a 81–90 %. Experimentálně jsme u dvou psů potvrdili také překvapující mez detekce na vzorku séra a 2-butanolu, který bývá, kromě jiných molekul (1-butanol, 2-pentanone, hexanal apod.), přítomen v dechu osob s karcinomem plic. Celkový počet vzorků pacientů a onkologicky zdravých osob použitých při výcviku se pohybují v řádech desítek, což je jeden z limitujících faktorů při výcviku signálních zvířat obecně. Tato skutečnost může přispívat k různým biasům, které souvisí s přirozeným chováním zvířat. Pro další pokrok ve výcviku i v experimentech je nutné tento počet výrazně navýšit v rámci širší multioborové spolupráce.

VI/308. MICROSATELLITE INSTABILITY TESTING IN PATIENTS WITH MALIGNANCY

ŘEHULKOVÁ A., SROVNAL J., VIDLAŘOVÁ M., SLAVÍK H., HAJDÚCH M.

Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc

Background: Microsatellite instability (MSI) is a spontaneous loss or amplification of nucleotides from repetitive DNA regions as a result of DNA mismatch repair falls. MSI testing is used for prediction of immunotherapy response in patients with advanced stages of many malignant neoplasms due to the formation of neoantigens associated with malignant neoplasms. Clinical trials have shown improved survival in patients with MSI-high tumors treated

with inhibitors of programmed cell death 1-ligand (PD-L1). However, there are many diagnostic methods for MSI testing with its own pros and cons. In this study, we compared PCR methods based on Bethesda panel, Promega panel and Idylla instrument. **Methods:** We used PCR to amplify target microsatellite loci (BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, and D17S250, NR-21, NR-24, MONO-27) from cancer and non-cancer DNA. Amplicons were analyzed using label-free electrophoresis on Agilent 2100 Bioanalyzer. Idylla MSI test (Biocartis) utilized only the FFPE tumor tissue. **Results and conclusions:** MSI was tested in 100 patients with various malignancy. MSI results obtained from Bethesda and Promega panel were compared. Eighteen samples were tested using Idylla MSI assay in parallel. MSI status was considered as high unstable if at least 30% of tested microsatellites were unstable. MSI analysis revealed high instability in 11% of tested samples. These patients were indicated for PDL-1 inhibitor treatment.

This work was financially supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant no. 15-29021A, IGA UPLF 2019_003, NPU LO1304 and NCMG LM2015091.

VI/329. PREDIKCE ODPOVĚDI NA LÉČBU CHECKPOINT INHIBITORY NA ZÁKLADĚ STANOVENÍ KOMPLEXNÍ MOLEKULÁRNÍ CHARAKTERISTIKY A IMUNOPROFILOU SOLIDNÍCH NÁDORŮ

BOŘILOVÁ S.¹, GRELL P.¹, MÜLLER P.², ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{2,3}, FAKTOR J.², VYZULA R.¹

¹Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ²RECAMO, MOÚ, Brno, ³Oddělení laboratorní medicíny MOÚ, Brno

Východiska: Imunoterapie představuje v současné době nejvíce se rozvíjející léčebnou modalitu v onkologii. Efekt checkpoint inhibitorů není omezen na typ nádoru, ale je patrný v celém spektru solidních nádorů. Podle typu nádoru je účinná ale jen u 20–40 % pacientů. Cílem projektu je na základě komplexní analýzy nádoru, jeho mikroprostředí a hostitele najít soubor vhodných prediktorů odpovědi na imunoterapii pomocí checkpoint inhibitorů. **Soubor pacientů a metody:** Do projektu jsou zařazováni pacienti se solidními nádory, u kterých bude zahájena imunoterapie pomocí anti-PD1 nebo anti-PDL1 protilátek. U pacientů bude provedena komplexní molekulární charakteristika nádoru a prostředí hostitele. Je prováděno celoexomové sekvenování, nádorová proteomika, imunohistochemické vyšetření nádoru a mikroprostředí, z periferní krve bude analyzován imunoprofil. **Výsledky:** První pacient byl do projektu zařazen 10. 8. 2018. Zatím je do projektu zařazeno 20 pacientů, z toho 15 pacientů s maligním melanomem, 4 pacienti s karcinomem plic a 1 s karcinomem močového měchýře. Medián sledování je 3,1 měsíce. Medián věku je 70 let (rozmezí 39–85 let), 17 mužů a 3 ženy. Kromě 2 pacientů všichni pokračují v léčbě. Odpověď na léčbu bylo možné hodnotit u 12 pacientů, 1 dosáhl kompletnej odpovědi, 6 parciální odpovědi, 4 stabilizace onemocnění a 1 dosáhl jako nejlepší odpovědi progrese onemocnění. Léčba byla dobře tolerovaná, max. toxicita byla G2 (pruritus a exantém). První výsledky imuprofilování ukazují rozdílnou dynamiku imunitních buněk v periferní krvi dle klinické odpovědi na léčbu. Pacient s témař kompletnej odpovědi na léčbu měl již iniciálně vyšší zastoupení efektorových CD45RO⁻ CD27⁻ CD8⁺ buněk a během léčby dochází k vzestupu počtu CD8⁺ cytotoxických T lymfocytů (1,8× baseline), gammadelta T lymfocytů (1,9×), NK buněk (1,8×) a NKT-like CD3⁺ CD56⁺ buněk (2×). Na druhou stranu, pacient s progresí onemocnění měl iniciálně nižší zastoupení efektorových cytotoxických CD45RO⁻ CD27⁻ T lymfocytů a v subpopulaci imunitních buněk v průběhu léčby nedocházelo k významnějším změnám. Komplexnější genomová a protetická analýza budou k dispozici později. **Závěr:** Imunoterapie je účinná u celé řady onkologických diagnóz. Je zcela zásadně nutné pátrat po možných prediktorech odpovědi na léčbu checkpoint inhibitory. V našem projektu se snažíme pomocí komplexní charakteristiky tumoru a mikroprostředí hledat potenciální biomarkery odpovědi.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV18-03-00339.

VI/349. ALTERNATIVNÍ HODNOCENÍ JAKOSTI RADIOFARMAK 99mTcSENTI-SCINT

VÝŠINSKÝ P.¹, BUDINSKÝ M.², ČÍPKOVÁ M.²

¹Úsek přípravy a kontroly léčiv, MOÚ, Brno, ²Úsek přípravy a kontroly radiofarmak, MOÚ, Brno

Úvod: Hodnocení jakosti radiofarmaka představuje závěrečný krok kontroly před aplikací přípravku pacientovi. Kontrolní metody jsou založené na jednoduchých analytických metodách chromatografie popsaných nejčastěji v souhrnu údajů o přípravku (SPC). **Metoda:** V naší studii srovnáváme výsledky stanovení radiochemické čistoty přípravku 99mTcSenti-Scint podle metod popsaných v SPC s výsledky stanovení radiochemické čistoty téhož přípravku s obměněnými mobilními a stacionárními fázemi. **Výsledky:** Obměnou mobilní fáze butanon za laboratorně běžně dostupné látky typu metanol a aceton lze dosáhnout srovnatelných výsledků stanovení radiochemické čistoty. Doporučovaná stacionární fáze ITLC-SG je nahraditelná chromatografickým papírem Whatman. **Závěr:** Na základě našich měření lze mobilní a stacionární fáze doporučované SPC nahradit alternativními mobilními a stacionárními fázemi. Takto obměněné postupy hodnocení jakosti radiofarmak přinášejí srovnatelné výsledky s doporučovanými postupy hodnocení jakosti radiofarmak.

VII. Onkochirurgie, lokální aplikace protinádorových léčiv

VII/64. ROBOTICKÁ CHIRURGIE V ČR – HISTORIE, SOUČASNOST, BUDOUCNOST

ŠTUDENT V., ŠTUDENT V. jr.

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Rozvoj onkourologické optativy přinesl výborné výsledky léčby onkologicky nemocných, následně se zaváděly jiné méně invazivní metody, nejprve laparoskopie a v posledních 15 letech robotická chirurgie. Robotická chirurgie se stala díky vyšší vstupní nákladnosti nedostížnou metodou pro ekonomicky neprosperující země a v ČR pro instituce, které mají problémy s rozpočtem. V současné době je v ČR na instalováno devět robotických systémů. Jejich distribuce není zcela ideální, neboť byla ovlivněna již zmiňovanou ekonomikou institucí a odbornou aktivitou urologů v těchto institucích. V neposlední řadě i „prestiž urologie“ jako obor je místně ovlivněna vedením urologického pracoviště těchto zařízení. Robotická chirurgie postupně získává popularitu jako minimálně invazivní přístup, který se vyznačuje výrazným snížením krevních ztrát, menší bolestí a lepší rekovařescencí. Je využíván da Vinci chirurgický systém, který má intuitivní „endowrist“, což umožňuje přenesení pohybu rukou na robotické nástroje. To výrazně zkracuje tzv. tréninkovou learning curve a rovněž umožňuje tzv. demokratizaci radikální prostatektomie, tzn. i průměrně zručný chirurg zvládne operaci velmi precizně s výsledkem erudovaného operátéra (na rozdíl od laparoskopie). Nejen tyto nesporné výhody ovlivnily poměrně rychlý nástup robotické chirurgie v ČR, kolem roku 2014 bylo 7 aktivních center, vybavených většinou robotickými systémy 1. generace. Toto se však záhy změnilo, neboť skončila 8letá životnost prvních systémů a jejich postupná obnova nebyla vůbec snadná. V tomto období téměř 2 let pracovala plně jen tři robotická pracoviště. Jejich práce a výsledky byly pod drobnohledem zdravotních pojišťoven, MZ ČR a odborné veřejnosti. Nejdůležitější však byla spokojenosť operovaných pacientů a díky jejich velmi pozitivním signálům vnitřním širokou veřejností robotická chirurgie toto kritické období překonala. Stále však nebyl MZ ČR stanoven v sazebníku výkonu kód pro robotickou chirurgii. Nic nebylo centrálně určeno a úhrady byly závislé na šikovnosti administrativních pracovníků jednotlivých institucí při jednání s krajskými pobočkami zdravotních pojišťoven. Rovněž je vhodné si uvědomit, že robotická chirurgie svým globalizačním rozšířením umožnila stejnou kvalitu operační péče lidem v ČR, v EU či kdekoliv v USA. I nejbohatší privátní kliniky v USA či Evropě disponují stejnými robotickými přístroji a stejně školenými robotickými chirurgy. Robotická chirurgie má i přes všechna úskalí, kterými prošla a stále prochází, pevné místo v české urologii.

VII/67. ROBOTICKÁ CHIRURGIE V ONKOGYNEKOLOGII

PILKA R.

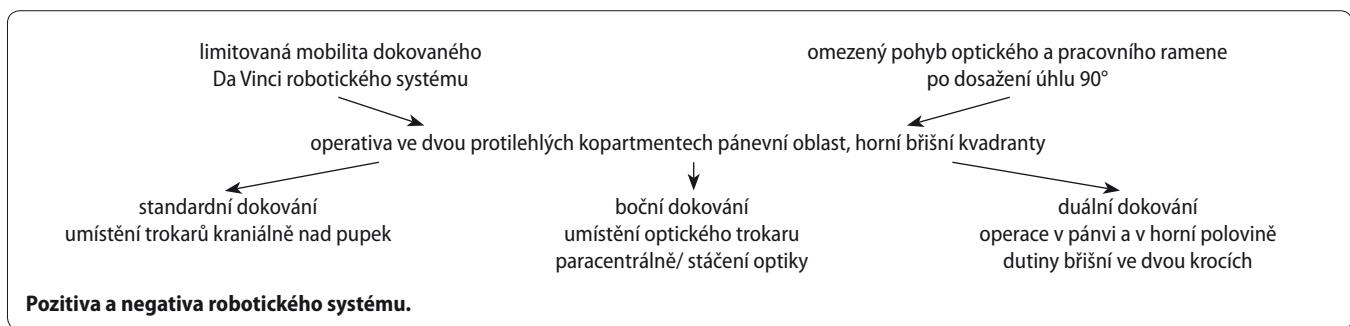
Porodnicko-gynékologická klinika LF UP a FN Olomouc

Cíl studie: Cílem tohoto sdělení je historický a současný pohled na zavádění, zkušenosti a využití roboticky asistované laparoskopie v onkogynekologii, a to vč. vlastních zkušeností. Významnou překážku v dalším rozšířování minimálně invazivních technik do oblasti gynékologické chirurgie představuje náročná „learning curve“ pro chirurga a delší operační časy spojené s řadou těchto pokročilých výkonů. Právě pro překonání uvedených překážek byla v posledních letech do instrumentaria gynékologických chirurgů inkorporována robotická chirurgie. Ta v sobě díky schopnosti koncových částí nástrojů napodobovat pohyby lidské ruky, kombinované s třírozměrným pohledem na operační pole, nese potenciál k transformaci laparoskopie. Pouhé 4 roky po schválení daVinci systému pro gynekologii využívalo tuto technologii 24 % gynékologických onkologů v USA a 66 % plánovalo navýšení využití tohoto systému v dalším roce. Časné stadium karcinomu hrdla děložního je velmi častou indikací pro použití robotické chirurgie. Robotem asistovaná laparoskopická radikální hysterektomie nabízí lepší kontrolu a vizualizaci operačního pole než laparoskopie. Kromě radikálních hysterektomí je robotická chirurgie využívána i pro provádění radikálních trachelektomí s lymfadenektomií u pacientek s časnými stadiemi cervikálního karcinomu (IA-IB1) a přání zachování fertility. Do současné doby byla publikována řada studií, které vyhodnocují provádění chirurgického stagingu endometrálního karcinomu pomocí robotické chirurgie. Všechny studie ukazují nižší krevní ztráty a kratší dobu hospitalizace u robotem operovaných pacientek ve srovnání s laparotomiemi. Zřejmé benefity robotické chirurgie byly prokázány ve studiích zaměřených na obězní pacientky. Při srovnání s laparotomií byl nižší výskyt zánečlivých komplikací hojení ran (2 vs. 17 %) a menší počet závažnějších komplikací (11 vs. 27 %) u pacientek s BMI > 35. V rozsáhlé studii bylo prokázáno, že laparoskopický staging časných stadií ovarálního karcinomu

Výhody	Nevýhody
kloubový rozsah pohybů nástrojů	vysoká cena
HD 3D zobrazení	absence taktilního vjemu
eliminace třesu	vyšší počet vstupního portů
krátká „learning curve“	možnost kolize ramen (externí/interní)
ergonomie	náročnost při práci ve velkém chirurgickém poli (omentektomie)
vysoká přesnost	dostupnost
mikrochirurgie	zaškolený personál

Pozitiva a negativa robotického systému.

Karcinom endometria stagingový chirurgický výkon – nádory středního a vysokého rizika
Karcinom hrdla děložního tagingový a terapeutický chirurgický
Karcinom ovaria stagingový výkon – časněho stadia ?
Indikace robotické chirurgie v onkogynekologii.



je proveditelný a adekvátní, aniž by došlo ke zhoršení délky přežití. Na druhé straně přetrhávají kontroverze týkající se metastáz v místě zavedení portů, šíření tumoru v důsledku kapnoperitonea, ruptur tumorů a inadekvátního stagingu. **Závěr:** Robotická chirurgie nabízí kratší výukovou křivku a umožňuje provádět komplexní laparoskopické výkony mnohem širšímu počtu onkochirurgů a chirurgů. Tím usnadňuje přístup ke všem výhodám minimálně invazivní chirurgie mnohem většímu počtu pacientů s gynekologickým nádorovým onemocněním.

VII/68. ROBOTICKÁ RESEKCE REKTA PRO KARCINOM – 10 LET ZKUŠENOSTÍ

REJHOLEC J.¹, MORAVÍK J.¹, MALEČEK R.², JOHANIDES O.²

¹ Nemocnice Děčín, o.z., Krajská zdravotní, a.s., ² Masarykova Nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s.

Východiska: Robotický systém da Vinci byl uveden ve světě v roce 1999, v ČR v roce 2005. V práci hodnotíme původní soubor pacientů operovaných v Centru robotické chirurgie Krajské zdravotní, a.s., pro zhoubný nádor rekta na robotickém systému da Vinci S-HD od roku 2008 a od roku 2015 na systému Xi. Zároveň rozgebíráme historii robotické operativy pro karcinom rekta v ČR, indikace v ČR a vývoj ve světové robotice. **Materiál a metody:** Retrospektivní analýza resekčních výkonů pro karcinom rekta od 8/2008 do 12/2018. Celkem bylo operováno 299 pacientů, ze souboru byli vyřazeni pacienti s jiným výkonem než pro karcinom rekta a pacienti s provedeným palliativním výkonem, tento soubor čítá 288 pacientů. Porovnáváme první období na systému S-HD a druhé období se systémem Xi. Dále rozgebíráme historii robotické chirurgie rekta v ČR na základě dotazů v jednotlivých centrech, indikace robotiky a porovnáváme vývoj v ČR a ve světové robotice dle písemnictví. **Výsledky:** V souboru jsou hodnoceny údaje související s onkologickou operativou rekta, soubor je porovnáván s podobnými pracemi na robotickém systému da Vinci a také se standardními zásadami onkochirurgie. Jsou komentovány výhody a nevýhody robotické chirurgie a její přínos pro operativu karcinomu rekta ve světle nových studií, potvrzujících benefit robotické chirurgie nejen v oblasti operativy rekta. **Závěr:** Výsledky potvrzují, že robotický systém da Vinci, resp. operace na něm provedené odpovídají zásadám onkologické operativy s jasnou výhodou vizualizace malé páneve v souvislosti se zavedením systému Xi. Ve srovnání s otevřenou i laparoskopickou operativou je výrazným benefitem excellentní mobilita v dutině břišní a jasný rozvoj robotické břišní chirurgie nejen na oblast chirurgie rekta.

VII/69. ROBOTICKÁ OPERATIVA V MOÚ – PRVNÍ ZKUŠENOSTI

FIALA L.¹, ŠEFR R.^{1,2}, DOLEŽEL J.^{2,3}, FERANEC R.⁴

¹ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ² Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno, ³ Oddělení urologické onkologie, MOÚ, Brno,

⁴ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Miniiinvazivní operační techniky představují zlatý standard v chirurgické léčbě řady neonkologických i onkologických diagnóz, a to jak ve všeobecné chirurgii, tak i v gynekologii a urologii. Bezpečnost i efektivita miniiinvazivních postupů byly potvrzeny mnoha studiemi z pohledu krátkodobých i dlouhodobých onkologických výsledků. V současnosti nejrychleji a nejmohutněji se rozvíjející segment miniiinvazivní operativy představuje robotická chirurgie. Kromě obecně známých výhod miniiinvazivních postupů nabízí robotická technologie navíc zejména optimální volnost a rozsah pohybu pracovních nástrojů, výrazně lepší ergonomii, stoprocentní eliminaci třesu a v neposlední řadě i 3D zobrazení operačního pole ve vysokém rozlišení. Masarykův onkologický ústav (MOÚ) disponuje od května 2018 robotickým systémem da Vinci Xi firmy Intuitive[®]. Vzhledem k tomu, že Klinika operační onkologie MOÚ sdružuje tři chirurgické odbornosti, které celosvětově nejvíce využívají robotickou technologii (urologie, chirurgie a gynekologie), bylo zavedení robotického programu v MOÚ logickým a přirozeným krokem. V následujícím sdělení bychom vám chtěli přiblížit úskalí zavádění robotické technologie do praxe a seznámit vás s našimi dosavadními výsledky.

VII/70. KARCINOM PROSTATY – PRVNÍ ZKUŠENOSTI S PEROPERAČNÍM VYŠETŘENÍM POSTEROLATERÁLNÍCH OKRAJŮ PROSTATICKÝCH RESEKÁTŮ

VAGUNDOVÁ M.¹, VAGUNDA V.¹, DOLEŽEL J.^{2,3}, KOLOMBO I.⁴, CHAMZIN A.⁵

¹ Aeskulab k.s., Velké Meziříčí, ² Oddělení urologické onkologie, MOÚ, Brno, ³ Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno, ⁴ Urologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha, ⁵ Centrum robotické chirurgie Vysočina, Nemocnice sv. Zdislavy a.s., Mostiště

Východiska: Operační postup šetřící nervově cévní svazky při zachování onkologické radikality a nepostižený resekční okraj může být v indikovaných případech pro pacienta významným benefitem. Od peroperačního vyšetření posterolaterálních okrajů resekátů se očekává jednak predikce extraprostatické

extenze (EPE) karcinomu a dále záhyt nádorové invaze v resekčních okrajích, s možností tumor dále doreskovat. **Soubor pacientů a metody:** V období 2015–2018 jsme peroperačně vyšetřili posterolaterální resekční okraje u 55 resekátů, z toho 23 bilaterálně, 32 unilaterálně. **Postup odběru:** Prostata byla po ukončení preparace extrahována robotickým portem a předána patologovi na operačním sále. V laboratoři byl po obarvení povrchu resekátu skrojen posterolaterální aspekt prostaty, přičně zablokován ve více částech a orientovaně zpracován kryostatovou procedurou. Vzorek (z jedné strany) obvykle měří cca 35–40 × 12 × 3–5 mm a je kompletně zpracován v 6–8 částech, z každé části jsou zhotoveny 3 řezy v různých úrovních a event. i další prořezávky. Doba vyšetření unilaterálně trvá cca 40 min, bilaterálně 60 min – během ní byla prováděna pánevní lymfadenektomie. Hodnocena byla nádorová invaze v jednotlivých částech odběru, známky EPE – sub/intrakapsulární event. perineurální nádorová invaze (PNI) a postižení resekčního okraje nádorem. **Výsledky:** Peroperačně byl tumor zachycen ve 49 odebraných vzorcích. Z nich v 19 byl postižen resekční okraj a současně v této skupině byla ve 12 případech zastižena PNI sub/intrakapsulárně a ve 4 případech přímo EPE. V dalších 3 vzorcích byla přítomna PNI subkapsulárně, v 1 vzorku byla zřejmá EPE, při negativním resekčním okraji ve všech vzorcích. Zbývajících 26 vzorků s nepostiženým resekčním okrajem bylo bez suspekce na extraprostatické šíření. U všech 23 rizikových peroperačních nálezů byla orientovaně doreskována periprostatická tuková tkáň s nervově cévními svazky. Tumor byl zastižen v 7 doreskátech, v 1 dosahoval resekčního okraje. V definitivním hodnocení byly po doreskování ve 12 případech resekční okraje negativní. V 7 resekátech zůstaly okraje pozitivní, kromě 2 případů mimo rozsah odběru – nejčastěji vrchol apexu, base a hrdlo měchýře. Z téhož důvodu v dalších 4 případech peroperační vyšetření postižené resekční okraje nezachytily. **Závěr:** Postižení resekčního okraje bylo celkově redukováno u 12 z 55 pacientů (20%). Nervově cévní svazky byly šetřeny u 32 z 55 pacientů (58%). Indikovaná peroperační biopsie posterolaterálního okraje prostaty zlepšuje onkologické i funkční výsledky radikálních prostatektomií.

VII/72. SROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ RADIOFREKVENČNÍ ABLACE A RESEKCE V LÉČBĚ JATERNÍCH METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

PUDIL J.¹, BATKO S.², BARKMANOVÁ J.³, MENCLOVÁ K.¹, ROUSEK M.¹, PETRUŽELKA L.³, RYSKA M.¹

¹Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha, ²Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, ³Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: U 60 % nemocných s kolorektálním karcinomem (CRC) jsou diagnostikovány jaterní metastázy. Průměrná doba přežívání pacientů stadia IV CRC nepřesahuje 3 roky. Chirurgická léčba zůstává jedinou potenciálně kurabilní metodou s 5letým přežíváním přesahujícím 50 %. Radiofrekvenční ablaci (RFA) je nedílnou součástí komplexní léčby nemocných s jaterními metastázami CRC. RFA využívá střídavého elektrického napětí o frekvenci 500–1 000 kHz mezi hrotem jehly a plošnou elektrodou na těle. Dostatečné proudové hustoty nutné k destrukci tkáně je dosaženo jen u hrotu katetru, kde vzniká termická koagulační nekróza. RFA je řízená buď impedancí (CoolTip) nebo teplotou (RITA), doba trvání je obvykle 5–12 min. Poprvé byla použita před více než 20 lety u HCC. Jsou dva základní způsoby provedení – perkutánní (CT, UZ) a peroperační (laparoskopicky nebo při laparotomii). Cílem sdělení je prezentovat naše zkušenosti s touto metodou. **Materiál a metody:** V letech 2013–2016 jsme v rámci projektu IGA NT-13660 celkově zařadili 334 nemocných s jaterními metastázami CRC, z 300 operovaných jsme u 56 nemocných (18,7 %) k ošetření jaterních metastáz použili RFA. U všech nemocných jsme sledovali pooperační morbiditu, celkové přežívání a kvalitu života. Získané výsledky jsme srovnávali s resekanými pacienty. Ke statistickému zpracování jsme použili Fisherovú exaktní test a chí-kvadrát test podle vhodnosti. **Výsledky:** Z 56 nemocných ošetřených RFA jsme CT navigovanou RFA použili ve 26,8 %, z laparotomie v 73,2 %. Kombinovaný resekční výkon a RFA byl proveden u 64,2 % pacientů, pouze RFA u 35,8 % pacientů. U operace recidiv jaterních metastáz byla RFA nejčastější modalitou (43,2 %); 5leté přežívání bylo ve skupině RFA nižší (32 vs. 43 %, p = 0,052). Morbidita byla nesignifikantně nižší ve skupině RFA (Clavien-Dindo > 2, 18 vs. 24 %). Rozdíl v hodnocení kvality života dle EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) dotazníků jsme nezaznamenali. **Závěr:** Z našich výsledků plyne, že RFA ve srovnání s resekční léčbou vykazuje nižší pooperační morbiditu, ale vyšší lokální rekurenci a nižší celkové přežívání. Výsledky jsou na hraně statistické významnosti. Indikace k RFA významně narůstá při výkonech pro recidivy jaterních metastáz CRC. Randomizované studie chybí. Nutné je striktní dodržování multidisciplinárního přístupu se zvážením individuality konkrétního pacienta.

Podpořeno MO 1012.

VII/74. PRAVOSTRANNÁ HEMIKOLEKTOMIE S CME-D3 LYMFADENEKTOMIÍ LAPAROSKOPICKY

MORAVÍK J., REJHOLEC J.

Nemocnice Děčín, o.z., Krajská zdravotní, a.s.

Úvod: Koncept kompletní mezokolické excise (CME) prezentoval profesor Hohenberg se svou skupinou z německého Erlangenu již v roce 2009. Dle jejich výsledků pravostranná hemikolektomie s CME a centrální vaskulární ligací vede ke zlepšení prognózy pacientů. **Metody:** CME představuje ostrou disekci v embryologických vrstvách s chráněním viscerální fascie mezokolon a současně také parietální fascie retroperitonea. Uvedená technika vede ke kompletní mobilizaci mezokolon vč. probíhajících cév a lymfatické tkáně. Centrální cévní ligace u pravostranné hemikolektomie představuje zaklipování a. ileocolica, a. colica dextra při jejich odstupu z kmene a. mesenterica superior a přerušení pravé věte a. colica media v místě jejího rozvětvění. **Výsledky:** Prezentujeme soubor 16 pacientů odoperovaných na našem pracovišti, u kterých byla provedena laparoskopická pravostranná hemikolektomie s dodržením principů CME a D3 lymfadenektomie. Jedná se o soubor 11 mužů a 5 žen. Průměrný věk byl 61 let a průměrný body mass index 28,83. Všech 16 operací bylo dokončeno laparoskopicky. Ve všech případech byla konstruována intrakorporální anastomóza a v posledních 9 případech fluorescenční kontrola perfuze anastomózy po podání ICG. Průměrná délka operace byla 158 min v rozsahu 130–203 min. **Závěr:** Technika laparoskopické pravostranné hemikolektomie s dodržením principů D3 lymfadenektomie a CME je metoda bezpečná a kvalitně proveditelná. Argumentace o zásadní časové náročnosti není po zácviku na místě. Kompletní mezokolická excize by měla přinášet zlepšení onkologických výsledků. Údaje v literatuře jsou velice nesourodé. Retrospektivní studie jednotlivých pracovišť nabízejí velice slibné výsledky. V přehledných metaanalýzách a systematických review již výsledky nejsou tak jasné. Je to dané nesourodostí souborů? Nebo skutečně přináší větší perioperační morbiditu a nezlepšuje prognózu pacientů? Má být CME široce přijata? Má být prováděna klasicky, laparoskopicky nebo roboticky?

VII/75. KVALITA TME – NEZÁVISLÝ PROGNOSTICKÝ FAKTOR CHIRURGICKÉ LÉČBY KARCINOMU REKTA, JE PŘÍNOSEM TECHNIKA TATME?

PROCHÁZKA V.¹, KALA Z.¹, GROLICH T.¹, OSTŘÍŽKOVÁ L.²

¹Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Standardem chirurgické léčby karcinomu rekta ve střední a dolní třetině je provedení totální mezorektální excize (TME). Kvalita provedení TME je faktorem určujícím prognózu pacienta. Je určována patologem, který resekát hodnotí. Dosažení kompletного TME bez narušení povrchu mezorekta může být obtížné u rizikových skupin pacientů – obezita, objemný tumor, velká prosta, nízko uložený tumor. Jedním z možných přístupů ke zlepšení výsledků je transanální provedení části operačního výkonu (TaTME). Umožňuje přímou optickou kontrolu úrovně distální resekční linie. K přerušení rekta není užíván stapler, což mění i rekonstrukční fázi operace. Transanálním uvolněním distální části mezorekta je usnadněna tato část operace a při operaci dvěma týmy současně může být i významně zkrácena délka resekčního výkonu. U menších nízko uložených tumorů může být resekát extraován i transanálně. Odpadá pak tedy nutnost provedení laparotomie, což zvyšuje dobrou toleranci výkonu. Při rekonstrukční fázi operace může být zvážena u vybrané skupiny pacientů operace bez pojistné axiální ileostomie. Hlavním cílem je dosažení kvalitního provedení TME současně s dobrou tolerancí pooperačního průběhu, aby byl pacient schopen adjuvantní onkologické léčby, pokud bude indikována. Ve sdělení jsou referovány zkušenosti Chirurgické kliniky Fakultní nemocnice Brno s provedením 82 operací metodou TaTME pro nádory střední a distální třetiny rekta. Srovnány jsou výsledky kvality TME s laparoskopicky operovaným pacienty při přerušení rekta staplerem, tedy metodou double-stapling technique. Hodnocena je kvalita TME, pooperační komplikace a jejich závažnost a funkční výsledky.

VII/118. JE VĚK A POHLAVÍ DŮLEŽITOU PROMĚNNOU U EXTEZIVNÍCH KURATIVNÍCH VÝKONŮ V CHIRURGII?

JEDLIČKA V.^{1,2}

¹Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ²Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno

S pokračujícím stárnutím populace narůstá počet starých a velmi starých lidí v populaci vyspělých zemí, stoupá i počet pacientů v těchto věkových skupinách, vyžadujících extenzivní onkochirurgický zárok. V dostupné literatuře je vysoký věk významným rizikovým faktorem mortality a morbidity u elektivních ezofagektomií, gastrektomií, resekcí jater, slinivky i tlustého střeva. I v případě úspěšné operace a příznivého pooperačního průběhu v nejstarších věkových skupinách nad 80 let až 30 % doby operace soběstačných pacientů vyžaduje trvalou ústavní péči. Nicméně u pečlivě selektovaných pacientů je možné za předpokladu aktivní spolupráce pacienta docílit standardních operačních výsledků, významnou roli hraje i kvalitní rehabilitační péče. Pokročilý věk může být i indikací k modifikaci standardních postupů – menší rozsah operace, redukce lymfadenektomie, minimálně invazivní přístupy. V abdominální onkologické chirurgii je ženské pohlaví obecně příznivým prognostickým faktorem. Uvedené zřejmě souvisí s menší imunologickou reakcí žen na trauma vč. operačního, lepší tolerancí sepsy, významnou roli hrají hormonální faktory, je popisována protektivní role estrogenu. Lze uvažovat o vlivu polymorbiditu spojené s nezdravým životním stylem většího množství mužů. Podobně jako v klinické onkologii i v onkochirurgii trend směřuje k „léčbě šité na míru“ u jednotlivých typů diagnóz s přihlédnutím k rizikovým faktorům (vč. věku a pohlaví) a k preferencím individuálních pacientů.

VII/133. ONKOCHIRURGIE V ČR V ROCE 2019

DUDA M.¹, GATEK J.², ŠEFR R.^{3,4}

¹II. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, ²Chirurgické oddělení, EUC Klinika Zlín, ³Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ⁴Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno

Incidence zhoubných nádorů v ČR trvale stoupá. V roce 2016 bylo nově diagnostikováno 96 500 zhoubných nádorů a nádorů in situ. Chirurgická léčba představuje u naprosté většiny solidních nádorů základní léčebný postup, skýtající naději na vyléčení či dlouhodobější terapeutický úspěch. V období 2008–2012 bylo operováno 85 % nádorů kolorekta, 53 % nádorů žaludku, 83 % nádorů prsu, 98 % maligních melanomů a 64 % nitrobříšních sarkomů. Česká chirurgická společnost a Sekce onkochirurgie věnuje tomuto nosnému oboru chirurgie v uplynulých letech v mnoha směrech velkou pozornost. Prohloubilo se vzdělávání chirurgů v této oblasti a od roku 2011 byla zavedena nástavbová atestace z onkochirurgie a dosud ji složilo více jak 100 chirurgů. Podařilo se od roku 2012 prosadit vznik nového kódu multidisciplinárního týmu pro obor chirurgie v Seznamu zdravotnických výkonů, a tím oficiálně chirurgury začlenit do multidisciplinárních týmů a víceoborové komise, dnes pravidelně rozhodující o léčbě onkologických nemocných. Stále existují rezervy v uplatňování principu „high volume hospitals“. Na onkochirurgických operacích se dosud v určité míře podílí většina z asi 128 chirurgických pracovišť v ČR. Je nutné dále realizovat racionální koncentraci onkochirurgických operací, což zlepšuje výsledky léčby a je to i ekonomicky výhodné. Všechny tyto trendy je třeba rozvíjet i v tomto roce a mezi další úkoly patří tvorba doporučených postupů, které by reflektovaly zásady medicíny založené na důkazech, a dále posilovat interdisciplinární spolupráci.

VII/219. OKAMŽITÁ REKONSTRUKCE PRSU TECHNIKOU FAT GRAFTINGU

STREIT L.¹, DRAŽAN L.¹, SCHNEIDEROVÁ M.², KUBEKT T.¹, NOVÁK P.¹, STIBOROVÁ Š.¹, VESELÝ J.¹

¹Klinika plastické a estetické chirurgie LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ²Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Východiska: Přenos tukové tkáně technikou fat graftingu je dnes standardní součástí chirurgických postupů při sekundární rekonstrukci prsu. Používá se jako hlavní operační technika anebo je součástí kombinovaných chirurgických postupů. Cílem přednášky je představit nový koncept a výsledky okamžité rekonstrukce prsu fat graftingem. **Soubor pacientů a metody:** Do souboru bylo zařazeno 15 pacientek, u kterých byla v období od 4/2013 do 1/2019 provedena profylaktická jednostranná nebo oboustranná subkutánní nebo kůži šetrící mastektomie s okamžitou rekonstrukcí prsu přenosem tukové tkáně do mm. pectorales technikou fat graftingu. U 13 pacientek s hypertrofí prsu byly k rekonstrukci objemu prsu použity také kaudálně stopkované

dermální laloky. S odstupem 3–6 měsíců byly pacientky vyšetřeny ultrazvukem. **Výsledky:** Průměrný věk pacientek v souboru byl 46,5 let (33–61 let). Průměrný objem přenášeného tuku do mm. pectorales byl 149,4 ml (50–220 ml). U 6 pacientek bylo dosaženo uspokojivé velikosti prsu po první operaci. U 6 pacientek byla provedena jedna následná etapa lipomodelace, u 3 pacientek byly třeba dvě následné etapy. Incidence i velikost tukových nekróz byla výrazně nižší po aplikaci do mm. pectorales. U 2 pacientek bylo nezbytné vzniklou tukovou nekrózu chirurgicky odstranit. Nebyly pozorovány žádné další chirurgické komplikace asociované s fat graftingem. U žádné z pacientek se po operaci nevyškyl serom. **Závěr:** Okamžitá rekonstrukce prsu fat graftingem je šetrná a velmi perspektivní operační technika, kterou lze dosáhnout uspokojivé velikosti a tvaru prsu bez nutnosti použití silikonového prsního implantátu a bez morbiditu spojené s odběrem laloku. Bylo prokázáno, že mm. pectorales jsou vhodnými recipienty pro přenos tukové tkáně.

VII/310. GIST – RECIDIVUJÍCÍ INFEKCE MOČOVÝCH CEST

ADAMOVÁ Z., BÁRT, ČUREČEK R., DAŇA P.

Vsetínská nemocnice a.s.

Úvod: V úvodu naší kazuistiky jen stručně připomeneme základní faktu. Ačkoliv reprezentují pouze 1–3 % všech nádorů zažívacího traktu, jsou gastrointestinální stromální nádory (GIST) nejčastějším mezenchymálním nádorem zažívacího traktu. Jejich incidence se odhaduje na 1,5/100 000 obyvatel za rok. Projevují se nejčastěji krvácením, bolestmi či hmatnou rezistencí. Jejich biologické chování je předvídatelné dle lokality, velikosti tumoru a mitotické aktivity. V naší kazuistice chceme uvést příklad tumoru s atypickými projevy, které vedly k pozdní diagnóze. **Kazuistika:** Pacientka ve věku 63 let s anamnézou hypertenze, hyperlipidemie a opakovávaných pylonefritid vpravo byla přijata 5. 11. 2018 na interní oddělení pro 10 dní trvající slabost, bolesti dolní poloviny zad, nechutnenství, febrilie. Vstupně elevate CRP, mírná leukocytóza, PCT pouze hraniční. Kultivačně v moči nález *E. coli*. Pacientka byla přeléčena antibiotiky pro urosepsi, cítila se lépe, 12. 11. byla propuštěna. Od 22. 11. měla znova obtíže, ambulantně byla nasazena opět antibiotika, ale protože nedocházelo ke zlepšení, pacientka si dominantně stěžovala na zhoršující se slabost, byla 30. 11. opět přijata na oddělení. Postupně bylo provedeno 2× UZ vyšetření břicha (bez nápadnosti), na gynekologickém vyšetření byl však popsán tumor malé pánve. Dne 5. 12. byl na CT patrný rozsáhlý absces, jehož přičinou byla s největší pravděpodobností divertikulitida sigmatu. Dne 6. 12. byla přeložena na chirurgii, kde podstoupila drenáž pod CT. Při antibiotické terapii a drenáži došlo k regresi potíží, poklesu zánětlivých markerů. Protože sekrece z drénu se ale zvyšovala, byl zastaven perorální příjem. I přes toto opatření byly odpady z drénu vysoké, charakteru stolice. Proto jsme pacientku indikovali k výšení stomie. Dne 20. 12. bylo peroperačně zjištěno, že absces nevychází ze sigmatu, jak jsme dle CT nálezu předpokládali, ale z oblasti distálního ilea. Postižené tenké střevo bylo resekováno, domnívali jsme se, že přičinou byl perforovaný Meckelův divertikl. Střevní pasáž se obnovila, operační rána se zhojila primárně. Pacientku jsme propustili 31. 12., ještě bez výsledku histologického vyšetření. To bylo pro nás překvapením, jednalo se GIST high-grade malignity. Pacientka byla předána do komplexního onkologického centra k další terapii. **Závěr:** Touto kazuistikou jsme chtěli upozornit na atypický projev gastrointestinálního stromálního tumoru. Přestože pacientka byla opakována vyšetřována, byly potíže vysvetlovány pravděpodobnějšími diagnózami a ani peroperačně jsme o této diagnóze neuvažovali.

VII/387. CYTOREDUKTIVNÍ CHIRURGIE V KOMBINACI S HYPERTERMICKOU INTRAPERITONEÁLNÍ CHEMOTERAPIÍ – ZKUŠENOSTI JEDNOHO CENTRA

VOČKA M.¹, HOSKOVEC D.², DYTRYCH P.², PETRUŽELKA L.¹

¹Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ²I. chirurgická klinika – hrudní, břišní a úrazové chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Cytoředuktivní chirurgie v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií jsou dlouhodobě využívané v léčbě peritoneálních metastáz nejrůznějších typů nádorů nebo primárně peritoneálních tumorů na řadě velkých zahraničních pracovišť. **Metody:** Od června 2014 do února 2019 byl cytoředuktivní chirurgický výkon v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC) proveden u 81 pacientů ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. Cílem práce bylo zhodnocení účinnosti a toxicity výše zmínované terapie. **Výsledky:** Medián věku zařazených pacientů dosáhl 60,8 let (33,2–77,7), mírně převažovaly ženy (59,3 %), všichni pacienti byli v dobrém výkonnostním stavu (PS 0 69,1 %; PS 1 30,9 % pacientů) a s vyhovujícími laboratorními parametry. Ve sledovaném období podstoupilo cytoředuktivní chirurgický výkon v kombinaci s HIPEC 25 pacientů (30,9 %) s karcininem střeva (převážně mucinózním), 22 (27,2 %) s pseudomyxomem peritonea, 17 (21,0 %) s karcininem žaludku, 7 (8,6 %) s maligním mezoteliinem, 5 (6,2 %) s primární peritoneálním tumorem, 3 (3,7 %) s karcininem ovaria a 2 (2,4 %) s jinými tumory. Nejčastěji využívaným cytostatikem byla cisplatina (42; 51,9 %), oxaliplatin (22; 27,2 %) a mitomycin C (17; 36,2 %). Budou prezentovány výsledky účinnosti terapie v závislosti na PCI, CCR a použitém cytostatiku. Zároveň budou prezentovány data pooperační morbidity a mortality. **Závěr:** Cytoředuktivní chirurgický výkon v kombinaci s HIPEC představuje účinnou možnost terapie v případě dobře vybrané populace pacientů (dobrý celkový stav, vhodný typ nádoru a vhodně zvolené cytostatikum). Velmi důležité je včasné zařazení této metody, nikoliv ponechání až pro pacienty s vyčerpanou systémovou terapií. Pooperační morbidita a mortalita výrazněji neprevyšuje data prezentovaná na velkých zahraničních souborech a neliší se od pooperační morbidity a mortality po velkých resekčních výkonech v dutině břišní.

Podpořeno programem Progres Q28-LF1.

VIII. Radioterapeutické metody

VIII/16. STANOVENIE ZVYŠKOVEJ TOLERANČNEJ DÁVKY OAR PŘI REOŽAROVANIE RECIDIVUJÚCICH GLIOMOV

MATULA P.¹, KONČÍK J.¹, JASENČAK M.¹, PETERA J.²

¹Východoslovenský onkologický ústav, a.s., Košice, ²Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Východiská: Reožarovanie lokálne recidivujúcich gliomov sa vďaka dokonalejším zobrazovacím a ožarovacím technikám (SFRT/SRS) stáva stále sľubnejšou opciu pokiaľ je chirurgia kontraidikovaná alebo pacientom odmietnutá. Management plánovania reožarovania je však podstatne komplexnejší než pri iniciálnej liečbe. Vyžaduje kvantitatívne posúdenie biologického dopadu iniciálnej terapie – BED(1) a druhej sérii – BED(2), rozdielnej regeneračnej kapacity OaR a intervalu medzi sériami. **Ciel:** Popísť model pre výpočet PFS z multicentrickej štúdie 559 pacientov a jeho použitie pri analýze vlastného súboru 60 pacientov (2). Poskytnúť kvantitatívny prehľad o regeneračnej schopnosti OaR zo súčasných poznatkov EBM s predstavením matematického modelu vyvinutého autormi k stanoveniu zvyškovej tolerancie OaR a časového odstupu od iniciálnej rádioterapie. **Metódy a materiál:** Dostupné dátá o regeneračnej schopnosti OaR v oblasti H&N sú vyjadrené v mierach % kumulatívnej biologicky efektívnej dávky (%BEDcum) (napr. %BEDcum = 170 a 140 % pre mozog a miechu v tomto poradí) sú zapracované do programu BioGray Plus s opciou pre výpočty TCP/NTCP v režimoch reožarovania s využitím navrhnutého modelu regenerácie OaR. **Výsledky:** Vyvinutá metódika pre výpočty TCP/NTCP pri reožarovani je demonštrovaná na prípade recidivujúceho GBM z podkladov DVH 1. a 2. série, pauzy a simulácie dopadov v závislosti od prekrývania CTV pri recidive a CTV pri iniciálnej RT. **Záver:** Zozbierané dát o %BEDcum u OaR z podkladov EBM, ich zabudovanie do programu BioGray spolu s matematickým modelom regenerácie OaR otvára možnosti komplexnej rádiobiologickej analýzy a simulácie rôznych scenárov v procese rozhodovania v reožarovani recidivujúcich gliomov s cieľom dosiahnuť vyššieho terapeutického pomeru. Program BioGray Plus s novou opciou pokrýva využitie všetkých modalít reožarovania – od 3D CRT cez IMRT, VMAT, SFRT, SRS po využitie protónovej terapie. Táto opcia rádiobiologickej výpočtov pri reožarovani bude poskytnutá všetkým užívateľom programu BioGray Plus.

VIII/23. KOMBINOVANÁ ONKOLOGICKÁ LÉČBA PRO INOPERABILNÍ PROGRESI A SIGNIFIKANTNÍ REZIDUA U NÍZKOSTUPŇOVÉHO GLIOMU (VOLUMETRICKÁ STUDIE)

BARTOŠ R.¹, MALUCCELLI A.¹, SAMEŠ M.¹, ŠMEJKALOVÁ-MUSILOVÁ D.², TŘEBICKÝ F.³

¹Neurochirurgická klinika UJEP a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s., ²Onkologie, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s., ³Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Pomocí manuální počítačové volumetrie navigačního software StealthStation™ (Medtronic, Minneapolis, USA) se snažíme vyhodnotit grafický efekt kombinované radiochemoterapie (54 Gy radioterapie + temozolomid) u nízkostupňového gliomu. Vstupním kritériem je významné reziduum (6 pacientů) či inoperabilní progrese po době > 1 rok (7 pacientů). U všech pacientů byla primární snaha o max. chirurgickou radikalitu operace, od roku 2014 sledujeme IDH a 1p/19q status. V případě progresi jsme vyloučili přítomnost postkontrastního enhancementu a bylo provedeno vyšetření spektroskopickým zobrazením (MRS) nebo PET vyšetření pomocí 18F-fluorothymidinu/18F-fludeoxyglukózy k vyloučení upgrade tumoru. Výsledky redukce objemu nádorů jsou hodnoceny v procentech regresi i v cm³ v T1 a T2 vážených skenech. V T1W/T2W došlo po průměrné době 11 měsíců k průměrné 87% (43–100%) vs. 72% (41–100%) redukci objemu nádoru. Ke vzniku intratumorálních cyst došlo u 8 pacientů (62%). V této skupině pacientů jsme nezaznamenali závažné vedlejší nezádoucí účinky radioterapie. Závěrem bychom rádi diskutovali na několika dalších zajímavých kazuistických indikaci onkologické léčby u tohoto onemocnění.

VIII/63. TERANOSTICKÉ RADIONUKLIDY A RADIOFARMAKA PRO DIAGNOSTIKU A TERAPII V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ

ULLMANN V.
FN Brno

Teranostika je medicínská strategie, která cíleně kombinuje diagnostiku s terapií. Molekulární zobrazení v nukleární medicíně a biologicky cílená radionuklidová terapie umožňují integrovat individuální (personalizovanou) diagnostiku a cílenou terapii do společného oboru, pro který se nově začal používat název teranostika či teragnostika. Radionuklidy vhodné pro teragnostiku mohou být v zásadě trojího druhu: 1) Jeden „monoteranostický“ radionuklid se smíšenou radiací beta+gama, beta+beta+, alfa+gama, nebo alfa+beta+, kterým se označí příslušné biologicky cílené radiofarmakum. Gama či pozitronová emise umožňuje scintigrafické zobrazení planární/SPECT nebo PET. Emitované elektrony beta nebo částice alfa způsobují radiobiologický terapeutický efekt požadované likvidace patologických buněk v cílové tkáni, kde se radiofarmakum vychytalo. Nejznámějším příkladem takového „monoteranostického“ radionuklidu je klasický radiojod 131I, jehož gama záření energie 364keV umožňuje provést scintigrafii (planární či SPECT), zatímco elektrony beta mohou vykonávat terapeutický účinek – při podstatně vyšší aplikované aktivitě. Používá se již celá desetiletí v tyreologii. Nověji se používá i monoklonální protilátka tositudomab značená jodem-131 (Bexxar) pro terapii lymfomů. Další „monoteranostické“ radionuklidy se smíšenou radiací jsou lutetium 177Lu, experimentálně terbium 149Tb se smíšenou radiací alfa-beta. 2) Dva radioizotopy téhož prvku, z nichž jeden emituje fotony gama či pozitrony beta+ pro scintigrafickou diagnostiku, druhý isotop vyžaruje elektrony beta nebo alfa-částice pro terapeutický účinek. Takovými dvojicemi mohou být jod 123I pro scintigrafii a jod 131I pro terapii (používá se především v tyreologii), zatím experimentálními dvojicemi teranostických radionuklidů je pozitronový izotop 64Cu pro zobrazení PET a beta izotop 67Cu pro terapii, podobně skandium 64Sc/67Sc nebo dvojice ytria 86Y pro PET diagnostiku a 90Y pro beta-terapii. 3) Dva různé radioisotopy různých prvků, z nichž jeden emituje fotony gama či pozitrony beta+ pro scintigrafii, druhý radionuklid je zářičem beta

nebo alfa pro terapii. Jako nosiče teranostického účinku u nádorových onemocnění jsou nejvhodnější radioimunokonjugáty monoklonálních protílátok díky možnosti navázání diagnostických a následně terapeutických radionuklidů. V přednášce rozebíráme fyzikální vlastnosti radionuklidů pro značení monoklonálních protílátok pro scintigrafickou diagnostiku (^{99m}Tc , ^{111}In , ^{123}I , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{89}Zr) a biologicky cílenou radionuklidovou terapii (^{90}Y , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{223}Ra , ^{227}Th , ^{225}Ac) – rozpadová schémata a změřená spektra. Některé alfa radionuklidy fungují jako „*in vivo* generátory“, kde může docházet k úniku dceřiných radionuklidů z monoklonální protílátky.

VIII/119. KONTROVERZE KURATIVNÍ RADIOTERAPIE NÁDORŮ GIT S OHLEDEM NA VĚK A POHLAVÍ

VOŠMIK M.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Radioterapie patří mezi základní modality v léčbě nádorů gastrointestinálního traktu (GIT). Jakožto hlavní kurativní metoda se uplatňuje u karcinomu jícnu a karcinomu anu (obvykle jako radiochemoterapie), u řady nádorů GIT v rámci komplexní onkologické léčby doplňuje chirurgický výkon ve formě předoperační nebo pooperační radioterapie či chemoradioterapie (karcinomy jícnu, žaludku, žlučových cest a rekta). Z hlediska věku indikace radioterapie ovlivňuje zejména celkový biologický stav nemocného. U fragilních nemocných je nutné klást větší důraz na podpůrnou léčbu a sledování pacientů během léčby, někdy je potřeba i ustoupit od maximálně kurativního přístupu, např. od konkomitantní chemoterapie, aby pacient léčbu vůbec zvládl. Z hlediska pohlaví není v přístupu zásadnějších rozdílů. Výjimkou je ozářování v oblasti pánevní s ohledem na nežádoucí účinky radioterapie a zejména ovlivnění reprodukčních a sexuálních funkcí. U mladých žen lze např. diskutovat možnosti transpozice ovaríí před radioterapií.

VIII/172. POSTRADIAČNÍ REAKCE A MOŽNOSTI JEJICH OVLIVNĚNÍ

JURIŠOVÁ Z., KOTAČKOVÁ A.

MOÚ, Brno

Postradiační dermatitida je možná komplikace způsobená vlivem radioterapie u onkologických pacientů. Radioterapií rozumíme přesně dávkované ozářování nádoru, které způsobí ve všech ozářených buňkách nezvratné změny. Tyto změny vedou ke smrti nádorových buněk, ale i k poškození všech tkání ozářených zároveň s nimi. Zdravé buňky jsou tedy zářením rovněž zasaženy a poškozeny, ale na rozdíl od nádorových buněk jsou schopny regenerace. Pokožka u onkologických pacientů v průběhu radioterapie vyžaduje zvýšenou péči, můžeme tak předejít vzniku postradiační dermatitidy nebo alespoň snížit následky účinků záření na kůži. Nezbytná je úzká spolupráce zdravotnického personálu (lékaře, radiologického asistenta, všeobecné sestry) s pacientem. Nežádoucí účinky radioterapie jsou závislé na celkové dávce záření, velikosti cílového objemu, individuální citlivosti nemocného a lokalizaci nádorového procesu. Nejčastějším nežádoucím účinkem záření je vznik postradiační dermatitidy. Jedná se o reakci kůže v lokalitě ozářovaného pole a okolí. Tato reakce se může objevit již v průběhu záření a může přetrávat i několik týdnů po ozáření. Pro vlastní hodnocení akutních změn po ozáření Masarykův onkologický ústav používá na všech pracovištích jednotný skórovací systém podle RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), který rozlišuje čtyři stupně poškození: 1. stupeň – lehký či ustupující erytém, epilace, suchá deskvamace, snížené pocení; 2. stupeň – mírný či sytý erytém, vlhká ložisková deskvamace, lehký edém; 3. stupeň – splývavá vlhká deskvamace mimo kožní záhyby, „důlkový edém“; 4. stupeň – ulcerace, krvácení, nekróza. Cílem tohoto workshopu je seznámit zúčastněné s možnostmi, jak předcházet vzniku postradiační dermatitidy a jaká je léčba dermatitidy dle stupně poškození pokožky. Zařazeny budou i kazuistiky ošetřování různého stupně poškození pokožky po ozářování – interaktivní komunikace o možnostech ošetřování. Součástí budou i kazuistiky ulcerovaných nádorů. Náplní workshopu bude seznámení s moderními prostředky v prevenci postradiační dermatitidy.

VIII/210. CÍLOVÉ OBJEMY PŘI OZAŘOVÁNÍ NÁDORU KONEČNÍKU

POSPÍŠIL P., DVOŘÁKOVÁ E., KAZDA T., ŠLAMPA P.

Klinika radiacní onkologie, MOÚ, Brno

Východiska: Moderní techniky radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření (IMRT/VMAT) se již staly standardními ozářovacími metodami u řady onkologických onemocnění. Tyto techniky umožňují ozáření složitých cílových objemů za současného šetření normální zdravé tkáně, čehož nebylo možno v minulosti dosáhnout konvenčně plánovanou ani sofistikovanější 3D konformní radioterapií. Nižší dávka na kritické orgány a tkáně je obzvlášť důležitá v případě aplikace chemoradioterapie. Použitím technik IMRT/VMAT při radioterapii pánevne u karcinomu rekta a anu, jak prokázaly četné dozimetrické studie, jsou normální tkáně významně lépe chráněny. V souladu s touto skutečností pak byla studiem dokumentovaná nižší akutní toxicita. Hypoteticky lze tedy očekávat i nižší pozdní toxicitu, která má zásadní význam pro celkovou kvalitu života léčených pacientů. Klíčové pro použití technik s modulovanou intenzitou záření jsou jasně stanovená a pevná pravidla pro tvorbu cílových objemů, ale též kritických struktur a orgánů. Léčba těmito technikami vyžaduje obecně více informací, než tomu bylo u konvenčních ozářovacích technik. Důležité je zejména povědomí o výskytu lokálních a uzlinových recidiv v souvislosti s rozsahem a uložením tumoru, dále detailní anatomické definice hranic cílových objemů na podkladě chirurgických a radiologických znalostí o pánevních strukturách. **Cíl:** Shrnutí zásad tvorby cílových objemů pro radioterapii u karcinomu rekta. V přednášce bude věnována pozornost aktuálním doporučením pro konturování cílových objemů v radioterapii u karcinomu rekta. **Závěr:** Určení a správné zakreslení klinického cílového objemu a rizikových orgánů je základním krokem moderní radioterapie. Obecně u karcinomu rekta panuje poměrně výrazná variabilita při tvorbě cílových objemů, přesto nebo právě proto, že existují různá guidelines pro konturování. Navíc doporučení ještě používají odlišné definice cílových objemů, podobjemů a rozdílně vymezení jejich anatomických hranic. Tato situace pak může činit potíže při srovnávání léčebných a dozimetrických výsledků nejenom v rámci studií. Konsenzuální doporučení vymezení hranic klinického cílového objemu pro radioterapii musí být vyvinuty na podkladě detailní analýzy lokálních a uzlinových recidiv, ve vztahu k rozsahu a lokalizaci nádoru v rektu a předpokladu provedení radikálního chirurgického výkonu ve smyslu totální mezorektální excize.

VIII/211. OBRAZOM VEDENÁ BRACHYTERAPIA KARCINÓMU KRČKA MATERNICE – ZÁSADY KONTÚROVANIA

POBIJAKOVÁ M.

Oddelenie radiačnej onkologie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Princípom obrazom vedenej brachyterapie je plánovanie pomocou zobrazovacích modalít, čo umožňuje priamu vizualizáciu objemu zvyškového tumoru a objemu kritických orgánov, možnosť posudzovania distribúcie dávky pomocou dátového objemového histogramu a optimalizáciu plánov. Zásady kontúrovania vychádzajú z GEC-ESTRO (The Groupe Européen de Curiethérapie and the European Society for Radiotherapy and Oncology) doporučení pre 3D plánovanie brachyterapie gynekologických malignít. Pri dobrej dostupnosti MRI sa odporúča plánovanie každej frakcie brachyterapie pomocou MRI a kontúrovanie do parakoronárnych a paratransverzálnych T2 väžených snímok. Zakresľuje sa GTV (gross tumor volume), HR-CTV (high-risk clinical target volume) a IR-CTV (intermediate risk clinical target volume) a celé objemy kritických orgánov v blízkosti uteru. Pri obmedzenej dostupnosti MRI sa odporúča plánovanie prvej frakcie s MRI a následné frakcie s CT a pomocou fúzie MRI/CT je prenesený objem GTV a HR-CTV do CT obrazu. Pri nedostupnosti MRI sa odporúča plánovanie každej frakcie brachyterapie pomocou CT, klinickým vyšetrením môžeme zvýšiť výpovednú hodnotu CT a zakreslovanie má v tomto prípade svoje špecifiká.

Literatúra: [1] Haie-Meder C et al. Radiother Oncol 2005; 74(3): 235–245.

VIII/212. ADAPTIVNÍ RADIOTERAPIE – VÝZNAM A SYSTEMATICKÁ INTEGRACE V PRAXI

DOLEŽEL M., PAVLÍČEK M.

Multiscan Pardubice

Úvod: V současné době jsme svědky prudkého rozvoje radioterapie, která do svých postupů implementuje nejen technologické novinky, ale i pokrok v moderních zobrazovacích technikách. Přesnéji zobrazení tumoru a exaktnější aplikace dávky do cílového objemu vede k zájmu o dynamiku změn cílového objemu a rizikových orgánů v průběhu ozařování a jeho vliv na reálně aplikovanou dávku. **Soubor pacientů a metody:** U 20 náhodných po sobě léčených pacientů s karcinomem prostaty, kteří podstoupili na našem pracovišti radikální radioterapii technikou RapidArc dávkou 78 Gy/39 s online korekcí polohy pomocí kilovoltážního CT kónickým svazkem (CBCT), jsme spočítali reálnou dávkou distribuci pro všechn 39 frakcí na základě uložených CBCT. Provedli jsme hodnocení změn objemu v průběhu léčby vč. dozimetrických konsekvencí. Analogicky jsme provedli vyhodnocení i u pacientů s nádory hlavy a krku.

Výsledky: Bylo provedeno a zhodnoceno 780 plánů u všech 20 pacientů s tumorem prostaty. Objem rekta se průměrně změnil o 11 %, objem MM o 16 %. Mezi jednotlivými pacienty byly zaznamenány významné rozdíly. Zatímco u 12 mužů (60 %) byl rozdíl v objemu rekta do 10 %, u 6 (30 %) byl rozdíl mezi 10–20 %,

Tab. 1. Vyhodnocení AUC pro DVH z původního plánu a reálně aplikované dávky.

	plán		Adaptace		rozdíl	
	bladder	rectum	adaptace		bladder	rectum
			bladder	rectum		
1.	1 918,06	1 338,59	1 506,14	1 275,05	411,92	63,54
2.	4 476,50	1 900,46	4 477,21	1 875,62	-0,72	24,84
3.	2 499,90	1 455,24	2 177,92	1 369,41	321,98	85,83
4.	3 299,77	2 521,05	3 082,36	2 411,42	217,41	109,63
5.	4 471,49	2 029,34	4 395,36	1 947,00	76,13	82,34
6.	3 948,81	1 653,14	3 490,62	1 651,17	458,19	1,97
7.	4 071,23	1 829,01	4 523,63	1 818,98	-452,40	10,02
8.	2 617,36	1 158,27	2 407,74	1 148,40	209,62	9,87
9.	3 253,96	1 349,83	3 477,25	1 317,31	-223,30	32,51
10.	2 698,69	1 805,41	2 346,06	1 805,48	352,64	-0,07
11.	3 262,01	1 459,10	2 793,57	1 350,52	468,44	108,58
12.	2 643,28	1 548,37	2 789,27	1 506,48	-145,99	41,89
13.	3 525,40	1 493,33	3 056,92	1 366,66	468,48	126,67
14.	3 160,54	3 239,82	3 084,26	3 030,55	76,28	209,26
15.	3 627,48	1 725,06	4 147,82	1 670,45	-520,34	54,60
16.	2 359,65	1 467,46	1 980,87	1 475,68	378,78	-8,23
17.	2 485,01	2 133,71	2 106,47	2 083,06	378,53	50,65
18.	3 380,36	987,34	3 382,94	955,51	-2,58	31,83
19.	2 846,88	1 736,63	2 648,29	1 741,55	198,58	-4,92
20.	2 269,93	1 725,30	2 446,25	1 649,25	-176,33	76,04

u 2 dosahoval dokonce 25 %. Objem močového měchýře se změnil do 10 % jen u 4 mužů (20 %), v rozmezí 10–20 % u 9 pacientů (45 %) a u 7 přesahoval 20 %. Při metrickém hodnocení DVH pomocí AUC byl povrch pod křivkou pro rektum větší na reálném při srovnání s původním plánem u 2 mužů, pro močový měchýř pro 6 pacientů. U žádného z pacientů nepřesáhly reálně aplikované dávky doporučené limity QUANTEC, ale ani kritéria MRS. V prezentaci bude dále představen používaný adaptační protokol pro pacienty s nádorem hlavy a krku vytvořený na základě vyhodnocení dozimetrických výsledků deformabilní registrace u této skupiny nemocných. **Závěr:** Adaptivní model přináší novou dimenzi obrazem řízené radioterapie, která nyní reaguje nejen na změnu polohy cílového objemu, ale i na dynamiku objemových změn v průběhu léčby.

VIII/288. RADIOBIOLOGICAL MODELLING USED FOR A PATIENT WITH HEAD AND NECK CANCER

ODLOŽILÍKOVÁ A.¹, KURZYUKOVA A.²

¹Oddělení radiologické fyziky, MOÚ, Brno, ²Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

Since radiation-related complications still have a tremendous impact on the quality of life, it remains essential to consider a late and acute normal tissue response when selecting an irradiation plan for an individual patient. Hence, an integrated approach based on the analysis of physical parameters as well as radiobiological calculations should take place in a real practice. In the research, we performed a radiobiological modelling for a patient with head and neck cancer based on photon radiotherapy and tomotherapy irradiation plans. Both these plans were designed in separate planning systems and then, imported into the VARIAN Eclipse 11.0 planning system to be able to compare and analyze them. The Dose-Volume Histograms (DVHs) received in the planning system were compatible with the radiobiological modelling program BioGray which allowed us to move from the dosimetric quantities to a biological effect of the doses. In the BioGray, we performed the calculations of tumor control probability (TCP) as well as normal tissues complications probability (NTCP) by means of which we considered the late complications for lens, chiasm, retina, optic nerve, spinal cord, brain stem, cochlea, larynx, salivary glands, esophagus, oral cavity, thyroid, hypothalamus, pituitary, and eyes. According to the probability values a radiotherapist together with a radiological physicist can choose the most appropriate plan for the patient. The data obtained in the experiment show that the plans comparison based only on the dose distribution depicted on DVHs is not sufficient, whereas the radiobiological modelling makes it possible to calculate the probability of the acute and late effects through the NTCP and TCP. Eventually, it contributes to a radiotherapy strategy allowing to deliver the maximum possible biological dose in the planning target volume (PTV) while preserving normal tissues.

VIII/347. JAK ZVIDITELNIT NEVIDITELNÉ? ZOBRAZENÍ FOTONOVÝCH, ELEKTRONOVÝCH A PROTONOVÝCH OZAŘOVACÍCH SVAZKŮ

ULLMANN V.¹, MÁCA P.², KNYBEL L.³, ANDRLÍK M.², ZÁMEČNÍK L.², MOLEND A.³, KOLÁČEK M.¹

¹Klinika nukleární medicíny LF OU a FN Ostrava, ²Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha, ³Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava

Ionizující záření používané v radioterapii je naším zrakem neviditelné, můžeme je registrovat jen pomocí speciálních metod detekce a spektrometrie. Pro lepší názornost by však bylo vhodné nějak přímo „zviditelnit“ toto záření, resp. jeho interakce s látkou. Jedna z metod je 3D gelová dozimetrie. Je to však způsob poměrně komplikovaný a náročný, používá se jen velmi zřídka. Jsou další dva způsoby, jak přímo a snadno zviditelnit průchod ionizujícího záření látkou – Čerenkovovo záření v opticky průhledném prostředí (např. ve vodě) a scintilační záření (nejlépe v kapalném scintilátoru). Tyto metody jsme experimentálně použili u elektronových a fotonových svazků na našem pracovišti a u protonových svazků na PTC. Při průchodu rychlých elektronů, ať již primárních či sekundárních, látkovým prostředím je emitováno slabé viditelné tzv. Čerenkovovo záření. Experimentálně jsme provedli zviditelnění ozařovacího elektronového svazku z lineárního urychlovače a fotonového svazku z kybernetického ozařovače CyberKnife ve vodním fantomu pomocí tohoto Čerenkovova záření. Zobrazení radiačních svazků v kapalném scintilátoru. Další možností zobrazení průchodu svazků ionizujícího záření látkou ve vhodném fantomu je použití kapalného scintilátoru. Na našem pracovišti jsme použili kapalný scintilátor (velmi nekonvenčním způsobem) pro mapování a vizualizaci ozařovacích svazků (elektronových, fotonových, protonových) používaných v radioterapii. Skleněný odměrný válec o průměru 6 cm a výšce 44 cm jsme naplnili 1 l kapalného scintilátoru a postavili jej pod ozařovací hlavici příslušného ozařovače – elektronového Varian, fotonového CyberKnife, protonového IBA. Z boku jsme pozorovali a fotografovali scintilační záření, vznikající ve scintilátoru podél průchodu ozařovacího svazku. Toto zviditelnění neviditelného svazku ionizujícího záření může znázornit hloubkový průběh radiační dávky k dozimetricky nezávislé verifikaci.

IX. Nežádoucí účinky protinádorové léčby

IX/34. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PROTINÁDOROVÉ TERAPIE V AMBULANCI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE

NAVRÁTIL J., LAKOMÝ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Onkologická léčba může být provázena řadou akutních vedlejších nežádoucích účinků. I přesto, že jsou pacienti náležitě poučeni o probíhající léčbě, vybaveni léky podle potřeby (tzv. záchranou medikací) s doporučením užívání a s telefonním pohotovostním číslem, mohou nastat situace, kdy pacienti jdou primárně s těmito komplikacemi za praktickým lékařem. Dobrá spolupráce mezi praktickým lékařem a onkologickým centrem je proto velmi důležitá. V přednášce budou diskutovány nejčastější nežádoucí účinky onkologické léčby a jejich primární diferenciální diagnostika v ambulanci praktického lékaře. Jak se liší nežádoucí účinky chemoterapie, cílené léčby a imunoterapie, na co si dát pozor. Dále jaké jsou možnosti léčby těchto komplikací v ambulanci praktického lékaře a kdy je nutné pacienta ihned odeslat na specializované pracoviště. Bude diskutována problematika nevolnosti a zvracení, jak jim předcházet a jak je léčit. Dále zopakujeme základní léčbu bolesti, doporučené kombinace léků, léčba slabými i silnými opiať a nežádoucí účinky analgetik. Problematická diferenciální diagnostika febrilních stavů (riziko febrilní neutropenie po chemoterapii), pneumonitidy při imunoterapii a další. V neposlední řadě zmíníme problematiku průjmů (infekční průjem vs. nežádoucí účinky onkologické léčby vč. imunoterapie). Po přednášce bude následovat diskuze.

IX/91. ENDOKRINOPATIE PO ANTI-PD-1 PROTILÁTKÁCH A MULTIDISCIPLINÁRNÍ SPOLUPRÁCE PŘI JEJICH MANAGEMENTU

LAKOMÝ R.¹, POPRACH A.¹, KAZDA T.^{2,3}

¹Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno; ²Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno; ³CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Výzodiska: Moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory (anti-CTLA-4, anti-PD-1/L1 protilátky) se stala základní léčebnou metodou u řady onkologických diagnóz. Klinický efekt může být doprovázen vedlejšími účinky imunitní povahy. Nejčastěji dochází k postižení kůže, střeva, jater a endokrinních orgánů. Buňky imunitního systému však mohou napadnout kterýkoli orgán nebo tkáň v těle. V případě endokrinní toxicity se nejčastěji setkáváme s poškozením hypofýzy a štítné žlázy, méně často pak s poškozením nadledvin a endokrinních buněk pankreatu. Na rozdíl od jiných orgánových toxicit bývají endokrinopatie většinou irreverzibilní. Převážná většina imunitně podmíněné endokrinopatie u anti-PD-1 protilátek je nízkého stupně závažnosti (stupeň 1 a 2), incidence však stoupá při kombinaci s ipilimumabem. Klinické projevy u endokrinopatií bývají často nespecifické a mohou dělat diagnostické potíže. Některé mohou být i život ohrožující, jako akutní nadledvinková nedostatečnost nebo diabetes mellitus 1. typu s ketoacidózou, proto je důležité na ně myslet. Indikace kortikoterapie k léčbě imunitně podmíněné endokrinopatie je stále diskutována. Kortikoidy pravděpodobně nezabrání irreverzibilnímu poškození endokrinního orgánu, spíše jen uleví od symptomů doprovázejících zánětlivý proces (otok, bolest). Navíc mohou potenciálně snižovat pozitivní protinádorový efekt imunoterapie. Základem léčby je především dlouhodobá až celoživotní hormonální substituce, ideálně ve spolupráci s endokrinologem.

Cíl: V přednášce budou prezentovány nejčastější typy endokrinních toxicit u checkpoint inhibitorů (anti-PD-1/L1 protilátky, kombinace anti-PD-1/anti-CTLA-4 protilátek), jejich diagnostika a management léčby. **Závěr:** Zavedení moderní imunoterapie znamenalo průlom v léčbě nádorových onemocnění. Edukace pacienta a včasná diagnostika imunitně podmíněného vedlejšího účinku je zásadní pro jeho rychlé a bezpečné zvládnutí. Endokrinopatie patří k relativně častým imunitně podmíněným vedlejším účinkům, které mohou probíhat pod obrazem nespecifických potíží. Stejně jako u ostatních vedlejších účinků je důležitá multioborová spolupráce.

IX/92. PLICNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PO LÉČBĚ ANTI-PD1 PROTILÁTKAMI – ROZPOZNÁNÍ A VČASNÝ MANAGEMENT

JAKUBÍKOVÁ L.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Imunitně navozená pneumonitida v souvislosti s léčbou není příliš častá, ale o to více závažná možná komplikace specifické léčby anti-PD1 protilátkami. Výskyt této komplikace je např. u nivolumabu napříč studiemi uváděn u 3,2 % (56/1 728) pacientů pro všechny stupně postižení, stupeň 3 u 0,8 % (14/1 728) a stupeň 4 u < 0,1 % (1/1 728) pacientů. Imunitně podmíněné pneumonitidy patří do rozsáhlé skupiny difuzních parenchymových plicních onemocnění, do podskupiny intersticiálních plicních procesů ze známých příčin. Jedná se o neinfekční zánětlivé difuzní postižení plicního parenchymu, rozsah poškození intersticiální pneumonitidou je dán povahou imunopatologického procesu. Včasným terapeutickým zásahem lze proces zvrátit a dojde u většiny případů k vyhojení ad integrum, v opačném případě dochází až k fibrotické destrukci plicního parenchymu. Postižení plicní tkáně probíhá pod obrazem akutní intersticiální pneumonitidy nebo obliterující bronchiolity s organizující se pneumonií. Klinickými projevy bývá dyspnoe, tachypnoe, kašel spíše suchý dráždivý, jsou možné subfebrilie, poslechový nález v závislosti na stupni postižení plicního parenchymu, při auskultaci je možné zachytit krepitace při bazích nebo oslabené a vymízelé dýchání při rozsáhlé konsolidaci plicní tkáně. Spirometricky bývá přítomna typická restrikční ventilační porucha s poruchou difuzní kapacity (transfer faktoru) a snížením plicní poddajnosti. Pro intersticiální pneumonitidu je typické výrazné zhoršení dušnosti při submaximální záteži a je snížena vrcholová spotřeba kyslíku a ventilační rezerva. Radiologicky na skagiagramech hrudníku mohou být zpočátku plicní postižení zachyceny jen drobné naznačené okrsky zhuštěných kresby, různý stupeň okrskovitého snížení plicní transparence až po infiltráty podmíněné kondenzací plicního parenchymu. Při CT vyšetření jsou zpočátku typické nejprve drobné, většinou na více místech současně se objevující opacity mléčného skla, v pozdějších fázích postižení splývají

v rozsáhléjší plicní kondenzáty. Pro onemocnění je typický poměrně rychlý rentgenový rozvoj plicní kondenzace. Součástí úspěšné léčby je včasné nasazení kortikoidů. Při pneumonitidě 2. stupně je nutné přerušit imunoterapii do ústupu symptomů, dokud se nezlepší rentgenové abnormality a není dokončena léčba kortikosteroidy. V případě pneumonitidy 3. a 4. stupně je indikováno trvalé ukončení imunoterapie a léčba kortikosteroidy v dávce odpovídající 2–4 mg/kg methylprednisolonu denně s postupným snižováním až vysazením léčby během min. jednoho měsíce.

IX/93. NEUROLOGICKÁ TOXICITA JAKO POTENCIÁLNÍ KOMPLIKACE ANTI-PD-1 TERAPIE

KOPECKÝ J., KUBEČEK O.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Imunoterapie se v posledním desetiletí stala neodmyslitelnou součástí standardní onkologické léčby vybraných nádorových onemocnění. Rozšiřuje se nejen spektrum diagnóz léčených touto modalitou, ale současně narůstá i absolutní počet pacientů, kteří tuto léčbu podstupují. S nástupem imunoterapie jsme však vystaveni i novému spektru nežádoucích účinků, které mají odlišný charakter i průběh ve srovnání s konvenční terapií. Stimulace imunitního systému může vyvolat příznaky připomínající autoimunní onemocnění. Tyto nežádoucí účinky se obvykle označují jako imunitní reakce (irAE) a mohou ovlivnit prakticky jakýkoli orgán nebo tkáň lidského těla. Přestože jsou tyto nežádoucí účinky zpravidla mírné a snadno zvládnutelné, mohou se objevit závažné komplikace s potenciálně smrtelnými následky. irAE ovlivňující centrální nebo periferní nervový systém jsou relativně vzácné a vyskytují se při terapii anti-PD-1 protilátkami v 0,1–0,2 %. Neurotoxicita se může projevit jako encefalitida, meningitida, demyelizační polyneuropatie, myastenický syndrom, senzor-motorické neuropatie atd. Imunitně podmíněná neurotoxicita je též odlišitelná od neurotoxicity z jiné příčiny. Může se projevovat širokou škálou příznaků vč. bolesti hlavy, horečky, slabosti, únavy, poruchy paměti, halucinací a křečí, svalové ochablosti apod. Diagnóza se tak často provádí metodou per exclusionem. Nástup irAE neurotoxicity můžeme nejčastěji očekávat v počátcích terapie, avšak i pozdní výskyt není výjimkou. Hlavním pilířem léčby imunitně podmíněné neurotoxicity je terapie i.v. kortikosteroidy, podobně jako u jiných irAEs. Dávka kortikosteroidů závisí na stupni projevů toxicity v rozmezí 0,5–2 mg/kg/den. Odpověď na léčbu kortikosteroidy se však ukazuje být v případě neurotoxicity pomalejší a méně účinná než u jiných irAE. Je proto vhodné zvážit další časné intervence imunosupresivy jako infliximab, podání intravenózních imunoglobulinů nebo např. plazmaferézy. Základní premisa bezpečné léčby checkpoint inhibitory spočívá ve znalosti toxického profilu, znalosti kinetiky nežádoucích účinků, časné intervenci a dobré spolupráci pacienta.

IX/94. KOŽNÍ TOXICITA JAKO ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ KOMPLIKACE ANTI-PD-1 TERAPIE, PŘÍKLADY Z PRAXE A LÉČBA

KRAJSOVÁ I.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Vývodiska: Nežádoucí účinky imunoterapie (irAEs), využívající monoklonální protilátky proti kontrolním bodům imunity (tzv. checkpoint inhibitory), jsou způsobeny nespecifickou aktivací imunitního systému a mohou postihovat kterýkoliv orgán. Přesná patogeneze jejich vzniku dosud nebyla objasněna a její mechanizmy jsou pravděpodobně u jednotlivých checkpoint inhibitorů alespoň zčásti odlišné. Na druhou stranu spektrum toxicity se u různých typů imunoterapie a u různých typů léčených nádorů zásadně nelíší. **Cíl:** Kožní toxicita patří mezi nejčastěji popisované nežádoucí účinky terapie. Objevuje se většinou již v prvních dnech až týdnech léčby, její vznik v odstupu řady měsíců od zahájení léčby ale nelze zcela vyloučit. Většina kožních irAEs se projevuje jako málo závažné postižení kůže, které je dobré léčitelné a neomezuje další podávání imunoterapie. Typickými projevy mírné toxicity (G1–2) jsou svědění kůže, necharakteristický diskrétní makulopapulozní exantém postihující max. 30 % kožního povrchu či vznik vitiliga. Vzácně se však objevuje i velmi těžká kožní toxicita typu Stevens-Johnsonova syndromu, toxicke epidermální nekrolózy či DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndromu. Závažné irAEs jsou popisovány zejména při podávání kombinované imunoterapie anti-CTLA-4 (cytotoxicický T lymfocytární antigen 4) s anti PD-1 (programmed death 1) protilátkami. Imunoterapie může také vyvolávat exacerbaci v anamnéze popisovaných kožních nemocí jako je psoriáza, atopický ekzém a řada dalších autoimunitních chorob. Léčba kožních irAEs se odvíjí od stupně závažnosti a charakteru kožních projevů. Při mírném postižení, stupně 1–2 je většinou dostačující lokální aplikace kortikoidních extern a podávání antihistaminik bez nutnosti imunoterapii přerušovat. Závažnější příznaky, kdy kožní exantém postižuje > 30 % tělního povrchu, bez závislosti na provázející symptomatologii, vyžadují navíc systémové podávání kortikoidů v dávce 0,5–1,0 mg/kg a dočasné přerušení imunoterapie. K léčbě je možné se vrátit až po odeznění kožních projevů či poklesu závažnosti irAEs na stupeň 1, tedy při postižení < 10 % kožního povrchu. Velkou opatrnost je potřeba věnovat zejména nemocným, u kterých dochází ke vzniku puchýřů, postižení sliznic či exantémům provázených bolestivostí kůže. U pacientů se závažnou kožní toxicitou je nezbytné včasné zahájení imunosupresivní terapie, nejlépe pod odborným dohledem dermatologa.

IX/95. HEPATOTOXICITA V PRŮBĚHU LÉČBY ANTI-PD-1 PROTIHLÁTKAMI NAPŘÍČ NÁDORY

ŠTUDENTOVÁ H., VITÁSKOVÁ D., LEMSTROVÁ R., MELICHAR B.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Checkpoint inhibitory představují významné regulátory protinádorové imunitní odpovědi, které působí prostřednictvím interakce s CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4), PD-1 (programmed cell death protein-1) a jeho ligandou PD-L1. Checkpoint inhibitory prokázaly účinnost napříč celým spektrem malignit, a staly se tak standardem léčby řady pokročilých nádorů, v některých indikacích se dokonce již přesouvají do adjuvantního podávání. Regulace imunitní odpovědi s sebou nese i závažné nežádoucí účinky způsobené zvýšenou aktivací imunitního systému, které mohou postihnout kterýkoliv orgán, nejčastěji gastrointestinální trakt, játra, žlázy s vnitřní sekrecí a kůži. Typickou formou hepatálního postižení je hepatitida, charakterizovaná hepatálním postižením s elevací transamináz s/bez elevace bilirubinu. V klinických studiích se hepatotoxicita indukovaná imunoterapií vyskytuje u < 5–10 % pacientů, pokud se jedná o monoterapii, přičemž pouze v 1–2 % jde o toxicitu stupně 3–4. V případě kombinace dvou checkpoint inhibitorů (nejčastěji

CTLA-4 a PD-1/PD-L1 inhibice) jsou však tato čísla daleko vyšší a toxicitu stupně 3–4 vidíme až u 20 % pacientů. Počty jsou srovnatelné mezi jednotlivými indikacemi. Hepatitis indukovaná checkpoint inhibitory je často asymptomatická, pravidelné monitorování jaterních enzymů od samého začátku terapie je nutností. Vyskytuje se nejčastěji mezi 6.–14. týdnem od zahájení terapie, v ojedinělých případech se může objevit i po řadě měsíců, někdy až po skončení léčby. V rámci diferenciální diagnostiky je velmi důležité odlišit jiné patologické stavů, které vedou k elevaci jaterních enzymů, a nemocné pak včasné a správně léčit.

IX/96. GASTROINTESTINÁLNÍ TOXICITA S OHLEDEM NA KOMBINOVANOU LÉČBU ANTI-PD-1 S ANTI-CTLA-4 PROTILÁTKAMI

POPACH A., LAKOMÝ R.

¹Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Průjmy a kolitida jsou obávanými nežádoucími účinky checkpoint inhibitorů. Incidence průjmů a kolitid (všech stupňů toxicit) se pohybuje při léčbě samotnými anti-CTLA-4 protilátkami okolo 35 a 15 %, při léčbě samotnými anti-PD-1 (L1) protilátkami okolo 19 a 5 % a při kombinaci anti-CTLA-4 a anti-PD-1 protilátek je to 44 a 12 %. Stupně 3 a 4 toxicit jsou vzácnější, ale mohou být i fatální. Při řešení těchto nežádoucích účinků je nutná rychlá diagnostika (především vyloučení infekční či jiné etiologie obtíží) a včasné zahájení příslušné léčby, která se odvíjí dle tíže příznaků. Základní léčbou je náhrada tekutin a iontů, antidiarhoika a v indikovaných případech i podání kortikoidů. V závažných kortikoid refrakterních případech je nutné podání infliximabu, někdy i dokonce mykofenolátu. V našem sdělení se budeme věnovat jak diagnostice a léčbě gastrointestinální toxicity, tak i riziku vzniku této toxicity ve zvláštních případech (např. u pacientů s autoimunitními onemocněními či u pacientů s touto toxicitou po ipilimumabu, kteří dostávají anti-PD-1 terapii).

IX/127. TOP DESET INTERAKCÍ ONKOLOGICKÝCH LÉČIV S POTRAVINOVÝMI DOPLŇKY

HALÁMKOVÁ J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Nemocní se zhoubnými nádory jsou skupinou nejčastěji vyhledávající alternativní medicínské postupy, jejichž velkou část tvoří užívání různých fytofarmak a potravinových doplňků. Aby byla lékařem indikovaná terapie dostatečně efektivní, je třeba pacienta upozornit i na možné interakce s běžně užívanými potravinami nebo s potravinovými doplňky či fytofarmaky, o kterých se on sám domnívá, že jsou zcela bezpečné. Zhruba 30 % pacientů během systémové onkologické léčby užívá potravinové doplňky a fytofarmaka v potenciálně nebezpečných kombinacích. Onkolog by měl znát základní metabolizační cesty jednotlivých onkologických přípravků, aby byl schopen porovnat vzájemnou interferenci s nimi užívaných složek stravy, potravinových doplňků a fytofarmak. Řada z těchto preparátů je metabolizována formou cytochromu P450, a to převážně enzymem CYP3A4, kromě toho jsou důležitou složkou i transportní proteiny, i zde může docházet k interferenci. Jedním z nejčastěji užívaných fytofarmak je třezalka tečkovaná, ta je užívána pro svoje antidepresivní účinky, léčbu úzkostí a premenstruačního syndromu. Třezalka je silným induktorem CYP3A4, působí i na CYP2C9, ovlivňuje tak celou řadu cílených léčiv jako je např. imatinib, sunitinib, pazopanib, gefitinib, erlotinib aj., dále snižuje efekt např. irinotekanu. Grepfruitová šťáva je významným inhibitorem střevního cytochromu CYP3A4 a dále CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, interferuje tak s velkým množstvím preparátů užívaných v onkologii. Obdobně účinky má i pomelová šťáva a šťáva ze sevillských pomerančů, u citronu se tento efekt neprokázal. Další potraviny, které mohou interferovat s onkologickou, ale i jinou farmakoterapií, jsou sevillský pomeranč, granátové jablko a jeho šťáva, karambola a fytofarmaka ploštičník hroznatý, ženšen, ginkgo biloba a vodilka kanadská. Přírodní látky mohou interferovat s metabolickými enzymy a transportními proteiny, a tím narušovat metabolismus léčiva. Většina interakcí se zdá být méně závažná, ale celá řada preparátů nebyla dosud vůbec studována. Vždy je třeba informovat pacienta, že je nutné znát veškeré přípravky, které užívá, umět se k nim vyjádřit a jejich vhodnost u konkrétního pacienta posoudit. Rizikem je nejen zvýšení toxicity, ale také snížení efektivity protinádorového přípravku a na toto by měl být každý onkologicky léčený pacient upozorněn.

IX/128. FYTOFARMAKA A JEJICH VYUŽITÍ PŘI TERAPII NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ ONKOLOGICKÉ LÉČBY

SYCHROVÁ A.

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Výhodiska: S nádorovou terapií jsou bohužel spojeny velmi časté nežádoucí účinky. Jejich výskyt, variabilita a intenzita je zcela individuální a je třeba zmínit, že jsou závislé na typu zvolené léčby, rakovině, lokalizaci, dávce léku a nesporně i na celkovém zdravotním stavu. Mnozí onkologičtí pacienti zmírají dopad léčby pomocí fytofarmak, která jsou vhodná u méně závažných forem nežádoucích účinků nebo adjuvantně v případech, kde konvenční terapie není dostačující. **Cíl:** V přednášce budou představena fytofarmaka, která mohou být doporučena onkologickým pacientům jako doprovodná terapie nejčastěji se vyskytujících nežádoucích účinků. Budou zmíněny preparáty s hematopoetickým účinkem (např. betaglukany) a také antiinfektiva/imunomodulancia (např. rakytník). Pro pacienty podstupující radioterapii je možné předejít nežádoucím účinkům pomocí radioprotektivní s antioxidačním účinkem (např. rakytník) a dále eliminovat kožní změny užitím emoliencí a externě podávaných antiflogistik (např. aloe vera, heřmánek). Periferní neuropatie, způsobená některými cytostatiky, může být preventována přípravky s obsahem kurkuminu. Dalším nežádoucím účinkem, který výrazně limituje běžný život, je únava, poruchy spánku a depresivní symptomy. U těchto pacientů se mohou uplatnit extrakty z guarany, vitamínu, ženšenu nebo kombinace přírodních sedativ. Výrazně bývá postižen i gastrointestinální trakt, at už se jedná o xerostomii, jež byla v klinických studiích léčena kombinací slizových a antisepticky/protizánětlivých působících drog (např. aloe, lněné semínko, kokosový olej + thymol, šalvěj), nebo stavu nauze a zvracení, při nichž lze z fytofarmak použít např. zázvor. Pokud dojde k poškození výstelky střeva, trpí pacienti průjmovým onemocněním, na které je možné nasadit tříslovinné drogy, a naopak u obstipace můžeme použít objemová (např. psyllium) nebo stimulační laxativa (drogy s obsahem antrachinonových glykosidů). Všechna zmíněná fytofarmaka je možné doporučit na základě individuálního zhodnocení stavu, kondice pacienta, případných komorbidit a interakcí s konvenční terapií. Závěrem je třeba zmínit, že prezentované

informace respektují principy medicíny založené na důkazech, byly vyhledávány v databázích odborných časopisů (PubMed, Web of Science, Science Direct) a doporučení vychází převážně z klinických studií.

IX/130. LÉKOVÉ INTERAKCE INHIBITORŮ TYROZINKINÁZ S BĚŽNĚ ORDINOVANÝMI LÉKY

NETÍKOVÁ U.

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Inhibitory tyrozinkináz patří mezi nejpočetnější skupiny chemických léčiv cílené farmakoterapie. Jedná se o malé molekuly podávané perorálně, jejichž absorpcie závisí na vnitřním prostředí GIT a aktivitě transportérů, většinou podléhající intenzivnímu jaternímu metabolismu a eliminaci především stolicí, v menší míře moči. Tato charakteristika je předurčuje k celé řadě lékových interakcí, které mohou ovlivnit jejich plazmatické koncentrace, a tedy míru účinnosti i toxicity. Cílem toho sdělení je zhodnocení interakčního potenciálu s nejčastěji preskribovanými léčivy u onkologických pacientů – s inhibitory protonové pumpy a H₂ blokátory, antiemetiky a prokinetiky, antimykotiky, antibiotiky, allopurinolem, antidepresivy a antihypertenzivy.

IX/141. LÉKOVÉ HYPERSENZITIVNÍ REAKCE SE ZAMĚŘENÍM NA ONKOLOGII – SOUČASNÝ DIAGNOSTICKÝ PŘÍSTUP

NEVRLKA J.^{1,2}, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{1,3}

¹Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ²UPIRA s.r.o., Brno, ³RECAMO, MOÚ, Brno

Lékové hypersenzitivní reakce a alergie představují významný zdravotní problém nejenom v onkologii. Základem řešení tohoto problému je správné stanovení diagnózy, resp. rozlišení patofyziologického mechanizmu nežádoucí lékové reakce. To umožní odpovídající stratifikaci rizik a stanovení možností další léčby. Stručné pojednání pojmu hypersenzitivní léková reakce vs. léková alergie bude obsahem první části sdělení. Principy vyšetřování lékových hypersenzitivních reakcí a alergií určují společná doporučení WAO/EAACI/ACAAI (tj. Světové zdravotnické organizace a evropské a obou amerických odborných společností pro alergologii a klinickou imunologii), resp. její Pracovní skupiny pro lékové alergie. Základem vyšetřování je důkladná a podrobná anamnéza, následují laboratorní, kožní a příp. také lékové provokacní testy. Součástí sdělení je rozbor tohoto vyšetřovacího algoritmu a přiblížení možností současné vyšetřovací praxe v ČR. Závěrečná část sdělení bude vycházet z prezentovaného obecného základu a zaměří se na speciální onkologické téma, na lékové hypersenzitivní reakce na cytostatika založená na platině.

IX/143. Imunopatologická reakce na oxaliplatinu – kazuistiky

VYSKOČIL J.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.², TUČEK Š.³

¹Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno, ²Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ³Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Opaková aplikace oxaliplatiny (tzv. rechallenge) je zažitou součástí léčby kolorektálního karcinomu. Tento postup však zvyšuje riziko rozvoje oxaliplatinou indukovaných imunopatologických reakcí. Rozvoji reakce I. typu, mediované IgE protištěrkami, může být zčásti zabráněno aplikací cytostatika v tzv. desenzibilizačním protokolu. Bohužel ostatním typům hypersenzitivních reakcí předcházet neumíme. V přednášce budou prezentovány dvě kazuistiky popisující imunopatologickou reakci po aplikaci oxaliplatiny, která v obou případech vyžadovala intenzivní péči na ARO/JIP. V obou případech se reakce manifestovala rychlým rozvojem PAT pozitivní hemolytické anémie s trombocytopenií (tzv. Evansův syndrom), akutním poškozením ledvin, aktivací koagulační kaskády a v jednom případě rozvojem syndromu systémové zánětlivé odpovědi. V obou případech rychlé zahájení kortikoterapie v dávce odpovídající 2 mg prednisonu/kg vedlo k zastavení hemolýzy a úpravě trombocytopenie. Diagnostika tohoto typu reakce vyžaduje vyloučení jiných typů hemolýzy (MAHA, HUS, AHUS, TTP); součástí přednášky je proto podrobný popis diagnostického postupu. Pacienti, u kterých je znova nasazena oxaliplatinu nebo již prodělali alergickou reakci I. typu (exantém), jsou ohroženi rozvojem hypersenzitivní reakce II. typu. Pokud není tato reakce včas léčena, má fatální důsledky. U vybrané skupiny pacientů je proto nutné na tyto komplikace myslet. U těchto pacientů doporučujeme po ukončení aplikace chemoterapie kromě detailního klinického vyšetření také laboratorní vyloučení hemolýzy (krevní obraz, LDH, volný hemoglobin, chemické vyšetření moči). Tyto testy jsou rychle dostupné s minimální záťaze pro pacienty či personál. V případě prokázané hemolýzy s/bez trombocytopenie je indikované urychlené provedení přímého Coombsova testu, zahájení účinné kortikoterapie, hospitalizace na JIP s možností monitorace vnitřního prostředí a včasné léčby komplikací, zejména akutního poškození ledvin.

IX/147. Využití fibrinu bohatého na krevní destičky při léčbě medikamentózně podmíněných osteonekróz čelistních kostí

ZELINKA J.¹, PACASOVÁ R.², BLAHÁK J.¹, TREGLEROVÁ J.¹, BULIK O.¹

¹Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno, ²Transfuzní a tkáňové oddělení, FN Brno

Medikamentózně podmíněné osteonekrózy čelistních kostí (MRONJ) představují poměrně nové onemocnění popsáno poprvé v roce 2003 prof. Marxem [1]. Nejčastěji vzniká jako nežádoucí účinek při terapii antiresorpčními léky (bisfosfonáty a denosumab) u onkologických pacientů s diseminací onemocnění do skeletu. Jednotlivé případy vzniku MRONJ jsou však popsány i při užívání antiangiogenních léků (bevacizumab), některých inhibitorů tyrozinkináz (sunitinib) a dalších [2]. Dle American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons je toto onemocnění diagnostikováno na základě tří kritérií – 1) odhalená kost nebo

kost, kterou lze nasondovat přes intra- nebo extraorální přístěl v maxilofaciální oblasti v době trvání alespoň 8 týdnů; 2) současně nebo předchozí užívání antiresorptivních nebo antiangiogenních léků; 3) v předchorobí nebyla oblast vystavená radioterapii, kost není metastaticky postižena [3]. Patogeneze MRONJ není dosud zcela objasněná, stejně tak nedošlo ke shodě na nejvhodnějším způsobu terapie. Na Klinice ústní, čelistní a obličejové chirurgie Fakultní nemocnice Brno upřednostňujeme včasné chirurgickou terapii podpořenou aplikací fibrinu bohatého na destičky (PRF) do defektu vzniklého po odstranění nekrotické kosti. PRF představuje 2. generaci destičkových autologních koncentrátů vyvinutou Choukrounem et al speciálně pro užití v maxilofaciální oblasti [4]. Výhodou fibrinu bohatého na destičky je jednoduchá příprava, která spočívá v centrifugaci pacientovy krve ve skleněné zkumavce bez přidání jakýchkoliv aditiv neprodleně po jejím odběru. Během centrifugace vzniká fibrinová síť se zachycenými trombocyty uložená uprostřed zkumavky mezi acelulární plazmou v horní části zkumavky a červenými krvinkami na dně. Fibrinová síť vytvořená tímto postupem vykazuje určité odlišnosti od fibrinu vzniklého při přirozené polymerizaci nebo při kontaktu s povrchem odběrových zkumavek z plastových materiálů, a to zejména ve smyslu větší koherence, elastičnosti a pevnosti [4]. Navíc trombocyty pevně zachycené v této síti postupně uvolňují celou řadu růstových faktorů, pozitivně ovlivňujících hojení kosti i měkkých tkání. Mimo těchto cytokinů se na podporu hojení podílí svými vlastnostmi také samostatný fibrin, a to stimulací angiogeneze, imunitních pochodů a migrace epitelálních buněk a fibroblastů [4]. Využití PRF v terapii MRONJ se jeví jako účinná a ekonomicky nenáročná metoda, zvyšující úspěšnost chirurgické léčby.

Literatura: [1] Marx, 2003. [2] Otto, 2014. [3] Ruggiero et al, 2014. [4] Dohan et al, 2006.

IX/150. FYTOFARMAKA A JEJICH VYUŽITÍ PŘI TERAPII NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ ONKOLOGICKÉ LÉČBY

SYCHROVÁ A.

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Východiska: Chemoterapie/radioterapie léčí nádorová bujení velmi efektivně, nicméně za cenu nežádoucích účinků, které jsou závislé na typu zvolené léčby, rakovině, lokalizaci, dávce léku a nesporně i na zdravotním stavu pacienta. Množstvím potencionálních nežádoucích účinků jsou pacienti často zaskočeni. Nicméně je třeba zmínit, že jejich výskyt, variabilita a intenzita je zcela individuální. Fytofarmaka je možné použít u méně závažných forem nežádoucích účinků nebo jako adjuvantní terapii nežádoucích účinků, příp. u obtíží, při nichž konvenční léčba selhala. **Cíl:** V přednášce budou představena fytofarmaka dostupná v ČR, které je možné doporučit onkologickým pacientům v rámci doprovodné terapie nejčastějších nežádoucích účinků. Velmi závažným problémem je dočasný pokles krvetvorby a s tím spojená únavu a náchylnost k infekcím. Mezi antiinfektiva s antioxidačním a radioprotektivním účinkem je možno zařadit rakytník. Hematopoetický efekt mají betaglukany, které se uplatňují zároveň i jako imunomodulancia. Vliv extraktů z guarany, vitánie a ženšenu byl testován u onkologických pacientů s poruchou spánku, vyčerpáním a deprezivními symptomy. Periferní neuropatie, způsobená některými cytostatiky, může být preventována přípravky s obsahem kurkuminu. Xerostomii a zánečlivá onemocnění sliznic je možné zmírnit užitím kombinací slizových a antisepicky/protizánětlivě působících drog. Pokud léčba způsobi obtíž v gastrointestinální traktu, nabízí se použit zázvor k odstranění nauze a zvražení, drogy s obsahem tříslavin k terapii průjmových onemocnění, a naopak stimulační laxativa krátkodobě k terapii obstipace. Pacientům trpícím otoky pomohou rostlinná diureтика. Všechna zmíněná fytofarmaka je možné doporučit na základě individuálního zhodnocení stavu, kondice pacienta, případných komorbidit a interakcí s konvenční terapií. Závěrem je třeba zmínit, že prezentované informace respektují principy medicíny založené na důkazech, byly vyhledávány v databázích odborných časopisů (PubMed, Web of Science, Science Direct) a doporučení vychází převážně z klinických studií.

IX/154. ZDRAVÍ OHROŽUJÍCÍ INTERAKCE FYTOFARMAK A ONKOLOGICKÉ LÉČBY

ONDRA V.

MOÚ, Brno

Mezi lidmi je velice populární názor, že přírodní preparáty a jakékoli látky získávané z přírodních zdrojů jsou absolutně zdraví neškodné a mohou na něj mít pouze pozitivní efekt. Základem je si uvědomit, že tyto látky jsou velice účinné, a kromě vlastního farmakologického účinku mají i nežádoucí účinky, a především mohou mít i lékové interakce různého charakteru. Ať už se jedná o inhibici, příp. indukci enzymatické výbavy pacienta, nebo ovlivnění fyziologických pochodů lidského těla vedoucí k zesílení farmakodynamického účinku vybraných léčiv. Původ interakce mezi fytofarmaky a léčbou může být různého charakteru. Důsledkem těchto interakcí může být jak snížení účinnosti léčby, tak stavy ohrožující zdraví pacientů. V průběhu přednášky se podíváme na nejčastěji užívaná fytofarmaka, jejich vliv na onkologickou léčbu a případné vážné důsledky, které mohou pacientům způsobit. Cíle: 1) Seznámit posluchače s často expedovanými fytofarmaky a jejich složením; 2) seznámit posluchače s možnými interakcemi fytofarmak – chemoterapie a cílené léčby; 3) předat posluchačům vhodná doporučení, která mohou využít v případě dotazů pacientů.

IX/163. TĚŽKÁ KOLITIDA JAKO KOMPLIKACE ONKOLOGICKÉ LÉČBY

JELÍNEK P., VYSKOČIL J., FRGALOVÁ J., RUSÍN Š.

Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno

Etiologie: chemoterapie, radioterapie, v kombinaci se sníženou kondicí a obranyschopností pacienta. V zahraniční literatuře je zaveden pojem chemotherapy-induced diarrhea (CID). Incidence je 50–80 %. Patofyziologie: závažnější je pozdní typ průjmu. Nastupuje po 24 hod od aplikace cytostatika. Irinotecan je přeměněn jaterní a periferní karboxylesterázou na svůj aktivní metabolit 7-etyl-10-hydroxycamptotecin (SN38), který je částečně glukuronidován jaterní uridindifosfát glukuronozyltransferázou 1A1 na SN38-glukuronid (SN38G). Oba se nacházejí ve střevním lumen a jsou odpovědné za CID. Co se týče postižení fluoropyrimidiny či inhibitory tyrozinkináz, jde podle aktuálních výzkumů o blokádu mitotického cyklu se snížením podílu vilózních enterocytů a povrchu resorpční oblasti. Radioterapie poškozuje enterocyty i v malých dávkách. Klinický obraz od několika řídkých stolic denně až po obraz těžké kolitidy, 20 vodnatými stolicemi. Dehydratace, iontová dysbalance a hypovolemický šok. Tento stav může být komplikován rozvojem reaktivní paralýzy GIT až toxického megakolon. Terapie symptomatická a kauzální. Symptomatické zahrnují standardní postupy řešící depleci tekutin, iontovou dysbalanci

a nutriční podporu. Kauzální řeší postižení střevní sliznice s cílem její reparace. Aktuálně stojí v doporučení pouze loperamid a oktreetid. Loperamid je opioid, který snižuje střevní motilitu ovlivněním hladké svaloviny. Jeho aplikace má smysl v úvodní fázi a max. 48 hod. Při delší aplikaci hrozí riziko rozvoje střevní paralýzy. Oktreetid je syntetický analog somatostatinu, snižuje sekreci hormonů, redukuje sekreci a snižuje absorpci tekutin. Odlišná léčba je potom u ipilimumabem navozené kolitidy, kde se v terapii uplatňují kortikosteroidy. V případě rozvoje sepse je nutné zahájení antibiotické terapie a vyšetření na přítomnost klostridiového toxinu. Léčebný protokol MOÚ: Od prvního dne parenterální výživa vč. glutaminu v dávce 200 g / 24 hod. Glutamin je利用ován v enterocytech, čímž podporuje jejich obnovu. Rehydratace s ohledem na ztráty a kardiální rezervu pacienta. Oktreetid aplikujeme buď jako bolus s.c./i.v. 3x denně v dávce 100–150 mg nebo u těžších stavů kontinuálně i.v. v dávce 25–50 mg/hod. V případě imunopatologické etiologie vzniku kolitidy volíme prednison v dávce 1 mg/kg/den s následným postupným snižování dávky dle efektu a závažnosti. Vzhledem k tomu, že většina pacientů s kolitidou současně splňuje kritéria neutropenické sepse, je nezbytnou součástí antibiotická terapie.

IX/164. KOMPLIKACE CÍLENÉ LÉČBY V INTENZIVNÍ PĚCI

VYSKOČIL J., JELÍNEK P.

Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno

Úvod: Incidence novotvarů narůstá, ale rozšiřující se terapeutické možnosti umožňují prodloužení přežívání a snížení rizika úmrtí v důsledku malignity. Velkým příspěvkem je právě tzv. cílená (biologická) léčba. Cílem je podat přehled o aktuálních možnostech cílené terapie, jejích nežádoucích účincích vyžadujících intenzivní péči a příslušných léčebných intervencích. Mezi cílenou léčbu dnes řadíme p.o. inhibitory tyrozinkináz, monoklonální protilátky (proti HER2, VEGF, CD20, EGFR), PARP či CD4/6 inhibitory a v neposlední řadě i hormonální léčbu. Součástí biologické léčby, která se v poslední době intenzivně rozvíjí, je imunoterapie jak klasická (interleukin, interferon), tak nově ve formě protilátek proti kontrolním bodům imunitní reakce (anti-CTLA4, anti-PD1). S cílenou léčbou se dnes setkáváme v terapii široké škály nádorů; dominantní roli hraje v terapii maligního melanomu, karcinomu ledviny, ale i v terapii karcinomu mammy, kolorekta, plic a mnoha jiných novotvarů. Cílená terapie může být provázena celou řadou potenciálně fatálních nežádoucích účinků, které vyžadují intenzivní péči. Můžeme se setkat s rozvojem akutního srdečního selhání po anti-HER2 (trastuzumab či terapie inhibitory tyrozinkináz), hypertenzní krize po terapii anti-angiogenními látkami (bevacizumab, afiblercept), masivním trombembolizmem (hormonální terapie). Moderní imunoterapie (anti-PD1, anti-CTLA4 protilátky) může indukovat rozvoj autoimunitně podmíněné kolitidy, hepatitidy, pneumonitidy, závažné endokrinopatie (charakteru polyglandulárního autoimunitního syndromu až hypopituitární krize) či encefalitidy se závažnou prognózou. **Závěr:** Včasné rozpoznání toxicity cílené léčby je zásadní a včas zahájená terapie (typicky vyžadující multidisciplinární přístup) je život zachraňující.

IX/194. JAK ZEFEKTIVNIT STÁVAJÍCÍ MOŽNOSTI ONKOLOGICKÉ LÉČBY?

VOKURKA S.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Problematika zefektivnění stávajících možností onkologické léčby představuje velmi široké pole působnosti. S ohledem na řadu dílčích cílů, které by zde mohly být vytýčeny, je pak možné navrhovat a hledat odpovídající řešení. Budeme-li zaměřeni na snahu zajistit léčenému pacientovi doporučované dávkování cytostatik v řádných intervalech pro udržení požadované dávkové intenzity, pak bude důležitým faktorem nepodcenění podpůrné léčby. V případě kurativních, resp. adjuvantních chemoterapeutických režimů s průkazem významu udržení dávkové intenzity pak bude klíčovým faktorem i případná potřeba zajištění podpory reparace granulocytů za pomocí růstových faktorů granulopoézy (G-CSF). Indikace jejich podání pro udržení dávkové intenzity chemoterapie se v řadě případů, a typicky předeším u tzv. dávkově denzních (dose-dense) protokolů, prakticky překrývá s indikací pro profylaxi febrilní neutropenie s upřednostňovaným využitím pegilovaných G-CSF (lipegfilgrastim, pegfilgrastim). Význam udržení dávkové intenzity potvrzily již v minulosti výsledky studií, jako např. v případě adjuvantní antracyklinové chemoterapie u pacientek s karcinomem prsu nebo při léčbě lymfomů chemoterapií CHOP-21. Přispění primárního použití G-CSF k udržení plánované dávkové intenzity chemoterapie s významně větší redukcí rizika celkové mortality dokládá i metaanalýza autorů Lyman et al [3]. Modrá kniha České onkologické společnosti rovněž tuto problematiku zmiňuje a upozorňuje, že za účelem udržení relativní intenzity dávky aplikované chemoterapie je toto využití G-CSF racionální v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem u diagnóz a/nebo chemoterapeutických režimů, kde již byla prokázána souvislost mezi výsledkem léčby (délkou celkového přežití, přežití bez nemoci) a dodržením plánované relativní intenzity dávky vč. dávkově denzních režimů. Bezpečné a účinné využití např. lipegfilgrastimu v běžné praxi u stovek pacientů léčených chemoterapií dominantně pro karcinom prsu nebo lymfom se zřetelným dopadem na významnou redukci výskytu febrilní neutropenie, ale také neutropenie obecně, dokládá např. observační studie LEOS [4].

Literatura: [1] Chirivella I et al. Breast Cancer Res Treat 2009; 114(3): 479–484. [2] Epelbaum R et al. Cancer 1990; 66(6): 1124–1129. [3] Lyman GH et al. Ann Oncol 2013; 24(10): 2475–2484. [4] Pichler P et al. Ann Oncol 2016; 27 (Suppl 6): 1459P.

IX/203. KAZUISTIKA PACIENTA S FATÁLNÍ NEUROLOGICKOU KOMPLIKACÍ PO NIVOLUMABU

POPRACH A.¹, LAKOMÝ R.¹, VYSKOČIL J.², BOŘILOVÁ S.³

¹Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ²Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno, ³MOÚ, Brno

Checkpoint inhibitory patří mezi inovativní léčiva, která změnila prognózu a přežití pacientů nejen s diseminovaným renálním karcinomem a maligním melanomem, ale i u jiných onkologických diagnóz. Při používání tétoho preparátu existuje riziko vzniku autoimunitně podmíněných nežádoucích účinků, které mohou postihnout prakticky jakýkoli orgán či tkán lidského těla. Neurologické autoimunitní vedlejší účinky anti-PD-1 protilátek jsou velmi obávané, jejich léčba kortikoidy je méně účinná než u jiných typů autoimunitních projevů, a navíc restituce bývá velmi pomalá, nezřídka s trvalými následky. V tomto sdělení se budeme věnovat kazuistice pacienta, který měl již po prvním podání nivolumabu příznaky Guillain-Barré syndromu. I přes maximální lékařskou

péci, použití vysokých dávek kortikoidů, plasmafaréz, imunoglobulinů a infliximabu došlo k jeho úmrtí. V závěru přednášky krátce rozebereme možnosti diferenciální diagnostiky a léčby tohoto syndromu, vzniklého při použití checkpoint inhibitorů.

IX/221. ANATOMICKÁ VARIABILITA LYMFATICKÉHO SYSTÉMU – PREDIKTIVNÍ FAKTOR SEKUNDÁRNÍHO LYMFEDÉMU PŘI TERAPII KARCINOMU PRSU

TICHÝ P.

privátní praxe

Chirurgická a ozařovací onkologická léčba různou měrou strukturálně i funkčně poškozuje lymfatický systém, který následně v některých případech nezvládá běžnou fyziologickou zátěž a vzniká reálné riziko sekundárního lymfedému. Kromě metody a průběhu léčby rozhoduje o jeho vzniku především anatomická variabilita a dispozice mízního systému konkrétní osoby. Příznivé anatomické varianty a dispozice lymfatického systému představují v případě jeho postižení určité kompenzační možnosti a mohou riziko sekundárního lymfedému snižovat. Jejich popis bude obsahem přednášky. Tento faktor též dává odpověď na otázku, proč při standardní léčbě stejněho typu nádorového onemocnění jsou někteří pacienti lymfedémem postiženi a jiní nikoliv.

IX/271. EXTRAVAZACE CYTOSTATIK – DOPORUČENÉ POSTUPY A MOŽNOSTI PREVENCE

MAŇÁSEK V.

Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín, a.s.

Extravazace cytostatiků představuje situaci, kdy dojde k úniku léčiva (určeného primárně k nitrožilní aplikaci) mimo cévní systém do okolních tkání. Dochází k poškození okolních struktur různé intenzity dle charakteru extravazatu a jeho objemu. V přehledu jsou shrnuty druhy rizikových cytostatiků, možnosti prevence a opatření, která je nutno provést v případě, že k takové epizodě dojde. Máme k dispozici i několik specifických antidot, která však nejsou ve všech zemích dostupná, a opodstatnění pro jejich podání je navíc podloženo vědeckými články různé hladiny významnosti. Jsou shrnuty aktuální mezinárodní doporučení pro postup v případě extravazace. Jsme schopni definovat konkrétní cytostatické režimy, u kterých je indikováno zavedení střednědobého nebo dlouhodobého centrálního vstupu namísto rizikové aplikace do periferního řečiště.

IX/293. POUŽITÍ LIPEGFILGRASTIMU V PROFYLAXI CHEMOTERAPIÍ INDUKOVANÉ NEUTROPENIE – PAN-EVROPSKÁ NEINTERVENČNÍ STUDIE

KATOLICKÁ J.

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny v Brně

Úvod: Hematologická toxicita patří mezi velmi významné nežádoucí účinky cytostatické léčby. **Metodika:** Zařazeni byli pacienti s různými typy nádorů, kteří byli léčeni cytotoxicou chemoterapií nebo cílenou léčbou a kteří dostávali lipegfilgrastim v primární (PP) nebo sekundární profylaxi (SP). Z našeho pracoviště to byly nemocní léčení chemoterapií pro kastracně-rezistentní metastatický karcinom prostaty. Zařazeno bylo celkem 1 313 pacientů. Průměrný věk respondentů byl 58 let, jednalo se o 29,8 % mužů a 70,2 % žen. Pro karcinom prsu bylo léčeno 46,7 % zařazených, pro lymfom 26,4 %, pro karcinom prostaty 19,3 %. Celkem bylo 895 (68,2 %) pacientů léčeno lipegfilgrastinem v PP počínaje jedním cyklem chemoterapie a 192 (14,6 %) pacientům byl uvedený růstový faktor aplikován v SP. Po prvním cyklu byla febrilní neutropenie hlášena u 1,8 % pacientů užívajících lipegfilgrastim v PP a u 1,0 % pacientů užívajících lipegfilgrastim v SP. Byla hlášena neutropenie stupně 3–4 v 7,5 % (PP) a 6,7 % (SP) pacientů. Zpoždění podání chemoterapie nebo cílené léčby nebo snížení léčebné dávky nebo vynechání cyklu bylo u 20,1 % pacientů užívajících lipegfilgrastim v PP a u 28,1 % pacientů, kteří byli léčeni v SP. To bylo spojeno s febrilní neutropenií a neutropenií stupně 3–4 pouze u 1,0 % a 2,2 % v případě PP a 2,1 % a 5,5 % u SP. Celkem 284 (21,6 %) pacientů mělo nahlášeno během celé studie alespoň jednu nežádoucí reakci na léčbu. Nejčastější nežádoucí účinky byly bolest kostí (5,86 %), myalgie (3,43 %) a bolest zad (1,83 %). Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 42 (3,2 %) pacientů. **Závěr:** Závěrem lze říct, že lipegfilgrastim je účinný a dobře tolerovaný v reálné klinické praxi, a to při podávání jak v primární, tak v sekundární prevenci onkologické léčby. Účinnost i bezpečnostní údaje získané v této studii z klinických evropských pracovišť jsou v souladu s dosud publikovanými údaji o lipegfilgrastimu.

IX/381. OVLIVNĚNÍ GENITOURINÁRNÍ TOXICITY POMOCÍ KYSELINY HYALURONOVÉ

MATOUŠKOVÁ M., ŠOURKOVÁ D., VERNER P., VESELÁ E.

Urocentrum Praha s.r.o.

Úvod: Neustále narůstají incidence a prevalence urogenitálních tumorů se stala realitou. Lokoregionální léčba, tedy radioterapie a chemo- či imunoprofylaxe, bývá spojena s mikčními symptomy – irritacemi, imperacemi, polakisurí či hematurí. Symptomy výrazně zhoršují kvalitu života nemocných. Ovlivnění genitourinární toxicity bývá mnohdy svízelné a dlouhodobé. Často bývá limitující pro dokončení léčebného režimu. Předkládáme naše zkušenosti s lokálním podáním kyseliny hyaluronové k ovlivnění symptomů v rámci genitourinární toxicity. **Materiál a metody:** Předkládáme soubor 22 nemocných se zhoubnými nádory malé pánve, kteří byli léčeni pro neinvazivní nádory močového měchýře (NMIBC) (8), radioterapií pro zhoubné nádory prostaty a rekta (14). Nemocní, kteří byli vzati do sledování, nereagovali na obvyklou léčbu spasmolytiky a alfalytiky. Vysokomolekulární kyselina hyaluronová (HA) se podílí na obnově glukózaminoglykanové vrstvy a ochraně i regeneraci urotelu. Biologický efekt HA je delší než její přítomnost v močovém měchýři. HA v dávce 40 mg / 50 ml soluce je instilována 4–6× po týdnu, 3× po 14 dnech a 6× po měsíci. **Výsledky:** U pacientů s postradiační cystitidou bylo dobrého efektu dosaženo

s mediánem 5 instilací. U jediného nemocného jsme zahájili léčbu před ukončením radioterapie, u všech ostatních do 14 dní po ukončení. Nemocným s NMIBC jsme podávali spolu s BCG vakcínou nebo léčbou epirubicinem, pokud bylo předchozí podání spojené s dysuriemi a vedlo by k odložení instilace. Při aplikaci HA se snížilo symptomové skóre z 18 na 7. Hodnocení bolesti na škále se snížilo o 75 % a snížila se spotřeba analgetik a spasmolytik. Podání antimikrobiální léčby bylo raritní. Nežádoucí účinky jsme nezaznamenali. **Závěr:** Podání instilační léčby s kyselinou hyaluronovou je bezpečnou léčebnou modalitou, která vede k příznivému ovlivnění symptomů a snížení spotřeby analgetik. U NMIBC při podání BCG vakcínou umožňuje dodržení léčebného režimu. Jeho dodržení je důležité z hlediska onkologické bezpečnosti. Po dlouhodobější léčbě pomocí HA dochází i k významnému zlepšení kapacity močového měchyře a prevenci hemoragické cystitidy. Podání HA může vést k příznivému ovlivnění kvality života i u nemocných s recidivujícími záněty močových cest nebo u nemocných s intersticiální cystitidou. Výhodně a bezpečně také zlepší symptomy navozené chemickou nebo postradiační cystitidou v rámci protinádorové léčby.

IX/384. CHYLOZNÍ ASCITES – PEROPERAČNÍ VYUŽITÍ ICG A VIVOSTATU, KAZUISTIKA

ZETELOVÁ A., ROVNÝ I., LANCOVÁ J., MORAVČÍK P.

Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Chylózní ascites neboli chyloperitoneum může vzniknout i peroperačním poraněním lymfatických cest, nejčastěji přímo cisterny chyli nebo jejich větví. Lymfa je následně kumulována v dutině břišní a způsobuje řadu potíží. Incidence chylózního ascitu se liší podle typu operace a rozsahu lymfadenektomie, častěji tedy u onkologických pacientů s rozsáhlou lymfadenektomií. První volbou léčby je konzervativní postup – totální parenterální výživa nebo event. přísná nízkotučná dieta. Pokud tento postup selže, je indikována operační revize. Ta je však často obtížná pro pooperačně změněný terén a chronickou přítomnost patologického sekretu v dutině břišní. V lokalizaci zdroje lymfatického leaku může pomoci aplikace tukové emulze nebo indocyaninové zeleně (ICG). ICG se v dnešní době využívá v různých klinických indikacích, např. k hodnocení jaterních funkcí či hodnocení prokrvení tkání. Výhodou ICG lymfografie je možnost pozorování místa leaku v reálném čase přímo na operačním sále. Popis případu: Polymorbidní 66letá pacientka po radikální onkogynekologické operaci s aortopelvickou lymfadenektomií pro invazivní endometroidní karcinom děložního těla se pooperačně komplikovala persistentním, vysokoobjemovým chylózním ascitem, nereagujícím na konzervativní léčbu s progresí malnutrice a zhoršováním celkového stavu. Provedli jsme tedy operační revizi dutiny břišní a úspěšně ošetřili zdroj chylózního leaku za pomocí ICG peroperační lymfografie. Následně jsme aplikovali autologní tkáňové lepidlo Vivostatu na oblast osetřené léze. Závěr: Vysokoobjemový chylózní ascites je pooperační komplikace s významným dopadem na kvalitu života, nutriční stav nemocného i další prognózu onkologického pacienta. Oddaluje adjuvantní terapii. Léčba je přísně individuální. První volbou by měl být konzervativní postup. Tam, kde selže, je indikována obtížná operační revize. V dnešní době však chirurgovi mohou pomoci moderní technologie jako je např. fluorescenčně navigovaná chirurgie či ošetření zdroje autologními tkáňovými lepidly.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNB, 65269705).

X. Paliativní péče, podpůrná a symptomatická léčba

X/87. MODELY INTEGRACE PALIATIVNÍ PÉČE V ONKOLOGII

SOCHOR M.

Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Paliativní péče zaměřuje své úsilí na zlepšení kvality života nemocných s nevyléčitelnými nádory pomocí časné identifikace a léčby symptomů. Pacienti s pokročilými a metastatickými nádorovými onemocněními trpí celou řadou obtěžujících fyzických, psychických, sociálních a existenciálních symptomů. V posledních 10 letech proběhla řada randomizovaných studií zaměřených na časnou integraci paliativní péče spolu s probíhající protinádorovou léčbou. Studie prokázaly zlepšení v celé řadě parametrů, vč. délky přežití, pokud měli pacienti časný přístup k paliativní péči. Tento koncept časné paliativní péče následně prošel postupným začleňováním do reálné klinické praxe. V současnosti se díky datům ze studií a klinickým zkušenostem neptáme, zda je koncept časné paliativní péče smysluplný pro onkologické pacienty. Současné otázky jsou kým, kdy, komu a jak má být souběžná paliativní péče a onkologická léčba realizována. V přednášce budou znázorneny základní modely integrace paliativní péče z pohledu časového, její úrovně, rozdělení kompetencí, místa realizace a celkové organizace zdravotního systému. Budou diskutovány hlavní výhody, nevýhody, omezení a rizika různých systémů. Závěrem bude nastíněn základní model a parametry pro realizaci časné paliativní péče v klinické praxi.

X/88. PALINT – PRVNÍ ČESKÁ KONTROLOVANÁ STUDIE O PŘÍNOSU ČASNÉ INTEGRACE PALIATIVNÍ PÉČE

SLÁMA O.¹, POCHOP L.¹, ŠEDO J., SVĚTLÁKOVÁ L.¹, ŠVANCARA J.², VYZULA R.¹

¹Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ²Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Výhodiska: Několik zahraničních studií prokázalo přínos časné integrace paliativní péče v onkologii na kvalitu života onkologických pacientů. V ČR tento model zatím nebyl ověřován. **Metoda:** PALINT je randomizovaná kontrolovaná klinická studie srovnávající model časné integrace paliativní péče se samotnou standardní onkologickou péčí u pacientů s pokročilými solidními nádory, léčených v Masarykově onkologickém ústavě v Brně. Paliativní intervence spočívala v pravidelné konzultaci s pacientem po 6–8 týdnech současně se standardní onkologickou péčí. Primárním cílem byla kvalita života měřená pomocí dotazníku EORTC-QLQ-C30 a HADS po 3 a 6 měsících. Sekundárními cíli byly délka celkového přežití, podávání protinádorové léčby v posledních 30 dnech života, využití hospicové péče a místo úmrtí. **Výsledky:** Do studie bylo zařazeno 126 pacientů. Celková kvalita života při zahájení, po 3 a 6 měsících byla 58, 67 a 67 v intervenčním rameni a 50, 58 a 67, $p = 0,223$. Prevalence klinicky významné úzkosti dle HADS-A (value ≥ 8) při zahájení, po 3 a 6 měsících byla 36,7; 27,5 a 18,9 % v intervenčním rameni a 34,8; 23,5 a 16,3 % v kontrolním rameni ($p = 0,145$). Prevalence klinicky významné deprese HADS-D (value ≥ 8) byla 28,3; 25,4 a 29,7 % v intervenčním rameni a 28,8; 29,4 a 27,9 % v kontrolním rameni ($p = 0,225$). Celkové přežití v intervenčním a kontrolním rameni bylo 347 vs. 310 dnů, $p = 0,203$. Nebyl rozdíl v počtu pacientů, kteří dostávali chemoterapii v posledních 30 dnech života (10 vs. 25 %, $p = 0,055$) ani v místě úmrtí (doma, v hospicovém programu, v akutní nemocnici). Celkem 62 % pacientů v intervenčním rameni a 36 % pacientů v kontrolním rameni bylo po ukončení protinádorové léčby předáno do péče paliativní ambulance, která se stala jejich primárním poskytovatelem péče. Pacienti předaní do péče paliativní ambulance měli vyšší pravděpodobnost úmrtí v domácím prostředí (47 vs. 31 %, $p = 0,045$), zařazení do hospicového programu (38 vs. 24 %, $p = 0,05$) a nižší riziko úmrtí na akutním nemocničním lůžku (23 vs. 58 %, $p = 0,02$). **Diskuze:** Neprokázali jsme přínos samotné lékařem vedené časné specializované paliativní péče na kvalitu života 3 a 6 měsíců od zahájení paliativní protinádorové léčby. Intenzita takto pojaté paliativní intervence byla příliš nízká a nebyla dostatečně komplexní, aby efektivně ovlivnila potřeby pacientů. Předání pacientů do péče paliativní ambulance po ukončení protinádorové léčby zvyšuje pravděpodobnost zařazení do hospicové péče a úmrtí v domácím prostředí a sniže riziko úmrtí v nemocnici.

Podpořeno grantem AZV 15-33590A.

X/89. CO OČEKÁVÁ ONKOLOG OD TÝMU PALIATIVNÍ PÉČE

BÜCHLER T.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Paliativní péče není neoddělitelnou součástí léčby onkologických nemocných jak během aktivní onkologické léčby, tak po jejím ukončení. Primární paliativní péče je běžně poskytována na onkologických ambulancích. Sekundární paliativní péče zajišťují specializované týmy v rámci konkrétních programů nebo v lůžkových zařízeních. Terciální paliativní péče je pak poskytována specializovanými týmy se zkušenostmi s pokročilou léčbou bolesti a symptomů a s využitím speciálních technik jako jsou implantační lékové systémy, paliativní sedace nebo léčba pokročilého deliria [1]. Lékař se specializací v klinické nebo radiační onkologii je schopen zvládnout péči primární a sekundární. Terciální péče dle výše uvedené definice již obvykle vyžaduje specialistu v oblasti paliativní medicíny. Vzhledem k vysokému počtu onkologických pacientů a naopak nedostatku lékařů s paliativní specializací není v současnosti možné kompletní předání pacientů s ukončenou aktivní onkologickou léčbou do péče paliativních týmů mimo poslední fáze života v péči ambulantních nebo lůžkových hospiců.

Literatura: [1]. Cheng et al. J Oncol Pract 2013; 9(2): 84–88.

X/90. JAK S PACIENTY KOMUNIKOVAT O ČASNÉ PALIATIVNÍ PÉČI?

POCHOP L.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Představa některých pacientů o možnostech terapie a její účinnosti vychází ze zcela mylných představ, což je třeba mít na paměti při rozhovorech s nejen pacienty, ale i s rodinnými příslušníky. Z publikovaných dat vyplývá, že se potřeby pacientů vyvíjí a mění i v průběhu onkologické terapie. V současné době není pro lékaře vytvořen systematický trénink v komunikačních dovednostech, který by nás připravil na těžkost spojené se sdělováním závažných zpráv. Navíc při současném rychlém vývoji onkologie není v rámci standardní ambulance ani možnost postihnout všechny těžkosti, které pacienty trápí. Paliativní tým proto může poskytnout nemalou přidanou hodnotu, protože v rámci výcviku si paliativní tým osvojuje mnohé dovednosti z oblasti psychologie a komunikace, které jsou označovány jako „soft skills“ a které se získávají zejména praktickým nácvikem. V posledních letech se v některých zemích jako je USA postupně prosazuje model integrované nebo brzké paliativní péče (souběžná spolupráce onkologického a paliativního týmu). Podle studií mění tento model kvalitu života, ale i spotřebu náročné akutní péče v závěru života. Model integrované nebo brzké paliativní zkoumala i naše akademická studie PALINT. Dobře vedená komunikace ze strany zdravotníků je velmi podstatná pro navození důvěry, což je jeden z aspektů, který mění rozdělování nejen pacienta, ale i rodinných příslušníků, protože dle získaných informací si vytváří další plány a přehodnocují své priority. V přednášce poukážeme na některé specifické situace z běžné praxe, které však jsou velmi často opomíjeny. Zároveň nastíníme vhodné tipy pro běžnou praxi, aby byl rozhovor veden racionálně, efektivně a pro pacienta srozumitelně.

Práce byla podpořena grantem AZV 15-33590A.

X/129. DUÁLNÍ OPIOIDNÍ ANALGEZIE – PŘINÁŠÍ KOMBINACE VÍCE OPIOIDŮ LEPŠÍ ANALGEZII OPROTI MONOTERAPII?

JUŘICA J.

Farmakologický ústav, LF MU, Brno

Současná opioidní analgetika účinkují jako agonisté nebo parciální agonisté opioidních receptorů μ , λ , δ a ORL1 (MOPr, DOPr, KOPr a NOPr). U kombinace naloxonu (opioidní antagonistu $\mu > \lambda > \delta$) a opioidních agonistů panuje jednotný názor, že kombinace je smysluplná, racionální a přináší pacientům benefit. Při kombinaci agonistů a parciálních agonistů by teoreticky mělo docházet spíše ke snížení max. možného účinku, a tak se jejich kombinace příliš nedoporučují. V klinické praxi se však tyto kombinace osvědčují. Jednotliví zástupci opioidních agonistů mají totiž rozdílnou afinitu k jednotlivým typům (i podtypům) opioidních receptorů, popř. další aditivní vlastnosti (NMDA antagonistismus, inhibice vychytávání NA a 5HT) nebo odlišnou farmakokinetiku. Dalším faktorem, který se může uplatnit, je rozdílná distribuce a cílová místa účinku jednotlivých látek – zatímco u morfinu (parciální agonista μ) převažuje centrální mechanizmus, fentanyl (agonista μ) účinkuje velmi dobře i periferně. Podobně je na tom i oxykodon, do popředí zájmu vstupuje jeho μ agonistický účinek a periferní účinek – pro centrální účinek je nutný aktivní transport přes HEB, a tak oxykodon dobře účinkuje i na viscerální bolest. Tímto způsobem je jejich kombinací možno prodloužit účinek nebo urychlit jeho nástup, snížit počet celkových dávek a teoreticky je také možno snížit riziko dezechového centra při zachování dostatečné analgezie (nižší afinita některých k μ 2) [1,3]. Tyto postupy jsou spíše vyhrazeny pro perzistující bolesti, které nelze zmírnit v rámci doporučených postupů pro léčbu bolesti (vč. rotace opioidů, kombinace s NSAID, antikonvulzivy nebo tricyklickými antidepresivy). Ojediněle lze nalézt kazuistiky podporující tyto teoretické úvahy [1,2]. U náhodného vzorku 46 pacientů z Masarykova onkologického ústavu s duální opioidní léčbou byla nejčastější kombinace fentanylu s oxykodonem a naloxonem. Zkušenosti z Masarykova onkologického ústavu s kombinací opioidních agonistů / parciálních agonistů jsou vesměs pozitivní, nicméně v literatuře solidní evidence doposud chybí.

Literatura: [1] Brzeziński K et al. Współczesna Onkol 2011; 15(6): 409–411. [2] Yoshitake A et al. Masui 2014; 63(2): 199–202. [3] DynaMed American Society of Health System Pharmacists I. title. Ipswich (MA): EBSCO Information Services 2017.

Podpořeno grantem Specifického vysokoškolského výzkumu (MUNI/A/1550/2018) poskytnutým Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR v roce 2018.

X/132. KOMUNIKAČNÍ WORKSHOP V RÁMCI PROJEKTU KVMO NA TÉMA „PŘEHNANÁ OČEKÁVÁNÍ“

LOUČKA M., HOUSKA A.

Centrum paliativní péče, Praha

Jak reagovat v situaci, kdy pacient nebo rodina naléhají na další léčbu? Když mluví o zázracích, alternativní léčbě a mají celkově přehnaná očekávání? Brát jim naději nebo hrát hru, o které víme, že nebude mít dobrý výsledek? Na tomto semináři budeme probírat doporučené postupy pro komunikaci v těchto obtížných situacích, vč. rozboru modelových situací a přehledu aktuální evidence.

X/152. PROČ VYBRANÉ METODY ALTERNATIVNÍ LÉČBY NEMOHOU BÝT EFEKTIVNÍ – OPRAVDU NEMOHOU?

SVĚTLÁKOVÁ L.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

V posledních letech se výrazně zvyšuje zájem pacientů o alternativní možnosti léčby. Alternativní medicína je široký a přesně nedefinovaný pojem, zahrnující různorodé medicínské metody, nespadající do moderní či farmaceutické medicíny. Jejich společným znakem je, že metody a postupy nejsou testovány na účinnost a bezpečnost způsobem, jaký je obvyklý v moderní medicíně nebo v tomto testování selhalý. Mohou být postaveny na alternativních filozofických názorech nebo na nepochopení či dezinterpretaci poznatků moderní vědy. Přesto však pacienti tyto metody vyhledávají, utrácejí za ně nemalé peníze a odmítají vidět, že z pohledu vědecké medicíny jsou tyto metody zcela bez jakéhokoli efektu. Jako lékaři si pak musíme položit důležitou otázku. Co tito

lidé hledají a proč? I když jde o metody, které jsou mnohdy v rozporu s naším přesvědčením a někdy i zdravým rozumem, nemůžeme jednoznačně říci, že nemohou pacientům v určitých aspektech jejich strádání pomoci. Jednou z možností je proti těmto metodám bojovat a vymýt je jako nepřítele medicín. Alternativou však může být, že budeme používání těchto metod u našich pacientů chápát jako způsob, jak si chtejí pomoci, jak se chtejí zachránit a vylečit se. To je ostatně společný cíl, který s klasickou medicínou není v žádném rozporu. Pacienti nám vlastně alternativou sdělují, co potřebují. Třeba hledají naději, kterou jim už věda neumí dát, jistotu, že udělali opravdu vše. Pokud ano, mluvíme tu pak ale paradoxně o tématech, která do klasické medicíny jednoznačně patří. Alternativní metody pak můžeme ve své praxi vnímat jako příležitost s pacienty mluvit o tématech, která mnohdy zůstávají nevyřešená. Můžeme se díky nim dozvědět, jak lidé o nemoci a uzdravení uvažují. Samozřejmě, že musíme pacienty chránit před šarlatány, kteří by reálně ohrozovali jejich zdraví, ale musíme také akceptovat, že v mnoha případech prostě nevíme. Přesvědčení a víra pacienta mohou být významné sily, které mohou prostřednictvím placebo efektu v některých případech fungovat a bylo by krátkozraké se o tuto možnost v léčbě připravit.

X/269. RETROSPEKTIVNÍ HODNOCENÍ OPTIMÁLNÍ VOLBY DLOUHODOBÉHO ŽILNÍHO VSTUPU S OHLEDEM NA DĚLKU TERAPIE

SIROTEK L.¹, ZAPLETAL O.¹, JELÍNEK P.², DVORSKÝ J.²

¹Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ²Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno

Dlouhodobé žilní vstupy si v onkologii postupně vydobyly své pevné místo. Kontinuální chemoterapeutické režimy, podávání cytotoxických látek ze skupiny vezikantů a iritantů a dále pak periferní žilní insuficience patří mezi hlavní faktory, které vedou klinického onkologa k úvahám nad implantací dlouhodobého žilního vstupu. V současné době mají pacienti Masarykova onkologického ústavu k dispozici všechny dostupné typy dlouhodobých žilních vstupů. Tedy podkožní žilní porty, PICC katetry, pažní porty i tunelizované katetry. Při úvahách nad volbou konkrétního žilního vstupu hraje hlavní roli délka plánované léčby, frekvence jejího podání, celkový stav pacienta a také jeho preference. Při sledování poměrného zastoupení jednotlivých zástupců dlouhodobých žilních vstupů můžeme zjistit opačný trend poměru PICC katetrů k podkožním žilním portům ve srovnání se zahraničními daty. V Masarykově onkologickém ústavu je ročně implantováno přibližně 600 dlouhodobých cévních vstupů. Cílem práce je retrospektivní hodnocení reálné délky terapeutického použití jednotlivých typů dlouhodobých žilních vstupů a posouzení možnosti její predikce v době volby dlouhodobého žilního vstupu.

X/270. OPTIMÁLNA VOĽBA ŽILOVÉHO VSTUPU U ONKOLOGICKÉHO PACIENTA V ZÁVISLOSTI OD LIEČEBNÉHO REŽIMU

VERTÁKOVÁ KRAKOVSKÁ B.

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Onkologický pacient počas onkologickej liečby (takmer vždy) musí mať zavedený niektorý typ žilového vstupu. Rozhodnutie o type katétra musí byť príne indviduálne a riadne premyslené, ešte pred začatím špecifickej onkologickej liečby. Je nevyhnutné zhodnotiť viacero faktorov – faktory týkajúce s pacientom ako aj charakter ochorenia a plánovanú komplexnú onkologickú liečbu. Neexistujú žiadne jednoznačné odporúčania na výber vhodného žilového vstupu, ani v ESMO ani v ASCO odporúčaniach. Nevyhnutná je spolupráca zdravotníckych pracovníkov s pacientom a jeho rodinou. Je dôležité zvážiť typ a rozsah liečby, podávané cytostatiká, kontinuálne režimy, frekvenciu podávania liečby ako aj jej intenciu. Optimálne by bolo komplexné posúdenie potreby zavedenia vstupu a vytvorenie plánu starostlivosti o cievný vstup ešte pred začatím liečby.

X/272. PICC V ONKOLÓGII – MÝTY A FAKTY

KUNDERLÍK M.

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

V poslednej dekáde evidujeme vzostupný trend zavádzania stredne dlhodobých a dlhodobých venóznych vstupov u onkologických pacientov, medzi ktoré zaraďujeme porty, no predovšetkým PICC. Napriek tomuto vzostupnému trendu u onkologických pacientov sa často stretávame s mylnými informáciami o PICC. Cieľom mojej prednášky je preto tieto nepodložené mýty vyvrátiť a zároveň oboznámiť poslucháčov o vedecky podložených faktoch, ktoré potvrdzuje aj klinická skúsenosť nášho pracoviska.

X/374. MOBILNÍ HOSPIC SV. ZDISLAVY A KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM – MOŽNOSTI A VÝZVY SPOLUPRÁCE

KABELKA L., VRÁBLOVÁ E., FIALOVÁ J., VAŇOUŠOVÁ Z., HANÁKOVÁ E.

Oblastní charita Třebíč, Domácí hospic sv. Zdislavy, Třebíč

Mobilní Hospic sv. Zdislavy v Třebíči je profesionální organizace ambulantní zdravotně-sociální péče s možností převzetí pacientů i ve velmi časné paliativní péči s komplexním podpůrným programem. Disponuje komplexní preskripcní možností vč. nutriční podpory, možností celodenní pečovatelské podpory, kontinuálním dohledem lékaře a sestry v režimu domácí hospitalizace a smlouvou s téměř všemi zdravotními pojistovnami – jak pro režim mobilní specializované paliativní péče (926), home care (925), tak pro ambulanci paliativní medicíny (720). Do péče našeho zařízení byla v roce 2017 předána řada regionálních pacientů, léčených v Masarykově onkologickém ústavu či v Komplexním onkologickém centru Nemocnice Jihlava, ale také pacienti léčení v některé z pražských nemocnic (v tomto roce jsme ošetřili a do závěru života doprovázeli více jak 200 nemocných). A v některých případech k nám pacienti

přišli poměrně časně, a sice v době, kdy ještě trvala úvaha o cílené onkologické, i když paliativní léčbě. V klinické praxi se nám ukazuje jako velmi efektivní individuální předávání pacientů (úroveň lékař–lékař, sestra–sestra, paliativní tým–paliativní tým), společné „ladění“ komunikace s pacientem a rodinou, domluva na řešení komplikací, které přesahují možnosti domácí paliativní péče. S velkou výhodou využíváme v rámci celé ČR unikátní propojení mobilního Hospice sv. Zdislavy s Nemocnicí Třebíč prostřednictvím konziliárních paliativních týmů (KTPP) nemocnice. Oba týmy jsou propojeny jak personálně, tak klinickými postupy. Máme také vynikající ošetřovatelské lůžkové zázemí ve spolupráci s Léčebnou dlouhodobě nemocných Nemocnice Třebíč, které je velmi kvalitně profesionálně vedeno a již druhým rokem je zde aplikován paliativní lůžkový program v návaznosti na práci KTPP nemocnice. Prezentace konkrétní kazuistiky a návrhy k dalšímu zlepšení spolupráce mobilního paliativního týmu s komplexním onkologickým centrem jsou hlavním obsahem přednášky.

X/380. PERKUTÁNNÍ NEUROLÝZY VEGETATIVNÍCH GANGLIÍ U BOLESTIVÝCH STAVŮ

KŘÍSTEK J.

Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

U bolestivých stavů s hlubokou viscerální bolestí nedostatečně korigovanou analgetickou terapií lze provést cílenou destrukci ganglií, přes která procházejí sympatikem zprostředkované bolestivé vjemy a diskomfort. Konkrétně se jedná o ggl. stellatum, thoracicum, coeliacum, hypogastricum a impar. K intervenci jsou indikováni pacienti pečlivě selektovaní ve spolupráci s ambulancí pro léčbu bolesti nebo z ambulance paliativní medicíny. Blokáda se provádí obvykle pod CT nebo skiaskopickou kontrolou zavedením Chiba jehly přesně do cílové oblasti a neurolyza se po infiltraci anestetikem dokončí chemicky (etanol, fenol) nebo termicky (radiofrekvenční ablaci nebo kryoablaci). Klinického efektu se dosáhne u asi 60 % pacientů. Vzhledem k minimální invazivitě zákroku jsou komplikace minimální (klinicky významné komplikace 1 %).

XI. Nutriční podpora v onkologii

XI/166. ASPEKTY POOPERAČNÍ NUTRIČNÍ PÉČE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

FURDEK M.
MOÚ, Brno

Nutriční podpora u onkologických pacientů je nedílnou a významnou součástí perioperační i pooperační péče. Spektrum pacientů a stavů, které je nutné obzvláště v pooperačním období zvládnout, je široké. Najít optimální nutriční řešení může být obtížné, stejně jako dodržení nutričního režimu tak, aby z něj pacient co nejvíce profitoval. Obsahem sdělení je podat stručný přehled nutričního managementu na JIP v kontextu obvyklých pooperačních stavů ARO/JIP Masarykova onkologického ústavu, ale i stavů potenciálně hrozících operační intervencí. Cílem je aktualizovat a připomenout hlavní principy poskytování adekvátní nutriční podpory, zdůraznit význam spolupráce nutričních terapeutů a zdravotních sester a u pacientů po operaci a v časných fázích zotavování.

XI/213. E-LEON, E-LEARNING V ONKOLOGICKÉ NUTRICI

HOLEČKOVÁ P.
Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Význam výživy onkologických pacientů je stále nedoceněný, přestože je zřejmý její dopad na toleranci léčby a kvalitu života pacientů. Jde také o nezávislý prognostický faktor onkologických onemocnění. Výuka a znalosti o výživě a nutriční péči nejsou dostatečné. Vzhledem k tomuto faktu a s přihlédnutím k velmi omezeným časovým možnostem zdravotníků účastnit se kurzů, seminářů a školení v této oblasti je vhodnou variantou distanční vzdělávání. Pracovní skupina nutriční péče v onkologii se rozhodla využít jednu z jeho forem – e-learning, nástroj vzdělávání využívající moderní informační a komunikační technologie. Vzdělávací portál je nazvaný e-LeoN (e-learning v onkologické nutrici), který vznikl za významné spolupráce s firmou TME Solutions. Tento portál nabízí jak lékařům, tak ostatním zdravotníkům informace a možnosti dalšího vzdělávání v oblasti výživy v onkologii. V této přednášce budou posluchači s tímto portálem seznámeni.

XI/214. VSTUPY PRO ENTERÁLNÍ VÝŽIVU – PŘEHLED A KAZUISTIKA

TUČEK Š.
Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Vstupy pro enterální výživu zahrnují přirozené polykání pro sipping, dále sondy do žaludku nebo tenkého střeva. Podle cesty a způsobu zavedení rozděláváme nasogastrickou a nasojejunální sondu, perkutánní endoskopickou gastrostomii nebo jejunostomii a operační gastrostomii nebo jejunostomii. Při volbě cesty a způsobu zavedení sondy je zohledňována délka potřeby enterální výživy, komfort pacienta a jeho přání a další atributy jako samoobslužnost, dostupnost metody a vhodnost umístění sondy s ohledem na stávající skutečnosti (např. preexistující stomie) nebo plánované výkony (operace na žaludku) apod. Veškerá léčebná sondová výživa by měla být nutričně definovaná, „home-made“ diety pouze výjimečně, např. jako zpestření. Výživa končící v žaludku nemusí být sterilní, může být lépe tolerována i ve větším objemu (přirozený rezervoár žaludku), ale hrozí riziko aspirace ve vertikální poloze nebo alteraci vědomí, je větší riziko dislokace sondy. Výživa do tenkého střeva (jejuna) musí být sterilní, musí respektovat fyziologickou kapacitu tenkého střeva (malé bolusy častěji nebo kontinuální podání) se všemi nároky na delší čas aplikace, příp. přístrojové vybavení, při zavedení za Treitzovu řasu je riziko aspirace při absenci antiperistaltiky minimální. Riziko dislokace je i u nasojejunální sondy reálné. Po zavedení sondy je důležitá edukace pacienta a správné ošetřování, edukaci je třeba provádět opakován a ověřit ji, lze tak předejít většině komplikací. V současné době je k dispozici velké množství enterálních formulí, ze kterých lze vybírat. Praktické aspekty aplikace různých formulí různými cestami zahrnují chut' a konsistenci, např. i hustotu preparátů. Kazuistika prezentuje pokus o výživu pacienta v pokročilé malnutričii, která znemožnila protinádorovou léčbu lokalizovaného karcinomu jícnu. Přes veškerou snahu o postupnou výživu došlo k metabolickým komplikacím a následně rozvoji ischemizace střeva pravděpodobně na podkladě infarktu tenkých kliček s rozvojem náhlé příhody břišní, vedoucí k úmrtí pacienta.

XI/215. VSTUPY PRO PARENTERÁLNÍ VÝŽIVU – PŘEHLED A KAZUISTIKA

MAŇÁSEK V.
Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín, a.s.

Pro aplikaci parenterální výživy (PV) můžeme využít všechny dostupné druhy žilních vstupů. Při rozvaze, který typ žilního vstupu zvolit, zohledňujeme především délku plánovaného podávání PV a prostředí, kde bude PV podávána (doma vs. za hospitalizace). Zásadní je bezpečnost při zavádění a výběr vstupu, u kterého můžeme předpokládat nejméně infekčních a trombotických komplikací. Pro dlouhodobou PV volíme mezi tunelizovanou centrální kanyoulou (nejčastěji Broviac katetr), PICC (centrální katetrem zavedeným z periferie) a nitrožilním portem. Společnost pro porty a permanentní katetry vytvořila algoritmus pro volbu žilního přístupu k aplikaci PV v onkologii. Co se týká komplikací ve vztahu k žilnímu vstupu pro PV, rozdělujeme komplikace při nevhodné aplikaci PV s ohledem na její vlastnosti, komplikace při inzerci žilního vstupu a ty, které se vyskytují během používání a péče o vstup. Za účelem snížení rizika komplikací během podávání PV je vhodné u hospitalizovaných nemocných používat centrální žilní katetry povlečené antimikrobiální substancí,

pro domácí PV optimálně tunelizované katetry nebo PICC. U hospitalizovaných nemocných se doporučuje využívat PICC s ohledem na menší riziko infekčních komplikací ve srovnání s centrálními netunelizovanými katetry. Stěžejní je správná a důsledná ošetřovatelská péče, dodržování zásad při technice proplachu metodou start/stop, jako zátku do katetu aplikujeme fyziologický roztok nebo taurolidin. Rozvaha ohledně volby vstupu je definována v uvedené kazuistice.

XI/266. PRAKTIČKÉ RADY O VÝŽIVĚ PŘI ONKOLOGICKÉM ONEMOCNĚNÍ

ANDRÁŠKOVÁ V., ŽDÁRSKÁ H.
Úsek léčebné výživy, MOÚ, Brno

Onkologické onemocnění a jeho léčba významným způsobem ovlivňuje výživový stav pacienta, ať už změnou metabolismu živin, morfologie nebo patologickými funkčními procesy. Tyto děje mají přímý účinek na požadovanou kvalitu a kvantitu stravy, mohou restringovat nebo modifikovat výběr potravin, příp. také indukovat zařazení enterální nebo parenterální výživy k zabezpečení nutričních potřeb pacienta. V rámci workshopu se pokusíme zprostředkovat naše mnohaleté zkušenosti z denní klinické praxe. Vysvětlíme bazální a důležité pojmy z oblasti výživy. Budeme postupovat od detekce malnutričních pacientů přes nutriční vyšetření až po návrh nutriční terapie s edukací. Součástí workshopu je i nutriční kazuistika a interaktivní porovnávání obsahu vybraných nutričních parametrů stravy.

XII. Ošetřovatelská péče a rehabilitace

XII/149. MŮŽE BÝT AKUPUNKTURA EFEKTIVNÍ PODPŮRNOU TERAPIÍ?

HALÁMKOVÁ J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Akupunktura je nepřehlédnutelným fenoménem dnešní medicíny. V současné době se jedná o jednu z nejvíce zkoumaných metod, které dříve patřily do okruhu tzv. alternativních. Se stále větším důrazem na metody evidence-based (tzv. medicíny založené na důkazech) se dostává do povědomí lékařů mnoha oborů a ani v onkologii tomu není jinak. Díky intenzivnímu výzkumu jsou některé z mechanizmů působení akupunktury již vědecky objasněny. A tak její tradiční tvář, která je tak trochu zahalena tajemstvím, ustupuje modernímu pojetí v podobě akupunktury 3. generace, která využívá poznatků histologie, embryologie, neurofysiologie a dalších oborů západní medicíny. Je jisté, že v onkologii sama akupunktura nemůže konkurovat efektivitě standardních protinádorových léčebných postupů, nicméně její podpůrný efekt byl již v řadě studií prokázán. Je však nutné ji brát jako metodu, která má stejně jako ostatní medicínské postupy své indikace a kontraindikace. Světová zdravotnická organizace dnes eviduje seznam schválených indikací na podkladě evidence-based. V onkologii je využití akupunktury jako podpůrné terapie součástí doporučení Společnosti pro integrativní medicínu, které akceptovala na základě medicíny založené na důkazech v roce 2018 i Americká společnost pro klinickou onkologii. Základní principy akupunktury a jejich možné využití v podpůrné terapii u onkologických pacientů bude součástí sdělení.

XII/162. ANESTEZIOLOGICKO-RESUSCITAČNÍ ODDĚLENÍ NAŠIMA OČIMA

LUKASOVÁ P., ZOLMANOVÁ P.

MOÚ, Brno

Oddělení intenzivní onkologické péče Masarykova onkologického ústavu se specializuje na léčbu naléhavých stavů po onkologických operacích, komplikace spojené s ozárováním, řeší akutní stavy při a po léčbě cytostatiky a akutní syndromy vyplývající z postupu nádorového onemocnění. Oddělení se skládá ze dvou stanic – jednotky intenzivní péče (JIP) a anesteziologicko-resuscitačního oddělení (ARO). JIP zajišťuje komplexní péči onkologickým pacientům s hrozícím nebo probíhajícím selháním jedné nebo více základních životních funkcí. Disponuje 12 lůžky s moderním zázemím i vybavením. Hospitalizace pacientů probíhá v nepřetržitém provozu a na léčbě se podílejí lékaři, sestry, sanitárky a další zdravotnický personál. ARO je určeno pacientům, u kterých bezprostředně hrozí nebo už došlo k selhání základních životních funkcí. Pacientům nabízí šest prostorných jednolůžkových boxů, umožňujících soukromí i pohodlí při náročné léčbě. Nedílnou součástí každého lůžka je monitorovací technika, množství infuzních pump a injektomatů. Vysoko specializovaná péče na ARO zahrnuje i možnost použití hemodializačního přístroje a dvou druhů plnicích ventilátorů. Mimo technické vybavení zařazujeme do péče i prvky bazální stimulace a snažíme se o maximální zapojení rodin pacientů. Projděte se s námi oddělením intenzivní onkologické péče, seznamte se s naši prací a pracovištěm tak, jak ho vnímáme my – z pohledu sester.

XII/165. PÉČE O PACIENTA S NEUROTOXICITOУ PO CHEMOTERAPII

NAVRÁTILOVÁ P., PLUHÁČKOVÁ D.

MOÚ, Brno

Chemoterapie patří mezi systémové metody léčby nádorového onemocnění. Kromě svého působení na nádorové buňky však bohužel napadá i buňky zdravé. Mezi nejčastější vedlejší účinky patří mj. alopecie, gastrointestinální potíže, poruchy krvetvorby nebo oslabení imunitního systému. Tato práce by ráda poukázala na další z vedlejších účinků, na potenciální postižení systému neurologického, tzv. neurotoxicitu. Kazuistika je zaměřená na pacienta s diseminovaným tumorem pravé ledviny. Byl akutně přijat 5 dní po intravenózním podání chemoterapie. Došlo u něj k rozvoji potíží jako je porucha řeči, brnění a změny hybnosti v končetinách a zhoršení dušnosti. Hospitalizace popisuje nutnost multioborové spolupráce na onkologickém pracovišti. Snahou je i zlepšit povědomí o neurotoxicitách komplikacích chemoterapeutické léčby.

XII/169. OBTÍŽNÉ KOMUNIKAČNÍ SITUACE V ONKOLOGICKÉ PRAXI

ALEXANDROVÁ R.

Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

Interaktivní workshop pro nelékařské zdravotnické pracovníky, kteří se ve své praxi setkávají s těžce nemocnými pacienty a jejich rodinami v kontextu často velkého strachu z nemoci, bolesti, ze ztráty a smrti. Za pomoc aktivní diskuse se pokusíme zmapovat, pojmenovat a pochopit, co je pro každého z nás „komunikační problém“, a jak souvisí s naším i pacientovým prožíváním a myšlením. Otevřeme téma pohřbu, hranic a zodpovědnosti v komunikaci na straně naší i na straně pacienta. Důležité je i téma sebereflexe, projekce a práce s emocemi v náročné situaci. Na konkrétních případech si můžeme ukázat, jak s citlivými tématy zacházet a jak v komunikaci najít větší jistotu a sebepodporu. Práce ve workshopu předpokládá aktivní přístup, zapojení a spolupráci účastníků. Přínosem je předem připravená drobná kazuistika obtížné komunikační situace z praxe.

XII/170. PÉČE O PORT – PRIORITA OŠETŘOVATELSKÉ PÉČE V ONKOLOGII

SÝKOROVÁ Z.
MOÚ, Brno

Cílem workshopu je sumarizovat a aktualizovat pravidla péče o venózní port. Port je stále nepřekonaným způsobem pro zajištění dlouhodobého, intenzivně a mnohostranně použitelného centrálního žilního vstupu. Pomocí portů je možné provádět odběry krve, podání kontrastní látky před vyšetřením tomografí, podání izotopů, aplikaci cytotoxických léčiv, cílené léčby, výživy, podpůrné a substituční terapie. Workshop popisuje správné postupy při těchto výkonech, nabízí použití účinných dezinfekčních prostředků, bariérových filmů na ochranu pokožky, transparentního a terapeutického krytí, bezjehlových vstupů a dezinfekčních uzávěrů pro prevenci infekce a bezpečnou aplikaci. Novinkou v oblasti krytí portových jehel je transparentní krytí Tegaderm I.V. CHG PORT Dressing. Krytí portové jehly je zajištěno gelovým čtverečkem (s obsahem chlorhexidinu) a sekundárně transparentní folií. Toto krytí je výhodné použít i při péči o PICC nebo krátkodobé centrální katetry. Současná doporučení Společnosti pro porty a centrální katetry odstranila z péče o průchodnost portů použití heparinové zátoky. Workshop akcentuje proplach portu výhradně fyziologickým roztokem, stylem start – stop.

XII/267. PREVENCE KOMPLIKACÍ PŘI OŠETŘOVÁNÍ PICC

HAŠKOVÁ L.
Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Správně ošetřený centrální žilní katetr implantovaný periferní žilou (PICC) úzce souvisí s kvalitou života nositele. Vzhledem k tomu, že se jedná o dlouhodobý centrální žilní katetr, i nároky na ošetření mají svá specifika. Cílem workshopu je upozornit na nejčastější chyby při ošetřování PICC, jejich řešení a prevenci a poukázat na správné postupy vycházející z dlouhodobé praxe v péči o tento typ katetrů. Workshop by měl být návodem, jak postupovat při proškolení personálu k získání kompetence převazovat a aplikovat do PICC, a tím zajistit komfort pacientovi. Ukážeme možnosti správné edukace pacientů a jejich blízkých při spolupodílení se na péči o PICC.

XII/268. PÉČE O RÁNY ZPŮSOBENÉ EXTRAVAZACÍ CYTOTOXICKÝCH LÁTEK

HAŠKOVÁ L., SÝKOROVÁ Z.
MOÚ, Brno

Extravazát je nechtěný únik cytotoxického léčiva mimo cílovou aplikacní žílu do okolní tkáně. Zákeřnost extravazátu spočívá v jeho opožděném rozvoji 7.–10. den od aplikace. V této době již pacient není přítomen ve zdravotnickém zařízení. Rána vzniklá tímto způsobem vyžaduje specifické ošetření, velmi snadno se infikuje a délka hojení trvá týden až měsíce. Důležitá je multioborová spolupráce při ošetřování rány a správná edukace pacienta, která zajistí jeho zapojení do týmu. Workshop popisuje prevenci extravazátu s důrazem na výběr správného místa a žily k zavedení periferního i.v. vstupu, použití bezpečných cévních vstupů, kterými jsou port a PICC k aplikaci chemoterapie. Dále poučení pacienta a způsob ošetření již vzniklé rány s důrazem na postup a aplikaci odpovídajících terapeutických krytů. Možnosti záznamu ošetření v elektronické dokumentaci, které dokladují nezpochybnitelnou kontinuální péči o vzniklou ránu. Součástí jsou kazuistiky. Sledování výskytu extravazátu je trvalým předmětem našeho zájmu a účastníci workshopu budou seznámeni se statistickými výstupy a analýzou.

XII/278. MOJE STOMICKÁ SESTRA – VÝSLEDKY PRŮZKUMU MEZI STOMIKY

ŘEDINOVÁ M.
České ILCO, z.s., Praha

České ILCO se rozhodlo vyzdvihnout a ocenit sestry, které se o stomiky starají nejlépe. Vybrali je sami stomici – vyplnili dotazník sestavený podle toho, jak dobrou péči popisují sestřičky v knize Stomie a jak je popisována péče o stomiky v Chartě práv stomiků, kterou vydala Světová asociace stomiků. Průzkum probíhal od ledna do srpna 2018 na Facebooku a ve spolkách stomiků. Kritéria pro výběr oceněných sester byla: 1) práci sestry chválí stomici (v průzkumu získaly nejvyšší počty hlasů); 2) dlouhodobá spolupráce s Českým ILCO nebo regionálním spolkem stomiků; 3) publikační činnost. České ILCO chce vyzdvihnout a ocenit potřebnou a důležitou práci sestřiček. Empatická a odborně vzdělané sestry jsou pro nás stomiky strážnými anděly, pomáhají vyrovnat se s těžkou operací, vyberou správné pomůcky, naučí s nimi pracovat, pravidelně kontrolují stomii, poradí, uklidní. Ne všechni mají to štěstí, že se setkají s takovou sestřičkou. Naším přání je, aby sestřičky přinášely světlo do života stomiků. S nápadem, jak sestry ocenit, přišel Broňa Tučný. Oslovil keramiku ZARIA a paní Vokálovou, která vyrobila všech 10 cen. Akci podpořila tím, že polovinu cen darovala do soutěže zdarma. Světélko naděje se líbilo všem. Pouze růže se s trohou fantazie podobá stomii. V některých zemích nazývají stomiky velmi pozitivně „lidi s růží“. Celkem 115 hodnotitelů do průzkumu poslalo 40 sestřiček, nejlépe hodnocených 10 sester jsme ocenili. Nejvíce bodů získala Olga Tellerová (soukromá stomaporadna v Brně), Věra Krbečková (domácí péče v Prostějově) a Jaroslava Novotná (stomaporadna v Oblastní nemocnici Příbram). Kateřina Drliková, Veronika Zachová a Milada Karlovská jsou velmi obětavé a zkušené sestry. Navíc hodnotíme i jejich publikační činnost (knihy Stomie a Praktický průvodce stomiků). Hana Brabcová založila Spolek stomiků v Havlíčkově Brodě a podílí se na jeho vedení. Renata Chylíková spolupracuje se spolkem ILCO Tábor. Iva Otradovcová vede stomaporadnu ve Vojenské nemocnici v Praze spolupracuje s Českým ILCO, obětavě pracovala na novele zákona upravujícího úhrady zdravotnických prostředků. Naďa Kubíková, stomasestra z Ostravy. Ceny byly předány na Mezinárodní konferenci Českého ILCO, pořádané k 25 letům činnosti organizace a k 9. světovému dni stomiků v Praze dne 12. 10. 2018. Gratuluji všem oceněným.

XII/279. BALETKA ČI BULDOZER ANEB ZKUŠENOSTI PACIENTŮ S PÉČÍ ZDRAVOTNÍKŮVOLHEJNOVÁ D.¹, RUSOVÁ J.²¹Oblastní nemocnice Náchod a.s., ²Univerzita Pardubice

Profesionální péče, které se má dle Halldórsdóttir [1] pacientům dostávat a kterou pacienti dle jejich zjištění očekávají, obsahuje tři prvky – kompetentnost, péči a vztah. Pokud však nejsou tyto prvky obsaženy v přístupu zdravotníků, může pacient prožívat utrpení označované jako utrpení plynoucí z (ne)péče. Cílem průzkumu bylo zjistit a popsat, jaké jsou zkušenosti pacientů s péčí zdravotníků, příp. zda zkusili utrpení plynoucí z (ne)péče. Data byla získána pomocí polostrukturovaných rozhovorů s 12 respondenty, pacienty vybraného interního oddělení, s onkologickou i neonkologickou diagnózou. Rozhovory byly doslovně přepsány a následně anonymizovány. Zpracování dat proběhlo na základě techniky otevřeného kódování a následné syntézy dat dle kódů. Z výpovědí respondentů vyplynulo, že se pacienti setkávali jak s přístupem pečujícím, tak nepečujícím a také s utrpením plynoucím z (ne)péče. Pečující přístup se projevoval tak, že zdravotníci byli přítomni i na jiné než fyzické úrovni, projevovali o pacienty zájem, snažili se o navázání vztahu a používali humor jakožto pečující taktiku. Nepečující přístup pak zahrnoval projevy nezájmu, špatnou nebo nedostatečnou komunikaci vedoucí k nedostatku informací a dále např. nekompetentnost zdravotníků. Pečující i nepečující přístup měl své následky jak v oblasti psychické, tak v oblasti fyzické. U nepečujícího přístupu se jednalo hlavně o pocity bezmoci, nebezpečí a nejistoty a o zraňující čekání. Pacienti se v rámci výzkumu vyjadřovali i k prostředí, ve kterém byla poskytována péče, nemocniční stravě a vztahům na pracovištích. Utrpení, které někteří z respondentů zkusili, plynulo z neuspokojování jejich potřeb, dehumanizace a depersonalizace. Takovéto utrpení představuje naléhavou etickou otázku, obzvláště proto, že není nevyhnutelné. Zamýšlení nad těmito jevy nás může přivést ke změnám v našem dalším konání.

Literatura: [1] Halldórsdóttir, 1996.

XII/294. OBECNÉ A SPECIFICKÉ MOŽNOSTI PÉČE O SLIZNICE DUTINY ÚSTNÍ PACIENTŮ PŘI CHEMOTERAPII, RADIOTERAPII A CÍLENÉ TERAPIIŠÍPOVÁ S.¹, VRABCOVÁ L.¹, ŽIVNÁ V.¹, JELÍNKOVÁ A.¹, MÁLKOVÁ M.¹, JÁNSKÁ V.², VOKURKA S.¹¹Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ²Lékárna FN Plzeň-Lochotín

Východiska: Sliznice dutiny ústní představují oblast s rizikem poškození u pacientů s vysokodávkovanou a rizikovou chemoterapií (např. doxorubicin, fluorouracil, metotrexát, taxany), při radioterapii oblasti hlavy a krku a typicky při cílené léčbě s everolimem (Afinitor tablety). Poškození sliznic zhoršuje kvalitu života, průběh a výsledky onkologické léčby, zvyšuje riziko malnutrice a infekcí. V prevenci, při ošetřování a léčbě je nutná spolupráce pacienta, zdravotníků a uplatnění obecných principů i specifických opatření. **Soubor pacientů a metody:** Přehled možností pro ovlivnění výskytu postižení sliznic dutiny ústní při chemoterapii, radioterapii a první zkušenosti s roztokem dexametazon 0,1 mg / 1 ml k výplachům dutiny ústní 4x denně v rámci prevence aftozní stomatitidy při cílené léčbě karcinomu prsu nebo ledvin s Afinitor tablety u pěti pacientů s podepsaným informovaným souhlasem. **Výsledky:** Základem obecných intervencí u pacienta s rizikem postižení dutiny ústní jsou edukace o rizicích postižení a možnostech péče (brožury, www.linkos.cz, www.CIOP.cz), vyšetření a intervence stomatologa a/nebo Zubního hygienisty (vždy před radioterapií hlavy a krku, transplantací krvetvorných buněk), úprava stravy (eliminovat mechanické a chemicko-fyzikální poškození), zajištění rádných hygienických poměrů s využitím lokálních roztoků a gelů indiferentních nebo se specifickou antimikrobiální, protizánětlivou a jinou složkou (např. voda, FR, odvar šalvěje, řepíku, Gelclair gel, Tantum, komerční přípravky péče o dutinu ústní), tištění bolesti lokálně (Tantum, pastilky) a systémově (opioidy), zajištění příjmu tekutin, výživy a léků. Specificky se v prevenci mukozitidy po rychlé aplikaci vysokodávkovaného melfalanu (Alkeran) zajišťuje chlazení dutiny ústní, při radioterapii hlavy a krku a transplantacích krvetvorných buněk se může uplatnit kalcium-fosfátový roztok (Caphosol), při infekcích dle typu doplnit antibiotika, antimykotika nebo antivirotyka. U čtyř z pěti pacientů užívajících dexametazon roztok během léčby Afinitorem nedošlo k rozvoji aftozní stomatitidy po dobu užívání do 3 měsíců, u jednoho pacienta byl roztok doporučen a užíván až při rozvoji defektů. Tolerance roztoků hodnocena pacienty jako 1–2 na škále jako školní známkové hodnocení (1–5), nedošlo k rozvoji infekčních komplikací v dutině ústní. **Závěr:** Využití obecných a specifických doporučení klade nároky na personál i pacienta, jejich využití ale přináší efekt a preventivní roztoky s dexametazonem jsou nadějí na redukci postižení aftozní stomatitidou při léčbě Afinitorem.

XIII. Psychosociální péče

XIII/151. MOŽNÝ VLIV NAŠICH EMOCÍ NA IMUNITNÍ SYSTÉM A ZDRAVÍ U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

POSPÍCHAL M.

Katedra psychologie, FF UK v Praze

V přednášce otevřeme často diskutované téma možného vlivu pozitivních a negativních emočních prožitků na naše biologické pochody a zdraví. A to především v kontextu průběhu (progrese) onkologického onemocnění. Zaměříme se na souvislost dopaminových mozkových okruhů a imunitního systému, vč. buněk jako jsou myeloidní supresorové buňky (MDSC) a tumorem asociované makrofágy (TAM). Dále se zaměříme na vazbu sympatického nervového systému a chronického zánětu (COX-2, IL-6 a další), vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) aberantní signalizaci a aktivitu protinádorové obrany (buněk typu Tc, natural killers) v kontextu negativních a pozitivních emočních prožitků. Nastíníme možné cesty pro praktické využití těchto dílčích poznatků v praxi.

XIII/155. LÉKOVÉ ZÁVISLOSTI JAKO „NEVERENDING STORY“ MEDICÍNY – ZÁKLADNÍ ORIENTACE V TÉMATU A POTŘEBÁCH PACIENTŮ

POPOV P., MIOVSKÝ M.

¹ Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze

Lékové závislosti představují celosvětově závažný medicínský problém, v ČR se to týká nejčastěji zneužívání benzodiazepinových anxiolytik, sedativ a hypnotik, stále více přibývá také osob závislých na opioidech. Mezi zneužívanými opioidy se objevují jak opioidní analgetika/anodyná (tramadol, hydromorfon, oxykodon, fentanyl aj.), tak zejména opioidy používané k substituční léčbě závislostí (buprenorfín, buprenorfín/naloxon). Ačkoliv počet pacientů s chronickou bolestí vyžadujících specifickou dlouhodobou léčbu je u nás relativně vysoký (cca 8 % populace), závislosti na opioidech se u nich vyskytují spíše výjimečně. Jejich léky jsou však často zneužívány jinými osobami. Podle výroční zprávy Národního monitorovacího střediska pro drogy a závislosti z roku 2016 léky se sedativním a hypnotickým účinkem nebo léky s obsahem opioidů užívané proti bolesti užilo v ČR někdy v životě bez lékařského předpisu nebo v rozporu s doporučením lékaře nebo lékárnička 36,8 % dotázaných, 19,5 % je užilo v posledních 12 měsících a 6,3 % v posledních 30 dnech. Míra užívání léků je ve všech třech sledovaných horizontech vyšší u žen. Skutečný „crux medicorum“, přitom s výrazným iatropatogenním podílem, představuje v ČR po řadu desetiletí zneužívání benzodiazepinů a závislosti na nich. Tato rizika jsou známa již velmi dlouho, jejich přehled byl publikován Americkou psychiatrickou asociací též před 30 lety [1]. Výrazně narůstajícím problémem je zneužívání a závislost na „Z-hypnotikách“ (zolpidem, zaleplon, zopiclon). Při posuzování, zda se jedná o zneužívání léků, abúzus, resp. závislost, pátráme po typických příznacích (nedodržování a modifikování léčby bez souhlasu lékaře, rychlá spotřeba předepsaných léků, vyžadování stále vyšších dávek, časté telefonátu za účelem včasnéjší kontroly a preskripce, manipulativní, příp. i agresivní chování vůči lékaři, vyhledávání jiných lékařů k zajištění další preskripce aj.). Při stanovení diagnózy závislosti vycházíme striktně z diagnostických kritérií ICD-10 (Syndrom závislosti na psychoaktivní látce, F1x.2). V léčbě je nutné balancovat poměr risk vs. benefit léčby, ať už se jedná o léčbu opioidy, benzodiazepiny či „Z-hypnotiky“. Vhodná a výhodná je spolupráce onkologa/algeziologa a adiktologa – specialisty na léčbu závislostí.

Literatura: [1] Kosches RJ et al. Am J Psychiatry 2006; 148(9): 1251–1252.

XIII/156. ČASNÁ DIAGNOSTIKA A KRÁTKÁ INTERVENCE V ONKOLOGII V KONTEXTU LÉKOVÝCH ZÁVISLOSTÍ – PŘÍLEŽITOST A MOŽNOST SPOLUPRÁCE OBORŮ ONKOLOGIE A ADIKTOLOGIE

MIOVSKÝ M., POPOV P.

¹ Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze

Lékové závislosti patří k dlouhodobě nedostatečně řešeným a reflektovaným problémům. Jejich interdisciplinární povaha vyžaduje interdisciplinární řešení, na jehož počátku v onkologii obvykle stojí časná diagnostika a krátká intervence. Autor se v první části příspěvku proto věnuje právě možnostem, jak u onkologického pacienta včas rozpoznat vznikající problém směřující k nedodržování předepsané preskripce a tendenci ke zneužívání léků. Představen bude jednoduchý screeningový adaptovaný nástroj CRAFT a následná krátká intervence doporučená pro onkology a použitelná též zdravotními sestrami v onkologii. Ve druhé části příspěvku bude krátce představena struktura a systém organizace péče v adiktologii s implikacemi pro možnosti sdílení pacienta a rozvoje spolupráce mezi oběma obory, jak v oblasti klinické, tak oblasti vzdělávací (např. doplňující certifikované kurzy atd.) a oblasti výzkumné (se zohledněním práv tématu lékových závislostí).

XIII/157. ZNEUŽÍVÁNÍ ALKOHOLU A ONKOLOGIE

NEŠPOR K.

Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

Alkohol zvyšuje riziko řady onkologických onemocnění. Komplikuje také onkologickou léčbu pacientů, kteří alkohol zneužívají. Abstinenci od alkoholu je proto vhodné doporučovat v primární i sekundární prevenci nádorových onemocnění. V onkologii, podobně jako v jiných klinických oborech, lze používat u problémů působených alkoholem krátkou intervenci. Techniky krátké intervencie jsou užitečné, jednoduché a zabere minimum času,

z tohoto důvodu se jimi zabýváme podrobněji. Nadměrný stres i zneužívání alkoholu představují problém nejen pro pacienty, ale i pro některé onkology. V závěrečné části sdělení se zaměříme na prevenci nadměrného stresu a zneužívání alkoholu u pracovníků v onkologii a nabídnete některé konkrétní možnosti.

XIII/171. SYNDROM VYHOŘENÍ V ONKOLOGII

CACKOVÁ H.

Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

Syndrom vyhoření je v pomáhajících profesích, a ve zdravotnictví obzvlášť, velmi často zmínovaným a obávaným fenoménem. Náš workshop je určen těm nelékařským zdravotníkům, kteří se na svém pracovišti setkávají s problematikou onkologického onemocnění. Počítáme s interaktivní formou práce, budeme společně hledat odpovědi na otázky Co je „burnout“ efekt? Jaké jsou jeho příčiny, první příznaky a fáze rozvoje? Jaké jsou emocionální, fyziologické a behaviorální důsledky? Kde se já právě nyní nacházím a co mohu aktivně ovlivnit? Jak rozpoznat nejvýznamnější stresory konkrétně v mé práci či osobním životě? Jak se mohu efektivně chránit, a přitom optimálně využívat svůj vlastní potenciál? Během práce se budeme také zabývat tím, jak změnit neefektivní stereotypy v oblasti osobního time managementu, komunikace, životního stylu a vztahů. V rámci posílení seberreflexe a uvědomění vlastních potřeb se pokusíme hledat možnosti co nejúčinnější obrany před tímto diskutovaným syndromem.

XIII/263. PROFESIONÁL VE ZDRAVOTNICTVÍ JAKO ČLOVĚK, KTERÝ LÉČÍ – LIDSKÁ MEDICÍNA CESTOU OSLOVENÍ LIDSKOSTI V NÁS

SVĚTLÁK M.

Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU, Brno

Vědecká objektivita představuje dominující paradigma současného světa. Biomedicína jako fúze biologických a medicínských věd toto kritérium splňuje a je jeho ideálem. Diagnostické a terapeutické možnosti medicíny posledních desetiletí jsou fascinující a z hlediska cílů medicíny, tedy léčit nemoc, potvrzuje správnost tohoto směrování. Dovedeme léčit většinu diagnóz, na které většina našich předků běžně umírála, a v tomto kontextu je jakákoli výtka stávající medicíně projevem nevděku a nedostatku pokory. Nikdo z našich předků neměl takovou péči a takové možnosti. Měnit takovou medicínu bylo hloupé a napadat zdravotníky pro jejich odlišštění, které se s vědeckou objektivitou snoubí, ještě hloupější. Jsou to přeci stále ti, kdo zachraňují životy, objevují nová léčiva a ověřují nové postupy. Přesto však se z medicíny ztrácí něco, co je fundamentální a co chybí nám všem na obou stranách vztahu zdravotník–pacient. Ztrácí se vědomí toho, že v první řadě je medicína stále o setkání dvou lidských bytostí a teprve pak je vším ostatním. Bez ohledu na to, jak se medicína v posledních desetiletích dramaticky změnila, nezměnili se nijak její hlavní aktéři. Ať už mezi námi zdravotníky a pacienty stojí jakýkoli přístroj anebo laboratorní test, stále je medicína ve svém základu setkáním dvou lidských bytostí. Jedna sice zná, ví a může, druhá strádá a neví, ale obě sdílejí stejný lidský úděl. Podstata lidství zůstává nezměněná. Naše strachy, motivy, potřeby, naděje a základní existenciální otázky zůstávají stejně. Cílem přednášky je zvýšit uvědomění nás všech, že ať je medicína jakýkoli, vždy se odehrává v kulisách lidství a že lidskou medicínu lze rozvíjet jen skrze vědomé oslovení a rozvíjení lidskosti v nás. Nezastavíme se jen u konstatování, že zdravotník by měl být empatický. Setkáme se s vlastní lidskostí a jejími základními tématy. Jedině tak lze dělat medicínu, kde jeden člověk léčí druhého a oba vědí, že z hlediska údělu jsou na stejně lodi.

XIII/264. EMPATIE JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR ROZVOJE SYNDROMU VYHOŘENÍ – OD EMPATIE K SOUCITU

SVĚTLÁK M.

Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU, Brno

Empatie představuje kapacitu rezonovat s pocity druhých lidí. Sdílení pozitivních emocí je příjemné, sdílení bolesti a utrpení však představuje významný stres, zvláště pak v situacích, kdy se rozdíl mezi trpícím a vnímajícím stírá. Ve zdravotnictví jsme vystaveni utrpení druhých, které s velkou pravděpodobností čeká i nás samotné a naše blízké. V rámci našich profesí jsme utrpení a bolesti druhých vystaveni takřka neustále. Schopnost empatie nás předurčuje k tomu, že sdílíme utrpení a bolest s našimi pacienty. To, že by měl být každý zdravotník empatický, se považuje za základní předpoklad. Samozřejmost, s jakou přijímáme empatii jako výchozí pozici vztahování se, však vede k tomu, že přehlížíme jeden důležitý paradox. Přirozenou reakcí na bolest a utrpení druhých jsou nepříjemné pocity a stres. Přirozenou a automatickou odpověď na averzivní prožitek je aktivace vyhýbavého chování, tedy touha z nepříjemné situace uniknout. Zatímco kdokoli jiný může od utrpení odvrátit zrak anebo odejít, zdravotník zůstává téměř podnětům vystavený neustále. Míra stresu, kterou pak zažíváme, vede paradoxně k vymizení prosociálního chování a touhy pomáhat druhým. Na konci takového procesu, když jsme dlouhodobě vystaveni takovému druhu stresu, se mohou objevit příznaky, které můžeme souhrnně označit jako syndrom vyhoření. Být empatický tak může paradoxně představovat jeden z etiologických faktorů vyhoření a ztráty lidskosti ve zdravotnictví. Adaptivní způsob, jak se vyhnout opakovánému sdílení utrpení, je soucit. Na rozdíl od empatie, soucit neznamená sdílení utrpení s druhými, i když je empatie jeho nezbytným předpokladem, ale zahrnuje pocit zájmu, vlídnosti a péče a také silnou motivaci druhému ulevit. Zatímco empatie je ve zdravotnictví pasivní expozice strádání druhých, soucit je aktivní způsob, jak averzivní situaci uchopit, být platný, a přitom se ochránit před sdíleným utrpením. Ukazuje se, že když jsme soucitu, aktivuje se naopak prosociální chování, pozitivní emoce, zažíváme odměnu a máme tendenci se k druhým přiblížovat. Je paradoxem, že i přes to, jak důležitá téma empatie a soucit jsou, v pregraduální i postgraduální výuce jsou zmínována spíše okrajově. Důraz je kladem více na teoretický popis fenoménů, zatímco rozvoj a trénink těchto dovedností většinou chybí. Cílem přednášky je naučit se chápat rozdíl mezi empatií a soucitem a rozvíjet konkrétní způsoby, jak soucit ve svém životě, a především ve své práci ve zdravotnictví rozvíjet a kultivovat.

XIII/265. MINDFULNESS – EVIDENCE-BASED DUCHOVNÍ RŮST A CESTA K ŽIVOTNÍ SPOKOJENOSTI ZDRAVOTNÍKŮ

SVĚTLÁK M.

Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU, Brno

Ukazuje se, že největší životní trápení nás všech nepramení většinou z objektivních podmínek našich životů, ale že je spíše výsledkem nezdravých návyků naší myslí, tedy způsobů, jakými o světě a o sobě přemýšíme. Je myslím zkušeností každého z nás, že jsme kvůli našim myšlenkám nešťastní, a to i ve chvílích, kdy nám reálně nic nehrozí. Jako bychom většinu života trávili pohrouženi v představách. Jako bychom o životě více přemýšleli, než abychom jej naplno prožívali v přítomnosti, tedy v jediném okamžiku, který reálně máme. Minulost už není a budoucnost je jen projekcí a zbožným přání nás všech. Pokud přijmeme fakt, že není totik důležité, čemu jsme v životě vystaveni, ale jak situace v něm interpretujeme a že nemůžeme změnit svět, ale pouze svůj postoj k němu, musíme se zákonitě dostat k paradoxní otázce, kterou pokládá Matthieu Ricard ve své slavné Knize o štěstí. Hovoří o tom, že neváháme 15 let studovat, následně se celé roky dál profesně rozvíjet, sportovat pro zdraví, věnovat značnou část svého času zvyšováním vlastního pohodlí, bohatství a společenského postavení. Na dosažení všech těchto cílů vynakládáme značné úsilí. Kolik jej však věnujeme zušlechtování svého vnitřního světa? Kolik času věnujeme duchovnímu rozvoji a kultivaci zdravých návyků naší myslí? Můžeme přidat otázku, kolik času je těmto tématům věnováno v pregraduálním a postgraduálním vzdělávání profesionálů ve zdravotnictví? Přitom duchovní růst je to nejdůležitější, co určuje kvalitu našeho života. Utrpení je univerzální součástí našeho žití. Je však úlevné někdy zapomenout a nevědět, jaké konkrétní podoby má. Co ale dělat, když utrpení přihlížíme v rámci naší profese a zabýváme se jím většinu bdělého času? Cílem příspěvku je vysvětlit základní postoje a principy stojící v pozadí medicínských tréninků založených na všímavosti MBI (Mindfulness-Based Stress Reduction – MBSR) a představit potenciál těchto tréninků pro podporu duševního a tělesného zdraví zdravotníků. Součástí příspěvku je také nácvik dílčích technik, které jsou součástí MBI programů.

XIII/366. BURNOUT SYNDROM V ONKOLOGICKÉ PÉČI – PODPORA REZILIENCE

HOBZOVÁ H., ALEXANDROVÁ R., ŠIFFELOVÁ K., CHODÚRT, CACKOVÁ H., MÍCHALOVÁ J.

Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

Východiska: Rostoucí incidence a prevalence většiny typů onkologických onemocnění v ČR s sebou nese zvyšující se zátěž pro zdravotnické pracovníky. Ti jsou vystaveni riziku psychického i fyzického vyčerpání, které může vést až k rozvinutí burnout syndromu, tedy nepříznivého psychického stavu spojeného s dehumanizujícím postojem k pacientům, s cynickým přístupem k nim, se ztrátou smyslu v pracovní sféře. Syndrom vyhoření můžeme považovat za důsledek trvalého nebo opakování emoční zátěže doprovázející dlouhodobou a intenzivní práci s lidmi. Z tuzemských i zahraničních studií je zřejmé, že pracovníci v onkologii jsou vysoce ohroženou skupinou. Aktuální přístupy k burnout syndromu kládou důraz na sdílenou odpovědnost pracoviště i jednotlivce. Zdravotnická zařízení jsou motivována ke zvýšené všímavosti k burnout syndromu, neboť ten výrazně zvyšuje riziko profesní chyby, vyčerpává profesní kvality zaměstnanců a snižuje spokojenosť pacientů s péčí. Dobře cílená psychologická péče může zamezit dlouhodobým následkům u jednotlivých zaměstnanců, jak u plně rozvinutého syndromu vyhoření, tak u záchytu v ranější fázi. Na Masarykově onkologickém ústavu je dlouhodobě věnován prostor edukaci zaměstnanců o syndromu vyhoření, riziku a jeho prevenci. Prevenci psychického vyčerpání považujeme za preferenční zájem. **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je shrnout dosavadní zjištění o syndromu vyhoření v onkologii, možnosti preventivního přístupu, vztáhnout je k vzrůstajícímu trendu v zahraničí – podpoře rezilience u pracovníků v onkologii.

XIII/367. SKUPINOVÁ RELAXACE PRO PACIENTY MOÚ

CACKOVÁ H., ALEXANDROVÁ R., CHODÚRT, HOBZOVÁ H., ŠIFFELOVÁ K., MÍCHALOVÁ J.

Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

Poster informuje o relaxační skupině, která již druhým rokem slouží hospitalizovaným i ambulantním pacientům Masarykova onkologického ústavu. Skupina je organizována Úsekem klinické psychologie každý týden, vždy je přítomen psycholog. Cílem skupiny je nabídnout pacientům možnost osvojit si standardizovanou metodu uvolňování a navození celkové relaxace organismu, která při pravidelném cvičení pomáhá při redukci úzkosti, smutku, zlepšuje spánek a pomáhá udržovat pocit klidu. Stává se tak součástí efektivního zvládání jak nemoci, tak léčby, doporučuje se preventivně v remisi onemocnění. Je pacientům nabízena jako součást komplexní onkologické léčby na našem ústavu.

XIV. Hereditární nádorové syndromy

XIV/217. PRAVIDLA SLEDOVÁNÍ NOSIČEK BRCA1/2 MUTACÍ PO PROVEDENÝCH PREVENTIVNÍCH CHIRURGICKÝCH VÝKONECH, DISPENZARIZACE OSOB S ALTERACEMI V DALŠÍCH PREDISPOZIČNÍCH GENECH VE VFN V PRAZE

ZIMOVJANOVA M., BIELČIKOVÁ Z., MIŠKOVIČOVÁ M., VOČKA M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Komplexní péče o jedince s významně zvýšeným rizikem vzniku onkologických onemocnění je nezbytnou součástí činnosti velkých onkologických pracovišť (KOC). Počty sledovaných osob stoupají nejen v časovém období, po kterém je preventivní ambulance provozována, ale i s nárůstem vyšetřovaných predispozičních genů v rámci multigenového testování. Odlišný stupeň rizika vzniku nádorového onemocnění při alteracích v jednotlivých genech a provedení chirurgických výkonů na rizikových orgánech by mělo vést k úpravě dispenzárních schémat, tak aby činnost ambulancí byla smysluplná a efektivní. Podskupina osob nízkého až středního rizika, které nevyžadují specializované vyšetřovací postupy (MRI, PET/CT), mohou být odeslány k dispenzarizaci do rukou spolupracujícího praktického lékaře, neboť jejich rizika významně neprekračují riziko pacientů po úspěšné léčbě onkologického onemocnění. Klinické rozhodnutí o specializované dispenzarizaci je ovlivněno též věkem sledované osoby, jejími preferencemi, komorbiditami i dalšími okolnostmi. Bilaterální profylaktická mastektomie (RRME) u nosiček mutace v genech BRCA1 a BRCA2 snižuje riziko vzniku karcinomu prsu o cca 90 %. Pokud podstoupí žena provedení RRME a zároveň provedení preventivní bilaterální salpingo-ooforektomie (RRSO) před nástupem menopauzy, je její riziko vzniku karcinomu prsu sníženo o 95 %, přesouvá se tedy do podskupiny žen s nejnižším rizikem. Ženy, které podstoupí RRSO, mají nízké reziduální riziko primárního peritoneálního karcinomu; v dalším sledování je vhodné řešit symptomy vyplývající z předčasné menopauzy vč. monitorování kostní hmoty a lipidového profilu. Dále je vhodné provádět screening melanomu pomocí kožního vyšetření 1x ročně a vyšetření zažívacího traktu od věku 45 let. Součástí sdělení je též algoritmus vytvořený na Onkologické klinice Všeobecné fakultní nemocnice ke sledování osob se zárodečnými mutacemi v dalších predispozičních genech (ATM, BRIP, CDH1, CHEK2, NBN, NF1, PALB2, PTEN, RAD51C/D, STK, TP53, MMR systém). Tato základní doporučení vychází z mezinárodních ESMO a NCCN guidelines a jsou aktualizována na základě dalších vědeckých poznatků a zkušeností.

XIV/218. ORGANIZACE PÉČE O BRCA NOSIČE Z POHLEDU ONKOLOGA A PACIENTA

BIELČIKOVÁ Z., ZIMOVJANOVÁ M., MIŠKOVIČOVÁ M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Problematika sledování nosičů hereditárních syndromů je stále aktuální. Rostoucí počet vyšetřovaných genů stejně jako narůstající dostupnost genetického testování rekrutuje ze zdravé populace objemnou kohortu zdravých mužů a žen, kteří se obávají nádorového onemocnění. Jak přistupují ke své diagnóze? Jak jí rozumí a jak se rozhodují k preventivním výkonům? Litují svých rozhodnutí? Jsou spokojeni s nastavením preventivních kontrol a vyšetření? A jak jsme spokojeni my, onkologové? V dotazníkové akci jsme na onkologické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze zkoumali aspekty preventivní péče nosičů hereditárních syndromů z pohledu spádovosti klientů, jejich věkového zastoupení a počtu provedených preventivních výkonů na jedné straně a všeobecné informovanosti cílové populace, její spokojenosť s nastavenou péčí a psychickými důsledky diagnostiky samotné na straně druhé. Dotazování bylo provedeno jako součást optimalizace naší péče. Klienti odpovídali na 15 otázek, sběr dotazníků probíhal po dobu asi 6 měsíců. Závěry našeho sledování lze shrnout do následujících bodů: 1) poměrně dobře selektovaná cílová skupina sledovaných osob; 2) nedostatečná rajonizace a přetíženost našeho pracoviště; 3) obecně dobrá informovanost našich klientů dle jejich subjektivního hodnocení; 4) diskutabilní počet provedených RRME; 5) obecně vyšší akceptace žen k provedení RRSO; 6) převážující spokojenosť klientů se schématem nastavených kontrol. Každý z bodů generuje nejen závěry, ale také otázky. Jsme schopni v zavedeném schématu vesměs pozitivně vnímaných kontrol nadále pokračovat? Co brání ženám podstoupit RRME/RRSO? Jak klienty účelně informovat? A jak naši péči o klienty genetických ambulancí kategorizovat? Přijďte diskutovat.

XIV/225. MASTEKTOMIE A REKONSTRUKCE PRSOU U PACIENTEK A ZDRAVÝCH NOSIČEK BRCA1 A BRCA2 MUTACE

COUFAL O.^{1,2}, JUSTAN I.¹

¹Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ²Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno

Mutace genu BRCA způsobuje vysoké riziko onemocnění karcinomem prsu. U zdravých nosiček lze proto uvažovat o oboustranné profylaktické mastektomii, která prokazatelně snižuje specifickou mortalitu. U nosiček mutace BRCA, které již karcinomem onemocnely, může chirurgická léčba probíhat podle běžných zásad, může však být i radikálnější, tj. zahrnovat mastektomii či oboustrannou mastektomii namísto konzervativního výkonu. Radikálnější výkon sníží riziko recidiv a sekundárních nádorů, i když jeho vliv na mortalitu není jednoznačný. Odstranění prsu u BRCA pozitivních pacientek lze doplnit jeho náhradou – rekonstrukcí. Výše zmíněné obecné zásady lze považovat za konsenzuální. Můžeme je napsat na leták a vyvěsit v ordinaci. V praxi se však objeví řada konkrétních otázek, na něž snadnou a jednoznačnou odpověď nenajdeme, a dokonce mnohdy ani nejsou vhodně formulovány: Které ženy mají na profylaktickou mastektomii „nárok“? Jaký podíl BRCA pozitivních pacientek absolvuje oboustrannou profylaktickou mastektomii? Mám u této konkrétní pacientky „indikovat“ profylaktickou mastektomii? Může se u prsu s nádorem zachovat bradavka, nebo se musí odstranit? Jaký podíl pacientek s mastektomií žádá rekonstrukci prsu? Do kdy máme či můžeme s chirurgickým výkonem čekat? Je lepší rekonstrukce vlastní tkání, nebo implantátem? Kam

mám pacientku na rekonstrukci poslat? Problematika bývá také zatížena chybnými předpoklady, a to i mezi lékaři. Například, že profylaktická mastektomie rovná se rekonstrukce, a tedy celá záležitost musí být v režii plastického chirurga. Nebo že prsní žláza se při operaci vždy kompletně odstraní. Nebo že u nemocných je potřeba nejdříve vyléčit karcinom a až potom je možno uvažovat o plastice. A v neposlední řadě je také naivní předpokládat, že každá pacientka, které pro klid v ordinaci „nový prs“ přislíbíme, najde vstřícného plastického chirurga, který jej uspokojivě vytvoří. Náš příspěvek nemá ambice vnést do celé záležitosti „konečné jasno“, neboť tento cíl je nedosažitelný. Na základě faktů, příkladů z vlastní praxe a logických úvah chceme přiblížit odborné veřejnosti, jaké problémy je třeba v praxi řešit, které faktory zohlednit a jak je komunikovat. A také naznačit, že chirurgický výkon není předem naprogramovaný sled činnosti s přesně definovaným uniformním výsledkem, nýbrž interividuálně obtížně reprodukovatelná rukodělná činnost, jak již název oboru napovídá.

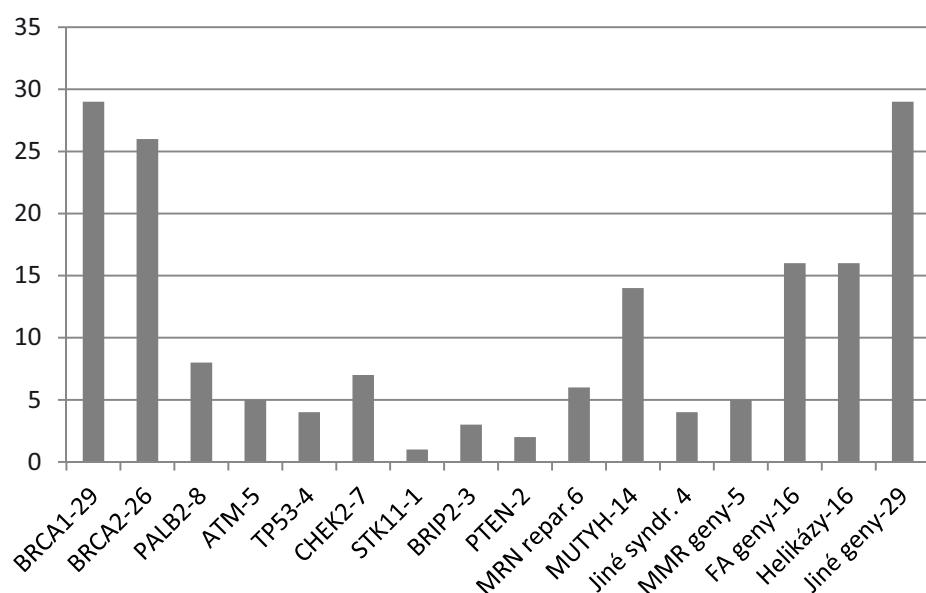
XIV/226. JINÉ GENY NEŽ BRCA1 A BRCA2 A JEJICH RIZIKA NÁDORŮ PRSU, NÁVRHY PREVENCE

FORETOVÁ L.¹, NAVRÁTILOVÁ M.¹, SVOBODA M.^{1,2}, VAŠÍČKOVÁ P.¹, SŠAHLOVÁ HRABINCOVÁ E.¹, HÁZOVÁ J.¹, KLEIBL Z.³, ZEMÁNKOVÁ P.³, SOUKUPOVÁ J.³, MACHÁČKOVÁ E.¹

¹ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno, ²Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ³Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. LF UK v Praze

Východiska: Dědičná predispozice k nádorům prsu je příčinou 5–10 % nádorů prsu. Vysoko rizikové geny BRCA1 a BRCA2 způsobují až 85% celoživotní riziko nádorů prsu a 20–60% riziko nádorů vaječníků nebo vejcovodů. S rozvojem technologií byla zavedena jako základní metoda genetického testování metoda sekvenování nové generace. V rámci jednoho vyšetření je sekvenováno více genů (pojištěnou požadováno > 22 genů). V posledních letech známe další vysoko a středně rizikové geny pro nádory prsu. Za vysoko rizikové geny jsou považovány TP53, STK11, CDH1, PTEN, PALB2, NF1, za geny středního rizika (2–4x zvýšené riziko) geny pro Lynchův syndrom, ATM, CHEK2, BRIP1, RAD51C, RAD51D, BARD1, heterozygoti pro autozomálně recesivní syndromy (FA, BS, XP, NBS a další). Ostatní nízce rizikové geny nemají dosud klinické využití. **Cíl:** Na Masarykově onkologickém ústavu jsou genetická testování prováděna pomocí TruSight Cancer panelu (Illumina, 94 genů) a později NimbleGen SeqCap EZ (Roche) panelu Czech Cancer Panel for Clinical Application (226 genů), kde jsou zahrnuty všechny geny pro známé dědičné nádorové syndromy a další možné rizikové geny. U žen s nádory prsu nebo s rizikem dědičné dispozice k nádorům prsu bylo nalezeno toto rozložení pozitivních výsledků (graf 1). Z uvedených 175 pozitivních výsledků sekvenování nové generace vyplývá, že 46,8 % pozitivních záchrty (82/175) tvoří mutace se známým rizikem pro nádory prsu – BRCA1 (29x), BRCA2 (26x), PALB2 (8x), ATM (5x), CHEK2 (7x), TP53 (Li-Fraumeni syndrom 4x), PTEN (Cowden syndrom 2x), STK11 (Peutz-Jeghers syndrom 1x), v 8 případech (4,6 %) se jedná o geny jiných nádorových syndromů – VHL (von Hippel Lindau syndrom 1x), RET (MEN2 1x), SDHB (hereditární paragangliomy 1x), FH (hereditární leiomyomy a karcinomy ledvin 1x), PMS2 (Lynch syndrom 1x), gen BRIP1 (riziko karcinomu ovaríí 3x), u 85 případů (48,6 %) byl nález recesivních genů a genů s nejasným rizikem ke vzniku nádoru prsu. Preventivní péče by měla být navrhována dle předpokládaného kumulativního rizika karcinomu prsu (doporučení viz <http://www.mamo.cz>) – riziko > 20 % u genů BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11, CDH1, PALB2, CHEK2, ATM, NF1; riziko 10–20 % pro geny BRIP1, RAD51C, RAD51D, BARD1, jiné nádorové syndromy, recesivní geny. Výši rizika u středně rizikových genů má genetik hodnotit i dle empirického rizika rodinné anamnézy. Profylaktická mastektomie je vždy zvažována individuálně, u vysoko rizikových genů je vhodná, u středně rizikových genů je rozhodování u zdravých i dle rodinné anamnézy, rizikovostí parenchymu prsní žlázy a dalších rizikových faktorů.

Podpořeno z grantového projektu MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), AZV 15-27695A a AZV 16-29959A.



Graf 1. Absolutní počet patogenních zárodečných mutací u pozitivně testovaných s C50 nebo vysokým rizikem C50.

XIV/227. GENETICKY PODMÍNĚNÉ NÁDORY PRSU – LÉČÍME JE JINAK? (ZAMĚŘENO NA MUTACE V GENU BRCA1/2)

PALÁCOVÁ M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

I přestože geneticky podmíněné nádory prsu tvoří relativně malou část nádorů prsu (5–10 %), je vhodné jim věnovat pozornost i s ohledem na zvyšující se snahu individualizované onkologické terapie. Histologie u nádorů s mutací v genu BRCA1 je rozdílná ve srovnání se sporadickými karcinomy. Většina nádorů jsou invazivní adenokarcinomy (74 %). Ostatní histologické typy se vyskytují přibližně srovnatelně. Nádory spojené s mutací v genu BRCA1 jsou často nádory s vysokým gradem, vysokou mitotickou aktivitou a vysokým výskytem nekróz. Nízká je exprese ER a PR, stejně i HER2 ve srovnání se sporadickými karcinomy. U nádorů s mutací v genu BRCA2 je nejčastějším histologickým typem invazivní karcinom nespeciálního typu, častěji se vyskytuje vyšší grade – 2 a 3. Imunofenotyp je podobný se sporadickým karcinomem prsu. Nádory s mutací v genu BRCA1/2 mají i odlišný profil genové exprese. Nádory s mutací v genu BRCA1/2 jsou v důsledku poškození reparace DNA více citlivé na cytostatika poškozující DNA, kterými jsou především platinové deriváty a gemcitabin. Dále na základě *in vitro* studií je prokázána efektivita antracyklinů, ale menší efektivita taxanů. V indikaci adjuvantní CHT doposud nejsou k dispozici data, která by podporovala rozdílný léčebný přístup u geneticky podmíněného vs. sporadického karcinomu prsu. Adjuvantní systémová CHT by se neměla tedy lišit. Zařazení platinových derivátů by rozhodně nemělo být standardem v adjuvantním podání. V neoadjuvantní situaci může být méně odlišná. Stále více výsledků podporuje zařazení karboplatiny do neoadjuvantního podání u TNBC. Nicméně velmi překvapivá jsou data z klinické studie GeparSixto. V této studii byl jednoznačně prokázán benefit zařazení karboplatiny u TNBC, nicméně v podskupině nádorů s mutací v genu BRCA1/2 přidání karboplatiny nepřineslo benefit. Aktuálně platí, že CBDCA by měla být zvažována u vysoko rizikových pacientek s TNBC bez ohledu na BRCA status. U MBC jsou současně léčebné možnosti systémové terapie bez rozdílu sporadického a geneticky podmíněného nádoru prsu. Kromě přítomnosti mutace bychom měli při výběru cytostatika zvažovat standardně i imunofenotyp nádoru. U TNBC geneticky podmíněných je vhodné do předních linií paliativní CHT volit cytostatika poškozující DNA, u nichž lze očekávat větší efektivitu terapie. Toto potvrzuje nejenom data získaná *in vitro*, ale i výsledky klinické studie TNT. Z ostatních cytostatik, kde je popisována větší efektivita se jedná o gemcitabin, ale i antracykliny. V blízké budoucnosti lze snad očekávat zařazení PARP inhibitorů do terapie MBC.

XIV/228. JAK PŘISPÍVÁ VČASNÁ DIAGNOSTIKA BRCA1 A BRCA2 MUTACÍ K LÉČBĚ NÁDORŮ OVARIÍ

NÁLEŽINSKÁ M.¹, FORETOVÁ L.^{2,3}, CHOVANEC J.^{1,4,5}

¹Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ²Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno, ³LF MU, Brno, ⁴Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno, ⁵LF MU, Brno

Předkládané sdělení krátce sumarizuje současné možnosti terapie karcinomu vaječníku, vejcovodu a primárního peritoneálního karcinomu, které se patofiziologickým pohledem považují za jedno onemocnění. Adnexální malignity vč. primárního peritoneálního karcinomu jsou onemocnění, která lze v časných stadiích (tj. klinické stadium I, event. II) soudobými postupy dobře léčit (radikální chirurgický výkon a adjuvantní chemoterapie založená na platinových derivátech). 5leté přežívání přesahuje 90 %. Časná stadia jsou klinicky němá a dosud známé vyšetřovací metody jako je klinické vyšetření, transvaginální sonografie a vyšetření markeru CA 125 selhaly jako možné screeningové metody v detekci časných stadií ovariálních malignit. Stejně nepoužitelné výsledky screeningových procedur jsou i ve vybraných rizikových skupinách pacientek, jako jsou pacientky s familiárním karcinomem vaječníku a pacientky nosičky mutace BRCA1 nebo BRCA2. V důsledku selhání screeningových procedur u rakoviny vaječníku, vejcovodu a primárního peritoneálního karcinomu ve > 75 % nacházíme toto onemocnění v klinickém stadiu III (diseminace v dutině břišní), jehož 5leté přežívání nedosahuje 25 %. Tato nelichotivá čísla se v posledních 30 letech nemění (myšleno od zavedení podávání chemoterapie založené na platinových derivátech). Ve skupině pacientek s epiteliovým karcinomem vaječníku nese mutaci v genech BRCA1 nebo BRCA2 14–18 % pacientek, ve skupině platina-senzitivních onemocnění je to 30 % pacientek. Proto v současné době platí, že je indikováno genetické vyšetření všech pacientek s ovariálním karcinomem bez ohledu na histotyp nebo rodinnou anamnézu. Od prosince 2014 je v klinickém užití preparát olaparib (pod firemním názvem Lynparza®) ze skupiny PARP inhibitorů (resp. 2. generace PARPi) k užití v udržovací léčbě u platina-senzitivního recidivujícího karcinomu vaječníku. Základní paradigma účinku PARP inhibitoru – nádorové buňky nejsou v důsledku působení PARP schopny opravit jednořetězcový zlom, ten se stává dvouřetězcový a buňky hynou pro akumulaci kritických mutací DNA (mitotická katastrofa). Protinádorový účinek PARPi lze zvýšit současnou aplikací genotoxicických cytostatik. Zásadním nežádoucím účinkem je myelosuprese. V klinických studiích se potvrdil především efekt na přežití bez progrese. Jediným nástrojem efektivně snižujícím mortalitu ovariálního karcinomu je profylaktická operace – salpingooforektomie +/- hysterektomie. Profylaktická adnexektomie provedená premenopauzálně snižuje riziko vzniku karcinomu vaječníku, ale i riziko karcinomu prsu.

XIV/230. SYNDROM GAPPS, MASIVNÍ POLYPÓZA ŽALUDKU A VYSOKÉ RIZIKO KARCINOMU – DIAGNOSTIKA A PREVENCE

GRELL P.¹, GRELL R.¹, FORETOVÁ L.², NAVRÁTILOVÁ M.², SVOBODA M.^{1,2}, ŠACHLOVÁ M.³, NOVOTNÝ I.³, JEDLIČKA V.^{4,5}, NĚMEC L.⁴, OBERMANNOVÁ R.¹

¹Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ²Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno, ³Gastroenterologické oddělení, MOÚ, Brno, ⁴Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ⁵Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno

Výhodiska: GAPPs, recentně popsána forma familiární adenomatózní polypózy, je vzácný autozomálně dominantní syndrom spojený s výskytem masivní kobercovité polypózy fundu a těla žaludku s významným rizikem vzniku adenokarcinomu žaludku. Genetickou podstatou tohoto syndromu je mutace v promotoru 1B genu APC. **Materiál a metody:** Od roku 2009 do roku 2018 jsme v Masarykově onkologickém ústavu analyzovali pacienty s karcinomem žaludku a proximální kobercovitou polypózou, v případě pozitivity byly následně analyzovány jejich rodinní příslušníci. Byla použita metoda sekvenování dle Sangera. Pacienti s karcinomem žaludku byli léčeni podle aktuálních léčebných doporučení. Pacienti s GAPPs bez nálezu karcinomu žaludku byli individuálně sledováni nebo jim bylo doporučeno absolvovat profylaktický operační výkon. **Výsledky:** Celkem 22 jedinců z 8 rodin bylo diagnostikováno s GAPPs. U všech

byl zjištěn pouze jediný typ mutace c.-191T>C. Šest pacientů bylo diagnostikováno již s karcinomem žaludku, z toho 5 s iniciálně metastatickým karcinomem, medián celkového přežití u těchto pacientů byl 8 měsíců, 1 pacient byl diagnostikován po profylaktické gastrektomii – byl zjištěn karcinom pT1 pN1 (2/23). U 16 pacientů bylo zjištěno nosičství bez nálezu karcinomu, u 12 byla přítomná kobercovitá polypóza, 1 pacient měl přítomné sporadické polypy, 2 pacienti byli bez výskytu polypózy a u 2 nebylo provedeno endoskopického vyšetření. Šest pacientů s diagnózou GAPPSS absolvovalo profylaktickou gastrektomii. **Závěr:** V současné době neexistují žádné doporučení pro sledování nosičů/pacientů s GAPPSS. Na základě našich zkušeností navrhujeme algoritmus pro diagnostiku, léčbu a sledování. Pacient s karcinomem by měli být léčeni podle aktuálních doporučení pro léčbu karcinomu žaludku. Pacientům s kobercovou polypózou doporučujeme provedení profylaktické operace – totální gastrektomii s D2 lymfadenektomí. Pacienty bez polypózy je potřeba individuálně sledovat – interval gastroskopie by měl být 6–12 měsíců podle biologického chování lézí a rodinné anamnézy. Součástí sledování je i kolonoskopické vyšetření.

XIV/325. PROBLEMATIKA INTERPRETACE NGS – PANELOVÉ TESTOVÁNÍ PREDISPOZICE K NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM (NA PŘÍKLADU VYŠETŘOVÁNÍ SYNDROMU HEREDITÁRNÍHO KARCINOMU PRSU A OVARIA)

ŠTĚPÁNKOVÁ H., ZOUHAROVÁ E.

Nemocnice České Budějovice a.s.

Vyšetřování genů BRCA1 a BRCA2 se u žen s karcinomem prsu nebo ovaria s podezřením na hereditární predispozici již stalo běžným. U mutací těchto genů je známa výše rizika nádorových onemocnění, jsou stanoveny doporučené dispenzární programy, možnost profylaktických operací. Díky extrémnímu rozvoji laboratorních technologií, díky testování nové generace (NGS) je možno vyšetřit současně desítky či stovky genů. V roce 2015 byl navržen výzkumný panel CZECANCA, zahrnující 219 genů, nyní již běžně využíván v klinické praxi. Skupina A – geny se známými riziky, např. BRCA1, BRCA2; prevence je již dlouhodobě součástí péče o rizikové nosiče patogenních mutací. Skupina B – mutace těchto genů (např. CHEK2, ATM) zvyšují riziko malignit, ale není známa přesná výše rizika ani celé spektrum možného orgánového postižení. Různé mutace v některých genech jsou někdy spojovány s různou mírou rizika, je zohledňována i rodinná anamnéza. Skupina C – geny s předpokládanou asociací s predispozicí k nádorům. V souvislosti se širokým spektrem vyšetřovaných genů jsou stále častěji detekovány sekvenční varianty nejasného klinického významu, varianty s konfliktní interpretací či varianty dosud nepopsané. Na základě výsledků s přihlédnutím k rodinné anamnéze je doporučována dispenzarizace: 1) detekce patogenní mutace ve vysokém riziku – sledování dle publikovaných doporučení vč. možnosti profylaktických operací; 2) pokud není detekována žádná patogenní mutace – dispenzarizace podle empirického rizika vyplývajícího z rodinné anamnézy; 3) detekce mutace v genu s nižší mírou rizika (skupina B) – různé mutace mohou predikovat různou výši rizika (např. CHEK2, ATM, ...), opět se přihlídí k rodinné anamnéze, detekovaná mutace nemusí být jedinou příčinou onemocnění; 4) pokud je přítomna různá kombinace několika sekvenčních variant s dosud nejasnou klinickou interpretací – riziko podle rodinné anamnézy; 5) mutace v některých genech (např. geny NBS, ATM, ...) v heterozygotním stavu znamená nejen vyšší riziko malignity či zvýšenou radiosenzitivitu, ale i přenašečství pro autozomálně recesivní onemocnění (např. syndromy chromozomální instability) a představuje riziko tohoto syndromu pro potomky. U těchto genů s autozomálně recesivní dědičností doporučujeme dovyšetření partnera. **Závěr:** I při detekci mutace ve stejném genu se mohou navrhovaná dispenzární schémata lišit. Rodinnou anamnézu je potřebné aktualizovat a zohlednit ve sledování rodiny. U mutací genů (přenašeči syndromů chromozomální instability) je vhodné, pokud je to možné, zvolit alternativu léčby či vyšetření bez radiační zátěže. Do budoucna je u některých výsledků možná změna interpretace na základě nových poznatků.

XIV/326. VYŠETŘENÍ DĚDIČNÝCH PREDISPOZIC K NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM METODOU NGS – DOSAVADNÍ VÝSLEDKY A NEJASNÉ PŘÍPADY

BLAHÁKOVÁ I.¹, TRIZULJAK J.², VRZALOVÁ Z.¹, POSPÍŠILOVÁ Š.¹

¹CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Vývodiska: S rozvojem masivně paralelního sekvenování (NGS) se stále více ukazuje, že podíl hereditárních onkologických onemocnění byl v minulosti značně podcenován. Proto byl na našem pracovišti navržen, zvalidován a akreditován NGS panel s názvem BRONCO (BRNO-ONCO), obsahující 296 genů, který má za cíl odhalit germinální patogenní varianty v genech souvisejících se vznikem nádorového onemocnění. **Soubor pacientů a metody:** Od začátku roku 2018 do ledna 2019 bylo pomocí NGS panelu BRONCO vyšetřeno celkem 111 pacientů, 68 s podezřením na hereditární karcinom prsu a ovaria (HBOC) a 35 s hereditárním nonpolypózním kolorektálním karcinomem (HNPCC) nebo karcinomem u familiární adenomatózní polypózy střev (FAP). Celkem 8 pacientů mělo jiné diagnózy (melanom, renální karcinom, neuroblastom aj.). Sekvenační knihovny byly připravovány technologií SureSelect HS XT a sekvenovány na přístroji NextSeq 500 (Illumina). **Výsledky:** U 68 pacientů s karcinomem prsu či ovaria jsme detekovali patogenní nebo pravděpodobně patogenní variantu ve 21 případech (31 %), ve 4 případech (6 %) byla detekována varianta nejasného klinického významu (VUS) a u 43 pacientů (63 %) byly nalezeny pouze varianty benigní. Z 35 případů s nádory GIT byla patogenní varianta nalezena u 13 pacientů (37 %), VUS v 7 případech (20 %) a u 15 pacientů (43 %) šlo pouze o benigní varianty. Ne všechny případy jsou však jasně interpretovatelné, např. u pacientky s karcinomem prsu byla detekována patogenní nonsense varianta c.754C>T v genu RAD51D, ale v rámci rodiny nedocházelo k segregaci této varianty s onemocněním. U některých genů zase není jasné prokázaná spojitost s danou diagnózou jako tomu bylo u 44leté pacientky s karcinomem prsu, u níž byla detekována patogenní varianta c.31delG v genu KAT5. **Závěr:** Panelem BRONCO byla nalezena patogenní varianta v genu souvisejícím s onemocněním pacienta téměř u třetiny všech vyšetřených. Tyto nálezy jsou nesmírně důležité pro nastavení nevhodnější léčby, profylaxe a také došetření a sledování ostatních zdravých členů rodiny. Ne vždy je však nález patogenní varianty v určitém genu dostačující pro vysvětlení diagnózy pacienta a bude nutné v analýze pokračovat např. celoexomovým nebo celogenomovým sekvenováním či funkční analýzou.

Podpořeno MŠMT ČR v rámci projektu CEITEC 2020 (LQ1601), grantovým projektem TAČR (TE02000058/2014-2019) a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

XV. Nádory prsu

XV/97. MOŽNOSTI ZACÍLENÍ NEHMATNÝCH NÁLEZŮ V PRSU – QUANTUM SATIS

MERGANCOVÁ J.¹, ČERNOTOVÁ K.¹, HÁCOVÁ M.², ŠNÁBLOVÁ E.³

¹Chirurgická klinika, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., ²Patologicko-anatomické oddělení, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., ³Mamodiagnostické centrum Pardubice, EUC Klinika a.s., Pardubice

Vývodiska: S rozvojem mamárního screeningu stoupá záhyt nehmamatných tumorů v prsu. V 70. letech byla představena myšlenka prs šetřícího výkonu, kdy byla primárním cílem prevence lokální rekurence. Již není třeba nekonečných debat o velikosti bezpečných resekčních okrajů, vyšší riziko lokální recidivy bylo popsáno pouze u tumorů v okrajích. „Lifetime risk“ onemocnění invazivním karcinomem prsu je u žen 12–13 %, dlouhodobě se však zvyšuje podíl tumorů diagnostikovaných v časném stadiu, kdy se relativní 5leté přežití blíží 100 %. Pozornost se proto nyní více obrací na kosmetický efekt parciální mastektomie, který byl v minulosti považován za méně důležitý. Snaha o zmenšení velikosti zbytečné odebrane zdravé prsní žlázy a o koncentrické uložení tumoru v resekátu jde ruku v ruce s precizním značením nehmamatného nálezu, úzká mezioborová spolupráce je proto nezbytná. K nejstarší a poměrně rozšířené možnosti značení tumoru patří vodič. Tato spolehlivá, dobrě tolerovaná a cenově příznivá možnost zacílení používána od 70. let může být nahrazena aplikací uhlíku do okrajů tumoru. Neinvazivní volbou nalezení nehmamatného tumoru je peroperační použití ultrazvuku, dle potřeby doplněné zavedením klipu do centra ložiska při odběru biopsie. Je to postup vyžadující určitou zručnost operátéra, learnig curve zkušeného mamárního chirurga je však udáván v rádu desítek operací. Velkou výhodou této metody je možnost vyhnout se excentrickému uložení tumoru v resekátu, a tím zamezení zbytečnému odběru zdravé tkáně. Podle některých autorů peroperační ultrazvukové vyšetření může v určitých případech orientačně nahradit peroperační vyšetření preparátu patologem a snížit podíl následných reoperací pro pozitivní okraj. Nově zaváděné lokalizační techniky vyžadují speciální přístrojové vybavení a některé i vazbu na nukleární medicínu. **Cíl:** Sumarizace jednotlivých možností značení nehmamatných lézí (vodič, peroperační ultrazvuk, klipy, uhlík, magnetická a radioaktivní zrna, savi scout), zhodnocení vstupních nákladů, výhody a nevýhody každé metody.

XV/98. ZBYTEČNÉ DISEKCE AXILY – PATŘÍ SKUTEČNĚ JIŽ JEN MINULOSTI?

COUFAL O.^{1,2}

¹Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ²Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno

Během posledních 20 let dochází v chirurgické léčbě karcinomu prsu k výraznému ústupu od axilárních disekcí. Již dříve bylo známo, že výkon v axile je převážně tzv. „stagingový“, nicméně absence přesvědčivých klinických dat a obava z podléčení vedly po dlouhá léta ke značné klinické setrválosti, tedy k indikaci disekcí u většiny pacientek. Zásadní změnu přineslo zavedení sentinelové biopsie, čímž ovšem vývoj neskončil. Následují velké randomizované studie (ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01, AMAROS, ACOSOG Z1071, SENTINA), které mění náš pohled na optimální rozsah chirurgického výkonu směrem k dalšímu snižování radikality. Spolu se závěry mnoha dalších menších prací nás utvárují v předpokladu, že vynechávání axilární disekce v rámci určitých klinicky definovaných situací nebývá spojeno se zhoršením léčebných výsledků. Předpokládáme-li, že zmíněné poznatky by měly být uplatňovány v klinické praxi, setkáváme se i dnes poměrně často s pacientkami, které absolvují disekci axily zbytečně. Nejčastěji v těchto situacích: 1) Uzliny jsou na základě palpačně či ultrasonograficky „suspektní“ nálezu před léčbou vyhodnoceny jako metastatické (cN+) a následuje disekce axily, která však poštězení uzlin histologicky nepotvrdí. 2) Disekce axily je indikována unáhleně na základě pozitivní peroperační kryobiopsie; disekci tak absolvují pacientky, které by splňovaly kritéria studie Z-0011 k jejímu vynechání. 3) Disekce axily je doplněna v druhé době i u pacientek, u nichž by mohla být dle studii ACOSOG Z0011 a IBCSG 23-01 bezpečně vynechána. 4) Pacientkám je doporučena disekce axily proto, že jejich nádor vykazuje některé méně typické či nepříznivé faktory (neobvyklá lokalita, multicentritita, dominělá či skutečná lokální pokročilost – T4, agresivní fenotyp), bez ohledu na stav axilárních uzlin. 5) Pacientky po neoadjuvantní terapii, jejichž stav uzlin nebyl před zahájením léčby dostatečně vyšetřen či zdokumentován, nebo měly uzliny tzv. „suspektní“, absolvují disekci axily „pro jistotu“. 6) I přes výraznou odpověď na neoadjuvantní léčbu (v krajním případě v podobě kompletní remise) absolvují pacientky disekci axily proto, že měly uzliny původně poštězené; zde je však nutno připustit, že názory na indikaci disekce axily v takovém případě nejsou jednoznačné a nelze ji (zatím) považovat za jednoznačně zbytečnou. Věříme, že upozorněním na aktuální poznatky a rozborem situací, v nichž se občas chybuje, pomůžeme ušetřit některé ženy zbytečné disekce a jejich možných nežádoucích následků.

XV/99. INDIVIDUÁLNÍ PŘÍSTUP V LÉČENÍ KARCINOMU PRSU U SENIORŮ

GATĚK J.¹, KOSÁČ P.¹, RATAJSKÝ M.¹, DUBEN J.¹, DUDEŠEK B.¹, ZÁBOJNÍKOVÁ M.¹, VÁŽAN P.², VRÁNA D.³, HOLÍK P.⁴

¹EUC Klinika Zlín a.s., Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, ²CGB laboratoř a.s., Ostrava, ³Oncologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁴Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Úvod: Karcinom prsu je nejčastějším maligním onemocněním u žen. Třetina žen s karcinomem prsu je starší 70 let a s prodlužující se délkou života v populaci se bude jejich podíl zvyšovat. Terapie karcinomu prsu vyžaduje komplexní přístup, který spojuje onkologické zásady léčby karcinomu prsu s léčbou průvodních chorob vyplývajících z vysšího věku. Většina studií je však zaměřena na věk < 70 let, takže vlastní léčba vychází z dat získaných z nižších věkových skupin. U žen ve věku ≥ 80 let je účinek adjuvantní terapie prakticky neznámý, protože nejsou relevantní data. Z uvedených důvodů dochází často buď k nedostatečné nebo naopak zbytečně náročné léčbě. Cílem naší studie bylo zjistit rozsah léčby u seniorů starších 70 let. **Metoda:** V retrospektivní studii jsme hodnotili rozsah chirurgické a následné adjuvantní léčby u pacientek s karcinomem prsu ve věku ≥ 70 let, které byly operovány na EUC Klinice Zlín od 1. ledna 2013 do 1. ledna 2016. V uvedeném období bylo provedeno 637 výkonů pro karcinom prsu, z toho 239 u starších 70 let, což představuje 37,5 % všech operovaných žen. Celkem 66 pacientek (10,4 %) bylo starších 80 let. **Výsledky:** Pacientky byly sledovány samostatně ve dvou skupinách 70–79 let a ≥ 80 let. Ve skupině

70–79 let bylo provedeno 123 (71 %) konzervativních výkonů na prsu, 113 (65 %) biopsií sentinelové uzelny a 49 (18 %) disekcí axily. V adjuvantní terapii dominovala kombinace radioterapie a hormonální terapie 83× (48 %) a 20× (12 %) se jednalo o samostatnou hormonální terapii. Minoritní zastoupení měly kombinace s chemoterapií a cílenou léčbou. Ve skupině ≥ 80 let bylo provedeno 32 (49 %) mastektomii, 30 (46 %) biopsií sentinelové uzelny a 30 (45 %) disekcí axily. V adjuvantní terapii převažovala samostatná hormonální terapie 31× (47 %) a radioterapie ve spojení s hormonální terapií 19× (29 %). **Závěr:** Z našeho souboru je zřejmý trend většího podílu pacientek léčených samostatnou hormonální léčbou, ústup od indikací chemoterapie a adjuvantní radioterapie. Současně u pacientek starších 80 let je stále zřetelný trend k častější indikaci mastektomie. Terapie je v našem souboru individualizovaná s ohledem na věk, avšak při podrobném studiu by mohlo být rozsah chirurgických výkonů, zvláště v oblasti axily, u seniorů starších 80 let redukován.

XV/100. RIZIKA PODLÉČENÍ A NADLÉČENÍ U ČASNÉHO KARCINOMU PRSU OČIMA RADIODIAGNOSTIKY

SCHNEIDEROVÁ M., PROCHÁZKOVÁ M., STÍSKALOVÁ K.

Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Nadhodnocení diagnózy (overdiagnosis) karcinomu prsu během mamografického (MG) screeningu je opakován diskutované téma. MG screeningu je vyčítáno, že detekuje i málo biologicky aktivní karcinomy prsu, které by nebyly příčinou smrti ženy na toto nádorové onemocnění. Především se jedná o low-grade duktální karcinom in situ (DCIS), který je většinou diagnostikován na základě detekce mikrokalcifikací v MG obrazu. MG mikrokalcifikacím se věnuje velká pozornost, protože asi ve 30 % mohou znamenat jedinou známku přítomnosti DCIS. Jednoznačně rozlišit, zda jde o mikrokalcifikace benigní nebo maligní, není z MG obrazu možné, a už vůbec ne, zda jde o low- nebo high-grade DCIS. U DCIS high-grade je předpokládán biologický potenciál přímého růstu do invazivního karcinomu. Výsledky studií již před lety ukázaly, že téměř 50 % recidiv DCIS high-grade je ve formě invazivního karcinomu (jak s RT i bez RT, jen bez RT větší počet recidiv celkově). Je tedy nutné, aby snahy o snížení/eliminaci této MG overdiagnosis nebyly kontraproduktivní. Že se jedná o „čistý“ low-grade DCIS zjistíme až po biopsii, resp. operaci, nikoli z MG obrazu. U klasické screeningové populace žen jde nejspíše o neřešitelnou otázkou, je pravděpodobně výhodnější intervenovat low-grade DCIS, než ponechat high-grade formu a umožnit její progresi v invazivní karcinom. Na místo je zde spíše otázka pevně stanovené horní hranice MG screeningu, do jakého věku ženy aktivně vyhledávat časná stadia karcinomu prsu – ve smyslu, že pokud aktivně hledáme, zachytíme i low-grade malignity a premalignity, a pokud je zachytíme, musíme na ně reagovat (biopsie, operace). Jasná horní hranice (75 let) může být v tomto smyslu pro starší ženy výhodou – vzhledem k věku a komorbiditám (EQYs) spíše reagovat až na symptomatické nálezy. Paradoxně větším problémem může být podhodnocení diagnózy (underdiagnosis). I v době široce probíhajících MG screeningů je karcinom prsu nejčastější, resp. druhou nejčastější příčinou smrti žen na nádorové onemocnění. Studie překvapivě uvádí počet intervalových karcinomů 30–40 % i v precizních screeningových programech (třetina karcinomů je detekována mimo řádné screeningové kontroly, jde o karcinomy agresivní s horší prognózou). Zde je vhodné zmínit vyčítanou vysokou falešnou pozitivitu MRI vyšetření prsu. Patologické sycení v MRI, označené jako benigní, může být podmíněno benigními proliferativními změnami bez i s atypií, které mohou mít určité riziko vzniku malignity (atypická duktální hyperplazie až 40 %, lymfoidní neoplasmata a cylindrocelulární hyperplazie s atypiami až 21 %). Je otázkou, zda tato falešná pozitivita MRI vyšetření není naopak výhodná.

XV/101. RIZIKO PODLÉČENÍ A NADLÉČENÍ V NEOADJUVANCI KARCINOMU PRSU

PALÁCOVÁ M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Snahou v onkologii posledních dvou desítek let je terapie šítá na míru. Základními faktory při rozhodování o intenzitě onkologické terapie je rozsah onemocnění a imunofenotyp nádoru. Benefit chemoterapie (CHT) neadjuvantní a adjuvantní má stejná data pro přežití. Dosažení patologické kompletní remise je spojeno s lepším efektem v celkovém přežití u určitých podskupin (HER2+, TNBC). Neoadjuvantní CHT (NACT) je indikována především s cílem dosažení operability primárně inoperabilního nádoru, zlepšení podmínek konzervativního operačního výkonu, redukování rozsahu operačního výkonu v axile a získání času pro genetické testování. Nicméně NACT bychom měli indikovat u pacientek, u nichž by byla indikována adjuvantní CHT. Snahou je deeskalovat terapii u pacientek s nižším rizikem recidivy onemocnění, a naopak je nutno identifikovat pacientky s vysokým rizikem recidivy onemocnění, u nichž je vhodné eskalovat terapii i s vědomím vyšší toxicity terapie. V posledních letech došlo k redukci indikace disekce axily. Trendem je i vynechání biopsie sentinelové uzelny u starých pacientek. Probíhající klinické studie s vynecháním lumpektomie u DCIS, popř. u nádorů, kde bylo NACT dosaženo kompletní remise. V RT jsou data podporující hypofrakcionaci v terapii karcinomu prsu, dále je možno v určitých situacích využít i akcelerované parciální RT. U luminálních nádorů N0 je vždy potřeba pečlivě zvažovat indikaci NACT vzhledem k možnosti multigenomového vyšetření a tím i možnosti vynechání CHT u nádorů nízkého genomického rizika ($RS < 11$). I u luminálních nádorů s limitovaným N+ postižením lze v dnešní době na základě dat vynechat podání CHT při kombinované hormonoterapii TX nebo IA s ovariální ablaci. U HER2+ nádorů především $cT2 < 3\text{ cm}$ N0 je vhodné zvážit indikaci NACT + BT – téměř pacientkám bychom mohli v adjuvantní nabídnot pouze kombinaci paclitaxel + trastuzumab, bez podání A, které by měly být součástí NACT + BT. Možné podléčení pacientek je druhým extrémem, ke kterému může v klinické praxi dojít. Podléčení pacientek lze definovat jako suboptimální onkologickou terapii, která negativně ovlivní benefit léčby a může zvýšit riziko rekurence onemocnění a tím i klinické symptomy nemoci, popř. zkrátit dobu přežití. Nejrizikovějšími skupinami pro podléčení nádoru jsou gerontologické pacientky, pro které téměř neexistují data z klinických studií, všechny rasy kromě bělochů a muži s karcinomem prsu – ze stejného důvodu. Dále bylo zjištěno, že i další skupiny mají riziko podléčení – jedná se především o pacientky s vysokým BMI, pacientky velmi mladé, s obtížnou dostupností k lékaři, s nižší inteligencí. Mladší pacientky s HT mají prokázanou nižší adherenci k HT.

XV/102. RIZIKO PODLÉČENÍ A NADLÉČENÍ V ADJUVANCI

PETRÁKOVÁ K.

Masarykův onkologický ústav

V důsledku zavedení screeningu v ČR se v klinické praxi stále častěji setkáváme s časným karcinomem prsu. Cílem adjuvantní léčby je snížení rizika relapsu onemocnění za cenu co nejmenších komplikací a následků léčby. Pro správné rozhodnutí o adjuvantní léčbě je nutné mít spolehlivě vyšetřeny prediktivní

a prognostické faktory, na základě kterých se rozhodujeme a adjuvantní léčbě, jako je pozitivita estrogenových a progesteronového receptoru (HR), gradu, proliferace a HER2. Nejčastějším rizikem nadléčení u pacientek s pozitivitou hormonálních receptorů je indikace adjuvantní chemoterapie u pacientů se středním klinickým rizikem s možnými trvalými následky (kardiomyopatie po antracyklinech, neurotoxicita po taxanech). V současné době je možné u těchto pacientek použít genomový test k určení predikce benefitu z adjuvantní chemoterapie, a to 21genový OncotypDX na základě pozitivních výsledků klinické studie TAILOR-X nebo 70genový MammaPrint na základě výsledků studie MINDACT. Adjuvantní hormonální léčba je zásadní léčbou u pacientek s HR pozitivním karcinomem prsu. Premenopauzální pacientky s vysokým rizikem relapsu (N+, vyššího gradu a proliferace) budou mít podle výsledků klinické studie SOFT a TEXT prospěch z kastrace LHRH analogy a exemestanu, bylo by však zbytečné touto kombinací léčit pacientky se středním a nižším rizikem relapsu, u kterých může být dostačující samotný tamoxifen. Podobně u pacientek postmenopauzálních je potřeba zvažovat prodlouženou léčbu inhibitorem aromatázy na 10 let, a to především z důvodu horší tolerance této léčby. Prospěch z prodloužené léčby mají pouze pacientky s vysokým rizikem relapsu onemocnění. Riziko nadléčení u pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu je hlavně u skupiny pacientek s HR pozitivními nádory bez postižení axilárních uzlin. Podle klinické studie APT měly tyto pacientky minimální riziko relapsu onemocnění i při použití adjuvantní chemoterapie pouze na bázi paklitaxelu bez použití antracyklinu. Je otázkou, zda pacientky s vysokou pozitivitou HR, nízkého gradu a s nízkou proliferací lze v adjuvanci léčit pouze adjuvantní hormonální léčbou a trastuzumabem. Část pacientek v klinické studii SAFEHER byla léčena touto kombinací. Na druhé straně pacientky s vysokým rizikem relapsu, tedy pacientky s pozitivními axilárními uzlinami a negativitou HR, budou mít prospěch z přidání pertuzumabu do adjuvantní léčby na základě recentních výsledků klinické studie APHINITY.

XV/220. APLIKOVANÁ PRECIZNÍ MEDICÍNA V LÉČBĚ HR+ KARCINOMU PRSU

PETRUŽELKA L., BIELČIKOVÁ Z.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Téměř 75 % metastazujících karcinomů prsu je hormonálně dependentních (HR+). Z toho téměř 10 % je HER2 dependentních. Až u 40 % HR+ karcinomů prsu lze identifikovat PIK3CA mutaci. Inovací léčebného algoritmu je zařazení selektivního PIK3 inhibitoru alpelisibu. V klinické studii fáze Ib byla kombinace alpelisib + fulvestrant podávána u silně předléčených nemocných s pokročilým HR+ onemocněním se známým PIK3CA mutačním statusem. U nemocných s alterací PIK3CA byl medián přežití bez progrese (PFS) 9,1 měsíce, kdežto u nenarušené PIK3CA dráhy byl medián PFS 4,7 měsíce. Účinnost kombinace alpelisib + fulvestrant byla potvrzena v klinické studii fáze III. U nemocných s prokázanou mutací byl medián PFS 11,0 měsíce vs. 5,7 měsíce při samostatné léčbě fulvestrantem (HR 0,65; p = 0,00065). Nejčastějším nežádoucím účinkem při kombinaci fulvestrantu s alpelisibem byla hyperglykemie, průjmy, nevolnost a kožní změny (rash). Dávkování je 300 mg p.o. 1x denně. Kombinace alpelisib + fulvestrant je potenciální novou léčebnou možností pro nemocné s prokázanou PIK3CA mutací HR+, HER2– při progresi na předcházející hormonální léčbu (s nebo bez CDK4/6 inhibitory). Selektivní inhibice PI3K signální dráhy je další cestou k prodloužení doby do progrese a oddalení zahájení chemoterapie u hormonálně dependentních karcinomů prsu. Selektivní inhibice narušené PIK3CA dráhy je dalším potvrzením klinického konceptu přesné (precizní) medicíny, tzn. výběru léčby na základě genomické analýzy.

XV/224. MAKROSKOPICKÁ REGRESIA MASÍVNEJ LEPTOMENINGEÁLNEJ KARCINOMATÓZY PODĽA MRI PO 4-MESAČNEJ LIEČBE INTRATEHKÁLNYM METOTREXÁTOM U PACIENTKY S KARCINÓMOM PRSNÍKA – KAZUISTIKA

NOCAROVÁ L., ONDRUŠ D.

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Leptomeningeálna karcinomatóza je komplikácia nádorových ochorení so zlou prognózou. Prístup k pacientovi je individuálny, podľa rozsahu ochorenia a klinického stavu pacienta. Nie sú jednoznačne definované kritéria na použitie interathekálnej a intravenóznej chemoterapie, ani možnosti kombinácie cytostatik a dĺžka podávania liečby pri dobrej terapeutickej odpovedi. Zaznamenali sme prípad 45-ročnej pacientky s leptomeningeálou karcinomatózou pri ER a PR pozitívnom, HER-2 negatívnom karcinóme prsníka s mutáciou BRCA1, s výraznou neurologickou symptomatológiou, masívnym náležom nádorových buniek v cytológii z cerebrospinalného likvoru a infiltráciou leptomeningov supratentoriálne vľavo, zobrazenou MRI. Pacientka bola liečená rádioterapiou a následne intrathekálnym metotrexátom. Pre rýchlu progresiu pečeňových metastáz sme do liečby pridali intravenózne doxorubicín v intervale 21 dní. Intrathekálne podávanie metotrexátu bolo v intervale 2× týždenie 4 týždne v dávke 10 mg. Následne sme upravili dávku cytostatika na 12 mg 1x týždenne ďalšie 4 týždne a raz za 2 alebo 3 týždne, podľa hematologických parametrov, ďalšie 3 mesiace, ako profylaxia neurotoxicity a hematotoxicity bol podávaný Ca-leukovorín intravenózne. Podávanie metotrexátu bolo ukončené pre neurotoxicitu. V MRI obrazu bola po 4 mesiacoch od začiatia intrathekálnej liečby intrakraniálne kompletná makroskopická regresia leptomeningeálnej infiltrácie. V cytológii likvoru pretrvávajú nádorové bunky s regresívnymi zmenami aj pri poslednom podaní intrathekálnej liečby, počas posledných 2 mesiacoch liečby bol 2× likvor cytologickej negatívny. Klinický benefit bol viditeľný už po prvom mesiaci intrathekálnej liečby. Po piatich cykloch doxorubicínu bola ukončená aj systémová chemoterapia a pacientka pokračuje v hormonálnej liečbe letrozolem. Výber chemoterapie u pacientov s masívnym náležom leptomeningeálneho postihnutia je prednostne intrathekálou cestou. Kombinácia so systémovou chemoterapiou je možná pri vysokom riziku progresie extrakraniálneho ochorenia, hoci zvyšuje výskyt hematotoxicity a odklad liečby. Dlhodobá intrathekálna liečba môže dosiahnuť dobré výsledky pri masívnom leptomeningeálnom postihnutí, ale zvyšuje riziko neutrotoxicity liečby. Liečba je pri dobrej terapeutickej odpovedi zvyčajne ukončená pre toxicitu.

XV/316. KARCINOM PRSU U MUŽŮ – NAŠE ZKUŠENOSTI

VOMÁČKOVÁ K.¹, ZLÁMALOVÁ N.¹, ZEZULOVÁ M.², NEORAL Č.¹

¹I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, ²Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Úvod: Karcinom prsu u mužů je vzácné onemocnění, < 1 % všech prsních karcinomů se vyskytuje u mužů. Průměrný věk v čase diagnózy je 60–70 let, ale může se vyskytovat v jakémkoliv věku. Patologie nádoru je u mužů obdobná jako u karcinomu prsu u žen, stejně jako doba přežívání. Bohužel často dochází k záchytu

pokročilých stadií. Vzhledem k malému procentuálnímu zastoupení zatím neexistuje preventivní program, jak těmto stadiím předcházet. V současné době je léčba karcinomu prsu u mužů založena na poznatcích léčby karcinomu prsu u žen. Nejen při postižení lymfatických uzlin se doporučuje stejný léčebný postup. Primární standardní léčbou je modifikovaná radikální mastektomie s biopsíí sentinelové uzliny či disekcí axily. **Materiál a metody:** Autoři hodnotí svůj soubor mužských pacientů s karcinomem prsu za období 2008–2016 a srovnávají nejen stadia v době záchytu, ale i chirurgický výkon a onkologickou terapii. **Závěr:** Autoři si pokládají otázku, jakým způsobem zasáhnout do role prevence ke snížení pokročilejších stadií, stejně jako se zamýšlejí nad osvětou u laické veřejnosti.

XV/317. POTENCIÁLNÍ DIAGNOSTICKÉ SÉROVÉ N-GLYKANOVÉ MARKERY PRO KARCINOMY PRSU

DOSEDELOVÁ L.¹, ZAHRADNÍKOVÁ M.¹, LATTOVÁ E.², IHNATOVÁ I.³, NENUTIL R.¹, ZDRÁHAL Z.², VALÍK D.¹, VOJTĚŠEK B.¹, NOVOTNÝ M.^{1,4}, HERNYCHOVÁ L.¹

¹RECAMO, MOÚ, Brno, ²CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ³Centrum pro výzkum toxicických látek v prostředí, PřF MU, Brno,

⁴Department of Chemistry, Indiana University, Bloomington, USA

Výzodiska: Karcinom prsu představuje onemocnění zastoupené širokým spektrem typů, které se liší např. histologickými znaky, chováním či odpovídání na léčbu. Z hlediska morfologie rozlišujeme karcinomy speciálního (určeného) typu, např. lobulární, mucinózní, medulární, mikropapilární, solidně papilární, metaplastické atd. Zmíněné typy však představují pouze asi čtvrtinu případů. Dominujícím histologickým typem je tzv. invazivní karcinom NST (No Special Type) s četností 70–80 % karcinomů prsu. Jiným přístupem ke klasifikaci karcinomů prsu je rozdělení podle expresních profilů, které se však pouze částečně překrývá s klasifikací dle morfologie. Podle něj lze karcinomy dělit na luminální (prognosticky lepší) subtyp A s nízkou proliferací a klinicky závažnější subtyp B s vysokou proliferací), overexprimující HER2 (subtyp luminální B HER2+ s expresí ER a subtyp HER2+ bez exprese ER) a bazální, nejčastěji negativní pro ER i HER2. V naší studii jsme využili N-glykanové profilování k analýze sér pacientek s karcinomem prsu s cílem nalézt nové potenciální biomarkery tohoto onemocnění, které by umožnily včasnější diagnostiku. **Materiál a metody:** Analyzovali jsme celkem 129 vzorků sér odebraných před léčbou pacientkám s diagnostikovanými karcinomy prsu a srovnávali je s kontrolními vzorky sér zdravých dárkyň a vzorky sér pacientek se zánečlivým onemocněním. Podle morfologie a náhradních imunohistologických markerů molekulárních subtypů byly případy rozděleny do skupin (schéma 1). Vzorky byly připraveny pomocí postupu dle Alley et al [1]. Získané výsledky byly statisticky zpracovány. **Výsledky:** Statistickým vyhodnocením byla získána vysokomálozová triantennární N-glykanová struktura s hodnotou m/z 2 412,21 se statisticky významně zvýšenou relativní intenzitou u typu karcinomu NST/LB v porovnání s ostatními skupinami i kontrolními vzorky ($p < 0,05$), přičemž hodnoty relativní intenzity tohoto glykanu se u NST/LX a triple negativních nádorů rovněž pohybovaly nad průměrem. Jedná se tedy o glykan, který by mohl být potenciálním biologickým markerem klinicky pokročilejších agresivních karcinomů. **Závěr:** Profilování N-glykanů v séru pacientek s karcinomem prsu pomocí MALDI-TOF/TOF byli identifikovány potenciální biologické glykanové markery, které by mohly napomoci při diagnostice některých typů karcinomů prsu.

Literatura: [1] Alley WR Jr et al. J Proteome Res 2012; 11(4): 2282–2300.

Práce byla podpořena projekty GAČR 16-04496S, MŠMT-NPU I-LO1413; MZ ČR-RVO (MOÚ, 00209805) a LM2015089. MALDI-MS měření byla financována z projektu CIISB (LM2015043, MŠMT), GAČR (P206/12/G151).

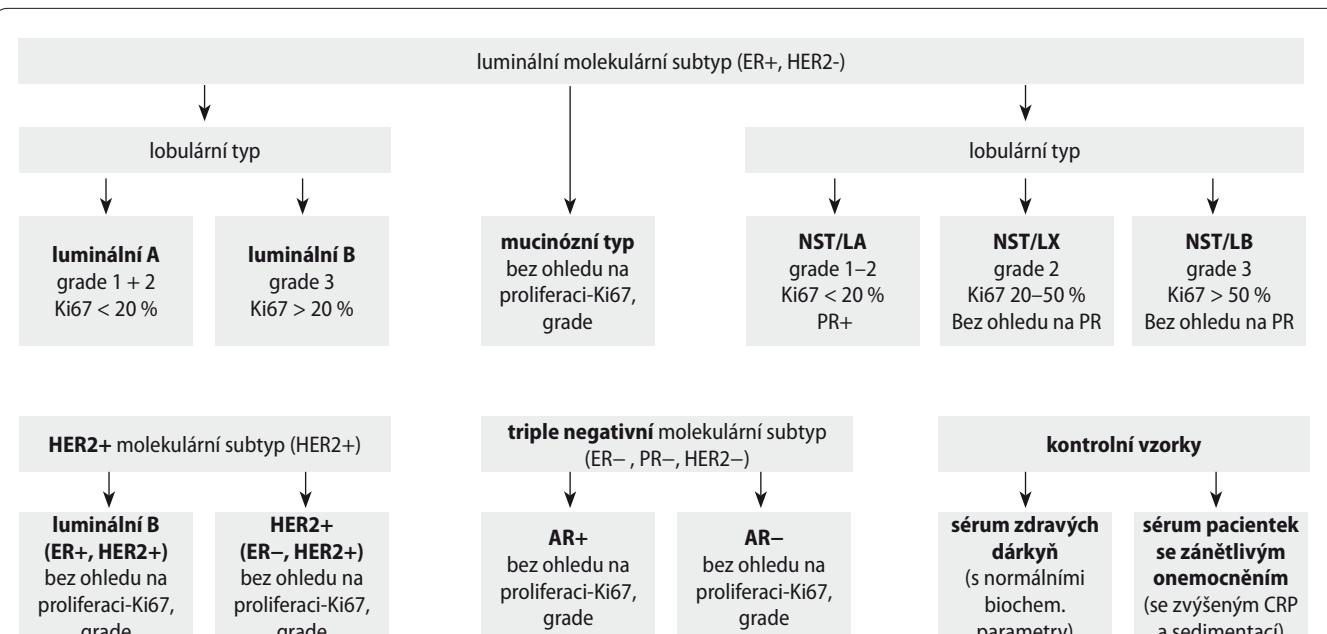


Schéma 1. Jednotlivé skupiny vzorků sér karcinomu prsu použité pro N-glykanové profilování.

Luminální skupina karcinomů – lobulární typ (luminální A, luminální B), mucinózní typ, karcinomy neurčeného typu (karcinom neurčeného typu luminální A – NST/LA, karcinom neurčeného typu luminální B – NST/LB, skupina karcinomů, kterou nelze jednoznačně zařadit do skupin NST/LA nebo NST/LB – NST/LX). Karcinomy s amplifikací HER2 – luminální B HER2+ (ER+, HER2+) a HER2+ (ER-, HER2+). Triple negativní (ER-, PgR-, HER2-) – karcinomy AR+ a karcinomy tzv. quadruplé negativní odpovídající nejspíše bazálnímu typu (AR-). Kontrolní vzorky – zdravých dárkyň, pacientek se zánečlivým onemocněním.

XV/383. APLIKOVANÁ PRECIZNÍ MEDICÍNA V LÉČBĚ HR+ KARCINOMU PRSU

BIELČIKOVÁ Z.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Hormonálně dependentní (HR+) karcinom prsu (BC) je nejčastějším subtypem této nemoci. Asi 6 % pacientů s HR+ BC jsou nosiči BRCA mutace a jejich onemocnění je tedy hereditárně podmíněné. Při objemném počtu nemocných s HR+ BC se i 6 % stává zajímavým číslem. Průměrný věk žen v době diagnózy je nižší než u sporadického BC a pohybuje se kolem 43.–45. roku. Naopak prognóza hereditárně podmíněného HR+ BC je ve srovnání se sporadicckou formou horší, což souvisí s agresivnějšími histologickými charakteristikami nemoci. Kromě vyšší proliferační aktivity i gradu je pro hereditárně podmíněný BC typická nižší exprese estrogenových a/nebo progesteronových receptorů. U pacientů s dědičně podmíněným HR+ BC převažuje mutace v genu BRCA2. Vzhledem k vyšše uvedeným charakteristikám hereditárně podmíněné nemoci je předpoklad existence luminálního typu A málo pravděpodobný, převažujícím molekulárním subtypem bude zcela jistě luminální typ B. Jeho odlišení od sporadického HR+ BC je nasnadě, vedoucí roli signalizace spojené s poruchou procesu homologní rekombinace při BRCA mutaci lze předpokládat, skutečný vztah interakcí mezi jednotlivými signálními dráhami ale není známý. Ve studii EMBRACA bylo 56 % pacientů s BRCA mutovaným HR+ metastatickým BC léčeno talazoparibem, ve studii Olympiad mělo HR+ BC 50 % pacientů, zkoušeným lékem byl olaparib. V obou studiích byly *de facto* všechny nemocné s HR+ nemocí předléčeny hormonální terapií. Výsledek přežití bez progrese byl ve studii Olympiad v jmenované podskupině pacientů statisticky nesignifikantní (HR 0,82), ve studii EMBRACA dosáhl talazoparib výrazného léčebného benefitu a statistické signifikance (HR 0,54). Efekt PARP inhibitorů (PARPi) lze tedy přepokládat i u podskupiny nemocných s HR+ BC. Otázek, jak s PRPi naložit je ale více. Jaký je efekt PARP inhibitorů u nepředléčených pacientek s HR+ BC? Kdy by mělo být indikováno testování přítomnosti BRCA mutace? Má přítomnost somatické mutace v genomu HR+ nemoci stejný dopad jako v případě přítomnosti zárodečné mutace? Jaká je ideální sekvence standardní hormonální terapie a PARPi? Je zařazení PARPi do léčebného algoritmu možností, jak oddálit indikaci chemoterapie? Jaký je toxicický profil PARPi? A existují prediktory efektu PARPi?

XVI. Nádory kůže a maligní melanom

XVI/199. POKROKY V ADJUVANTNÍ LÉČBĚ HIGH-RISK BRAF MUTOVANÉHO MALIGNÍHO MELANOMU

LAKOMÝ R.¹, POPRACH A.¹, KAZDA T.^{2,3}¹Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Brno, ²Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ³CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Výzodiska: Možnosti adjuvantní léčby u rizikových pacientů s maligním melanomem byly v minulosti velmi omezené. K dispozici byla mimo klinické studie pouze imunoterapie s interferonem alfa, jejíž výsledky nebyly uspokojivé. Toxicita interferonu často převyšovala možný benefit, což vedlo postupně k odklonu od této léčby a pacienti byli jen dispenzarizováni. Jedinou skupinou pacientů, u kterých měl interferon dle metaanalýz studií lepší výsledky, byli pacienti s ulcerací primárního nádoru. V brzké době očekáváme zásadní změny. Podobně jako u pokročilého melanomu i v adjuvanci se bude léčba opírat o moderní léky s větší šancí na vyléčení. V případě BRAF mutovaného melanomu budeme volit mezi cílenou léčbou s dabrafenibem a trametinibem a moderní imunoterapií s anti-PD-1 protílátkou (nivolumab nebo pembrolizumab). Posunutí moderních léků do adjuvantního podání s sebou přinese plno otázek. Zásadním tématem brzy bude, zda pacienti s BRAF mutací mají mít v adjuvanci cílenou léčbu, nebo je možné jít cestou imunoterapie a cílenou léčbu ponechat pro případ relapsu. Dalším problematickým bodem pak bude, jak postupovat v případě relapsu onemocnění po adjuvantní léčbě. Zda a kdy volit v případě BRAF mutovaného pacienta návrat k cílené léčbě s BRAF a MEK inhibitorem nebo spíše preferovat moderní imunoterapii s checkpoint inhibitory (monoterapie nebo kombinace) jakožto metodu s jiným mechanizmem účinku. **Cíl:** V přednášce budou prezentovány výsledky z klíčových klinických studií s největším dopadem na běžnou klinickou praxi (Combi-AD, CheckMate-238, Keynote-054). Kromě účinnosti preparátů bude shrnuta i jejich potenciální toxicita, která bude hrát při rozhodování o typu adjuvantní léčby významnou roli. **Závěr:** Zavedení cílené léčby s dabrafenibem a trametinibem u pacientů s mutací onkogenu BRAF a moderní imunoterapie s anti-PD-1 protílátkami do adjuvance bude znamenat výrazný posun vpřed. Našim pacientům se tak zvýší šance na trvalé vyléčení nebo alespoň na významné prodloužení života. Stejně jako u léčby pokročilého melanomu musíme být připraveni na možnou toxicitu moderních léků.

XVI/201. EXPRESE PD-L1 A JEJÍ PROGNOSTICKÝ VÝZNAM U PACIENTŮ S KARCINOMEM Z MERKELOVÝCH BUNĚK

RICHTER I.^{1,2}, JIRÁSEK T.³, BARTOŠ J.¹, DVOŘÁK J.²¹Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s., ²Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ³Oddělení patologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Cíl: Karcinom z Merklových buněk (MCC) patří mezi vzácné, ale agresivní nádory. V poslední době se častěji zmiňuje v nejen v literatuře, ale i ne konferencích. Jedná se o výrazně imunitně podmíněný typ nádoru, v jehož léčbě se aktuálně i imunoterapie používá. Hledají se prognostické a prediktivní faktory s cílem lépe individualizovat léčbu. Jedním ze zkoumaných je i exprese PD-L1. Cílem naší práce je zhodnocení exprese PD-L1 a jejího prognostického významu u pacientů s tímto onemocněním. **Pacienti a metody:** Celkem jsme hodnotili retrospektivně 13 pacientů s MCC, z toho 12 nemocných s primárním kožním postižením, 1 pacient s primárně uzlinovým postižením bez průkazu kožního nálezu. Expresa PD-L1 byla stanovena imunohistochemicky s pomocí kommerčně vyráběné protílátky. Hodnocení bylo semikvantitativní. Statistické zhodnocení vlivu exprese PD-L1 na celkové přežití bylo provedeno pomocí Kaplan-Meirovy analýzy s využitím log-rank testu, na hladině významnosti alfa 5%. **Výsledky:** U všech pacientů bylo dostatek vzorku ke stanovení exprese PD-L1. Pozitivita PD-L1 byla popsána u 61,5 % pacientů. Medián celkového přežití byl u pacientů s expresí PD-L1 42,1 měsíce, u pacientů bez exprese PD-L1 9,4 měsíce ($p = 0,417$). **Závěr:** Prokázali jsme expresi PD-L1 u 61,5 % pacientů, prognostický vliv exprese PD-L1 na celkové přežití pacientů s MCC nebyl v našem souboru statisticky prokázán, i přes rozdíl téměř 32,7 měsíce. Při větším souboru pacientů by statistická závislost byla nejspíše prokázaná.

XVI/222. NÁDOROVÁ DUPLICITA V INTRAMAMÁRNÍ UZLINĚ – KAZUISTIKA

MERGANCOVÁ J.¹, HRNČÍŘOVÁ-ZIMOVÁ I.², HÁCOVÁ M.³¹Chirurgická klinika, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., ²Mamodiagnostické centrum Pardubice, EUC Klinika Pardubice,³Patologicko-anatomické oddělení, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s.

Výzodiska: Pozitivní intramamární uzlina při karcinomu prsu není příliš výjimečná, podněcuje diskuzi, zda je při negativní axilární sentinelové uzlině nutná exenterace axily či nikoli. U maligního melanomu je pozitivní intramamární uzlina vzácnější, zvláště není-li označena jako sentinelová. Uvádíme kazuistiku ženy s duplicitou maligního melanomu v pravém podzobě a karcinomem v pravém prsu, která měla v intramamární uzlině současně metastázu obojího. **Popis případu:** Obézní 69letá žena (BMI 39) byla v říjnu 2017 odeslána z kožní ambulance k provedení radikální excize maligního melanomu velikosti 5 × 7 cm v pravém podzobě s vyšetřením sentinelové uzliny. Klinicky nalezeny zvětšené uzliny v obou axilách, proto doplněno mamografické a ultrazvukové vyšetření. V horním zevním kvadrantu pravého prsu popsán tumor velikosti 23 mm, další ložisko v jeho blízkosti 8 × 7 mm – v.s. intramamární uzlina, v pravé axile pozitivní uzlina 16 mm, nesuspektní uzlina v levé axile. Core cut biopsie potvrdila G2 invazivní karcinom. Na komisi doporučena operace karcinomu prsu i maligního melanomu v jedné době. Pro klinický i ultrazvukový nález pozitivních uzlin v pravé axile ke karcinomu prsu byla indikována biopsie sentinelové uzliny jen pro maligní melanom – zobrazila se pouze v pravé axile. Dne 3. 11. 2017 byla provedena radikální excise maligního melanomu s biopsií sentinelové uzliny v pravé axile, parciální mastektomie s odstraněním i intramamární uzliny a dokončena exenterace axily vpravo, odstraněna i zvětšená nesusp. uzlina z levé axily. Patolog nález uzavřel jako nodulární maligní melanom, Clark III–IV, Breslow 3,5 mm, v horním zevním kvadrantu pravého prsu nalezeno ložisko

21 × 22 mm, tvořené středně diferencovaným smíšeným tubuloduktálním karcinomem s lymfangioinvazí a perineurálním šířením, ER i PR+ 90%, Ki67 12%, intramamární uzlina velikosti 6 mm infiltrovaná metastázou karcinomu prsu i maligního melanomu s perilymfatickým šířením. Sentinelová uzlina maligního melanomu v pravé axile byla vyplňena metastázou karcinomu prsu, ne maligního melanomu, toto bylo následně ověřeno i imunohistochemicky. Ve zbylém axilárním tuku vpravo nalezeno celkem 18 mízních uzlin, ve 2 popsána metastáza karcinomu prsní žlázy bez perilymfatického šíření. Zvětšená uzlina z levé axily o velikosti 30 mm byla exstirpovaná diagnosticky, histologicky bez nádorové metastázy s výraznou tukovou atrofií. Následovala systémová onkologické léčba. Závěr: na naší kazuistice poukazujeme na důležitost komplexního vyšetření pacienta a dobrou spolupráci komise pro kožní nádory a komise pro karcinom prsu k určení vhodné strategie léčby.

XVII. Nádory jícnu a žaludku

XVII/117. CHECKPOINT INHIBITORY V LÉČBĚ NÁDORŮ HORNÍHO A DOLNÍHO GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU – KLINICKÁ DATA VE SVĚTLE POHLAVÍ A VĚKU

OBERMANNOVÁ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Výzodiska: Checkpoint inhibitory jsou standardní léčebnou modalitou nejen u diagnózy maligního melanomu. Jejich použití v léčbě maligního melanomu mění špatnou prognózu pacientů a téměř ve čtvrtině případů vede k dlouhodobé remisi onemocnění. Avšak v řadě případů terapie checkpoint inhibitory selhává. Klinický výzkum je proto intenzivně orientován na hledání prediktivních faktorů, které by pomohly vybrat správného pacienta k léčbě imunoterapií. Věk pacienta je důležitým prognostickým faktorem. Ve vztahu k imunitnímu systému je věk důležitou proměnou ve vývoji adaptivní imunity, zrání či stárnutí imunitního systému. Publikovaná data dokládají, že pacienti starší 60 let lépe odpovídají na léčbu imunoterapií checkpoint inhibitory. Navíc bylo preklinickým výzkumem na myších modelech zjištěno, že benefit věku pacientů zůstává i v případě, kdy je pominuta větší mutační nálož ve vyšším věku. Odpovědnost za efekt imunoterapie checkpoint inhibitory pravděpodobně souvisí s odlišným zastoupením imunokompetentních buněk v nádoru; v případě mladých myší je v nádoru obsažen vyšší podíl regulačních T buněk (Tregs), změna CD8⁺: Treg poměru. Pohlaví pacienta je také důležitým faktorem v managementu protinádorové léčby. Systematické review a metaanalýza publikovaná v letošním roce analyzovaly 23 randomizovaných klinických studií, v rámci nichž bylo léčeno 9 322 mužů a 4 399 žen pro pokročilé solidní nádorové onemocnění. Celkové přežití v léčbě imunoterapií bylo delší než v ramenech se standardní systémovou terapií (HR 0,75; 95% CI 0,69–0,81; p < 0,001) pro muže a pro ženy (HR 0,7; 95% CI 0,67–0,88; p = 0,002). Avšak rozdíl mezi pohlavími byl statisticky nesignifikantní. Navíc analýza podskupin zahrnující lokalizaci nádoru, linii léčby, typ imunoterapie, metodologii studie a reprezentaci žen potvrdila celkové výsledky. **Závěr:** Věk je nejen důležitou proměnnou v prognóze pacienta, ale je patrně i významným prediktivním faktorem účinnosti terapie checkpoint inhibitory. Účinnost terapie checkpoint inhibitory však není závislá na pohlaví pacienta. Přednáška se zabývá dostupnými daty z léčby maligního melanomu ale i daty z oblasti nádorů zažívajícího traktu.

XVII/300. PROTONOVÁ RADIOTERAPIE KARCINOMU JÍCNU – OPTIMÁLNÍ LÉČBA?

VÍTEK P.¹, KUBEŠ J.¹, VONDRAČEK V.¹, PAZDRO A.²

¹Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha, ²III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha

Předoperační chemoradioterapie karcinomu hrudních úseků jícnu je standard u stadia T3 a/nebo N+. U karcinomu krčního jícnu je standard chemoradioterapie samostatná. Toxicita chemoradioterapie komplikuje následnou radikální resekci. U samostatné chemoradioterapie je evidence o efektu dávkové eskalace limitované toxicitou. Nejzávažnější je toxicita plícní a kardiální, zejm. při následné torakotomii. Anatomičtí vč. lymfatik dává protonové radioterapii prostor k dosažení příznivých dozimetrických dat. Dávky v rizikových orgánech jsou nejvíce poloviční proti technikám radioterapie fotonové vč. radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT). Studie potvrzdily translaci dozimetrické výhody do klinických parametrů. V Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha bylo léčeno 22 nemocných se spinocelulárním karcinomem hrudního i krčního úseku dávkou 50 CGE (Cobalt Gray Equivalent) / 25 frakcí (předoperační – hrudní úsek), resp. 70 CGE/35 frakcí (samostatný režim – krční úsek) s potenciací chemoterapie (CDDP monoterapie). Byla užita technika pencil beam scanning (PBS). Ozářovaný objem klinického cílového objemu (CTV) zahrnoval primární lézi s lemem a spádová lymfatika. Po předoperačním režimu následuje radikální resekce v intervalu 6–8 týdnů. Ozářovací plán minimalizuje dávku v plicích a srdečních oddílech a dodržuje standardní dávkové limity v ostatních orgánech. U 16 nemocných byla využita technika gatingu v hlubokém inspiriu (DIBH). U všech nemocných proběhla léčba podle plánu. Rozsah plánovacího cílového objemu (PTV) je 460–1 080 ccm (podle lokalizace primární léze). Medián Dmean v plicích je 7,21 CGE (1,7–12,8). Medián Dmean v objemu srdce 8,37 CGE (1,09–16,10) (vyloučeny plány s nulovou dávkou). Odpověď na léčbu – kompletnej regrese 5 (22,7 %), parciální regrese 16 (72,7 %), progrese 1 (4,6 %). Léčba je dobře tolerována, akutní toxicita do stupně 2 (CTCAE), nutrice vyžaduje extraorální příjem (perkutání endoskopická gastrostomie, gastrostomie, parenterální) u 3 nemocných (13,6 %). Radiační pneumonitida je evidována v 1 případě (4,6 %). Po resekci nebyla evidována komplikace prodlužující dobu hospitalizace > 3 týdny. Protonová radioterapie metodou PBS lze aplikovat s malým zatížením plic, srdečních oddílů, míchy aj. Akutní toxicita do stupně 2 a minimální výskyt poradiační pneumonitidy souvisí s dozimetrickými daty. V této souvislosti je i nízká perioperační morbidita u dvoudutinové resekce. Příznivý poměr účinnost/toxicita podporuje i technika DIBH. Parametr účinnosti a medián přežívání nelze ještě hodnotit. Dávková eskalace je přínosná u nádorů krčního úseku, přispívá k trvalé kompletnej regresi. Protonová radioterapie je léčba s nižší toxicitou a nižšími riziky resekčního výkonu. Je indikována jako léčba s příznivým poměrem bezpečnost/účinnost. Lze ji považovat za léčbu optimální.

XVII/301. CÍLENÁ ANTIANGIOGENNÍ LÉČBA KARCINOMU GASTROEZOFAGEÁLNÍ JUNKCE RAMUCIRUMABEM, KLINICKÁ ZKUŠENOST V KONTEXTU STUDIE RAINBOW – KAZUISTIKA

SVOBODOVÁ S.¹, PEŠTÁL A.²

¹Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny v Brně, ²I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Výzodiska: Nádory jícnu a žaludku zůstávají onemocněním se špatnou prognózou. Potenciálně kurativní léčbou je chirurgická resekce doplněná perioperační chemoterapií (CHT), příp. adjuvantní CHT či chemoradioterapií. V léčbě metastatického onemocnění je standardem CHT v 1. linii na bázi platiny a fluoropyrimidinu, příp. doplněné o taxany. Pro 2. linii jsou etablovanými cytostatiky taxany nebo irinotekan. Z cílených léků se do praxe dostaly trastuzumab a ramucirumab u adenokarcinomu žaludku a GEJ, na základě výsledků studie fáze III REGARD a RAINBOW. Ramucirumab inhibuje angiogenezi, má vlastní protinádorový účinek, prodlužuje přežití i v monoterapii, optimální je jeho použití v kombinaci s paklitaxelem. **Popis případu:** Vysokoškolský pedagog

narozený 1974 přivezen na chirurgii pro hematemézu. Gastrofibroskopii zjištěn tumor distálního jícnu přesahující do kardie žaludku, 5/2014 subtotalní ezofagektomie, gastroplastika. Histologicky nízce differencovaný adenokarcinom, pT2pN1(2+/15)M0. Poté adjuvantně fluorouracil + leukovorin, dvě série konkomit. s radioterapií; 10/2016 mnohočetné metastázy v pravém laloku jater; 11/2016–1/2017 1. linie cisplatina + Teysuno. Trastuzumab neindikován. Po třech sériích progrese jaterních metastáz, bilobárně, inoperabilní; 2/2017 2. linie ramucirumab + paklitaxel. Po dvou cyklech > 50% regrese velikosti i počtu metastáz. Po dalších 3 měsících léčby progrese jaterních metastáz, nové ložisko v plíci; 8/2017–5/2018 3. linie FOLFIRI, progrese jaterních ložisek; 6/2018 4. linie, taxan-docetaxel. Muž 44 let stále ve výborném stavu. CHT jsme chtěli potencovat opakovaným podáním ramucirumabu, úhradu v této indikaci zdravotní pojišťovna neschválila. V 8/2018 zhoršení stavu pacienta, ikterus, ascites, masivní progrese jaterních metastáz, rozsev v dutině břišní. V 9/2018 exitus. **Závěr:** Systémovou léčbou bylo klinicky asymptomatické onemocnění kontrolováno 20 měsíců od zjištění metastatické disseminace. Použití ramucirumabu s paklitaxelem prodloužilo život pacienta o 5 měsíců. Ve studii RAINBOW měli pacienti léčení paklitaxelem s ramucirumabem signifikantně delší celkové přežití než při podání paklitaxelu s placebem, 9,6 vs. 7,4 měsíce. Přežití bez progrese delší při kombinaci paklitaxelu s ramucirumabem, 4,4 vs. 2,9 měsíce. Ve sdělení ukazujeme aktuální možnosti systémové léčby metastatického adenokarcinomu jícnu/žaludku a navážeme výhledem do snad již blízké budoucnosti užití nové imunoterapie na základě dat z klinických hodnocení. Nadějnou se jeví kombinace checkpoint inhibitorů PD-L1 a CTLA-4, efektivní snad také bude kombinace s CHT.

XVII/370. MANAGEMENT GAPS VE SVĚTLE RECENTNÍ KAZUISTIKY – POHLED PACIENTA

REIF M.

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

Úvod: Syndrom gastrického adenokarcinomu a proximální polypózy žaludku (GAPPS) je nedávno popsáný autozomálně dominantně dědičný syndrom způsobený mutacemi 1B promotoru APC genu s fenotypickým projevem mnohočetné polypózy žaludku s ušetřením antra a malé křiviny. Vzhledem k celosvětovému záchytu přibližně desítky rodin, u nichž se syndrom manifestoval adenokarcinomem žaludku u jednoho či více členů, je u tohoto syndromu v současné době předpokládáno vysoké riziko maligního zvratu již od 3. dekády života a doporučována preventivní gastrektomie. Nicméně prevalence popsáного genotypu a fenotypu v populaci není dosud známa, a tedy není možné v současnosti určit obecnou incidenci maligního zvratu u člověka s GAPPS. **Kazuistika:** Prezentovaná kazuistika popisuje rodinu, u jejichž žijících členů byla recentně identifikována genotypická i fenotypická pozitivita GAPPS překvapivě v důsledku výskytu adenokarcinomu žaludku u GAPPS negativního člena rodiny. U genealogicky dostupných předků ani u žijících verifikovaných (či potenciálních) GAPPS pozitivních členů nebyla dosud zaznamenána klinická manifestace v podobě adenokarcinomu žaludku. **Závěr:** Popsaná kazuistika naznačuje možnost existence většího počtu klinicky asymptomatických rodin s genetickou i fenotypickou pozitivitou GAPPS, což by mohlo do budoucna vést k differencovanému přístupu ke GAPPS pozitivním rodinám bez výskytu malignity a rodinám s výskytem adenokarcinomu. Současně by informace plynoucí z této kazuistiky mohla být iniciálním momentem ke zvýšené snaze o zjištění prevalence GAPPS pozitivity v populaci. Svým překvapivým vyústěním tato kazuistika rovněž poukazuje na nutnost kompletního klinického a paraklinického došetření všech dostupných členů rodiny před finálním rozhodnutím o vhodném managementu GAPPS v konkrétní rodině.

XVIII. Nádory tlustého střeva a konečníku

XVIII/51. INDIVIDUÁLNÍ PŘÍSTUP K PACIENTŮM – 3. LINIE JAKO MOST DO DALŠÍCH LÉČEBNÝCH LINIÍ

OSTŘÍŽKOVÁ L.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Incidence kolorektálního karcinomu ve vyspělých zemích světa vč. ČR je vysoká. V ČR je ročně diagnostikováno asi 8 000 nových případů. V době diagnózy má > 20 % nemocných založené vzdálené metastázy. U 30–40 % nemocných klinického stadia III se objeví metastázy do 2 let od operace. Systémová léčba prodloužila přežití nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem na > 30 měsíců. Řada nemocných má benefit z > 2 liní systémové terapie. Cílem paliativní léčby ve 3. linii je zpomalení progredujícího onemocnění se zachováním dobré kvality života nemocných. Nutný je individuální přístup k nemocnému s ohledem na celkový stav nemocného, jeho komorbidity a toxicitu. Do 3. linie je možno volit jednak multikinázový inhibitory regorafenib nebo cytostatikum trifluridin/piperacil. Účinnost obou preparátů ve 3. linii je podobná, liší se ale profilem toxicity.

XVIII/71. STRATEGIE LÉČBY PACIENTŮ S METASTAZUJÍCÍM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM A SYNCHRONNÍMI METASTÁZAMI JATER

IHNÁT P.

Chirurgická klinika LF OU a FN Ostrava

Úvod: Onkochirurgická léčba pacientů s kolorektálním karcinomem (CRC) a synchronními metastázami jater představuje velmi aktuální problematiku. Multidisciplinární přístup v léčbě těchto pacientů umožňuje aplikovat jednotlivé modality (chirurgická resekce kolorekta, chirurgická resekce metastáz jater, systémová léčba a radioterapie) v různém pořadí. **Metodika:** Byl realizován průzkum a analýza dat z dostupné odborné literatury zaměřené na strategie léčby pacientů s CRC a synchronními metastázami jater. **Výsledky:** Autoři nabízejí ucelený přehled problematiky dostupných strategií léčby se zaměřením se na komplikace a úskalí jednotlivých léčebných postupů. Primary first přístup (resekce kolorekta jako primární léčebná modalita) a synchronní resekce (současná resekce kolorekta a jaterních metastáz) představují tradiční postupy v léčbě pacientů se synchronními metastázami CRC. V důsledku neuspokojivých výsledků tradičních postupů byly do praxe zavedené tzv. reverzní strategie léčby (liver first přístup a up-front hepatectomy přístup). Reverzní strategie vychází ze snahy upřednostnit radikální resekcji jaterních metastáz před resekcí kolorekta. V rámci liver first přístupu je primární terapeutickou modalitou neoadjuvantní systémová léčba s následnou resekcí jaterních metastáz, při up-front hepatectomy přístupu je primární modalitou chirurgická resekce jater. **Závěr:** Na základě dostupných dat evidence-based medicíny bude autorem předložený algoritmus indikací jednotlivých léčebných strategií pro pacienty s CRC a synchronními metastázami jater.

XVIII/73. VLIV VĚKU NA STRATEGII LÉČBY JATERNÍCH METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

KYSELA P.¹, ČAN V.¹, PROCHÁZKA V.¹, OSTŘÍŽKOVÁ L.²

¹Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Úvod: Kolorektální karcinom je jeden z nejčastěji se vyskytujících nádorů. Incidence má své maximum ve věkové skupině 65–70 let a většina pacientů léčených pro kolorektální karcinom je starší 70 let. V éře léčby na míru bývá často jeden z velmi podstatných parametrů opomíjen. Zatímco klasifikace nádorů dětského věku a AYA vychází pouze z resekability nádoru, u pacientů s hepatocelulárním karcinomem je důležitý celkový stav i funkční zdatnost jater, u pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu do jater je nutné přihlédnout také k věku nebo očekávanému dožití. **Materiál a metody:** Byl proveden přehled vlastních prospektivních výsledků i literárních dat a také dat z Národního onkologického registru a registru CORECT ve vztahu ke geriatrické skupině pacientů. Střední dožití mužů v české populaci bylo v době sběru dat kolem 73 let, u žen zhruba 78 let. **Výsledky:** Díky moderní chemoterapii bylo prodlouženo střední přežití bez progrese choroby u nereseckovaných karcinomů z 9 měsíců při pouhém FUFA na 19 měsíců při použití IRI a OXA až na dnešních 23 měsíců při spoluúčasti biologické léčby. Pacienti ve věkové skupině nad 65 let zmírají po jaterní resekcji jaterních metastáz daleko častěji na jiné choroby než na rekurenci kolorektálního karcinomu. Neoadjuvantní léčba před resekcí jaterních metastáz kolorektálního karcinomu nevede k vyššímu 5letému přežití, je riziková stran progrese onemocnění do nereseckability. Vede ale k signifikantně zvýšenému podílu pacientů bez progrese/rekurence choroby v době 3 let od operace. **Závěr:** Největší skupina pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu do jater patří do skupiny tzv. geriatrických pacientů. Kromě resekability je nutné zvážit především operabilitu. Vzhledem ke kondici a očekávanému dožití pacientů lze zvážit několikerou strategii s ohledem na neoadjuvanci (spíše ano), adjuvanci (spíše ne) a ablavní metody namísto chirurgické resekcí.

XVIII/144. ANTI- α -GAL PROTILÁTKY U PACIENTŮ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM

MAZALOVÁ B.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{1,2}, BUDÍNSKÁ E.², SELINGEROVÁ I.¹

¹Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ²RECAMO, MOÚ, Brno

Přirozené protilátky anti- α -Gal proti sacharidovým epitopům jsou součástí lidské krve. Nejvíce je jich naměřeno proti sacharidu alfa-galaktóza-1,3-galaktóza (α -Gal), což je sacharid přítomný v membránách buněk u většiny savců kromě člověka a opic starého světa. Experimentální a klinické studie ukazují na

možnost využití anti- α -Gal protilátek pro imunoterapii onkologických pacientů nebo v terapii infekčních onemocnění. Předpokladem obou terapeutických postupů je přítomnost dostatečného titru těchto protilátek v krvi nemocných. Poznání a rozšíření informací o přirozených protilátkách anti- α -Gal se jeví jako důležitý krok k rozvoji nových léčebných postupů pomocí těchto protilátek. Até už hypoteticky k léčbě tumorů vpravením α -Gal-Ag přímo do tumoru, kdy by se očekávala reakce anti- α -Gal protilátek vůči tomuto Ag a následná eliminace nádoru, nebo využití stimulace organizmu probiotickými vakcínami k navození vyššího titru přirozených protilátek anti- α -Gal v krvi ke zneškodnění patogenů nesoucích na svém povrchu α -gal-Ag. Potenciál anti- α -Gal protilátek je veliký. U jedinců z kontrolní skupiny a u pacientů s kolorektálním karcinomem (CRC) napříč klinickými stadiemi jsme stanovili hladiny anti- α -Gal protilátek ve třídách IgG, IgA a IgM před zahájením protinádorové léčby. Z naměřených dat vyplývá, že hladina anti- α -Gal-IgA je u žen významně nižší než u mužů a je také významně vyšší u pacientů s CRC než u kontrolní skupiny. V izotypu IgM byl pozorován statisticky významný rozdíl mezi pohlavími, u mužů byla zjištěna významně nižší hladina anti- α -Gal IgM než u žen. Nebyla pozorována souvislost mezi hladinami anti- α -Gal protilátek a klinickým stadiumem CRC či jeho lokalizací. Pacienti s krevně-skupinovým antigenem B mají trendově nižší hladiny anti- α -Gal IgM a IgG. Z provedené studie vyplývá, že pacienti s CRC mají dostatečné hladiny anti- α -Gal protilátek a že hladiny anti- α -Gal protilátek souvisí s krevně skupinovým systémem ABO.

Práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví ČR projektem AZV 16-31966A („Střevobiom“) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy projektem LM15089 pro BBMRI_CZ.

XVIII/168. JAK SPRÁVNĚ LOKALIZOVAT STŘEVNÍ VÝVOD

VOZDECKÁ J.

Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno

Správně lokalizované místo pro vyšítí střevního vývodu před operačním výkonem přímo souvisí s kvalitou života, ale i se stavem kůže v okolí stomie. Výběrem správného místa pro vyšítí stomie dáváme pacientovi svobodu ve výběru vhodné pomůcky, svobodu pohybu, eliminujeme výskyt komplikací, které mohou při nedokonalé přílnavosti lepících systémů nastat. Na pracovním setkání si vysvětlíme zásady ohleduplného přístupu při edukaci pacienta. Také zásady správně vedené lokalizace střevního vývodu, přičemž po zhodnocení anatomických poměrů břišní stěny (kožní záhyby, jizvy), vestoje, vsedě i vleže, v klidu i při pohybu, se zřetelem k výše pasu zakreslíme místo pro vyšítí stomie. Toto místo volíme společně s nemocným, protože nositelem stomie bude právě on.

XVIII/190. MOŽNOSTI PŘEKONÁNÍ REZISTENCE U KRAS/NRAS WT METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

HOLUBEC L.¹, POLÍVKA J.², ŠAFANDA M.¹

¹ Oddělení klinické onkologie, Nemocnice na Homolce, Praha, ² Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni

Výzadiska: Přes pokroky v diagnostice a léčbě kolorektálního karcinomu je stále > 50 % nemocných diagnostikováno v pokročilém stadiu (stadium III a IV), které má horší prognózu než časná stadia tohoto onemocnění. V léčebném armamentáriu metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) mají své nezastupitelné místo protilátky proti receptoru pro epidermální růstový faktor – anti-EGFR. V rutinní klinické praxi se používají v 1. liniích léčby IgG1 chimerická protilátka cetuximab a plně humánní IgG2 protilátka panitumumab. Rezistence vůči EGFR jsou buď primární (rozené), nebo sekundární (získané), které nejčastěji vznikají 9–12 měsíců od zahájení léčby mCRC. Primární rezistence u dosud neléčených pacientů vzniká v důsledku přítomnosti aktivitačních mutací KRAS a NRAS zhruba u 50 % pacientů, což je známá kontraindikace anti-EGFR léčby. Ale i u pacientů s nemutovaným typem RAS (wtRAS) může nastat několik problémů. Jedním z nich je výskyt mutace BRAF, která má prokázaný negativní prognostický i prediktivní význam. Tento typ rezistence vůči anti-EGFR léčbě je možné obejít dvěma způsoby. Buď v 1. a 2. linii léčby mCRC použít anti-VEGF protilátky (optimální sekvence je kombinace biochemoterapie FOLFOX + bevacizumab v 1. linii, kterou následuje kombinace FOLFIRI + afibrercept ve 2. linii). Jedná se hlavně o skupinu nemocných s pravostranným nádorem, pokud nejsou schopni v 1. linii zvládnout kombinaci FOLFIRI + bevacizumab. U nemocných s levostránným nádorem je otázka otevřená – můžeme opět použít 2 linie biochemoterapie s anti-VEGF protilátkami nebo překonat rezistenci pomocí kombinace anti-EGFR protilátek s BRAF inhibitory, MEK inhibitory a dalšími typy inhibitorů dané kaskádové dráhy (PI3K). Druhý způsob je kombinace anti-EGFR protilátek s imunoterapií. V této oblasti máme více dat pro IgG1 protilátky, jejichž schopnost vazby na složku komplementu a schopnost aktivace buněčné toxicity závislé na protilátkách (ADCC reakce) je předpokladem výhodné kombinace s checkpoint inhibitory. V rutinní klinické praxi není dosud možné podat sekvenci anti-EGFR protilátek v 1. a 2. linii léčby. Dostupná literární data ale prokazují, že tato sekvence může fungovat. Objasnění této problematiky bude součástí tohoto sdělení. Další cestou překonání anti-EGFR rezistence je použití anti-EGFR protilátek druhé generace (např. anti-EGFR AbSym 004) či třetí generace (anti-EGFR MM 151). Jedná se o směs dvou či tří humánních protilátek proti nepřekrývajícím se epitopům domény III EGF receptoru. **Závěr:** V rámci přehledového sdělení autoři prezentují současné možnosti překonání primární i sekundární anti-EGFR rezistence v rámci léčby mCRC.

Tato práce byla financována z národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503.

XVIII/191. STANOVENÍ MIKROSATELITOVÉ NESTABILITY – PROČ, JAK, KDY A KOMU

ŠPAČEK J.¹, DUNDR P.², PETRUŽELKA L.¹, KRÍŽOVÁ L.¹, NĚMEJCOVÁ K.², VOČKA M.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ² Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

Mikrosatelitová nestabilita (MSI) je definována jako změna délky řetězce DNA způsobená insercí nebo delecí repetitivní jednotky mikrosatelitu v nádorové tkáni v porovnání s nenádorovou tkání. Nepopisuje tak detailní fenotyp nádoru, ale pouze informuje o pozorování nestability u daného markeru. Geny zodpovědné za opravy replikačních chyb v DNA jsou označovány jako mismatch repair (MMR) geny. Vodítkem k nalezení mutovaného genu je imunohistochemické vyšetření exprese MMR proteinů hMLH1, hMSH2, hMSH6 a hPMS2. Přítomnost mutovaných genů má za následek vznik nádorů charakteristických vysokým stupněm nestability v krátkých tandemových repetitive molekul DNA (mikrosatelitech). Tyto tumory jsou proto označovány jako MSI-H. MSI je opomíjený

biomarker zejména u karcinomů zažívacího traktu. Předpokladem účinnosti anti-PD-1 terapie je průkaz MSI. MSI se vyskytuje u 15 % lokalizovaných a 4 % metastazujících KRK. MSI-H jsou nádory s mimořádně silnou TMB, se zvýšenou expresí PD-1 a PD-L1 s vysokou náloží TIL. Stanovení MSI by se mělo stát standardní součástí biomarkerového porfolia u všech karcinomů zažívacího traktu.

XVIII/192. PREDIKCE ÚČINNOSTI TRIFLURIDINU/TIPIRACILU U PACIENTŮ S REFRAKTERNÍM METASTATICKÝM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM

GRELL P.¹, DVOŘÁK J.², VOČKA M.³, JOHN S.⁴, PITAUEROVÁ H.¹, BÜCHLER T.², PETRUŽELKA L.³, VYZULA R.¹, KISS I.¹, OBERMANNOVÁ R.¹

¹Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ²Oncologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ³Oncologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ⁴Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Východiska: Trifluridin/tipiracil (TAS-102) je účinný v léčbě refrakterního metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) a signifikantně prodlužuje parametry přežití oproti placebo. V současné době nejsou v klinické praxi používány žádné prediktivní biomarkery, které by umožnily vyselektovat skupinu pacientů, kteří by z léčby TAS-102 nejvíce profitovali. **Soubor pacientů a metody:** Retrospektivně byly analyzovány údaje o 160 pacientech léčených TAS-102 v reálné klinické praxi v ČR. Do analýzy byla zahrnuta data ze čtyř onkologických center. Byly hodnoceny různé faktory spojené s přežíváním bez progrese (PFS) a celkovým přežitím (OS). **Výsledky:** Základní charakteristika pacientů – medián věku 66 let (rozsah 28–83), 106 pacientů byli muži (66,3 %), ECOG PS 0 mělo 38,1 %, wtRAS tumor mělo 45 %. Anti-VEGF léčbu absolvovalo 83,1 % pacientů, anti-EGFR 43,8 %. Medián linie TAS-102 byl 3 (rozsah, 2–8), medián počtu aplikovaných cyklů TAS-102 byl tří (rozsah 1–27). V době analýzy 15 % pacientů pokračovalo v léčbě, 73,7 % přerušilo v důsledku progrese, 6,9 % z důvodu toxicity. Medián PFS byl 3,3 měsíce (95 % CI 3,0–3,5) a medián OS 10,2 měsíce (95 % CI 8,9–11,8). Faktory signifikantně spojené s PFS a/nebo OS byly PS, čas od diagnózy mCRC, zahájení léčby TAS-102 > 3 měsíce od posledního fluoropyrimidinu, baseline CRP, baseline počet leukocytů, počet neutrofilů, počet monocytů, NLR, neutropenie ≥ G2 během léčby, průjem ≥ G1, trombocytopenie ≥ G2, nutnost redukce dávky TAS-102 a odklad dalšího cyklu. Vytvořili jsme skórovací systém TAScore z faktorů, které jsou známé při zahájení terapie (PS 0, iniciace TAS-102 > 3 měsíce od fluoropyrimidinu, čas od diagnózy mCRC, baseline CRP, počet leukocytů, počet monocytů < 0,5 × 10⁹/L). Pokud pacient splňoval daný parametr, byl mu přidělen 1 bod, celkové skóre bylo součtem těchto bodů a pacienti byli rozděleni do 3 skupin – skupina s vysokým rizikem s 0–1 bodem, se středním rizikem 2–3 a příznivým rizikem s ≥ 4 body. OS podle rizikových skupin byl 5,7 měsíce pro vysoké riziko, 8,7 měsíce pro střední riziko, 12,8 měsíce pro příznivé riziko ($p < 0,0001$). **Závěr:** TAS-102 je účinný u pacientů s refrakterním mCRC. Jeho profil toxicity u významně předléčených pacientů je přijatelný. Navrhujeme jednoduchý skórovací systém TAScore, který pomůže s přesným výběrem pacienta na počátku léčby TAS-102.

XVIII/238. PACIENTKA S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM S LYNCH-LIKE SYNDROMEM – KAZUISTIKA

BOŘILOVÁ S.

MOÚ, Brno

Východiska: Přibližně 15 % kolorektálních karcinomů (CRC) vykazuje vysokou mikrosatelitní nestabilitu (MSI-H), a to buď v důsledku zárodeční mutace v jednom z MMR genů (Lynchův syndrom, 3 %) nebo z důvodu somatické inaktivace MMR genů. Inaktivace genů je způsobena nejčastěji v důsledku hypermetylace genu MLH1 (sporadickej MSI-H CRC, 12 %). Avšak existují i případy pacientů s CRC s absencí MMR proteinů, u kterých byla vyloučena možnost sporadického MSI-H tumoru a genetickým vyšetřením nebyly nalezeny zárodečné mutace MMR a EPCAM genů. V těchto případech se může jednat o tzv. Lynch-like syndrom. V následujícím textu popisujeme kazuistiku pacientky s MMR deficientním CRC, s pozitivní rodinnou anamnézou, nádorovou multiplicitou, ale bez záchrny mutace germinálních genů. **Popis případu:** Pacientka je 68letá žena s metachronní nádorovou triplikitou, v roce 2012 podstoupila radikální operaci a adjuvantní chemoterapii pro karcinom levého ovaria. V srpnu 2017 byl u pacientky diagnostikován CRC v céku a pouze 6 měsíců poté, krátce po adjuvantní chemoterapii, byl diagnostikován druhý CRC v sigmoideu. Oba nádory měly stejný molekulární fenotyp (nízce diferencovaný adenokarcinom s absencí MMR proteinů, bez mutace v genu BRAF, NRAS a KRAS) a v obou případech byla provedena radikální resekce. Vzhledem k pozitivní rodinné anamnéze (CRC u syna pacientky diagnostikován ve 33 letech, bez průkazu Lynchova syndromu) a molekulárnímu charakteru nádoru proběhlo genetické testování (celkem 219 genů), ale bez nálezu zárodeční mutace. Následně v září 2018 se u pacientky objevila patologická lymfadenopatie vlevo v nadklíčku a PET/CT prokázalo diseminaci v uzlinách (v nadklíčku vlevo, retroperitoneu a při pravém plicním hilu) a v plicích. Histologicky z biopsie z nadklíčkové uzliny byla prokázána metastáza nízce diferencovaného adenokarcinomu s morfologií shodnou s primárním tumorem v céku a sigmatu (absence MMR proteinů, bez mutací BRAF, NRAS, KRAS, PD-L1 60 %). Od prosince 2018 probíhala 1. linie paliativní léčba režimem cetuximab/FOLFIRI, celkem pacientka absolvovala pět sérií s efektem progrese (v plicích a nově metastáza v pravé síni) dle CT přešetření v únoru 2019. U pacientky je nyní zvažována léčba anti-PD-1 protilátkou vzhledem k absenci MMR proteinů. **Závěr:** Naše kazuistika nabízí řadu klinických i molekulárně genetických otázek, např. jaký je důvod absence MMR proteinů, jak postupovat v adjuvantní léčbě anebo zda by měla pacientka benefit z imunoterapie. Kazuistika bude předmětem interaktivní diskuze.

XVIII/258. MOLEKULÁRNÍ SUBTYPY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU A JEJICH APLIKACE V KLINICKÉ PRAXI

BENCSIKOVÁ B.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Kolorektální karcinom (CRC) je heterogenní onemocnění. Klíčem k dosažení lepších léčebných výsledků je léčba na základě stanovení molekulárních subtypů CRC. V poslední dekádě bylo rozdělení podtypů CRC založeno převážně na stanovení přítomnosti mutací RAS. V současnosti je předmětem zájmu transkriptomika, analýza proteinů a další omické metody. V roce 2015 konsorcium identifikovalo na základě podobných molekulárních znaků celkem čtyři molekulární subtypy CRC (CMS 1–4). Podtyp CMS1 (14 %) zahrnuje převážně hypermutované nádory MSI-H, BRAF mutované. Podtyp CMS2 (37 %) sdružuje

nádory především levostranného tračníku s charakteristikami MSS a CIN, typicky s mutací TP53 a s aktivací dráhy WNT/MYC. Podtyp CMS3 (13 %) zahrnuje KRAS mutace, metabolickou dysregulaci. CMS2/3 podtypy mají benefit z léčby bevacizumabem (studie AGITG MAX). Podtyp CMS4 (23 %) tvoří nádory s mezenchymálními znaky, typická je aktivace drah TGFbeta a VEGF, angiogeneze a stromální invaze. Předpokládá se limitovaný benefit pro léčbu oxaliplatinou v případě mezenchymálního CMS4 CRC. V klinické praxi lze nyní stanovit KRAS/NRAS mutaci, BRAFV600E mutaci, HER2 amplifikaci, MSI-H, imunoskóre. BRAF mutace – prevalence 4–6 %, atypické BRAF mutace 2 %, často pravostranné nádory a starší věk. Doporučuje se testovat u všech pacientů s mCRC současně s vyšetřením RAS mutace. BRAF mutace je prognosticky nepříznivým faktorem a vyznačuje se rezistence ke standardní léčbě chemoterapií. V rámci studií se hodnotil účinek kombinace vemurafenib + cetuximab + irinotecan a binimetinib + encorafenib + cetuximab. HER amplifikace – prevalence u 2–4 %, časté u RAS/BRAF wild type nádorů. Přináší potenciálně prediktivní informaci. Fúze – prevalence < 1 %, často v kombinaci s MSI-H, doporučuje se testovat u všech rezistentních pacientů s mCRC, zejména MSI-H. Larotrectinib je FDA a EMA schválený lék pro léčbu nádorů s fúzí NTRK, vč. CRC. Mikrosatelitová instabilita (MSI) je spojena s vysokým výskytem mutací (mutační nálož). Mutované geny kódují proteiny, které jsou rozpoznány imunitním systémem (neoantigeny). Zhoubné nádory s MSI obsahují zvýšený počet CD8⁺ T buněk. Přibližně 4 % mCRC prokazuje vysoký stupeň MSI z důvodu insuficience DNA reparačního systému. U těchto nemocných lze očekávat nižší odpověď na konvenční chemoterapii. Imunoskóre – přesná kvantifikace počtu CD3⁺ a CD8⁺ buněk. Přednáška přináší přehled molekulárních subtypů a jejich aplikaci v klinické praxi.

Práce byla podpořena GAČR 19-08646S.

XVIII/302. METODA OPAKOVANÉ TEKUTÉ BIOPSIE PRO NEINVAZIVNÍ TĚSNÉ SLEDOVÁNÍ LÉČBY PACIENTŮ S MCRC

BENEŠOVÁ L.¹, BELŠÁNOVÁ B.², PTÁČKOVÁ R.¹, HÁLKOVÁ T.¹, PUDIL J.³, RYSKA M.³, LEVÝ M.⁴, PAZDÍREK F.⁵, HOCH J.⁵, MINÁRIK M.^{1,2}

¹Genomac výzkumný ústav, s.r.o, Praha, ²Elphogene, s.r.o, Praha, ³Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN – VFN Praha, ⁴Chirurgická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ⁵Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Výhodiska: Tekutá biopsie, detekce cirkulující nádorové DNA (ctDNA) v periferním oběhu, se stává nástrojem diagnostiky solidních nádorů. Hlavní využití je jako alternativa k iniciální molekulárně-patologické charakterizaci lézi především zaměřená na detekci prediktorů odpovědi či rezistence léčby. Navíc se stále častěji hovoří o možnosti opakování vyšetření ctDNA jako specifického biomarkeru časného záchytu rekurence u kurativních chirurgických zákroků či pro sledování efektu systémové léčby. Uvedené typy využití se vyznačují rozdílnou metodikou, v prvním případě je hlavní snahou jednorázové pokrytí co nejširšího spektra potenciálních molekulárních prediktorů, zatímco v druhém případě jde o vysokou citlivost a snížení nákladů umožňující ekonomicky schůdné opakování vyšetřování v relativně krátkých intervalech. Zásadním faktorem v obou případech je klinická využitelnost, kterou je třeba zasadit do kontextu probíhající léčby u konkrétního pacienta. V tomto sdělení představujeme klinickou využitelnost jednoduchého testu ctDNA pro průběžné sledování pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC). **Materiál a metody:** Při prospektivním vyšetřování byl sledován průběh onemocnění u 121 pacientů ve fázi III a IV mCRC. Základní panel nejčastěji mutovaných genů byl aplikován pro vyšetření přítomnosti somatických mutací v nádorové tkáni. Následně byly nalezené mutace vyšetřovány v ctDNA získané z plazmy pacientů odebírané před a v průběhu terapie. V podskupině pacientů s karcinomem rekta byla ctDNA analyzována též před a v průběhu aplikace neoadjuvantní chemoradioterapie. Výsledky byly korelovány s klinickými parametry jako chirurgická radikalita, odpověď na léčbu, výskyt relapsu a celkové přežití. **Výsledky:** Vysoká korelace mezi chirurgickou radikalitou a výskytem/nepřítomností ctDNA po operaci byla potvrzena u 22 z 24 pacientů s resekcí R0 jako negativní ctDNA a 22 z 30 pacientů s resekcí R1/R2 jako ctDNA pozitivní. Z 30 ctDNA negativních pacientů po chirurgickém zákroku měli 4 pacienti prokázanou progresi ctDNA během prvních 9 měsíců a 12 během následujících 14 měsíců. Ve 4 případech nárůst ctDNA předcházel CT pozitivitě při detekci progrese. V podskupině pacientů s rektálními karcinomy došlo již v 1. týdnu podání neoadjuvantní chemoradioterapie k poklesu ctDNA. **Závěr:** Opakování tekuté biopsie umožňuje neinvazivní sledování léčby mCRC. Dynamika hladin ctDNA koreluje s klinickým průběhem nemoci a takto prováděné sledování otevírá možnost pro časná terapeutická rozhodnutí a individualizaci terapie.

Za podpory AZV 15-27939A.

XIX. Nádory slinivky, jater a žlučových cest

XIX/43. RIZIKOVÉ FAKTORY KARCINOMU PANKREATU

TRNA J.¹, ŠACHLOVÁ M.², NOVOTNÝ I.², KUNOVSKÝ L.³

¹ MOÚ, Brno, ² Gastroenterologické oddělení, MOÚ, Brno, ³ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Karcinom pankreatu (PC) je malignita s narůstající incidencí a špatnou prognózou s průměrným 5letým přežitím stále cca 5–6 %. Jedním z důvodů je dlouhý asymptomatický průběh onemocnění, a proto většinou pozdní stanovení diagnózy. Vývoj od momentu iniciální karcinogeneze po invazivní malignitu trvá dle nejnovějších výzkumů cca 10 let, na druhou stranu následná progrese PC z časných stadií do stadií pokročilých může být až nečekaně rychlá (průměr 9–14 měsíců). Vzhledem k aktuální absenci spolehlivé neinvazivní metody vyžaduje diagnostika časných stadií PC (předpoklad zlepšení výsledků léčby) vyšetřování prakticky asymptomatických jedinců za pomocí nákladných a často invazivních metod (CT, NMR, EUS). Mimo jiné z tohoto důvodu nelze uvažovat o populačním screeningu, ale je nutná definice vysoce rizikové skupiny pacientů s alespoň 5–10x zvýšeným rizikem PC. K definici takovýchto skupin lze využít znalostí o jednotlivých rizikových faktorech PC. Vliv jednotlivých rizikových faktorů se může u dané osoby kombinovat, a dále tak riziko vzniku PC zvyšovat. Základní a neovlivnitelný rizikový faktor vzniku PC představuje narůstající věk. Další neovlivnitelný rizikový faktor představuje genetická zátež – přibližně u 4–16 % nemocných lze vysledovat rodinný výskyt a v některých případech se podařilo identifikovat příčinné geny a jejich mutace. Nejvyšší riziko si nesou pacienti s hereditární chronickou pankreatitidou (mutace genu PRSS-1), ale různě zvýšené riziko PC mají též pacienti s jinými nádorovými syndromy – Peutz-Jeghersův syndrom, hereditární nonpolyopozný kolorektální karcinom, familiární adenomatovní polypóza, FAMMM syndrom, mutace BRCA1 a BRCA2 atd. Z ovlivnitelných faktorů riziko PC významně zvyšuje kouření tabáku, mírné zvýšení rizika PC s sebou nese obezita, zvažován je vliv diety s vysokým obsahem červeného masa, předešlým pokud je nevhodně tepelně upravováno. Pacienti s anamnézou mají chronicky zvýšené riziko rozvoje PC a zdá se, že zvýšené je i riziko akutní pankreatitidy. Zajímavý je vztah PC a diabetes mellitus (DM) – anamnéza dlouhotrvajícího DM mírné (cca 2×) zvyšuje riziko vzniku PC, na druhou stranu nově se objevující DM představuje často první projev jinak bezpříznakově probíhající malignity. Pacienti s paraneoplastickým DM podmíněným buňkami PC představují pouze cca 1 % všech nově zjištěných diabetiků a ani ty tak nelze bez další stratifikace považovat za skupinu vhodnou pro screening PC. Dosud se bohužel nepodařilo jednoznačně identifikovat odlišující klinická či laboratorní kritéria umožňující rozpoznání běžného DM od paraneoplastického.

XIX/77. VÝSLEDKY INDUKČNÍ TERAPIE MODIFIKOVANÝM FOLFIRINOXEM V KOMBINACI SE SEKVENČNÍ RADIOTERAPIÍ U PACIENTŮ S LOKÁLNĚ POKROČILÝM ADENOKARCINOMEM PANKREATU

VOČKA M.¹, ZÁRUBA P.², NIKOV A.², KRŠKA Z.³, HOSKOVEC D.³, FELTL D.¹, BUNGANIČ B.⁴, KRECHLER T.⁵, PETRUŽELKA L.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ² Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha, ³ I. chirurgická klinika – hrudní, břišní a úrazové chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze, ⁴ Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – VFN v Praze, ⁵ IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: ČR patří k zemím s nejvyšším výskytem karcinomu pankreatu na světě. Pouze 10 % pacientů je primárně resekabilních a přibližně 30 % pacientů je diagnostikováno ve stadiu lokálně pokročilého karcinomu pankreatu. Právě tito pacienti představují kandidáty kombinovaných indukčních režimů s cílem zmenšení primárního tumoru a dosažení operability. **Metody:** Od února 2018 bylo zařazeno 18 pacientů s lokálně pokročilým primárně inoperabilním karcinomem pankreatu, kteří prošli multidisciplinárním týmem v Ústřední vojenské nemocnici Praha nebo ve Všeobecné fakultní nemocnici (VFN) v Praze a byli laboratorně a klinicky únosně podání chemoterapie FOLFIRINOX. Všichni pacienti absolvovali čtyři cykly modifikovaného FOLFIRINOXu (75% redukce) s následnou CT kontrolou nálezu a v případě nepřítomnosti vzdálených metastáz byli indikováni k radioterapii (40 Gy v 15 frakcích po 2,66 Gy) na Onkologické klinice VFN v Praze. Následně s odstupem 4–6 týdnů bylo provedeno nové CT a znova zvažována případná resekabilita. V případě trvající inoperability nebo progrese onemocnění byli pacienti dále léčeni kombinací nab-paklitaxel + gemcitabine. **Výsledky:** Medián věku zařazených pacientů dosáhl 61,9 let (53,3–75,5), všichni pacienti byli v dobrém výkonnostním stavu (PS 0 72,2 %; PS 1 27,8 % pacientů) a s vyhovujícími laboratorními parametry. Primární tumor byl lokalizován v hlavě pankreatu ve 77,8 % případů a 44,4 % pacientů mělo zaveden biliární stent. Z hodnotitelných pacientů (n = 10) bylo u 3 pacientů dosaženo operability a následně absolvovali radikální resekcí (R0 30 %). Tři další pacienti dokončili radioterapii a nyní mají v plánu restagingové CT, 1 pacient nyní absolvouje radioterapie a 3 pacienti jsou ve fázi chemoterapie. Jedna pacientka byla po dokončení fáze chemoterapie akutně operována pro abscedující cholangoitidu, t. č. je ve stabilizovaném stavu. Žádný z dalších pacientů nevyvinul toxicitu vyžadující neplánovanou hospitalizaci. **Závěr:** Indukční terapie modifikovaným FOLFIRINOXem v kombinaci se sekvenční terapií prokázala dobrou účinnost u pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem pankreatu. U 30 % hodnotitelných pacientů bylo dosaženo resekabilita. Kombinace byla velmi dobře tolerována.

Podpořeno projektem Progres Q28-LF1.

XIX/78. MIKROBIÁLNÍ KOLONIZACE ŽLUČOVÝCH CEST U PACIENTŮ S TUMOREM HLAVY PANKREATU A DISTÁLNÍHO CHOLEDUCHU

SVATOŇ R.¹, PROCHÁZKA V.¹, HANSLIANOVÁ M.²

¹ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ² Oddělení klinické mikrobiologie, LF MU a FN Brno

Úvod: Obstrukce žlučových cest a s ní spojená stáze žluče, ať již etiologie maligní nebo benigní, je spojená s rizikem rozvoje cholangitidy. Logickým krokem v prevenci rozvoje zánětu žlučových cest je zajištění adekvátního odtoku – drenáže žluče. Toho lze dosáhnout operačně – biliodigestivní anastomózou

– samostatně nebo v rámci rozsáhlejšího resekčního zákroku. Neoperační možností je drenáž endoskopická nebo perkutánní. Ačkoliv drén umožnuje adekvátní odtok žluče, byl u pacientů s drénum ve žlučových cestách zaznamenán zvýšený výskyt bakterií ve žluči. Toto je poté spojeno s vyšším výskytom pooperačních komplikací. Prosté nasazení antibiotik u pacientů s biliárním drénum nezaručuje zamezení bakteriálního osídlení žluče nebo rozvoje cholangitidy. Zároveň dochází k změně bakteriálního spektra s posunem k více agresivním a rezistentním kmenům. I přes známou skutečnost o negativním vlivu předoperační drenáže žlučových cest má nadále > 75 % pacientů s biliární obstrukcí již před samotným operačním zákrokem zaveden biliární drén.

Metodika: Analýza mikrobiálního osídlení žluče u pacientů s tumorem hlavy pankreatu a distálního choledochu operovaných na Chirurgické klinice Fakultní nemocnice Brno ve vztahu k pooperačním komplikacím. **Výsledky:** Jako tři nejčastěji se vyskytující bakteriální kmeny jsme identifikovali *Escherichia coli* 25 %, *Klebsiella pneumoniae* 18 % a *Enterobacter cloaceae* 17 %. Ve skupině pacientů s přítomností drénu v žlučových cestách byl prokázán signifikantně častější výskyt kolonizace žluče a žlučových cest ve srovnání se skupinou pacientů bez drénu 98 vs. 36 %; p = 0,0001. Ve skupině pacientů s mikrobiální kolonizací žluče došlo celkově k signifikantně vyššímu výskytu sledovaných komplikací než u pacientů bez mikrobiálního nálezu ve žluči 40,2 vs. 9,2 %; p = 0,0011. **Závěr:** Pokud není zavedení drénu do žlučových cest u pacienta s tumorem pankreatu nebo distálního choledochu předoperačně nevyhnutné, je z důvodu nižšího výskytu pooperačních komplikací vhodné drén do žlučových cest nezavádět a pacienta předat do onkochirurgického centra k časnému operačnímu řešení.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

XIX/108. ALGORITMUS LÉČBY HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

KISS I., TOMÁŠEK J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Hepatocelulární karcinom (HCC) je nejčastějším primárním nádorem jater. Při rozhodování o léčbě HCC je nutno zvažovat hledisko onkologické – rozsah a lokalizaci postižení nádorem, zároveň funkční stav jaterního parenchymu – Child Pugh skóre a celkový stav pacienta. Pro potřebu léčby lze primární nádory jater rozdělit na chirurgicky léčitelné onemocnění (T1, T2, T3 a selektivně T4; N0; M0), primárně chirurgicky neléčitelné onemocnění (selektivně T2, T3 a T4; N0; M0) a pokročilé onemocnění (každé T, N1 nebo M1). Jediné potenciálně kurativní léčebné metody maligních nádorů jater jsou chirurgická resekce či transplantace jater a lokálně ablativní metody – radiofrekvenční termoablace (RFA) či mikrovlnná ablace (MWA). Paliativní metody jsou embolizace (TAE) a chemoembolizace (TACE) v léčbě inoperabilního HCC. Stejně tak má své uplatnění u pacientů s HCC plánovaných k transplantaci stejně jako RFA. TACE vykazuje lepší výsledky než prostá TAE a jednoznačně lepší výsledky než nejlepší podpůrná péče. Klasická TACE se dominantně používá u pacientů s Child Pugh A, u pacientů s Child Pugh B je preferována šetrnější TACE s nosiči cytostatika, např. doxorubicinu. Vzhledem k opakoványm TACE a lepším výsledkům léčby je v současné době častější použití doxorubicinu i u Child Pugh A. Stereotaktická radioterapie je paliativní metodou inoperabilních tumorů do průměru léze 5–6 cm. U pacientů, kteří rozsahem onemocnění nejsou kandidáty lokálních metod či na této metodách došlo k progresi onemocnění, jsou kandidáti systémové léčby. Za předpokladu dobrého celkového stavu se k systémové léčbě používá léčba cílená (sorafenib, regorafenib, kabozantinib) či imunoterapie (nivolumab). Optimální sekvence metod v léčbě HCC u konkrétního pacienta by měla být volena cestou mezioborové indikační komise.

XIX/109. DIAGNOSTIKA HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU A JEHO INTERVENČNÍ LÉČBA

VÁLEK V.

Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

Diagnózu hepatocelulárního karcinomu (HCC) lze stanovit histologicky a/nebo u pacientů s jaterní cirhózou pomocí zobrazovacích vyšetření s kontrastní látkou (CT, MRI, UZ). Typickou známkou je hypervaskularizace a wash-out. FDG-PET není vhodnou metodou pro diagnostiku HCC. Hladina nádorového markeru AFP nemá v diagnostickém algoritmu žádný význam, je to ale důležitý marker v rámci sledování dynamiky nemoci. Stanovení jaterní funkce pomocí Child-Pugh skórovacího systému a stanovení výkonnostního stavu pacienta společně se zobrazovacími metodami umožní zařadit pacienta do stagingového systému BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer system). Tento systém stanovuje optimální léčbu pro jednotlivá stadia. V terapii se využívá řada intervenčních ablavních metod. K metodám termické ablaci patří radiofrekvenční ablaci a mikrovlnná ablaci. Alternativou k termickým ablavním metodám je radioterapie např. ve formě extrakraniální stereotaktické radioterapie. Transarteriální chemoembolizace s různými druhy embolizačních částic je zásadní modalitou terapie časných stadií HCC (BCLC – B, A). Další metodou je radioembolizace. Je zřejmé, že optimální postup léčby konkrétního pacienta může být stanoven jen v prostředí multidisciplinárního týmu na pracovišti, kde je diagnostika i léčba HCC rutinně prováděna s dobrou dostupností všech metod.

XIX/110. KARCINOM PANKREATU – SOUČASNÝ DIAGNOSTICKO-TERAPEUTICKÝ ALGORITMUS MULTIDISCIPLINÁRNÍ PÉČE Z POHLEDU CHIRURGA

KALA Z., KUNOVSKÝ L., ČAN V.

Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Karcinom pankreatu je současným medicínským problémem. U pacientů s podezřením na postižení slinivky nádorovým procesem na základě klinických příznaků a ultrazvukového vyšetření se doporučuje provést co nejdříve v současnosti snadno dostupné kontrastní CT vyšetření slinivky. Výsledek CT následně poslat i se základními údaji o pacientovi (komorbidita, onkomarkery, dynamika případného obstrukčního ikteru atd.) na příslušnou kompetentní regionální mezioborovou komisi, která nálezy posoudí. Na základě CT vyšetření se nálezy rozdělí na tyto tři skupiny pacientů: 1) S metastazujícím postižením, u kterých není indikovaná chirurgická resekční léčba. 2) S lokálně pokročilým nádorem s možnou infiltrací významných cévních struktur v blízkosti nádoru, u kterých (po histologické verifikaci a případné drenáži žlučových cest) zvažujeme neoadjuvantní chemoterapii. Po skončení neoadjuvance je plánován restaging s následným novým posouzením na komisi. U pacientů s případným downsizingem je zvažována resekční léčba. Pokud nedošlo během systémové chemoterapie ke

generalizaci, ale nález je stále nereseckabilní, je možné indikovat ablační lokální léčbu (RFA, IRE) či stereotaktickou radioterapii. 3) S resekabilním karcinomem slinivky. U resekabilních nálezů – pokud je v souladu s podezřením na rakovinu slinivky klinika (bezbolestný ikterus, bolesti s iradiací do zad atd.), laboratoř (elevace CA 19-9) i nález na zobrazovacích metodách, je snaha pacienty operovat co nejdříve, pokud jsou schopni operaci podstoupit. V takovýchto případech není nutné provádět biopická ověření či drénovat žlučové cesty u ikterických pacientů bez cholangoitidy. Zbytečně prováděné biopsie a drenáže mohou při případné komplikaci invazivní procedury způsobit sekundární nereseckabilitu. Při nejasných nálezech na CT vyšetření lze komisionálně navrhnut doplňující MRI vyšetření, eventuálně EUS, výjimečně biopické vyšetření či PET. Resekční výkony na slinivce jsou náročné několikahodinové operace. Mortalita resekci slinivky se v centrech pohybuje < 5 %, v těch nejlepších < 3 %. Je prokázáno, že výsledky resekci souvisejí s počtem prováděných operací a zkušenostmi nejen operátérů, ale i endoskopistů a intervenčních radiologů. Výkony jsou zatíženy vysokou morbiditou (> 40 %), která často znemožňuje včasné podání adjuvantní chemoterapie. Morbidita je způsobena především výskytem pankreatických píštěl. Nejlepší výsledky onkochirurgických operací mají pacienti, u kterých se podařila R0 resekcce (ověřená patologem pomocí tzv. Leedského protokolu) s adekvátní lymfadenektomií a včasným zahájením adjuvantní chemoterapie.

XIX/111. SYSTÉMOVÁ LÉČBA HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

TOMÁŠEK J., TUČEK Š.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Systémová léčba hepatocelulárního karcinomu (HCC) je vhodná pro pacienty stadia C podle systému BCCLC. Lze ji indikovat také v časnějších stadiích, pokud není možná chirurgická nebo lokoregionální terapie. Jde o léčbu palliativní, nepoužívá se v současné době v adjuvantní indikaci po resekcích nebo ablaci nádorového ložiska. Chemoterapie byla léta používána s minimálním efektem, což dokazuje skutečnost, že při testování sorafenibu byla jako nejlepší možná léčba pro srovnávací rameno zvolena léčba podpůrná. Tyrozinkinázový inhibitor (TKI) sorafenib měl dlouhodobě monopol v systémové léčbě HCC. V posledních měsících se objevilo několik nových léků pro systémovou léčbu HCC, které získaly registraci EMA. Pro pacienty, u kterých došlo k progresi nádoru po předchozí léčbě sorafenibem, je registrován TKI regorafenib a úplně nově také TKI cabozantinib. Do 2. linie po selhání sorafenibu má účinnostní data také monoklonální protitlátka proti VEGFR2 ramucirumab (jen při AFP ≥ 400 ng/ml), nemá ale registraci EMA. Lenvatinib je TKI, který je registrován EMA do 1. linie systémové léčby HCC jako alternativa k sorafenibu. Jasné pozitivní výsledky studií časné fáze s inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce vedly k zařazení imunoterapie do algoritmu systémové léčby HCC jak v Evropě (doporučení ESMO), tak v USA (NCCN), i když ještě nemáme výsledky studií fáze III. Inhibitor PD-1 nivolumab byl testován ve studii fáze I/II CheckMate-040, do které bylo zařazeno celkem 262 pacientů s HCC, kteří mohli být dříve léčeni sorafenibem. **Výsledky:** Celková četnost odpovědí (ORR) 20 % (RECIST 1.1), přežití bez progrese 9 měsíců, 145 pacientů bylo předléčeno sorafenibem a medián celkového přežití (OS) u této podskupiny byl 15,6 měsíce (13,2–18,9), což je zřetelně lepší výsledek proti OS, které bylo dosaženo ve studiích fáze III s jinými léky u obdobné skupiny pacientů. V této studii nebyl prokázán prediktivní význam exprese PD-L1 pro účinnost nivolumabu. V nejbližší době jsou očekávány studie fáze III CheckMate-459, ve které je testována účinnost nivolumabu ve srovnání se sorafenibem v 1. linii. Protitlátka anti-PD-1 pembrolizumab prokázaly účinnost ve studii fáze II KEYNOTE-224 u předléčených pacientů sorafenibem (ORR 16,3 %, medián TTP 4,9 měsíce, medián OS 12,9 měsíce). V doporučených ESMO je nivolumab uveden jako lék jak pro 1., tak pro 2. linii systémové léčby HCC, pembrolizumab pro linii 2., ani jeden zmíněný lék zatím nemá ale registraci EMA. V běžné praxi českého onkologa je situace relativně jednoduchá, úhradu z prostředků zdravotního pojištění má k 1. březnu 2019 stanovenou stále pouze sorafenib.

XIX/112. CHIRURGICKÁ LÉČBA HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

TŘEŠKA V.

Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň

Hepatocelulární karcinom (HCC) je třetí hlavní příčinou smrti onkologicky nemocných. Ročně je celosvětově diagnostikováno kolem 700 000 nových případů, přitom v západní populaci dochází k výraznému nárůstu incidence tohoto zhoubného onemocnění. K základním radiodiagnostickým metodám patří ultrasongrafie, výpočetní tomografie, magnetická rezonance a hybridní metody (PET/CT, PET/MRI). Kromě alfa-fetoproteinu mají z laboratorních metod v současnosti vysokou výše význam plazmatické markery – PIVKA, GPC3. O způsobu léčby pak rozhoduje multidisciplinární tým na základě celkového stavu nemocného a stadia HCC (tab. 1). Chirurgická léčba je v současnosti jedinou radikální léčbou HCC nabízející nemocným kvalitní dlouhodobé přežívání. Chirurgická léčba zahrnuje resekcji a transplantaci jater. Obě tyto metody jsou velmi efektivní, s dlouhodobými 5letými výsledky přežívání kolem 70–75 % a 10letým přežíváním kolem 30 %. Pouze u malých lézí o průměru < 3 cm je možné použít i termoablaci (metody, event. elektroporaci). Ablační techniky lze využít i v tzv. „bridge“ terapii před transplantací jater, k přemostění doby nutné pro čekání na vhodný dárcevský orgán. Transplantace jater musí splňovat určitá kritéria, nejčastěji užívanými jsou tzv. Milánská kritéria. Výhodou transplantační léčby je skutečnost, že dojde nejen k odstranění HCC, ale i poškozených jater (např. cirhózou, steatózou), které jsou příčinou vzniku HCC. U neoperabilních nemocných lze využít transarteriální chemoembolizaci, radioembolizaci (TACE, TARE), systémovou onkologickou léčbu multikinázovým inhibitorem sorafenibem nebo jen léčbu symptomatickou.

Tab. 1. Stadia HCC.

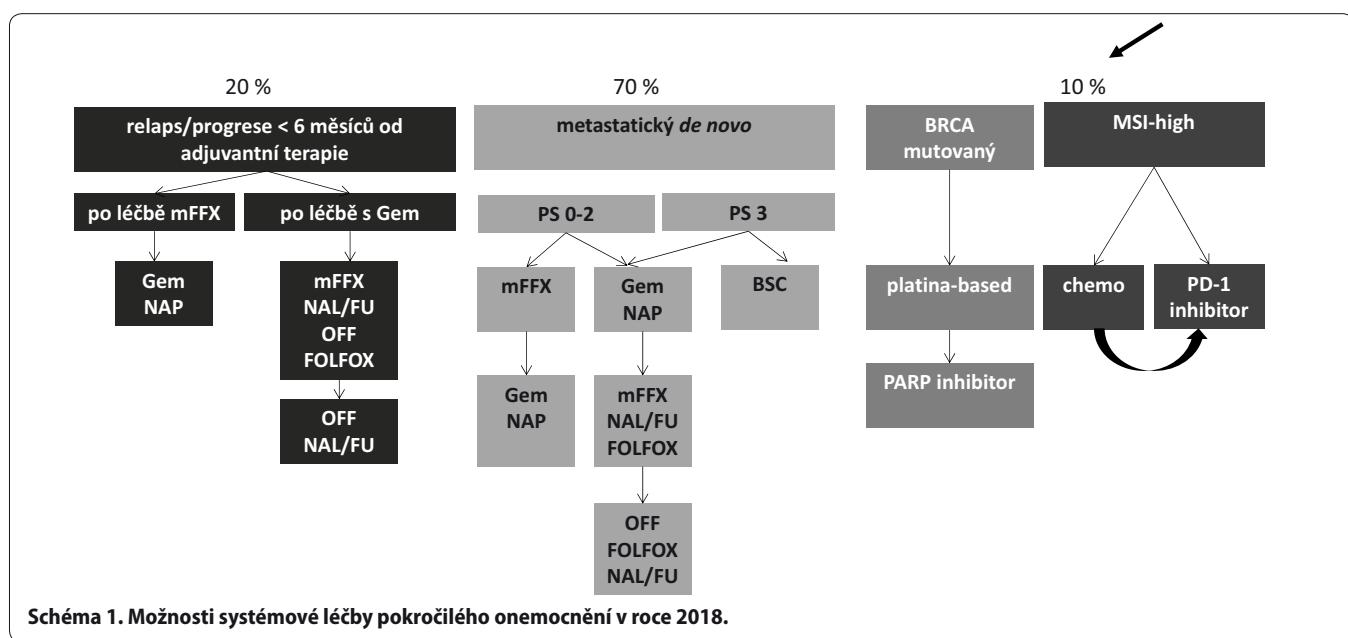
časná stadia onemocnění (víceméně malé, solitární léze)	jsou indikována k resekci, event. k transplantaci jater či radiofrekvenční ablaci; 5leté přežití je 50–70 %
středně pokročilé léze	mohou být již mnohočetné; jsou indikovány k resekci, tam kde není možný radikální chirurgický zákrok, pak k TACE, TARE; 3leté přežití zde je do 50 %
pokročilé symptomatické stadium	jedinou možnou léčbou je palliativní, systémová, onkologická léčba nebo jen léčba symptomatická

XIX/113. SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU PANKREATU, NEOADJUVANCE – ADJUVANCE – PALIACE

PETRUŽELKA L.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Ve všech klinických stadiích je ve srovnání s ostatními typy zhoubných nádorů doba přežití nemocných s karcinomem pankreatu nejkratší. V současnosti je karcinom pankreatu čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. V roce 2020 druhá nejčastější příčina úmrtí na nádorové onemocnění. Medián doby přežití pacientů, u kterých je nemoc diagnostikována v metastatickém stadiu, je bez onkologické léčby 3 měsíce, při systémové konvenční léčbě nepřekročí hranici 1 roku. Klinické důvody nepříznivé prognózy jsou v pozdní diagnostice, která je podmíněna plíživým lokální šířením s časným metastazováním. Při stávajících léčebných postupech je stále vysoké procento recidiv po chirurgickém výkonu. Rezistence na konvenční terapii je bariérou systémové léčby. Urgentní změny v prevenci, diagnostice a terapii jsou klinickou nutností. Časný záchyt resekabilního onemocnění je cestou ke zlepšení léčebných výsledků. Samostatný radikální chirurgický výkon není dostačující pro dlouhodobou kontrolu choroby. Až u 80 % nemocných vznikne lokální recidiva nebo diseminace do 2 let po resekcích. Nutná je inovace adjuvantní terapie a zařazení neoadjuvantní chemoterapie a chemoradioterapie do léčebného algoritmu. Inovovaná adjuvantní chemoterapie kombinací FOLFIRINOX nahradila u selektovaných nemocných monoterapii gemcitabinem. Farmakoterapie metastazujícího onemocnění má palliativní léčebný cíl – nemocnému co nejvíce ulevit. V posledních 5 letech se změny v 1. linii. Základem systémové léčby je kombinovaná chemoterapie nabpaktaxel plus gemcitabin nebo FOLFIRINOX. Medián doby přežití nepřekročí hranici 1 roku. Medián celkového přežití v 2. linii je 3,5 měsíce, < 30 % nemocných je vhodných k 2. linii systémové léčby a < 10 % k 3. linii; 15–20 % nemocných není vhodných pro žádnou stávající systémovou léčbu. Bariéry systémové léčby metastazujícího onemocnění spočívají v časté de novo rezistenci, nádorovém stromatu jako bariére průniku systémové podané léčby, komplexním nedostatečně rozpoznaným nádorovým mikroprostředím, přítomnosti vícečetných genových mutací, signální redundantní, přítomnosti vysoko „tumorigenních“ nádorových kmenových buněk zodpovědných za fenotypickou diverzitu. Z hlediska imunoterapie se jedná o neimunogenní nádorové onemocnění. Nové perspektivy léčby jsou podávání PARP inhibitorů při mutaci BRCA1 nebo BRCA2 a v imunoterapii u nádorů s prokázanou mikrosatelitovou nestabilitou.



XIX/197. POROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ LÉČBY HCC SORAFENIBEM STUDIE SHARP A KLINICKÉ PRAXE

KUBALA E.¹, ŽITŇANSKÁ L.¹, KUBÍČKOVÁ K.², HŘÍBEK P.²¹Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ²Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Úvod: Léčba hepatocelulárního karcinomu (HCC) je jednou z priorit současné medicíny, protože HCC je nejčastější formou karcinomu jater a celosvětově představuje přibližně 70–85 % karcinomů jater. Karcinom jater je šestým nejčastějším nádorovým onemocněním na světě a globální druhou vedoucí příčinou úmrtí v souvislosti s karcinomem. Sorafenib je standardním lékem v 1. linii pokročilého metastazujícího HCC stadia C. Sorafenib je malou molekulou, která inhibuje proliferaci nádorových buněk a nádorovou angiogenezi, zvyšuje rychlosť apoptózy nádorových buněk, patří mezi multikinázové inhibitory. Úspěšnost sorafenibu v léčbě HCC prokázala dvojitě zaslepená randomizovaná studie fáze III SHARP ve srovnání s placeboem. Ve studii byl sorafenib podáván v dávce 400 mg p.o. 2x denně vs. placebo. **Výsledky:** Porovnali jsme výsledky studie SHARP s klinickou praxí jednoho pracoviště. Analyzovali jsme výsledky léčby u 30 pacientů zařazených do léčby od roku 2016 do 2018. Věkový průměr se pohyboval 46–80 let (SHARP 53–75 let). Počet mužů 87 %, PS 0 60 %, BCLC stadium 87 % a 13 % stadium B. I ostatní parametry byly obdobně jako ve studii SHARP. Sorafenib dosáhl medián celkového přežití 10,7 měsíce a medián doby do radiologické progrese byl 5,5 měsíce. Naše skupina pacientů dosáhla 6,1 měsíce. Výsledky mediánu celkového přežití budou prezentovány. Výskyt vedlejších účinků jako průjem, hubnutí, syndrom HF a hypofosfatemie byl obdobný jako ve studii SHARP. **Závěr:** Porovnali jsme výsledky studie SHARP s klinickými zkušenostmi léčby HCC sorafenibem. Výsledky z praxe potvrzují, že sorafenib je vhodný pro 1. linii metastazujícího HCC stadia B a C.

XIX/198. CHEMOEMBOLIZACE HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU – ANALÝZA VÝSLEDKŮ LÉČBY NA ZÁKLADĚ DAT Z NÁRODNÍCH REGISTRŮ

ROHAN T.¹, ANDRAŠINA T.¹, UHER M.^{2,3}, MATKULČÍK P.⁴, ZAVADIL J.⁵, STAŇKOVÁ M.⁵, ČECHOVÁ B.⁶, JANDUROVÁ L.⁴, VÁLEK V.¹

¹Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno, ²Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ³Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Brno, ⁴LF MU, Brno, ⁵LF MU a FN Brno, ⁶CEITEC – Středočeský technologický institut, MU, Brno

Výzodiska: Cílem je zhodnotit přínos transarteriální chemoembolizace (TACE) u léčby hepatocelulárního karcinomu (HCC) na základě analýzy dat z národních registrů a porovnání výsledků mezi regiony s nestejnou frekvencí využití radiologických intervenčních metod. **Materiály a metody:** V Národním onkologickém registru bylo v letech 2010–2016 evidováno 4 343 pacientů s primární diagnózou HCC jater. Tato data byla doplněna o údaje z Národního registru hrazených zdravotních služeb a Evidence zemřelých osob. Primární léčba HCC byla kategorizována jako jaterní resekce, ablaci jater, TACE jater a chemoterapie. Analýza dat z regionů poskytla údaje o frekvenci léčebných výkonů intervenční radiologie pro léčbu HCC. Všech 14 krajů bylo rozděleno na základě četnosti použití intervenčních metod (< 15 %, > 15 %) na regiony s vysokou a nízkou mírou zastoupení radiologických intervencí při léčbě HCC. Pro analýzu přežití byl použit Kaplanův-Meierův test a k analýze míry rizika (hazard ratio – HR) Coxův regresní model. **Výsledky:** Dle dostupných údajů bylo primárně léčeno jen 1 730 pacientů, z nichž 285 (16,5 %) bylo léčeno TACE. Medián přežití celé analyzované populace byl signifikantně rozdílný v regionech s vysokou a nízkou mírou četnosti radiologické intervenční léčby (13,2 vs. 6,5 měsíce, p < 0,001), přičemž pacienti z oblasti s vysokou četností radiologické intervenční léčby měli signifikantně nižší riziko úmrtí během léčby (HR 0,73; 0,66–0,81). Medián přežití pacientů léčených TACE byl 15,8 měsíce (13,5–18,1), rozdíl přežití nebyl v regionech signifikantní. **Závěr:** Použití radiologické intervenční léčby je významným faktorem přežití pacientů s HCC. Studium dat z onkologických registrů může být zdrojem dalších užitečných informací a potenciálně tak zvýšit efektivitu léčby.

XIX/307. 2. LINIE LÉČBY ADENOKARCINOMU SLINIVKY BŘIŠNÍ PO SELHÁNÍ FOLFIRINOXU – DVĚ KLINICKÉ KAZUISTIKY

ŠAFANDA M., HOLUBEC L., LISNEROVÁ L.

Oddělení klinické onkologie, Nemocnice na Homolce, Praha

Adenokarcinomy slinivky břišní patří mezi nejagresivnější maligní onemocnění vůbec. Jejich závažnost je dána biologickým chováním a minimálními příznaky v iniciální fázi nemoci. V posledních letech zaznamenáváme významný nárůst incidence s posunem do nižších věkových skupin. Každoročně v ČR onemocní přibližně 2 200 obyvatel. Prognóza nemocných, kterí jsou diagnostikováni v pokročilém nebo generalizovaném stadiu nemoci, je velmi špatná a do jednoho roku zemře většina nemocných. V posledních letech došlo ke zlepšení tohoto neblahého vývoje zavedením nových molekul a použitím nových, více efektivních chemoterapeutických režimů. Triplet s oxaliplatinou, irinotekanem a fluorouracilem – FOLFIRINOX dosahuje medián celkového přežití 11,1 vs. 6,4 měsíce v porovnání gemcitabinem a objektivní odpovědi 36,1 vs. 9,7 %. Trojkombinace je však zatížena vyšší frekvencí nežádoucích příhod především neutropenii, febrilních neutropenii, průjmů a únavovým syndromem. I přes tyto negativity je tento režim považován za standard u nemocných ve velmi dobrém celkovém stavu. Není zcela vyřešena otázka, jak pokračovat v případě, že dojde k progresi na léčbě nebo k intoleranci chemoterapie při regredujícím nebo stabilním onemocnění (zástečnou odpověď nalezneme v pracích publikovaných Hannem a Dahamovou). Udržovací léčba fluorouracilem a leukovorinem při stabilizaci na FOLFIRINOXu vede k dlouhodobému benefitu pro nemocné s potenciálně opakováním podáním buď dbletů, nebo i tripletu. Co však dělat po progresi na FOLFIRINOXu – doporučován je gemcitabin nebo gemcitabin + nab-paklitaxel. V následujících dvou kazuistikách z našeho pracoviště budeme prezentovat významný benefit podávání fluorouracilu/LV v režimu modifikovaného deGramontova režimu po progresi na triplexu FOLFIRINOX.

XIX/385. ANALYSIS OF BLOOD PLASMA MICRORNAs TO ENABLE IDENTIFICATION OF PATIENTS WITH PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA WHO WILL BENEFIT FROM SURGICAL RESECTION

GABŁO N. A.¹, PROCHÁZKA V.², HLAVSA J.², KISS I.³, SROVNAL J.⁴, KALA Z.², SLABÝ O.¹

¹CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, ²Department of Surgery, Faculty of Medicine, Masaryk University and University Hospital Brno, ³Department of Comprehensive Cancer Care, Faculty of Medicine, Masaryk University and Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, ⁴Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc

Background: Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most common malignancy of pancreas, characterized by extremely poor prognosis largely due to problem with early diagnosis and lack of progress in personalization of therapy. Of all available treatment strategies, radical surgical resection of the tumour in its early stage remains the only possibility how to reach long-term survival. However, even a technically perfect surgical resection may still not provide a survival benefit for all PDAC patients. Appropriate selection of patients for surgical resection is one of the important medical needs in management of PDAC patients. **Material and methods:** To this study we enrolled 24 PDAC patients who underwent surgical resection and preoperatively collected their blood plasma specimens. Patients were divided into two prognostic groups according to their overall survival – 12 patients with poor prognosis (median overall survival 10 months) and 12 patients with good prognosis (median overall survival 25 months). Small RNA sequencing technology was applied to screen for microRNAs (miRNA) with differential levels between both PDAC patient's group. cDNA libraries were prepared using QIAseq miRNA Library Kit (QiaGen) and sequencing by NextSeq500 instrument (Illumina). **Results:** When miRNA expression profiles of the PDAC patients from good and poor prognostic groups were compared, 61 miRNAs were identified to have significantly different plasma levels between the two groups (p < 0.05). A total of 21 miRNAs showed increased expression and 40 miRNAs showed decreased expression in a group of patients with poor prognosis compared to patients with good prognosis. **Conclusion:** This study demonstrated differences in miRNA expression profiles in preoperative plasma specimens of PDAC patients with short and long overall survival. Our observations indicate that after independent validations plasma miRNAs might become useful biomarkers for identification of PDAC patients having clinical benefit from surgical resection of the tumour.

This work was supported by Czech Ministry of Health, grant No. 16-31314A. All rights reserved.

XX. Nádory skeletu a sarkomy

XX/232. JAKÁ JE REÁLNÁ SITUACE V LÉČBĚ SARKOMŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ

ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D.¹, DUŠEK L.^{2,3}, MUŽÍK J.², ŠIMŮNEK R.⁴

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ³ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha,

⁴ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno

Východiska: Sarkomy měkkých tkání (STS) jsou heterogenní skupinou nádorů mezenchymálního původu. Průměrná roční incidence v posledním dostupném 5letém období (2012–2016) činila 596 nově diagnostikovaných případů ročně. Incidence od 90. let narůstá, za posledních 10 let činil nárůst o 50,4 % na 5,9 nově diagnostikovaných případů na 100 000 obyvatel ročně v roce 2016. Zastoupení jednotlivých subtypů STS je odlišné v různých věkových skupinách. Za posledních 15 let se prognóza pacientů bohužel zásadně nezměnila. Výjimkou je pouze skupina GISTů. Výsledky léčby ovlivňuje včasné a adekvátní poskytnutí léčby. Pokračuje vzestupný trend léčených pacientů. V období 2012–2016 se na diagnostice a/nebo primární léčbě podílelo celkem 147 nemocnic akutní péče a dalších 223 jiných zdravotnických zařízení. Celkem 70 % pacientů se dostalo do péče komplexního onkologického centra. Operace jako byly provedeny ve 124 nemocnicích akutní péče. **Metody:** Až na výjimky je chirurgická léčba sarkomů jedinou kurativní metodou. Pro další osud pacienta je zásadní především první chirurgický počin. Má-li být maximálně kvalitní, pak si ho nelze představit bez předchozí histologické verifikace a řádného naplánování tam, kde jsou s léčbou těchto nádorů největší zkušenosti. Ani radioterapie či léčba systémová nenahradí R0 resekci. Ozařování má stále svoje místo ke zvýšení lokální kontroly a snížení rizika vzniku lokální recidivy. Systémová léčba není v adjuvanci standardním postupem u dospělých pacientů, v posledních letech je směrována u HG rozsáhlých sarkomů spíše pro neoadjuvantní podání. U relabujícího onemocnění je palliativní systémová léčba metodou volby. Spektrum užívaných léčiv se v posledních letech také zásadně nemění. Standardní léčbou v 1. linii je stále antracyklin ± ifosfamid. Ve 2. a další linii by se měla léčba řídit histologií. Sarkomy se jeví zatím jako nádory neimunogenní, výzkum pokračuje kombinací imunoterapie s TKI. Podobně jako je tomu u jiných nádorů, objevují se konečně první vlaštovky personalizovaného přístupu i v léčbě sarkomů, při němž je léčba šitá na míru molekulárním charakteristikám a identifikovatelným driver mutacím bez ohledu na histologický subtyp. Příkladem mohou být ALK pozitivní inflamatorní myofibroblastické nádory či nově léčba inhibitory rodiny tropomyozionových kinázových receptorů (TRK/ROS1). **Závěr:** Dle databáze Národního onkologického registru je u nás nadále třetina pacientů primárně léčena mimo komplexní onkologické centrum. Necelých 600 pacientů ročně je operováno ve 124 nemocnicích. Posílení koncentrace diagnostiky a léčby STS do pouze několika specializovaných center je jedinou cestou ke zlepšení stále nepříznivé prognózy těchto pacientů.

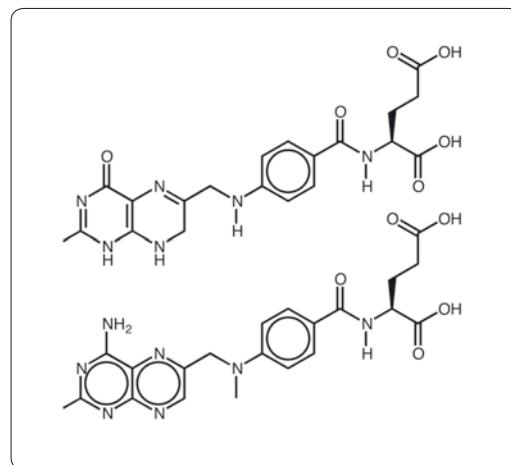
XX/233. PODÁNÍ VYSOKODÁVKOVANÉHO METOTREXÁTU NA STANDARDNÍM ODDĚLENÍ – ZKUŠENOSTI PRACOVÍSTĚ S NÁROČNOU LÉČBOU

TUČEK Š., ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D., JUREČKOVÁ A., KRÁLOVÁ J., POCHOP L., HORVÁTHOVÁ B., SVĚTLÁKOVÁ L., HALÁMKOVÁ J., TOMÁŠEK J., KISS I.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Metotrexát je v medicíně užíván láta při léčbě autoimunitních a nádorových onemocnění. Nejvyšší dávky se používají v léčbě vzácného osteosarkomu (u dospělých většinou 20 g). Podání vysokodávkovaného metotrexátu provází soubor opatření k zajištění bezpečného průběhu. Jedná se o proceduru náročnou pro pacienta i ošetřující personál. Po celou dobu expozice metotrexátu, tj. od infuze po stažení do cílových bezpečných hladin, je třeba udržovat alkalické pH moče a dostatečnou diurézu, aby bylo riziko poškození ledvin minimální. Je třeba si uvědomit, že se jedná o smrtelnou dávku metotrexátu a neúspěšné vylučování skutečně může skončit poškozením pacienta nebo i jeho smrtí. V současnosti léčba většinou probíhá podle protokolu EURAMOS. Již před podáním metotrexátu je třeba, aby pacient držel dietu s vyloučením masa, vitamínu C a mnohých i běžně používaných léků. Tyto látky totiž vedou k prodloužení vylučování metotrexátu a zvýšení toxicity. Během podání a expozice metotrexátu je třeba pečlivá monitorace, sledování dostatečné diurezy a pH metrie moče, přičemž cílové pH > 7 je mimo doporučený rozsah běžných měřicích metod (papírků a kalibrace laboratoře), a tudíž může být nepřesné. Po 24 hod od zahájení infuze metotrexátu začne aktivní fáze podpory vylučování metotrexátu s podáním antidota leukovorinu forzírovanou diurézou. Pro individualizaci délky opatření, vhodnosti ukončení alkalicace moče a podání antidota leukovorinu je nezbytná monitorace hladin metotrexátu. Opatření vč. lokálního podání leukovorinu na dostupné sliznice zažívacího traktu je třeba udržovat do stažení plazmatické hladiny metotrexátu na bezpečnou hodnotu. Náročnost tohoto protokolu vyžaduje zacvičení a souhru personálu a těsnou spolupráci, lépe tuto proceduru realizovat na jednotce intenzivní péče. V našich podmínkách tato léčba probíhá na standardním oddělení, je třeba ale zajistit informovanost všech zúčastněných vč. lékařů sloužících pohotovostní služby.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).



XX/309. HYPERTERMICKÁ PERFUZE KONČETINY U LYMFANGIOSARKOMU

BARKMANOVÁ J.¹, ŠPAČEK M.², VOČKA M.¹, SEDLÁČKOVÁ E.¹, MITÁŠ P.², TRNKA J.³, SKIBOVÁ D.³

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ²II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze, ³Ústav nukleární medicíny, 1. LF UK a VFN v Praze

Východiska: Mezi indikace hypertermické perfuze končetin (HPK) patří neresekovatelný sarkom měkkých tkání končetiny, vybrané případy maligního melanomu končetiny s četnými intrazitními metastázami, bez vzdálených metastáz a jiné, méně časté nádory měkkých tkání končetin. Mezi speciální situace patří vznik nádoru u sekundárního chronického lymfedému končetiny. Lymfedém je charakterizován chronicky působícím nadbytkem proteinů a tkáňového moku v intersticiu, dlouhodobě probíhající zánětlivou reakcí a ukládáním depozit fibrotických tkání. Změny, které probíhají v intersticiu, mohou vést k proliferaci buněk a hyperplazii míznic s tvorbou lymfatických vezikul a fistulí. V konečném stadiu mohou tyto procesy výjimečně vyústít až v nádorové bujení se vznikem lymfangiosarkomu – tzv. syndrom Stewart–Tréves. Jedná se o poměrně raritní nález, který se ve světě vyskytuje spíše v jednotkách případů.

Popis případu: V této kazuistice chceme předvést možnost terapeutického využití HPK u 82leté polymorbidní pacientky, u níž nepřicházela v úvahu radikální operace končetiny. Nemocná je po parciální operaci a radioterapii pro karcinom prsu v roce 1996. Od roku 1998 u ní vznikl lymfedém, se kterým je v péči naší lymfologické ambulance od roku 2002. První příznaky se na končetině objevily v lednu 2017 ve formě plošných vícečetných fokusů na základě proliferujících cév v kůži a podkoží. Jednalo se o premaligní angiomyotózu, jejíž okrsky se lišily svojí velikostí. Nález postupně progrodoval plošně i do výšky, po bioptickém odběru se rána nezahojila a došlo k exulceraci. V definitivní histologii byl popsán angiosarkom. Po vyloučení generalizace nádorového onemocnění pomocí PET/CT vyšetření jsme v červnu 2018 přistoupili k HPK končetiny s alkeranem a beromunem (TNF- α) cestou mimotělního oběhu. Během výkonu byl prováděn bezpečnostní monitoring úniku perfuzátu. **Závěr:** Nemocná zvládla léčbu výborně. Celkový efekt terapie je velmi příznivý. Došlo k významné regresi nádorových změn až téměř k jejich vymizení. Efekt léčby trvá zatím 9 měsíců. Jediným nežádoucím účinkem byla onycholýza. Od roku 2009 bylo provedeno ve VFN v Praze u pacientů s melanomem a sarkomy měkkých tkání celkem 67 končetinových perfuzí s melfalanem, ve 14 případech v kombinaci melfalanu s TNF- α .

XXI. Nádory hlavy a krku

XXI/180. NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDORŮ DUTINY ÚSTNÍ

ŠIPOŠ M., VLACHOPULOS V., HOLAKOVSKÝ J.

Stomatologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Od roku 2013 jsme na oddělení maxilofaciální chirurgie Stomatologické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy začali využívat v léčbě nádorů hlavy a krku, resp. dutiny ústní neoadjuvantní chemoterapii. Předmětem přednášky je seznámení se zkušenostmi s touto léčebnou modalitou, nastínění indikací, postupu při podávání chemoterapie a popisu některých klinických ukazatelů, které jsme si dali za cíl sledovat. Mezi tyto ukazatele patří druh a množství komplikací při podání chemoterapie, efekt chemoterapie na klinické stadium nádoru a možnost resekce tumoru v okrajích původního nádoru velikosti původního rozsahu nádoru, event. lliv na množství R0, resp. R1 resekci, doba přežití, délka bezpříznakového stadia onemocnění a lliv na vznik vzdálených metastáz. Za 6 let jsme podávali neoadjuvantní chemoterapii 95 pacientům a 52 bylo následně operováno. Soubor pacientů není zatím příliš velký a doba využívání této léčebné modality není tak dlouhá, abychom si na některé kladené otázky mohli odpovědět, ale přesto se ukazují některé výsledky, které nám potvrzují předpokládané výhody podávání neoadjuvantní chemoterapie.

XXI/181. ROLE INDUKČNÍ CHEMOTERAPIE U LOKÁLNĚ POKROČILÝCH NÁDORŮ HLAVY A KRKU – KAZUISTIKA

ŠTUK J., VAŇÁSEK J., HLÁVKA A., VÍTKOVÁ M., DOLEŽEL M., KOLÁŘOVÁ I., ODRÁŽKA K., ULRYCH V.

Onkologické a radiologické centrum Multiscan Pardubice

Východiska: Současným standardem léčby lokálně pokročilých nádorů je konkomitantní chemoradioterapie, bioradioterapie nebo samotná radioterapie. Užití indukční chemoterapie (ICT) v běžné klinické praxi je stále kontroverzní. Za dobu, kdy je tato problematika studována, vzniklo doporučení pouze u larynx zachovávajícího postupu. V ostatních případech nelze doporučit jednoznačný postup. Zlatým standardem léčby v případě použití ICT je režim TPF (docetaxel, cisplatina, 5-fluorouracil). Určitá skupina pacientů by mohla z jejího podání profitovat. Do této skupiny patří pacienti, u kterých hrozí vysoké riziko vzdálené diseminace nebo chceme-li zachovat funkčnost postiženého orgánu. Další možnosti je případná deintenzifikace léčby po ICT u HPV pozitivních pacientů. **Popis případů:** Prezentujeme dva případy pacientů léčených na našem pracovišti. Prvním je 50letý pacient s anamnézou ozáření v oblasti klívu pro susp. meningiom v roce 2014. V červenci 2015 byl nově diagnostikovaný inoperabilní nízce diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom sfenoidální dutiny s diseminací do oboustranných lymfatických uzlin krku. Pro lokoregionální rozsah onemocnění a předchozí radioterapii byla podána ICT. Kontrolní MRI v lednu 2016 prokázala praktické vymízení nálezu v oblasti sfenoidální dutiny. V únoru 2016 jsme provedli kurativní chemoradioterapii. Pacient momentálně dochází na pravidelné kontroly a v únoru 2019 stále trvá kompletní remise základního onemocnění. Druhým je 47letý pacient s diagnostikovaným inoperabilním neuroendokrinním karcinomem ethmoidální dutiny. sin. (s lokálním šířením do očnice a intrakraniálně) v srpnu 2016. Pro lokálně rozsáhlý proces byla podána ICT. Kontrolní MRI v říjnu 2010 prokázala výraznou regresi nálezu v oblasti ethmoidální dutiny a přetrávající intrakraniální reziduum. Pro stále inoperabilní stav byla provedena kurativní chemoradioterapie a podána adjuvantní chemoterapie. Následně byl pacient pravidelně kontrolován a v únoru 2019 stále trvá kompletní remise onemocnění. **Závěr:** I přes limitovaná data z randomizovaných studií je možné využít ICT v úzce specifikovaných případech, při nichž hrozí riziko vzdálené diseminace nebo pokud chceme zachovat funkci daného orgánu. ICT může redukovat rozsah primárního nálezu, a tím usnadnit lokální terapii. ICT bychom měli indikovat s rozvahou a pouze u vybraných pacientů.

XXI/182. NEJČASTĚJÍ UŽITÉ VOLNÉ LALOKY K REKONSTRUKCI DEFEKTŮ HLAVY A KRKU – VLIV NA FUNKCI A ESTETIKU

VLACHOPULOS V.¹, HOLAKOVSKÝ J.¹, ŠIPOŠ M.¹, MOLITOR M.³, MAHDIAN N.¹, FOLTÁN R.¹

¹ Stomatologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ³Klinika plastické chirurgie 1. LF UK a Nemocnice na Bulovce, Praha

Rekonstrukční chirurgie je nedílnou součástí oboru maxilofaciální chirurgie a nabízí řadu možností, kterými lze řešit vzniklé defekty orofaciální oblasti. Jedná se zejména o stavy po rozsáhlých resekcích zhoubných nádorů, které bez rekonstrukce vedou k těžké mutilaci, funkční dysfunkci a výraznému zhoršení kvality života pacienta. Užití volných laloků a mikrochirurgické techniky rekonstrukce se považuje v dnešní době již za standard onkochirurgické léčby nádorů hlavy a krku, a tak indikací a provedených operací tohoto typu na naší klinice výrazně přibývá. Je to dáno především dlouhodobým zájmem o tuto problematiku, získáváním zkušeností a inspirací v zahraničí, zlepšováním důkladné předoperační přípravy a plánování, sehraností celého operačního týmu a v neposlední řadě důkladností a ochotou pooperační intenzivní péče a péče na standardním oddělení. K rekonstrukci středních a velkých defektů v obličeji nejčastěji užíváme volný lalok z lýtkové kosti (fibula free flap), volný lalok z lopaty kosti kyčelní (deep circumflex iliac artery free flap), lalok z širokého zádového svalu (latissimus dorsi free flap) a lalok z předloktí (radial forearm free flap). Tkáňové složení této volných laloků nám umožňuje rekonstruovat jak měkké, tak tvrdé tkáně orofaciální krajiny, obnovit vymezené jednotlivých anatomických prostor hlavy a krku, navrátit objem ztracených tkání a vytvořit pevnou oporu nejen pro měkké tkáně obličeje, ale také zubní implantáty a umělou dentici. Toto jsou jedny z nejdůležitějších předpokladů navrácení ztracených funkcí orofaciálního systému, které bezpochyby vedou k výraznému zlepšení kvality života onkologického pacienta.

XXI/183. KARCINOM NEZNÁMÉHO PRIMÁRNÍHO ZDROJE METASTAZUJÍCÍ DO KRČNÍCH UZLIN – DLOUHODOBÉ VÝSLEDKY ÚSTAVU RADIAČNÍ ONKOLOGIE

PÁLA M.¹, VESELÁ L.¹, NOVÁKOVÁ P.¹, VRÁNA A.¹, SUKOVÁ J.¹, BALAŠTÍKOVÁ L.², PODLEŠÁK T.²

¹Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha, ²Otorinolaryngologické oddělení, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Cíl: Zhodnocení efektivity a toxicity kurativní radioterapie ± chemoterapie u pacientů s karcinomem neznámého primárního zdroje metastazujícím do krčních uzlin. **Metodika a soubor pacientů:** Retrospektivní hodnocení souboru 90 pacientů s metastázami karcinomu do krčních uzlin bez detekce přítomnosti

nádoru jiné lokalizace (medián věku 59 let; poměr muži : ženy 1 : 2,6; současný/bývalí kuřáci 76 %), léčených v Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce v období 1/2003–1/2018 radioterapií ± chemoterapií s kurativním záměrem. Převažovali pacienti s pokročilým uzlinovým postižením (N1 12 %, N2a 21 %, N2b 43 %, N2c 10 %, N3 13 %). U 62 % pacientů byla před radioterapií provedena krční disekce. 69 % pacientů mělo profylakticky zavedenou perkutánní endoskopickou gastrostomii. Celotělová PET/CT byla provedena před zahájením léčby u 72 % pacientů. **Výsledky:** Medián follow-up souboru k datu hodnocení byl 97 měsíců. Medián dosažené celkové dávky radioterapie byl 70 Gy, 3 pacienti byli ozářeni dávkou < 60 Gy pro odmítnutí pokračování léčby. Konkomitantní chemoterapie byla podána 64 % pacientům. U 7 pacientů perzistovala nádorová lymfadenopatie po skončení léčby, v průběhu follow-up u 5 pacientů došlo k regionálnímu selhání, u 10 pacientů k selhání distančnímu; 5letá lokoregionální kontrola, distanční kontrola, doba do progrese, celkové přežití a přežití bez nemoci hodnoceného souboru byly 84, 90, 77, 58 a 55 %. **Závěr:** Léčba pacientů s krčními metastázami karcinomu neznámého primárního zdroje kurativní radioterapií ± chemoterapií vykazuje vysokou efektivitu v hodnocení lokoregionální/distanční kontroly a přežití.

XXI/184. MOŽNOSTI CHIRURGICKÉHO ŘEŠENÍ OSTEORADIONEKRÓZY DOLNÍ ČELISTI

MAHDIAN N., PAVLÍKOVÁ G., VLACHOPULOS V., FOLTÁN R.

Stomatologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Výzodiska: Osteoradionekróza čelistních kostí je jednou z nejzávažnějších komplikací radioterapie v oblasti hlavy a krku. Častěji bývá postižena dolní čelist, která je také ohrožena rizikem patologické frakturny. Jedná se o velmi těžce řešitelný stav snižující kvalitu života onkologických pacientů. **Materiál a metody:** Autoři představují jejich terapeutický protokol a prezentují své zkušenosti s léčbou pacientů postižených touto diagnózou za posledních 5 let. Na souboru 59 pacientů byla zhodnocena úspěšnost terapeutického protokolu. Pacienti byli rozděleni do 3 skupin podle stadia onemocnění dle Notaniho. Byl hodnocen způsob ošetření ve vztahu ke stadiu onemocnění pacienta. Dále se hodnotila incidence patologické frakturny u pacientů ve stadiu Notani II ve vztahu k užití zevního fixátoru jakožto prevence patologické frakturny. U pacientů ve stadiu Notani III byla hodnocena úspěšnost zhojení ve vztahu k užití zevního fixátoru. Jako úspěšně zahojený pacient byl určen ten, u kterého bylo dosaženo kompletního zhojení sliznice a kůže. Na souboru 11 pacientů byla za pomocí dotazníku hodnocena kvalita života v době, kdy měli rozvinutou osteoradionekrózu ve srovnání s dobou, kdy nosili zevní fixátor. **Výsledky:** Nejvíce bylo ošetřeno pacientů v pokročilejších stadiích Notani II a III (shodně 23 pacientů). U pacientů ve stadiu Notani II bylo užito zevního fixátoru celkem 5x a u žádného z nich se neobjevila patologická frakturna. Naproti tomu u pacientů ve stadiu Notani II, u kterých se zevní fixátor neužil, mělo patologickou frakturnu 64 % pacientů. U pacientů ve stadiu Notani III bylo bez užití zevního fixátoru (ke stabilizaci fragmentů) provedeno celkem 14 operací. Z této skupiny bylo dosaženo zhojení jen u 1 pacienta, zbylých 13 bylo nezhojeno. U pacientů ve stadiu Notani III bylo s užitím zevního fixátoru provedeno celkem 12 operací. Ve všech těchto případech bylo dosaženo kompletního zhojení. Hodnocení kvality života ukázalo, že pacienti měli horší kvalitu života v době, kdy měli rozvinutou osteoradionekrózu ve srovnání s dobou, kdy nosili zevní fixátor. **Závěr:** Osteoradionekróza je onemocnění, které snižuje kvalitu života pacientů po proběhlé onkologické terapii. Její léčba je svízelná a vyšší stadium onemocnění s sebou přináší větší komplikace. Při řešení tohoto onemocnění má chirurgický přístup své nezastupitelné místo. V posledních letech se také osvědčuje užití zevního fixátoru, který jednoznačně snižuje komplikace při léčbě osteoradionekrózy.

XXI/185. KOMPLEXNÍ CHIRURGICKÁ LÉČBA OBRNY LÍCNÍHO NERVU PO ONKOLOGICKÝCH RESEKCích

STREIT L., DVOŘÁK Z., KUBEK T., VESELÝ J.

Klinika plastické a estetické chirurgie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Výzodiska: Obrna lícního nervu vzniklá následkem onkologické léčby nádorů mozku, hlavových nervů nebo hlavy a krku velmi negativně ovlivňuje kvalitu života nemocných. Cílem rekonstrukčních operací při obrně lícního nervu dnes není pouze obnova klidové symetrie tváře, ale také obnova ochranných funkcí očních víček, symetrie při mimice a v ideálním případě i dosažení spontánního úsměvu. **Soubor pacientů a metody:** Do souboru pacientů bylo zařazeno 17 pacientů operovaných od roku 2015, u kterých byla funkce lícního nervu poškozena následkem léčby neurinomu akustiku (9 pacientů), karcinomu parotidy (2 pacienti), neurofibromu při Recklinghausenové chorobě (2 pacienti), chlesteatomu (2 pacienti), astrocytomu vermis cerebelli (1 pacient) a benigního lipomu (1 pacient). Výsledků bylo dosaženo kombinací těchto výkonů – temporální myoplastiky za účelem obnovy pohybu tváře (11×), cross-face nervových anastomóz (2×) a pasivních závesů (2×). Lagoftalmus byl korigován asymetrickou tarsorafí (8×), podporou dolního víčka mukoperistálním štěpem z tvrdého patra (5×) nebo šlachovým štěpem palmaris longus (4×) a nakonec prolongací levatoru. Výsledky operací byly objektivizovány na základě standardizované fotodokumentace, videa a House-Brackmannova skóre (HB). Kvalita života byla hodnocena pomocí dotazníku FPD (Facial Palsy Disability questionnaire). **Výsledky:** U všech pacientů bylo dosaženo zlepšení klidové symetrie a symetrie volného pohybu obličeje. U 15 pacientů bylo dosaženo aktivního pohybu v koutku do 3 měsíců od operace. U 14 pacientů byl úspěšně korigován lagoftalmus. U všech pacientů došlo ke zlepšení HB skóre a ke zlepšení kvality života (FPD skóre). **Závěr:** Chirurgická obnova ztracených funkcí významně zlepšuje kvalitu života nemocným s obrnou lícního nervu.

XXI/186. SYRINGOMATOZNÍ KARCINOM HORNÍHO RTU A BÁZE NOSU – KAZUISTIKA

DVOŘÁK Z.¹, PINK R.², HEINZ P.², MICHL P.², TVRDÝ P.²

¹Klinika plastické a estetické chirurgie LF MU a FN Brno, ²Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF UP a FN Olomouc

Výzodiska: Ačkoliv syringom je časný nezhoubný nádor potní žlázy, vyskytující se nejčastěji u žen, existuje i jeho velmi vzácná maligní forma, známá pod mnoha synonymy – syringomatozní karcinom, maligní syringom, skvamozní ekrinní duktální karcinom, sklerotizující potní duktální karcinom, karcinom potní žlázy se syringomatozními znaky či ekrinní epiteliom. Obvykle se jedná o pomalu rostoucí nádor s hlubokou invazí, častým sklonem k recidivě, který ale většinou nemetastazuje. **Popis případu:** Prezentován je případ 70letého muže, u kterého byl diagnostikován syringoidní ekrinní karcinom horního

rtu. Vyšetření PET/CT neprokázalo žádné metastázy. Byla naplánována radikální resekce s okamžitou rekonstrukcí horního rtu z dolního rtu dle Abbého. Do resekátu byla zahrnuta i báze nosu a septa, dle cryocutu byly resekční okraje negativní. Bohužel dle definitivní histologie tumor zasahoval do okrajů excize v levém nosním vchodu a na rtu byly bilaterálně shledány těsné okrajů. Byla nutná reexize a tato situace se opakovala ještě 3x, než bylo dosaženo dostatečných resekčních okrajů. Po 4 měsících bylo přistoupeno k rekonstrukci kolumely a báze nosu dvěma nasolabiálními laloky, kompozitním štěpem z radiku helixu levého boltce a k podpoře opory špičky byl do kolumely implantován chrupavčitý štěp z nosního septa. Pooperačně ale došlo k nekróze kaudální poloviny štěpu v pravém nosním křidle, byla omezena průchodnost pravé nosní dírky a došlo ke kolapsu kolumely a špičky nosu. Proto byla provedena nová moderní komplexní trifázová rekonstrukce nosu. K rekonstrukci chybějící vnitřní výstelky dolní poloviny nostril byl bilaterálně použit turbinátní lalok z dolních nosních skořep odebraný technikou FES. Skelet nosu centrálně vytvořil pilíř z žebové chrupavky, nosní křídla byla využita pomocí konchálních chrupavek. Chybějící kožní kryt pravého nosního křídla a přední strany kolumely byl vytvořen pomocí paramediálního čelního laloku zleva. Po 6 týdnech byla provedena fáze II rekonstrukce nosu – ztenčení nového kožního krytu a za měsíc fáze III – odpojení stopky laloku. Uvedeným postupem bylo dosaženo dobrého rekonstrukčního výsledku. **Závěr:** U syringomatozního karcinomu je nejlépe nejprve kontrolovanou excizí dosáhnout negativních okrajů, pak teprve provést rekonstrukci. Pro rekonstrukci skeletu nosu je vhodné vybrat dostatečně pevný materiál, který udrží finální tvar rekonstrukce i přes výrazné pooperační jizvení. Většinu komplexních defektů nosu lze rekonstruovat užitím místních laloků, protože si zachovávají ideální kvalitu, kolorit, texturu a jsou spolehlivé s nízkou morbiditou.

XXI/295. MOLEKULÁRNÍ A IHC ANALÝZA NÁDORŮ HLAVY A KRKU ASOCIOVANÝCH S INFĚKCÍ HPV

STANĚK L.^{1,2,3}, GLENOVÁ K.², TESAŘOVÁ P.⁴, GÜRLICH R.⁵

¹ LF UK v Praze, ²Synlab czech, s.r.o., Praha, ³Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety v Bratislavě, ⁴Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ⁵Chirurgická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Nádory hlavy a krku (HNSCC) jsou z molekulárního hlediska vysoce heterogenním onemocněním. Vznikají důsledkem řady karcinogenů či infekce HR HPV. HPV pozitivní karcinomy mají odlišnou molekulární charakteristiku a jsou spojovány s lepší prognózou, reakcí na léčbu a s delším celkovým přežitím. Prezentovaná studie zahrnuje 60 biopsií nádorů hlavy a krku (dlaždicobuněčné karcinomy), u kterých byla sledována HPV infekce, vč. konkrétních typů v různých oblastech HNSCC. Dále exprese p16INK4A a p53 jako možný diagnostický biomarker. S ohledem na anti-EGFR terapii byla provedena analýza bodových mutací genů rodiny RAS (KRAS, NRAS) a BRAF. Pro veškeré statistické zpracování byl použit Chi-x2 test. HPV genom byl detekován u 14/60 (23,34 %) případů a ve 14/14 (100 %) případů byl identifikován typ HPV 16. Korelace mezi lokalizací nádorů a HPV statusem byla nalezena pouze v případě orofaryngu ($p = 0,006$) a jazyka ($p = 0,052$). Expresa p16INK4A byla detekována u 14/14 HPV pozitivních vzorků (100 %). Mezi pozitivní expresí p16INK4A a HPV statusem byla silná korelace ($p < 0,001$). Expresa p53 byla detekována u 2/14 HPV pozitivních vzorků (14,3 %) a u 23/46 HPV negativních vzorků (50 %). Mezi pozitivní expresí p53 a HPV negativním nádory byla hraniční korelace ($p = 0,069$). Mutace genu KRAS byla detekována u 7/55 nádorů (12,72 %), ostatní (WT). Mutace byly detekovány v kodonu 12 exon 2 a v kodonu 146 exon 4. Mutace v kodonu 12 byla u 5/7 nádorů (71,42 %) a v kodonu 146 u 2/7 nádorů (28,58 %). Mutace genu NRAS exon 2 byla detekována u 2/54 nádorů (3,7 %). Mutace byly detekovány pouze v kodonu 12. Při statistickém sledování výskytu mutací genu KRAS i NRAS nebyla nalezena korelace s výskytem HPV infekce ($p = 0,190$). Mutace genu BRAF byla detekována u 1 nádoru (1,85 %). Jednalo se o mutaci c.1808 G>A. Výsledky této práce poukazují na odlišnou incidenci HPV infekce v různých oblastech HNSCC za současné korelace exprese proteinu p16, popř. p53 jako diagnostického a prognostického markeru. Výsledky mutací genů KRAS, NRAS a BRAF se jeví jako možný prediktor biologické léčby.

Podpořeno výzkumným programem UK PROGRES Q28 (Onkologie).

XXI/296. NOVINKY V LÉČBĚ METASTATICKÝCH NÁDORŮ SLINNÝCH ŽLÁZ

BRANČÍKOVÁ D., EID M., PROTIVÁNKOVÁ M.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Nádory slinných žláz patří mezi velmi vzácné, jejich incidence však rychle roste. Jedná se o skupinu heterogenních nádorů, jejichž léčba je individualizována dle prediktorů, nicméně výsledky přežití nejsou zatím uspokojivé. Uvádíme kazuistiky našich čtyř pacientů s touto diagnózou. V léčbě byl použit bicalutamid, axitinib a chemoterapie u metastatického adenoidně cystického karcinomu. Došlo ke stabilizaci choroby na dobu > 9 měsíců u 2. a 3. linie léčby. Uvádíme i zkušenosť s testováním FoundationOne® u jednoho pacienta. Testování prediktorů je v individualizaci léčby pacientů s metastatickým nádorem slinné žlázy nezbytné, nicméně lze dosáhnout i dlouhodobé stabilizace nemocnění a dobré kvality života.

XXI/299. KOMPLIKACE PO ABLATIVNÍCH VÝKONECH NA PŘÍUŠNÍ ŽLÁZE

GÁL B., URBÁNKOVÁ P., HANÁK J.

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

Parotidektomie je standardním chirurgickým výkonem pro léčbu tumorů příušní žlázy. Hlavním cílem operace je bezpečné odstranění tumoru s adekvátní resekcí žlázového parenchymu parotidy za kontroly a preparace větví lícního nervu. Opomíjenými, ale častými komplikacemi chirurgické léčby jsou projevy syndromu Freyové a slinné píštěl. Projevy syndromu se manifestují při disrupti parotideomaseterické fascie na podkladě aberantního prorůstání parasympatických vláken do potních kožních žlázek a projevují se pálením, zčervenáním a pocením kůže v oblasti parotické krajiny. S odkazem na uvedený patofyzioligický mechanismus byly zkoušeny mnohé chirurgické techniky, jejichž podstatou byla snaha o vytvoření interpoziční ochranné bariéry mezi kožním lalokem a lůžkem po parotidektomii. Autoři prezentují výsledky využití rekonstrukce rotačním svalovým lalokem z okraje kývače, která vedla k signifikantnímu snížení incidence syndromu Freyové a snížení rizika rozvoje pooperační slinné píštěle.

XXII. Nádory plic, průdušek a pleury

XXII/27. CHIRURGICKÁ LÉČBA KARCINOMU PLIC

PEŠTÁL A.

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

Ke stanovení korektní indikace chirurgické léčby pacienta s karcinomem plic je nutné exaktně určit stadium nemoci, posoudit celkový stav pacienta a objektivně zhodnotit postresekční plicní rezervy. Stadium nemoci je stanoveno na podkladě determinace TNM parametrů. Parametr N je vhodné stanovit histologickou verifikací či vyšetřením PET/CT. TNM klasifikace je dynamický proces, korigovaný statisticky podloženými klinickými daty zpětné vazby efektu léčby. Změny TNM klasifikace je nutno respektovat, neboť mohou zásadním způsobem ovlivnit léčebnou modalitu. V rámci karcinomu plic se v současnosti jedná o změny v parametru T. Chirurgická terapie je indikována u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic stadia I a II, své opodstatnění může mít i ve stadiu IIIA. U pacientů s malobuněčným karcinomem plic jen s parametrem T1–2N0M0. Cílem chirurgické léčby je dosažení resekce bez ponechání reziduální nádorové tkáně (R0). Součástí resekce je i lymfadenektomie spádových plicních, hilových a mediastinálních uzlin. S přihlédnutím k novým moderním léčebným modalitám lze v budoucnu předpokládat individualizované léčebné protokoly s možností jak redukce, tak i navýšení počtu indikací k chirurgickým resekčním výkonům. Standardním resekčním výkonem pro plicní karcinom je odstranění postiženého plicního laloku. Při tumoru o velikosti < 2 cm bez lymfadenopatie je přípustná segmentektomie, dle doporučení ESTS (Evropská společnost hrudních chirurgů) však lépe jen u pacientů ventilačně a interně kompromitovaných. Výkon je spojen s vyšším rizikem lokální recidivy i pooperační plicní netěsnosti se vzduchovou pístí. Jsou vypracovány chirurgické techniky tzv. parenchym-záchodové sleeve resekce. I při parametru T3 lze dosáhnout radikální resekce R0, ve vybraných případech též i při parametru T4. Využití extrakorporální membránové oxygenace dává možnost operovat pacienty i po předešlých kontralaterálních plicních resekčích. Chirurgickým přístupem je nejčastěji torakotomie v rozličných modifikacích. V indikovaných případech je preferovaný přístup tzv. miniinvazivní videotorakoskopie. Podíl těchto operací nadále roste. Rozhodnutí o chirurgickém zátku by mělo být dánou lékařů v rámci indikačních multioborových komisí. Radikální chirurgická resekce je potencionálně kurabilní léčebnou monoterapií nemalobuněčného karcinomu plic ve stadiu I a II. Ve stadiu IIIA může být součástí širokého spektra léčebných modalit. Chirurgii lze využít i v rámci diagnostického procesu stanovení karcinomu plic.

XXII/28. RADIOTERAPIE A JEJÍ VZTAH K CHEMOTERAPII U KARCINOMU PLIC

ZEMANOVÁ M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

V léčbě plicní rakoviny je základní modalitou radioterapie (RT), která má prokázaný léčebný prospěch v radikálních i palliativních indikacích až u 76 % všech nemocných. V ČR dlouhodobě nepřekračuje podíl nemocných léčených RT pro plicní nádor 25 %. Samostatná RT má uspokojivou kurativní účinnost v případě klinicky inoperabilního nemalobuněčného plicního karcinomu ve stadiu I, zejména je metodou volby stereotaktická RT, která umožňuje lokální kontrolu až 90 % po 3 letech. Ve všech pokročilejších stadiích je kombinace s chemoterapií (CHT) účinnější než RT samotná. Konkomitantní chemoradioterapie (konkomCRT) je léčbou volby u pacientů s inoperabilním plicním karcinomem malobuněčného i nemalobuněčného typu, v případě výkonnostního stavu PS 0–1, kdy nabízí nejdéle přežití za cenu vyšší akutní toxicity. Standardní dávkou je 60 Gy/30 frakcí/6 týdnů, zvyšování dávky se mimo kontrolované klinické studie nedoporučuje pro riziko toxicity. Souběžná CHT je založena na cisplatině nebo carboplatině. V kombinaci s platinovým derivátem se podává etoposid, paclitaxel, docetaxel, vinorelbín nebo metrexetin. I když používané protokoly někdy podávají CHT o celkové délce 12 týdnů, není ve skutečnosti doklad o prospěchu indukční nebo konsolidační CHT mimo dobu RT. Zahájení RT se doporučuje nejpozději po druhém cyklu CHT. Indikaci konkomCRT u inoperabilních nemocných v poslední době podporuje také účinnost adjuvantní imunoterapie (durvalumab) ve smyslu významné prodloužené doby do progrese i celkového přežití, s podáváním po dobu 1 roku po ukončení konkomCRT. KonkomCRT je indikována též předoperačně nebo pooperačně. Předoperační konkomCRT je možnost u resekabilního stadia IIIA (minimální N2 a možnost lobektomie). Předoperační konkomCRT je doporučena zejména pro resekabilní tumory horního sulku. Stanovení resekability v trimodální léčbě má být provedeno před zahájením jakékoli léčby. Pacienti s operačně prokázanými metastázami v mediastinálních uzlích (stadium pN2+) mají prospěch z pooperační radioterapie (PORT) přidané k adjuvantní CHT. Optimální sekvence PORT nebyla stanovena, obvykle po CHT. PORT konkomitantně s adjuvantní CHT je možný bezpečně u „fit“ nemocných. PORT konkomitantně s CHT je doporučen v případě pozitivního okraje (R1 nebo R2 resekce). Závěr: Optimální využití, zejména s ohledem na vhodné načasování obou hlavních nechirurgických modalit, umožňuje dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění u části nemocných s lokálně pokročilým nádorem plic. Tento postup se stává též východiskem pro kombinaci s novou modalitou imunoterapí.

XXII/29. CHEMOTERAPIE KARCINOMU PLIC

ROUBEC J.

Plicní oddělení, Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava

V přehledné přednášce autor krátce prezentuje historii a možnosti léčby chemoterapií malobuněčného i nemalobuněčného karcinomu plic v aktuálních indikacích s poukazem a odkazy na léčebný potenciál této léčebné modality. Zdůrazňuje nejčastější rizikové faktory podání chemoterapie na straně pacienta a problematiku jejího podávání na straně zdravotnického personálu. Diskutovány jsou otázky prediktivní a prognostické dle stadií této nemoci a nutnost erudice v podpůrné medikaci jednotlivých léčebných režimů. Přednášející poukazuje na nutnost získání vlastních zkušeností s podáváním léčby chemoterapií karcinomu plic samostatně a možnosti dalších kombinací s novými léčebnými postupy spolu se znalostmi z oblasti pneumologie a interní medicíny v terénu dalších komorbidit.

XXII/30. CÍLENÁ BIOLOGICKÁ LÉČBA KARCINOMU PLIC

SKŘIČKOVÁ J.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Cílená biologická léčba se zatím využívá u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Jedná se o preparáty, které zasahují selektivně do nitrobuněčných pochodů v nádorové buňce. V léčbě pokročilého NSCLC jsou po stanovení diagnózy v současnosti využívány inhibitory tyrozinkinázy (TKI) EGFR 1. a 2. generace – erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib. Velmi dobré výsledky v léčbě po stanovení diagnózy má i osimertinib (TKI EGFR 3. generace). Léčba TKI EGFR je indikována u nemocných s průkazem aktivačních mutací genu EGFR. Nejčastější příčinou získané rezistence k TKI EGFR je mutace T790M. Pro překonání takto získané rezistence byl vyvinut osimertinib. Dalšími léky jsou ALK inhibitory. Crizotinib je indikován v 1. linii léčby u nemocných s pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Dále je indikován pro léčbu dospělých pacientů s ROS1 pozitivním pokročilým NSCLC. V 1. linii léčby pacientů s pokročilým ALK pozitivním NSCLC jsou dále indikovány alektinib a ceritinib. Pro pacienty s ALK pozitivním NSCLC je v další linii registrován crizotinib. Pro léčbu nemocných ALK pozitivním NSCLC, u kterých došlo k progresi při léčbě crizotinibem, jsou dále registrovány ceritinib, alektinib a brigatinib. Dabrafenib v kombinaci s trametinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s mutací V600 genu BRAF. Nintedanib blokuje tři receptory pro růstový faktor. Je indikován ve 2. linii léčby u adenokarcinomu společně s docetaxelem. Protilátka, která blokuje VEGFR, je bevacizumab, který je v kombinaci s chemoterapií na bázi platinového derivátu podáván po dobu čtyř cyklů a pak do progrese (pokračovací udržovací léčba). Je indikován u nemocných s NSCLC jiné než skvamožná morfologie. Necitumumab je plně humánní monoklonální protilátkou typu IgG1 s vysokou vazebnou afinitou k extracelulární vazebné doméně EGFR. Je indikován po stanovení diagnózy v kombinaci s chemoterapií gemcitabinem a cisplatinou k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím skvamožným NSCLC s expresí EGFR. Ramucirumab je plně humánní monoklonální protilátkou typu IgG1 s vysokou afinitou k extracelulární vazebné doméně receptoru typu 2 pro VEGF. V kombinaci s docetaxelem je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, u kterých po chemoterapii založené na platině došlo k progresi onemocnění. Díky preparátům biologické léčby došlo v případě NSCLC ke zlepšení přežití především u neoperabilních místně pokročilých a metastatických NSCLC.

XXII/31. IMUNOTERAPIE U KARCINOMU PLIC

KOLEK V.

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Imunoterapie v onkologii má dlouhou historii, ale je to teprve 5 let, co se začal u karcinomu plic reálně používat první lék z kategorie inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce (CPI) a od té doby se spektrum léčivých přípravků v indikacích stále rozšiřuje. Tento vývoj je podložen faktem, že karcinom plic je vysoce imunogenní a úspěšné výsledky řady randomizovaných studií naznačují, že i u této nezhoubnější malignity lze očekávat pozitivní posun v prognóze. Účinnost imunoonkoterapie byla prokázána u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), a to skvamožnýho (SQ NSCLC) i neskvamožnýho (NSQ NSCLC) typu ve fázi pokročilého a/nebo metastazujícího onemocnění. V současné době je možno používat konkrétně nivolumab ve 2. linii, kde jeho použití znamená významné prodloužení života, a přitom méně nežadoucích účinků ve srovnání s chemoterapií. Ve studiích fáze III s různými CPI byl dosažen se mediánem celkového přežití (OS) 9 dnů – 13 měsíců, což bylo asi o 3 měsíce déle než medián OS při chemoterapii. Ve studiích CheckMate 017 a 057 s nivolumabem byla dosažena vyšší míra objektivní odpovědi a její doba trvání byla ve srovnání s chemoterapií trojnásobná. Od března 2019 je možno v souladu s úhradovou vyhláškou podávat v 1. linii léčby NSCLC pembrolizumab. Dle výsledků studie KEYNOTE-024 je léčba indikována nemocným s nádory s prokázanou expresí PD-L1 (receptor programované buněčné smrti 1) ≥ 50 %. Ve studii bylo dosaženo u této skupiny nemocných bezprecedentního mediánu OS 30,0 měsíce, když nebyli zařazeni nemocni s aktivačními mutacemi EGFR a translokacemi genu ALK. Imunoonkoterapie již tedy zásadně změnila současnou reálnou praxi léčby NSCLC. Dalším krokem nepochyběně bude možnost její kombinace s chemoterapií. V 1. linii u NSQ NSCLC byl ve studii KEYNOTE-189 v době zveřejnění výsledků dosažen medián času do progrese (PFS) 8,8 měsíce a téměř 70 % nemocných přežívalo 1 rok. Podobné výsledky naznačují studie projektu IMpower s atezolizumabem. Dalším významným krokem je prokázání účinnosti imunoonkoterapie u NSCLC s inoperabilním NSCLC stadiem III. Studie PACIFIC s konsolidaci láčkou durvalumabem po sekvenční chemoradioterapii prokázala velmi přesvědčivé prodloužení mediánu PFS (17,2 vs. 5,6 měsíce) i prodloužení mediánu OS ve srovnání s placebem. Došlo tedy poprvé k posunu imunoterapie do nižších stadií NSCLC a tento trend by měl pokračovat po vyhodnocení adjuvantních studií u nádorů radikálně operovaných. V současné době se takto ověřuje účinnost nivolumabu, pembrolizumabu, atezolizumabu i durvalumabu. Byly také prezentovány první pozitivní výsledky použití imunoonkoterapie u doposud terapeuticky stagnujícího malobuněčného karcinomu plic. Co zůstává dosud nevyřešeným problémem imunoterapie, je absence spolehlivého prediktivního biomarkeru. Léčba je účinná u méně než poloviny nemocných a zatím jediným reálně používaným prediktorem je PD-L1. Studie CheckMate 227 s kombinací nivolumab + ipilimumab naznačila, že by dalším prediktorem mohla být mutační nálož (TMB), probíhá testování charakteristik lymfocytů infiltrujících nádor. Ale to jsou jen některé ze současných výzkumných tendencí, které usměrňují další použití imunoonkoterapie u karcinomu plic. Její budoucnost v této indikaci je nepochybná a nové studie ukazují, že ještě svůj potenciál zdaleka nevyužila.

XXII/32. CRS + HITHOC – MOŽNOST KOMBINOVANÉ LÉČBY MALIGNÍHO PLEURÁLNÍHO MEZOTELIOMU

SZKORUPA M.¹, KLOS D.¹, CHUDÁČEK J.¹, NEORAL Č.¹, KOLEK V.², VRÁNA D.³

¹I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, ²Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc, ³Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Výhodiska: Cytoreduktivní chirurgie (CRS) + hypertemická intratorakální chemoterapie (HITHOC) představuje moderní metodu terapie pleurálních diseminovaných malignit kombinací cytoreduktivní chirurgie s perioperačním intrakavitárním podáním cytostatik. CRS má za cíl odstranit maximální možné množství nádorové masy a je následovaný intratorakální laváží cytostatikem ohřátým na 38–43 °C pomocí extrakorporální pumpy. Lokální podání cytostatika působí přímo na nádorové buňky, má omezenou systémovou toxicitu a je potencováno vyšší teplotou roztoku se zvýšenou vnějšinovou toxicitou.

Tab. 1. Tabulka pacientů.

Pacient	NeoCHT	CRS	HITHOC	pStadium	Komplikace	Přežívání
žena, 71 let	cDDP+ pemetrexed, čtyři cykly	EDP (bránice)	cisplatina 100 mg/m ²	ypT1N0M0	airleak, respir.insuf, renál.insuf, pankreatitis	18 měsíců DFI
žena, 55 let	cDDP switch CBDCA+ pemetrexed, pět cyklů	EPP	cisplatina 135 mg/m ²	ypT3N2M0	oběhová nestabilita, přetažení mediastina, srdeční selhání	6 měsíců DFI
muž, 72 let	sine	EDP (bránice)	cisplatina 100 mg/m ²	pT3N0M0	airleak	4 měsíce DFI
žena, 62 let	cDDP switch CBDCA+ pemetrexed	EDP (bránice + perikard)	cisplatina 100 mg/m ² + doxorubicin	ypT3N0M0	tachyarytmie	2 měsíce DFI

a prodloužení celkového přežívání. CRS + HITHOC je nejčastěji indikován u maligního pleurálního mezoteliomu (MPM) a diseminovaného maligního thymomu, u kterých tato kombinovaná léčba dosahuje nejlepších výsledků. Experimentálně je lze využít i u jiných pleurálních diseminací jako je karcinom prsu, plíc či ovaria. Kurativní typ CRS u MPM představuje rozšířená radikální dekortikace a extrapleurální pneumonektomie. Rozšířená radikální dekortikace zahrnuje odstranění parietální i viscerální pleury se zachováním nejčastěji celého plicního křídla, doplněné resekcí bránice a event. i resekci perikardu. U extrapleurální pneumonektomie je odstraněno celé plicní křídlo s celou parietální i mediastinální pleurou, resekci bránice i perikardu a představuje nejradiálnější výkon pro MPM, který je ale zatížen také vyšším procentem pooperační morbidity a mortality. **Cíl:** V ČR je metoda CRS + HITHOC na rozdíl od rozvinutějšího programu hypertermické intraperitoneální peroperační chemoterapie (HIPEC) zatím v plenkách. Souvisí to jistě i s faktem, že se jedná o metodu pro malou, vysoce selektovanou skupinu pacientů s epitheloidním typem MPM, dobrým PS, bez projevu renální insuficience a s lokálně operabilním nálezem. Na I. chirurgické klinice Fakultní nemocnice Olomouc byl v roce 2017 ve spolupráci s Klinikou plicních nemocí a tuberkulózy a Onkologickou klinikou zahájen program multimodální terapie MPM zahrnující CRS + HITHOC. Do současné doby ji prodělali čtyři pacienti s epitheloidním maligním pleurálním mezoteliinem. Jednalo se o tři ženy a jednoho muže. Přehled stadia, typu neoadjuvantní terapie, výkonu, komplikací a dosavadního přežívání, resp. přežití bez nemoci je uveden v tab. 1. Multimodální terapie MPM s využitím CRS + HITHOC představuje v současnosti metodu volby léčby u selektivní skupiny pacientů s výhledem prodloužení doby do progrese nemoci i doby přežívání a za cenu přiměřené morbidity a mortality při využití rozšířené radikální dekortikace.

XXII/200. CHRONICKÝ ZÁNĚT JAKO POTENCIÁLNÍ PREDIKTIVNÍ FAKTOR LÉČBY NIVOLUMABEM U NEMALOBUNĚČNÉHO PLICNÍHO KARCINOMU

SVATOŇ M.¹, ZEMANOVÁ M.², SKŘÍČKOVÁ J.³, KOLEK V.³, KOUBKOVÁ L.⁴, SALAJKA F.⁵, MELICHAR B.⁶, CHLOUPKOVÁ R.⁷, PEŠEK M.¹

¹Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň, ²Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ³Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, ⁴Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, ⁵Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové, ⁶Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁷Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Cíl: Zjistit potencionální vztah mezi klinickými a běžnými laboratorními markery a léčebným efektem terapie nivolumabem u nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC). **Pacienti a metody:** V této retrospektivní studii jsme analyzovali celkem 120 pacientů léčených v 7 českých (pneumo-)onkologických centrech. Statistické metody vycházely z užití Kaplanovy-Meierovy metody a Coxovy analýzy. **Výsledky:** Mezi klinickými parametry byla pouze histologie tumoru signifikantně spojena s přežitím bez progrese. Univarietní Coxův model pak poukázal na prognostický a prediktivní vliv panelu laboratorních parametrů asociovaných s chronickým zánětem (zvýšené počty neutrofilů, poměru neutrofilů ku lymfocytům, poměru destiček k lymfocytům, CRP a snížený hemoglobin a albumin). Tento vliv pak jako skupinový parametr potvrdil i multivarietní Coxův model. Vyšší sérové koncentrace kalcia byly též spojené s účinností nivolumabu. **Závěr:** Histologie NSCLC byla jediným klinickým prediktivním parametrem. Mezi laboratorními parametry pak naše analýza určila chronický zánět jako možný prediktivní parametr léčby nivolumabem u NSCLC.

XXII/259. MÉNĚ ČASTÉ MUTACE EGFR V KONTEXTU DIAGNOSTIKY A LÉČBY NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

BÍLEK O.¹, HOLÁNEK M.¹, BERKOVCOVÁ J.², HORKÝ O.³, PODHOREC J.¹, FĚDOROVÁ L.⁴, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.⁴

¹Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ²Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno, ³MOÚ, Brno, ⁴Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Vývodiska: Rozvoj analytických metod přinesl zásadní informace o biologii a patofiziologii nemalobuněčného karcinomu plíc (NSCLC), svědčící o vysoké heterogenitě onemocnění na základě přítomnosti kauzálních onkogenních aberací. Tento příspěvek je věnován podskupině NSCLC s méně častými aktivitačními mutacemi EGFR, jejich diagnostikou a možnostmi léčby. **Metody a výsledky:** Četnost aktivitačních mutací EGFR u plicních adenokarcinomů je v evropské populaci udávána v rozmezí 10–15 %. Kódující gen EGFR je lokalizován na 7. chromozomu, zahrnuje 28 exonů. Struktury tyrozinkinázové domény zodpovědné za transdukci signálu jsou kódovány na exonu 18 (p-loop), 19 (b3-aC loop), 20 (activation loop) a 21 (C-helix). Mutacní analýzu lze provést metodou kvantitativní PCR, sekvenováním nové generace (NGS), popř. imunohistochemicky. Na našem pracovišti je standardem kvantitativní

real-time PCR pomocí diagnostického kitu cobas®. Není-li k dispozici histologický materiál, je možné stanovení z tekuté biopsie (liquid biopsy) izolací extrabuněčné nádorové DNA (cfDNA) z plazmy. Nejčastěji jsou diagnostikovány del19 a bodová mutace L858R v exonu 21, které jsou standardně prediktory dobré léčebné odpovědi na léčbu tyrozinkinázovými inhibitory (TKI). Pacienti s méně častými mutacemi nebyli vzhledem k jejich nízkému počtu a nejistém léčebnému efektu často do registračních studií primárně zahrnováni. Informace jsou k dispozici ve formě retrospektivních analýz efektu léčby TKI první a druhé generace. Zajména post hoc analýza studií LuxLung2, LuxLung3 a LuxLung6, hodnotící léčebný efekt druhé generace TKI afatinibu. Nejlepšího efektu bylo dosaženo v případě G719X v exonu 18, L861Q v exonu 21 a S768I v exonu 20. Pacienti s detekcí ins20 jsou všeobecně považováni za rezistentní k léčbě TKI, podle některých prací však byl zaznamenán léčebný efekt erlotinibu u pacientů se sekvenovanou proximální inzercí A763_Y764inFQE. V případě záchytu primární nebo sekundární mutace T790M je indikována léčba TKI třetí generace osimertinibem. V řadě případů byl léčebný efekt u méně častých mutací popsán kazuisticky. **Diskuze a závěr:** Data týkající se léčby méně častých mutací EGFR jsou stále potřebná. Zatím zůstává otázkou, kam se bude ubírat léčba pacientů po selhání TKI. Jsou již k dispozici data ze studií kombinujících různé modality onkologické léčby, do nichž byli s úspěchem zařazováni i pacienti s mutací. V ČR jsou pacienti s NSCLC s genetickou aberací EGFR, ALK či ROS evidováni v rámci registru Kelly.

Práce byla podpořena MŠMT projekty LO1413 a LM15089.

XXII/311. ANALÝZA HISTOPATOLOGICKÝCH NÁLEZŮ KARCINOMU PLIC U ČERNOUHELNÝCH HORNÍKŮ

TOMÁŠKOVÁ H., HORÁČEK J., JIRÁK Z.

Ostravská univerzita

Úvod: Studie zaměřená na posouzení rizika karcinomu plic u horníků černouhelných dolů ČR zjistila statisticky významně vyšší riziko u horníků s odškodněnou pneumokoniózou uhlíků (PNU) ve srovnání s běžnou mužskou populací ČR. U horníků bez PNU nebylo riziko vyšší než v běžné populaci mužů ČR. Cílem navazující studie je analýza histopatologických nálezů karcinomu plic u obou kohort. **Metodika:** Analyzované kohorty tvořili horníci s PNU odškodněnou v letech 1992–2013, celkem 3 476 horníků, druhou kohortu horníků bez PNU tvořilo 6 687 horníků, kteří již do roku 1999 ukončili práci v podzemí pro dosaženou nejvyšší přípustnou expozicí (NPE > 90 %). Informace o onemocnění karcinomem plic byly poskytnuty z Národního onkologického registru (NOR), informace o úmrtí byly poskytnuty z Národního registru obyvatel. Z NOR byly poskytnuty i informace o histopatologickém nálezu dle WHO klasifikace tumorů (2015) a kouření. Informace o osobní a pracovní anamnéze byly získány ze zdravotní dokumentace. Pro vyhodnocení byl použit chí-kvadrát test na hladině významnosti 5 %. Zpracování bylo provedeno programem Stata verze 14. **Výsledek:** Za sledované období 1992–2015 onemocnělo karcinomem plic (dg. C34) 169 (4,9 %) horníků s PNU, průměrný věk v době zjištění karcinomu plic byl $66,6 \pm 9,55$ let. Při vstupu do studie byl průměrný věk této kohorty $58,9 \pm 13,1$ let. U 17,1 % nebyl uveden histopatologický subtyp. Klasifikace byla provedena u 142 případů karcinomu plic, z toho u 25 % se jednalo o adenokarcinom, u 40 % o dlaždicobuněčný karcinom, u 12 % o malobuněčný karcinom s neuroendokrinní diferenciací a ve 22 % se jednalo o jiné neklasifikované subtypy. U kohorty bez PNU bylo diagnostikováno 180 (2,7 %) karcinomů plic, v průměrném věku $62,4 \pm 7,59$ let. U 20,9 % nebyl uveden histopatologický subtyp. Bylo hodnoceno 148 případů, z toho u 20 % se jednalo o adenokarcinom, u 34 % o dlaždicobuněčný karcinom, u 26 % o malobuněčný karcinom s neuroendokrinní diferenciací, ve 20 % šlo o jiné neklasifikované subtypy. Mezi soubory byl zjištěn statisticky významný rozdíl v rozdělení dle histopatologických subtypů ($p = 0,030$). **Závěr:** U obou kohort, stejně jako v populaci mužů ČR, se nejvíce vyskytoval dlaždicobuněčný subtyp karcinomu plic. U horníků s PNU byl na druhém místě adenokarcinom a dále malobuněčný karcinom s neuroendokrinní diferenciací, naopak u horníků bez PNU byl na druhém místě malobuněčný karcinom s neuroendokrinní diferenciací a dále adenokarcinom.

Studie byla podpořena z nadace Research Support Foundation, Vaduz. Markus R. Tödtli Consulting.

XXII/312. TORPIDNÍ CHYLOTHORAX – ÚSKALÍ DIAGNOSTIKY A ŘEŠENÍ

BEDNÁŘOVÁ V.¹, BAXA J.²

¹ Klinika pneumologie a fтиzeologie LF UK a FN Plzeň, ² Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

Úvod: Představujeme kazuistiku pacientky, která byla odeslána k vyšetření pro dušnost a nález v. s. fluidothoraxu dle rentgenu plic v březnu 2018. Byla potvrzena diagnóza recidivujícího chylothoraxu vlevo se značnými odvody chylu. Konzervativní postup s řadou provedených vyšetření nevedl ke zjištění etiologie procesu ani k vyřešení nálezu, nakonec byla nutná chirurgická intervence. **Popis případu:** Pacientka ve věku 80 let, nekuřáčka, anamnesticky vstupně bez plicního onemocnění, byla vyšetřena dne 2. 3. 2018 na interní ambulanci pro dušnost, dle rentgenu plic popsán objemný fluidothorax vlevo. Pacientka byla přijata k hospitalizaci na II. interní kliniku FN Plzeň. Ve spolupráci s naší klinikou provedeno dovyšetření výpotku, potvrzen chylothorax, vyloučena traumatická či hematoonkologická příčina, pohrudniční dutina vlevo zadrénována tenkým drénum, pokračovaly každodenní vysoké odvody chylu. Dle CT popsány lymfoidní útvary v mediastinu a retroperitoneu, v. s. lymfokely. Dne 20. 4. 2018 přijata pacientka na plicní kliniku, provedena řada dalších vyšetření (endosonografie, lymfoscintigrafie, PET/CT trupu, lymangiografie), zdroj chylothoraxu nenalezen, léčebně podáván somatostatin pouze s částečným snížením odvodů, byla nutná substituce výživy do centrálního žilního katedru s pobytom na jednotce intenzivní péče. Pro přetravávání vysokých odvodů chylu a s tím souvisejícími masivními ztrátami nutrientů byla konzultována chirurgická klinika FN Plzeň, pacientka tam byla následně přeložena k chirurgickému řešení. Byla provedena hrudní drenáž silným drénum, dále sutura mízovodu z laparotomie. Odvody z drénu přetravávaly, přistoupeno tedy k torakotomii se suturou mízovodu v jeho hrudní části, dále provedena talkáz levé pohrudniční dutiny. Tyto výkony již vedly k regresi nálezu, dále již bez odvodů chylu do pleurální dutiny. **Závěr:** Chylothorax je nepříliš častá diagnóza, onemocnění bývá ale recidivující a špatně ovlivnitelné, a i když v případě naší pacientky nebyl chylothorax maligního původu, protrahovaný průběh onemocnění vedl ke značnému vyčerpání pacientky, ztrátám živin a tekutin a bez intenzivní péče a následného chirurgického výkonu by stav nejspíše skončil infauštěně.

XXII/313. POTENCIÁL VYUŽITÍ KOMBINOVANÝCH DAT Z KLINICKÝCH REGISTRŮ KELLY A TULUNGRYŠKA A.¹, DUNDR P.², SKŘIČKOVÁ J.³, KOLEK V.⁴, PEŠEK M.⁵, HORNYCHOVÁ H.¹, MATĚJ R.^{6,7}, HURDÁLKOVÁ K.⁸, BAŘINOVÁ M.⁸, CHRÁPAVÁ M.⁸¹Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové, ²Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze, ³Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, ⁴Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc, ⁵Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň, ⁶Ústav patologie a molekulární medicíny, ⁷3. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ⁸Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Východiska: Registr KELLY, iniciovaný a po odborné stránce garantovaný Společností českých patologů ČLS JEP, sdružuje detailní diagnostická data pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic. Registr TULUNG, iniciovaný a po odborné stránce garantovaný Českou pneumologickou a ftizeologickou společností ČLS JEP, sbírá údaje o pacientech s nemalobuněčným karcinomem plic léčených nákladnou terapií. Soubor pacientů a metody: V období let 2015–2018 bylo vyšetřeno 8 883 vzorků od pacientů s karcinomem plic (registr KELLY) a nákladnou léčbu zahájilo 2 276 pacientů (registr TULUNG). Analýza byla zaměřena na pacienty s prokázanými mutacemi EGFR, ALK, ROS a/nebo expresí PD-L1. Výsledky: Registr KELLY udává 448 pacientů stanovených jako EGFR+ (13 % z 3 419 testovaných) ve sledovaném období, zatímco 469 EGFR+ pacientů bylo ve stejném období léčených TKI (registr TULUNG). ALK+ 159 diagnostikovaných (5 % z 2 978 testovaných), 94 léčených ALK inhibitory. ROS1+ 10 diagnostikovaných (2,6 % z 390 testovaných), 9 léčených ROS1 inhibitorem. PD-L1+ pozitivita na hladině ≥ 1 % buněk s membránovou expresí byla u 327 diagnostikovaných (51 % z 640 testovaných), pozitivita na hladině ≥ 50 % buněk byla u 129 diagnostikovaných (20 % z 640 testovaných), 55 pacientů bylo léčeno anti-PD-1 terapií. Tyto informace jsou sbírány ve dvou různých registrech, a nemusí se tedy jednat o totožné pacienty. Údaje v obouregistrech jsou anonymizované, proto není možné jejich přímé párování. Počet pacientů vyšetřených i pozitivních pro PD-L1 v posledních 2 letech prudce roste. Počet léčených pacientů je v posledním roce sledování nižší než počet pozitivních pacientů – u těchto pacientů se předpokládá zahájení léčby v roce 2019. Rozdíl mezi počtem diagnostikovaných pacientů a pacientů se zadánou léčbou v registru TULUNG činí: 1) pacienti zatím neléčení (potenciál k léčbě); 2) pacienti léčení jinou než nákladnou léčbou; 3) pacienti léčení, ale do registru TULUNG nezadaní; 4) pacienti zatím nezadaní do registru KELLY (do registru doposud údaje nezadávají všechny diagnostikující laboratoře). Závěr: Přestože pacienti v registrech KELLY ani TULUNG nejsou identifikovatelní, a tedy přímo propojitelní, lze využívat data z registrů ke společným epidemiologickým analýzám. Pokročilé analýzy lze pak zpracovávat pomocí párování pacientů na základě shody klinických parametrů při diagnóze či zahájení léčby.

XXII/314. SOUČASNÝ STAV PREDIKCE ODPOVĚDI NA LÉČBU NEMALOBUNĚČNÝCH PLICNÍCH KARCINOMŮ Z POHLEDU RUTINNÍ DIAGNOSTIKY – ZKUŠENOSTI NAŠEHO PRACOVIŠTĚ

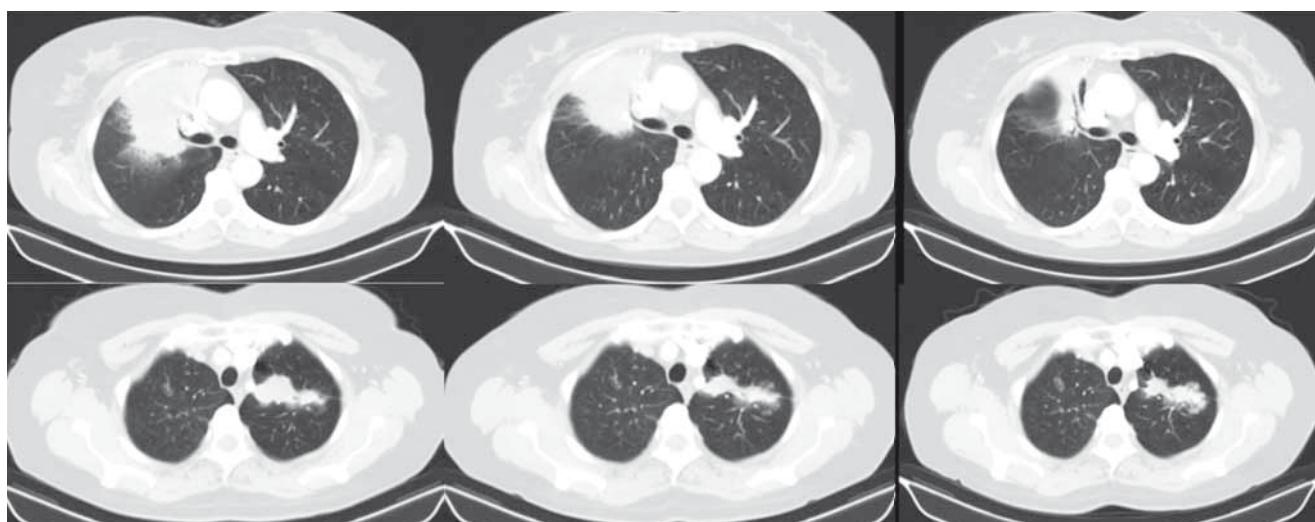
SKANDEROVÁ D., TICHÝ T., ŠKARDA J.

Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

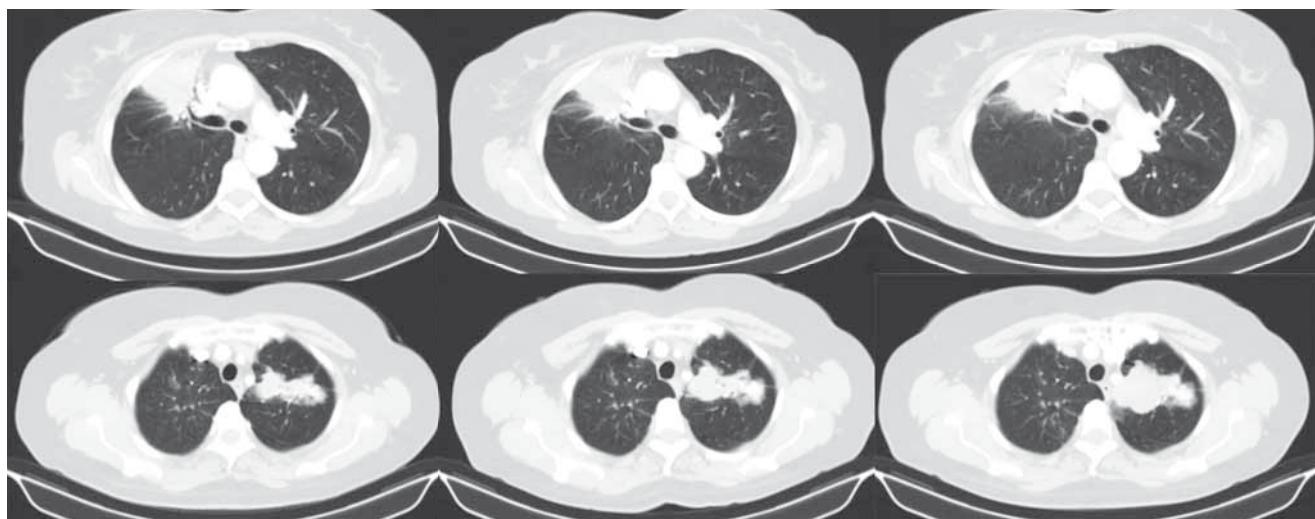
Bronchogenní karcinom patří celosvětově mezi nádory s nejvyšší úmrtností. Pětileté přežití se i přes léčbu pohybuje v závislosti na stadiu onemocnění od 60 (u časných stadií) do 5 % (u pokročilého stadia IV). Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) tvoří přibližně 85 % všech plicních karcinomů a navzdory léčebným snahám při nepřítomnosti terapeuticky ovlivnitelných mutací je medián přežití u pokročilého onemocnění kolem jednoho roku. NSCLC patří mezi solidní nádory s vysokou mutační zátěží, ale jen některé mutace jsou významné z hlediska tumorigeneze, tzv. „driver“ mutace. Výskyt jednotlivých typů mutací je však odlišný u různých subtypů NSCLC. S tím souvisí důraz kládený na přesnou typizaci nádoru, která je nyní prováděna především z drobných endoskopických vzorků, dále rozšiřující se úloha imunohistochemie v typizaci nádorů a nutnost racionálního zacházení s biopickým materiálem tak, aby byl dostatek nádorové tkáně zachován pro molekulární vyšetření. U NSCLC se z hlediska molekulární patologie rozlišují jednotlivé hlavní mutace, translokace či amplifikace genů, které lze přiřadit k některým definovaným typům nádorů.

XXII/315. POKRAČUJÚCA LIEČBA ATEZOLIZUMABOM U PACIENTKY S PŁÚCNYM ADENOKARCINÓMOM AJ PO CT PROGRESII, RIADENÁ KLINICKÝM BENEFITOM – KAZUISTIKACHOWANIECOVÁ G.¹, ONDRUŠ D.², BERŽINEC P.¹, PLANK L.^{3,4}¹Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra, ²I. onkologická klinika LF UK a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava, ³Ústav patologickej anatómie JLF UK a UN Martin, ⁴Martinské biopické centrum, s.r.o., Martin

Východiská: Imunoterapie predstavuje najnovší pokrok v liečbe karcinómu plúc. Prediktívnym faktorom odpovede na imunoterapiu, i keď nie univerzálnym, je imunohistochemický marker PD-L1. Dostupnosť imunoterapie sa na Slovensku zlepšuje, PD-L1 testovanie je už štandardom. Uvádzame kazuistiku pacientky s plúcnym adenokarcinómom, u ktorej sme použili atezolizumab v 3. líniu liečby. V liečbe sme pokračovali aj po CT progresii, liečba bola riadená klinickým benefitom. Postup je v súlade s regisračnou štúdiou OAK atezolizumabu v 2.–3. líniu liečby. Popis prípadu: Žena vo veku 59 rokov, fajčiarka, v dobom výkonnostnom stave PS 0/1, mala v 2/2016 diagnostikovaný plúcny adenokarcinóm. Na CT boli prítomné bilaterálne plúcne tumory – v S2 vpravo, v pravom hile, v S1/2 a S3 vľavo. Štadium bolo stanovené: T4N2M1a IVa. Fibrobronchoskopiu (FBSC) sa našla malá exofytická lézia v B3b vpravo (odobratá biopsia) a parciálna extramurálna stenóza B3 vpravo a B6c vľavo. Cytológia z B2, B3 vpravo, B1,B2 a B6c vľavo odhalila bunky adenokarcinómu. Biopickým vyšetrením sa zistil plúcny adenokarcinóm, TTF1+. Genetickým vyšetrením bolo zistené EGFR negatívne, na analýzu ALK neboli dostatočný počet buniek. V období 2/2016–10/2016 sa aplikovala 1. línia liečby karboplatína, paclitaxel plus bevacizumab 6x, bevacizumab monoterapia 6x. Pri progresii v plúcach 10/2016 bola opakovaná FBSC, bez zistenia nádorových buniek. V období 11/2016–6/2017 sa aplikovala 2. línia liečby docetaxel plus nintedanib 5x, nintedanib monoterapia 2 mesiace. Pri ďalšej progresii 5/2017 sa opakovala FBSC s nálezom buniek plúcneho adenokarcinómu, TTF1+. Skompletizovaná bola genetická analýza, ALK IHC a ROS1 IHC boli negatívne, zistená bola pozitivita PD-L1 100 %. V 7/2017 bola zahájená liečba atezolizumabom. Po 3 mesiacoch sme na CT pozorovali parciálnu remisiu, trvala 14 mesiacov (obr. 1). Pri progresii v plúcach na CT 8/2018, vzhľadom na pretrvávajúci klinický benefit, sme sa rozhodli v liečbe pokračovať. Liečba pokračuje ďalších 6 mesiacov po CT progresii, klinický benefit trvá (ku dňu 22. 2. 2019) (obr. 2). Počas liečby sa vyskytli nežiadúce účinky ľahkého stupňa – malé hemoptýzy, paroxysmus sínusovej tachykardie, synovitida kolena, keratoakantóm v oblasti ruky. Pacientka je stále v dobrom výkonnostnom stave PS0/1. Záver: Kazuistika dokumentuje dobrú liečebnú odpoveď na atezolizumab v 3. líniu liečby u pacientky s metastatickým plúcnym adenokarcinómom so 100% PD-L1 pozitivitou. Liečba pokračuje ďalších 6 mesiacov po CT progresii. Pacientka je v stále dobrom výkonnostnom stave PS0/1.



Obr. 1. Odpoveď na liečbu atezolizumabom, vľavo CT 7/2017, v strede CT 10/2017, vpravo CT 3/2018.



Obr. 2. Pokračujúca liečba atezolizumabom po progresii, vľavo CT 8/2018, v strede CT 10/2018, vpravo CT 1/2019.

XXII/327. METASTAZUJÚCÍ SVĚTLOBUNĚČNÝ RENÁLNÍ KARCINOM BEZ ZJEVNÉHO PRIMÁRNÍHO LOŽISKA V LEDVINĚ IMITUJÍCÍ POKROČILÉ STADIUM PLICNÍ MALIGNITY

KOLEČKOVÁ M.¹, TICHÝ T.¹, MELICHAR B.², VEVERKOVÁ L.³, HES O.⁴, KOLEK V.⁵, KOLÁŘ Z.¹

¹Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc, ²Oncologická klinika LF UP a FN Olomouc, ³Oddelení mamární diagnostiky, Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁴Šíklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň, ⁵Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Východiska: Světlobuněčný renální karcinom (ccRC) představuje 65–70 % karcinomů ledvin s maximem výskytu v 6. a 7. deceniu věku a s predominancí u mužského pohlaví. V době diagnózy bývá metastatický rozsah potvrzen přibližně u třetiny případů, predilekčně v plicích. Popsány byly rovněž i pozdní metastázy, a to i několik desetiletí po nefrektomii. U našeho případu svědčil klinický obraz pro primární plicní původ tumoru. Diferenciálně diagnostická histologická rozvaha zahrnovala maligní mezoteliom pleury, adenokarcinom a spinocelulární karcinom plic se světlobuněčnou diferenciací či primární světlobuněčný karcinom plic. Zjištěný imunohistochemický profil nádoru však tyto diagnózy nepotvrzoval. Popis případu: Muž ve věku 62 let s anamnézou 3 měsíce trvající progresivní dušnosti provázené kašlem a recidivujícími pleurálními výpotky. PET/CT vyšetření prokázalo generalizovaný proces s pravostranně akcentovaným zesílením pleury, ložiskovým postižením obou plic, mediastinálních, krčních, břišních paraaortálních i pánevních lymfatických uzlin a skeletu. Pacient zmírá náhle 1 den po zahájení palliativní chemoterapie. Pitva prokázala maximum změn v pravém hemithoraxu podmíněných difuzní infiltrací parietální a viscerální pleury pravé plíce extrémně tuhým tumorem světle žluté barvy s adhezem k okolí, který obliteroval truncus pulmonalis. V levé plíci a kůře obou ledvin byla pouze drobná ložiska imituující svým vzhledem metastázy plicního tumoru. Při hilu levé ledviny bylo bez návaznosti na renální parenchym přítomno neobvyklé homogenní ložisko tkáně bílé barvy velikosti 80 × 86 × 72 mm, histologicky identické. Rozsáhlý imunohistochemický

profil (pozitivita CK18, PAX8, vimentinu, androgenového receptoru, napsinu A, negativita mezotelových markerů, TTF-1, CK7, CK20, CDX-2, CD10, PSA, CK-v a PAS-D) nasvědčoval pro metastazující ccRC. Závěr: Uvedli jsme extrémně vzácný případ biopicky i autopticky verifikovaného metastazujícího ccRC bez zjevného primárního ložiska v ledvině. Spekuluje se o možném projevu spontánní regrese primárního renálního tumoru. V našem případě však nelze vzhledem k přítomnosti izolované masy nádorové tkáně při hilu levé ledviny vyloučit ani generalizaci tumoru z ektopické ledviny.

XXII/365. ZEBRA DR. HOUSE

MIKULIČKOVÁ M.

Nemocnice Břeclav

Četnost onkologických onemocnění stále vzrůstá a my se setkáváme s pacienty různého věku s mnoha projevy. Většina symptomů bývá nespecifická, ale po několika vyšetřeních je možné určit diagnózu a následně zahájit léčbu. Je ale řada pacientů, jejichž obtíže jsou matoucí. Ti pak absolvují mnoho vyšetření s nejasným výsledkem, což se odráží i na léčbě. Terapeutický neúspěch má vliv nejen na fyzický, ale i psychický stav pacienta. Ten pak ztrácí víru vůči zdravotnictví, sobě i svému okolí. Kazuistice se zabýváme případem ženy, která v rámci předoperační přípravy k běžnému zátkrovu podstoupila rentgenologické vyšetření srdce a plíć s nespecifickým nálezem. Dříve než bylo provedeno upřesňující vyšetření na CT, došlo v pooperačním období k rozvoji neurologického postižení. To ji v krátkém čase paralyzovalo tak, že byla upoutána na lůžko s nutností umělé plíćní ventilace. Následně u ní byl diagnostikován Lambert-Eatonův myastenický syndrom (LEMS). Tento paraneoplastický syndrom vzniká u malobuněčného karcinomu plíc, který se také potvrdil. Během resuscitační i onkologické léčby došlo k mnoha komplikacím, které vedly k zastavení terapie a úmrtí této ženy. Kazuistika nemá jen popisovat vzácný LEMS a péči o pacientku, ale zabývá se i tím, jak byla zasažena nejbližší rodina a také my, ošetřovatelský personál.

XXIII. Gynekologická onkologie

XXIII/248. OVARIÁLNÍ PATOLOGIE JAKO PROJEV DEREGULACE ANGIOGENEZE – VÝSLEDKY PILOTNÍ STUDIE

NÁLEŽINSKÁ M.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{2,3}, CHOVANEC J.¹, PAVLÍK T.⁴

¹Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ²Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ³LF MU, Brno, ⁴Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Východiska: Angiogeneze v ovariální tkáni, resp. ve žlutém tělisku je proces podléhající regulačním mechanizmům, na jehož konci je apoptóza žlutého těliska zahrnující i zánik veškerého vytvořeného cévního aparátu, resorbuje se volná tekutina v malé pánvi a rozbíhá se nový cyklus. Řídícím centrem osy hypotalamus – hypofýza – ovarium je právě vaječník. Angiogeneze je komplexní proces, na kterém se podílejí endotelie, hladké svalové buňky, pericyty, adipocyty, fibroblasty, destičky, makrofágy atd. Tyto buňky do svého mikroprostředí využívají jednak různé angiogenní substance (rodina růstových faktorů VEGF, FGF-2, IL-8, IL-1, CXCL8), a jednak proteázy uvolňující z extracelulární matrix růstové faktory, tzn. je přítomen proangiogenní synergismus všech zúčastněných systémů. V klinice ovariálních patologií (benigní nádory, ovariální hyperstimulační syndrom, maligní nádory) existuje znepokojuvá podobnost ve vlastní manifestaci onemocnění, resp. patologické stavu různého biologického původu mají témař uniformní klinický projev (adnexální tumor, volná tekutina v pánvi, dutině břišní, dutině hrudní, hemokoncentrace). Z dosavadních poznatků je zřejmé, že klinické projevy onemocnění souvisejí s mírou deregulace angiogeneze v závislosti na histopatologickém původu onemocnění. V maligní nádorové tkáni je proces angiogeneze chaotický. Retrospektivní analýza sér pacientek prověruje výpovědní hodnotu subtypu VEGF-D z rodiny růstových faktorů jako potenciálního biomarkeru časného stadia karcinomu vaječníku. Toto onemocnění je v časném stadiu dobře léčitelné soudobými metodami (chirurgický výkon a adjuvantní chemoterapie založená na platinových derivátech). **Soubor pacientů:** Celkem 76 pacientek (n = 76), 39 (52,7 %) pacientek s benigními tumory, 35 (47,3 %) pacientek s maligními tumory, analýza séra metodou ELISA (Quantikine ELISA, Human VEGF-D Immunoassay). **Výsledky:** Ve srovnávaných skupinách pacientek s ovariálním benigním a maligním tumorem z hlediska početnosti a hodnot VEGF-D byl prokázán statisticky významný rozdíl v hodnotách VEGF-D mezi skupinami pacientek ($p < 0,001$), přičemž pacientky s maligním tumorem měly vyšší hodnoty tohoto růstového faktoru. **Závěr:** Získané výsledky jsou impulzem k provedení prospektivní klinické studie a dalšího prověření růstového faktoru VEGF-D jako potenciálního biomarkeru pro časná stadia karcinomu vaječníku, vejcovodu a primárního peritoneálního karcinomu.

XXIII/251. MUTAČNÍ SCREENING KARCINOMŮ DĚLOŽNÍHO HRDLA POMOCÍ METODY HRM

MOUKOVÁ L.¹, WAYHELOVÁ M.², REZEHNALOVÁ K.², KUGLÍK P.³

¹Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ²PřF MU, Brno, ³LF MU, Brno

Pátráním po genových mutacích či chromozomových aberacích u karcinomu děložního hrdla můžeme rozšířit spektrum faktorů jeho vzniku. Cílem studie bylo provést mutační screening u 24 žen s karcinomem děložního hrdla. Primární metodou byla zvolena analýza křivek tání s vysokým rozlišením (HRM). K verifikaci sekvenčních změn bylo použito Sangerovo sekvenování. V souboru bylo 18 spinocelulárních karcinomů a 6 adenokarcinomů zejména ve stadiu I a III. Ke klinickým parametrům patřila přítomnost lymfangoinvaze, detekce HPV infekce, přítomnost metastáz v lymfatických uzlinách, dále se hodnotila přítomnost chromozomální aberace, amplifikace genu hTERC a MYC. Celkem bylo analyzováno 13 mutačních „horkých míst“ 12 genů (BRCA2, CTNNB1, EP300, ERBB2, FBXW7, KRAS, MAPK1, NFE2L2, STK 11, PTEN a promotoru genu TERT). Pomocí HRM analýzy bylo zachyceno 11 sekvenčních změn u 10 karcinomů. U 3 karcinomů byly sekvenční změny potvrzeny Sangerovým skenováním (1× FBXW7 a 2× PTEN). Výsledky mutačního screeningu byly následně spojeny s pilotní studií Wayhelové et al [1], kteří u identické skupiny vzorků analyzovali přítomnost mutace v mutačních „horkých místech“ genů EGFR, PIK3CA, TP53, KRAS. U 16 karcinomů bylo celkově metodou HRM zachyceno 21 sekvenčních změn v 6 genech (CTNNB1, FBXW7, KRAS, PIK3CA, PTEN a promotoru genu TERT). Sangrenovým sekvenováním bylo identifikováno 7 sekvenčních změn. Výsledky mutačních analýz byly porovnány s klinickými daty. Byla nalezena souvislost sekvenčních změn v genu KRAS u adenokarcinomů a HPV negativních nádorů. Sekvenční změny v genu KRAS byly detekovány u prognosticky nepříznivých pacientek a u žen ve vyšším riziku recidivy nemoci. V promotoru genu TERT byl prokázán výskyt sekvenčních změn tam, kde nebyla amplifikace genu hTERC. Získané poznatky naznačují určitou roli genových mutací při vzniku karcinomu děložního hrdla. Pacientky s detekovanou sekvenční změnou by v budoucnu mohly profitovat z cílené léčby.

Literatura: [1] Wayhelová et al, 2016.

Podpořeno grantem MUNI/A/0958/2018.

XXIII/322. DETEKCE HPV DNA V CERVIKOVAGINÁLNÍM STĚRU ZÍSKANÉM SAMOODBĚREM A CERVIKÁLNÍM STĚRU ODEBRANÉM GYNEKOLOGEM

JAWOREK H.¹, KOUDLÁKOVÁ V.¹, UVÍROVÁ M.², HAJDÚCH M.¹

¹Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci, ²CGB laboratoř a.s, Ostrava

Východiska: Karcinom cervixu, třetí nejrozšířenější nádorové onemocnění u žen, je způsobeno infekcí vysoce rizikovými podtypy lidského papilomaviru (hrHPV). V současné době je v ČR cervikální screeningový program založený na cytologickém vyšetření stěru děložního čípku. V řadě zemí jsou již pro primární screening používány metody detekující přítomnost HPV, které jsou schopny zachytit $> 99\%$ pokročilých CIN a nádorů. Některé země do svého screeningového programu také implementovaly možnost samoodběru pro ženy, které se screeningu dlouhodobě neúčastní. Cílem tohoto projektu je porovnání hrHPV prevalence v české screeningové populaci v cervikálních stěrech odebraných gynekologem a paralelně odebraných cervikovaginálních stěrech získaných samoodběrem. **Metody:** Cervikální stěry byly odebrány gynekologem při pravidelné gynekologické prohlídce 544 ženám. Poté každá žena provedla cervikovaginální stěr pomocí samoodběrové soupravy careHPV (Qiagen). Oba vzorky byly testovány pomocí HPV DNA detekční metody

Hybrid Capture 2 (HC2, Qiagen). HrHPV pozitivní vzorky byly následně testovány pomocí PapilloCheck HPV-Screening (Greiner Bio-One) umožňujícího HPV genotypizaci. **Výsledky:** Všechny vzorky bylo možné vyšetřit pomocí metody HC2. Přítomnost hrHPV byla detekována u 11,2 % cervikálních stérů a 14,0 % cervikovaginálních stérů. U 16,0 % žen byla detekována přítomnost hrHPV v alespoň jednom z vyšetřovaných vzorků. Výsledky detekce hrHPV pomocí HC2 se u obou typů vzorku shodovaly v 93,2 %. Přítomnost HPV16 a/nebo HPV18 byla detekována u 21,3 % hrHPV pozitivních cervikálních stérů a 14,5 % hrHPV pozitivních cervikovaginálních stérů. **Závěr:** Použití samoodběrové sady je vhodné pro detekci hrHPV. Možnost samoodběru by mohla zvýšit počet žen účastnících se screeningu cervikálního karcinomu, a tím se podílet na snížení morbidity cervikálního karcinomu.

Za podpory grantů IGA LF UP 2019_003.

XXIII/323. NENÍ RADNO PODCEŇOVAT HPV INFEKCI – KAZUISTIKA

MOUKOVÁ L.¹, ZATOČIL P.¹, KOLÁŘOVÁ H.¹, FABIAN P.², NENUTIL R.²

¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ² Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

Pacientka ročník 1962 v 1/2006 v cytologii čípku nález H-SIL, následně 1/2006 provedena konizace děložního hrdla se separovanou abrazí dělohy. V definitivní histologii popsán cervikální karcinom *in situ* *in sano* pTis, HPV koilocyty. Pacientka byla nadále pravidelně sledovaná v Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ). V 2/2011 provedena mikroabuze hrdla s nálezem recidivy karcinomu *in situ*, šířícím se na endometrium. Provedeno komplexní přešetření, na prání pacientky operace v 7/2011 s indikovanou laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomií a s oboustrannou adnexektomií. V definitivní histologii popis plošného rezidua karcinomu *in situ*. Nadále pravidelná dispenzarizace v MOÚ. V 7/2013 vznik drobného polypu v pravé hraně pochvy, doporučena excize polypu. Pacientka operaci odkládala, výkon proveden 12/2013. V definitivní histologii nález VaIN III pTis, pozitivita p16. Pacientka nadále pravidelně dispenzarizovaná v MOÚ. V 5/2016 v cytologii pochvy popis recidivy skvamozní atypie nevylučující HGL v místě původního polypu. Pacientka z pracovních důvodů opět operační řešení odkládala. V 11/2016 nález v OC HSIL v pravé části pochvy a ve vrcholu pochvy nález HSIL + VAIN. Přesurgence neměla pacientka na operační řešení z pracovních důvodů čas. V 2/2017 provedeny mnohočetné biopsie pochvy s histologickým nálezem karcinomu pochvy non *in sano*. Naplánována stagingová vyšetření. Ve 4/2017 provedena abdominální parciální kolpektomie. V preparátu popsána rezidua HG SIL a LG SIL s fokusem mikroinvaze do 0,7 mm, klasifikace pT1 pNx pM0 FIGO I. Od té doby pacientka chodí pravidelně na onkogynækologické kontroly. V roce 2018 profylakticky vakcinována proti HPV infekci ve snaze zabránit prekancerázám jiných lokalit. T. č. bez známek recidivy. Závěr: HPV infekce je sexuálně přenosná, postihuje zejména genitoanální oblast. Při vzniku drobných mikrotraumat za koincidence jiných infekcí a při současné imunosupresi nastávají skvělé podmínky pro zabudování high-risk HPV do genomu buněk a k rozvoji prekanceróz až karcinomů. Pravidelné gynekologické kontroly, včasně řešení abnormalit a profylaktická vakcinace mohou výrazně snížit incidenci genitoanálních HPV asociovaných karcinomů.

XXIII/324. OVARIÁLNÍ TUMOR, NEČEKANÉ FINÁLE – KAZUISTIKA

MOUKOVÁ L.¹, KUBÍČKOVÁ M.², BOBOT L.³, OPLETAL P.⁴, DOLEŽELOVÁ H.⁵

¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ² Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno, ³ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno,

⁴ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, ⁵ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Pacientka ročník 1938 od 8/2016 pozorovala tlaky v bříše, zhoršení gastrointestinálních obtíží s postupným snižováním příjmu potravy. V 11/2016 přijata do Masarykova onkologického ústavu (MOÚ). Dle CT břicha nález velmi objemného solidní cystoidního tumoru břicha 40 cm v průměru, který vycházel z pravé adnexální krajiny pánve a šířil se až k játrům. Tumor byl expanzivní vůči dolní duté žile a ilickým cévám, k renálnímu cévnímu svazku, ureterům bilat., dislokoval střeve. Na CT hrudníku metastázová infiltrace předního mediastina s kalcifikacemi, stlačující tracheu nad bifurkací, metastázy paramediastinálně s infiltrací pleury. Laboratorně elevate nádorových markerů CA 215 (186), HE 4 (108), CA 19-9 (5 582). Ze semivitální indikace s ohledem na velikost tumoru a vysoké riziko rozvoje ileu byla v 11/2016 provedena abdominální hysterektomie s oboustrannou adnexektomí, appendektomí, evakuací ascitu a odběr biopsií. Operační výkon bez komplikací. V definitivní histologii popsán mucinovní cystadenom pravého ovaria. V 1/2017 provedena biopsie mediastina, diagnostikován inoperabilní thymom mediastina T4 Nx M1. Ve Fakultní nemocnici Brno podány tři série DDP/etoposid. V MOÚ následovala paliativní radioterapie do 7/2017 (21 × 2 Gy). T. č. pacientka bez známek onkologické recidivy, těší se dobrému zdraví. Závěr: Operační výkon zachránil pacientce život. I přes veškerá dostupná vyšetření může být definitivní histologie tumoru překvapující. U velkých tumorů hrozí riziko vzniku dekomprezivního syndromu peroperačně, embolizace či postupného rozvoje ileožního stavu. Thymomy patří k velmi vzácným maligním nádorům. Pacientka neměla žádné klinické obtíže z postižení mediastina.

XXIII/379. ROLE HYPERTERMICKÉ INTRAPERITONEÁLNÍ CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ OVARIÁLNÍHO KARCINOMU

FERANEK R., CHOVANEC J.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Ovariální karcinom představuje nejčastější příčinu úmrtí z gynekologických malignit. U většiny pacientek je nemoc diagnostikována v pokročilém stadiu s peritoneální karcinomatou. Základem léčby je primární cytoredukční výkon s cílem dosažení mikroskopického rezidua s následnou systémovou léčbou chemoterapií. Potvrzuje se přínos intraperitoneální chemoterapie v primární léčbě. V současné době lze pozorovat rostoucí zájem o zhodnocení potenciálního přínosu radikální cytoredukční operace v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC) v primární léčbě pokročilého ovariálního karcinomu i v terapii recidivující nemoci. Výsledky fáze III recentních prospektivních randomizovaných studií jsou slibné. Pro případné rutinní začlenění metody do standardní léčebné strategie pokročilého ovariálního karcinomu jsou nutná další data.

XXIII/386. SOUHRNNÉ BENEFITY VAKCINACE PROTI HPV INFEKCI

MOUKOVÁ L.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Vakcinace proti infekci lidským papillomavirem (HPV) byla zahájena v ČR v roce 2006. Postupně se rozširoval počet vakcín na trhu. V současné době je možný výběr ze tří neživých rekombinantních profylaktických vakcín. K dispozici jsou Gardasil (původní název Silgard) proti typu HPV 6, 11, 16, 18; Cervarix proti typu HPV 16, 18; Gardasil9 proti typu HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Zpočátku se účinek vakcinace soustředil zejména na prekancerózy a karcinomy děložního hrdla asociované s high-risk HPV typem 16 a 18. U kvadrivalentní a nonovalentní vakciny byl navíc prokázán efekt v prevenci sexuálně přenosných benigních genitoanálních kondylomat souvisejících s HPV typem 6 a 11. V současné době je rozšířené indikační spektrum prevence dle SPC jednotlivých vakcín, je možné navíc získat ochranu u prekanceróz a karcinomů anu, karcinomů pochvy a zevního genitálu. Neustále se setkávám s myšlenkou, že vakcíny jsou určené jen pro mladé. U chlapců a dívek, kteří ještě nezahájili pohlavní styk, je vakcinace při dobrém imunitním systému účinná cca ve 100 %. U sexuálně aktivní populace má účinek cca 80 %. Svůj význam si našla vakcinace i u pacientek po konizacích děložního hrdla. Vakcinací dochází ke snížení rizika recidivních prekanceróz high-risk HPV asociovaných s daným typem, proti kterému je vakcína zaměřena. Závěr: Benefit vakcinace proti HPV infekci je jednoznačný, ačkoliv je toto téma stále diskutováno. U karcinomů děložního hrdla je znatelný pokles incidence v ČR, k čemuž přispělo zavedení celoplošného očkování ve věku od 13 do 14 let. Postupně se rozšířila možnost vakcinace u chlapců. Ke komplexnosti nutno konstatovat, že samotná vakcinace proti HPV nás nespasí, ale sníží riziko HPV asociovaných onkologických nemocí. Preventivní pravidelné gynekologické kontroly u žen jsou nezbytnou součástí včasného záchytu abnormalit. Bohužel pravidelné proktologické a ORL preventivní prohlídky nejsou stále hrazeny pojíšťovnou. K samotnému meritu vakcinace – při výběru vakciny dle mého názoru platí pravidlo „vyšší bere“. Čím je větší počet „virus like particles“ ve vakcíně, tím je širší spektrum ochrany, čemuž v současné době vévodí nonovalentní vakcína. Považuji za důležité zdůraznit, že imunosuprimované ženy jsou více náchylné k zabudování HPV do genomu buněk s následným vznikem karcinomu. Protože si jejich tělo nevytváří vakcinací protilátky, je pro ně obzvláště důležitý navakcinovaný HPV sexuálně bezpečný partner.

XXIV. Uroonkologie

XXIV/66. RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE PRO KARCINOM PROSTATY V ČR V LETECH 2010–2017, ANALÝZA DAT NÁRODNÍHO ZDRAVOTNICKÉHO INFORMAČNÍHO SYSTÉMU

BABJUK M.¹, DUŠEK L.^{2,3}¹ Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, ² Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha; ³ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Úvod: Radikální prostatektomie zaujímá významné místo v terapii lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty. V tomto sdělení prezentujeme plošnou analýzu situace a výsledků v ČR v letech 2010–2017. **Materiál a metody:** Analýza se opírá o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) a národních zdravotních registrů. Analyzována jsou data z Národního registru hospitalizovaných (NRHOSP), Národního onkologického registru (NOR) a Listu o prohlídce zemřelého (LPZ). Vzhledem k absenci jednotného způsobu vykazování ve sledovaném období byl pro robotické operace proveden cílený sběr dat, který byl zaměřen na všechna centra poskytující robotické operace, pro analýzu byly využity záznamy o roboticky asistovaných prostatektomiích. Analýza je provedena pro prostatektomie provedené v období 2010–2017. Pro analýzy využívající napojená data NOR, která jsou k dispozici do roku 2016, je hodnoceno období 2010–2016. Pro identifikaci prostatektomí byl využit: 1) cílený sběr dat o robotických operacích – výběr záznamů roboticky asistovaných prostatektomií; 2) otevřené a laparoskopické radikální prostatektomie vykázané v datech NRHOSP v kódech 76469, 76705, 90935 (VZP), 76656 (VZP), 76651 (VZP), případně kód 51711 v kombinaci s některým z kódů prostatektomí. **Výsledky:** Počet provedených radikálních prostatektomií v ČR se zvýšil z 2 250 v roce 2010 na 2 689 v roce 2017, procentuálně se jedná v jednotlivých letech o 32–38 % z celkového počtu pacientů s diagnostikovaným karcinomem prostaty, aniž by bylo možné pozorovat jednoznačný vzestupný trend. Ve sledovaném období stoupá procento robotických operací z 37 % v roce 2010 až na 59 % v roce 2017. Zastoupení otevřených výkonů kleslo z 60 na 23 %, procento laparoskopických radikálních prostatektomií zůstává v posledních 5 letech stabilní. Celkové 5leté přežití u 12 647 pacientů dosáhlo 90,4 % (u více než 5 000 robotických výkonů 92,5 %). U 8 807 pacientů ve stadiích I a II činilo 5leté přežití 91,6 %, u 2 177 ve stadiu 3 pak 86,9 %. **Závěr:** Z prezentovaných analýz souboru vyplývá, že radikální prostatektomie je rutinně prováděný výkon v ČR s trendem k širšímu využití moderních technologií. Krátkodobé výsledky přežití se zdají být srovnatelné se světovými údaji, vyžadují však dlouhodobější sledování. Analýza byla provedena ve spolupráci se zástupci robotických center v ČR a zaměstnanců analytického týmu ÚZIS a IBA.

XXIV/79. PŘEŽITÍ NEMOCNÝCH V ZÁVISLOSTI NA MSKCC SKÓRE V 1. LINII LÉČBY SUNITINIBEM U MRCC

FÍNEK J.¹, POPRACH A.², MELICHAR B.³, KOPECKÝ J.⁴, ZEMANOVÁ M.⁵, BÜCHLER T.⁶, KOPEČKOVÁ K.⁷, FILALA O.¹¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ³ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁴ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, ⁵ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ⁶ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ⁷ Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Cíl: Cílem studie bylo zhodnotit vliv skóre Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC) v 1. linii léčby sunitinibem na celkové přežití nemocných s metastatickým renálním karcinomem. **Metodika:** Do analýzy byli zahrnuti všichni pacienti, kteří měli v registru RenalS ke dni 8. 1. 2018 validní záznam o léčbě sunitinibem v 1. linii. **Výsledky:** Z 2 390 nemocných bylo 1 723 (72,1 %) mužů a 667 (27,9 %) žen. Medián věku byl 63,9 let (46,8–77,9). Karcinom ze světlých buněk byl diagnostikován u 94,6 % nemocných, papilární karcinom u 4,6 % nemocných, ostatní varianty < 1 %. V době stanovení diagnózy mělo stadium onemocnění I 14,6 %, stadium II 12,9 %, stadium III 18,7 %, stadium IV 42,4 % pacientů a neznámé stadium bylo u 11,4 % pacientů. K 8. 1. 2018 zemřelo 35,6 % nemocných, 55,2 % žije a u 9,2 % je stav neznámý. Prognóza dle MSKCC skóre hodnocena jako dobrá u 8,6 (33,7 %) nemocných, střední u 1 450 (60,7 %) nemocných a špatná u 134 (5,6 %) nemocných. Přežití bez progrese – bylo dosaženo mediánem 10,6 měsíce (95% CI 9,9–11,5), přežití bez progrese 1 rok 46,9 % (44,7–49,0), 3 roky 16,6 %, (14,9–18,4), 5 let 8,4 % (7,0–7,9). Délka léčby sunitinibem – medián 6,6 měsíce (0,39–35). Klinického benefitu CR + PR + SD dosaženo u 1 418 nemocných (59,3 %). Medián (95% CI) celkového přežití všech prognostických skupin 28,5 měsíce (26,3–30,5). Přežití 1 rok dosaženo u 73,3 % (7,14–75,2), 3 roky u 42,9 % (40,5–45,2), 5 let 26,8 % (24,3–29,2), vše 95% CI. Medián času pro progrese 10,6 měsíce (95% CI 9,9–11,5). Přežití bez progrese dle MSKCC skóre s jedním či dvěma rizikovými faktory. Jeden rizikový faktor (95% CI) 10,1 měsíc (9,4–11,4), 2 rizikové faktory 6,2 měsíce (5,5–7,5). Celkové přežití – medián (95% CI) činil u dobré prognostické skupiny 44,7 měsíce (40,9–50,5), střední 24,1 měsíce (21,9–26,0), špatné prognostické skupiny 9,5 měsíce (7,2–14,1). Celkové přežití od zahájení celkové léčby MSKCC skóre, porovnání jednoho či dvou rizikových faktorů ($p < 0,001$ medián 95% CI) ve středně rizikové skupině – v případě jednoho rizikového faktoru medián přežití 28,2 měsíce (25,9–30,7), v případě dvou rizikových faktorů medián přežití 16,2 měsíce (14,5–20,2). **Závěr:** Nemocní s lepším skórem dle MSKCC dosahují jak delšího času do progrese onemocnění, tak delšího celkového přežití. Zajímavé je rozdělení nemocných dle počtu rizikových faktorů ve střední prognostické skupině, které jasně ukazuje význam tohoto dělení a rozdělení této heterogenní skupiny s jedním či dvěma rizikovými faktory na zcela rozdílné populace, u kterých se s přicházející imunoterapií významně mění léčebná doporučení.

XXIV/80. EXTRAPERITONEÁLNÍ RADIKÁLNÍ CYSTEKTOMIE U PACIENTŮ S NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

BABJUK M., BRISUDA A., VESELÝ Š.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Cíl: Radikální cystektomie pro nádor močového měchýře je spojena s vysokým rizikem komplikací. Jejich riziko lze snížit prezervací peritonea a důsledným oddělením dutiny peritoneální od malé pánve. Cílem práce je prezentovat operační techniku i výsledky u prvních 57 operovaných pacientů. **Metody:** Hodnotili jsme výsledky 57 pacientů (skupina A) operovaných peritoneum šetřící technikou od 11/2015 do 3/2018, které jsme srovnali s 57 pacienty (skupina B) operovanými klasickou

technikou od 6/2015 do 3/2018. Operační technika spočívá v preparaci peritonea a jeho oddělení od vrcholu a zadní stěny měchýře. Derivace (ileální neovezika nebo ureteroileostomie) je umístěna extraperitoneálně. Součástí výkonu byla pánevní lymfadenektomie. Operováno bylo 51 mužů a 6 žen ve skupině A a 38 mužů a 19 žen ve skupině B. Věk se pohyboval v rozmezí 43–76 let ve skupině A (průměrný věk 64,6 let) a v rozmezí 37–77 let ve skupině B (průměrný věk 67,6). Derivace moči byla řešena ileální neovezikou 21× ve skupině A a 11× ve skupině B a ureteroileostomii byla řešena 36× ve skupině A a 46× ve skupině B. K hodnocení komplikací byl použit Clavien-Dindo systém. **Výsledky:** Kategorie nádoru byla pT0 u 9 a 8; pTa, 1, Tis u 16 a 20; pT2 u 13 a 7; pT3 u 11 a 11; pT4a u 8 a 11 ve skupině A a B. Nález pN+ byl zachycen u 10 a 10 pacientů. Krevní ztráty dosáhly průměrně 1 121 a 1 172 ml, průměrná délka výkonu 274 a 277 min. Komplikace se do 90 dnů po výkonu objevily u 30 pacientů ve skupině A a u 25 v B, z toho gastrointestinální (GIT) komplikace u 9 a 11. Při hodnocení posledních 30 operovaných postihly GIT komplikace jednoho nemocného ve skupině A a 6 ve skupině B. Tři pacienti ve skupině B zemřeli do 90 dnů po výkonu, dva na progresi základního onemocnění, jeden na komplikace spojené s mechanickým ileem. **Závěr:** Předběžné výsledky ukazují proveditelnost výkonu i průběžné klesající riziko GIT komplikací.

XXIV/81. PREDIKCIA PREŽÍVANIA PACIENTOV S METASTATICKÝMI UROTELOVÝMI KARCINÓMAMI POMOCOU SYSTÉMOVÉHO IMUNOLOGICKÉHO ZÁPALOVÉHO INDEXU

PALACKA P., SYČOVÁ-MILÁ Z., OBERTOVÁ J., REJLEKOVÁ K., CHOVANEC M., SLOPOVSKÝ J., MEGO M.

Národný onkologický ústav, Bratislava

Úvod: Systémový imunologický zápalový index (SII) je prognostickým faktorom pri viacerých zhubných nádorových ochoreniach. Cieľom štúdie bolo zistiť prognostický význam SII pred prvou aplikáciou a v čase 6 týždňov od začiatia chemoterapie 1. línie u pacientov s metastatickými urotelovými karcinómami (MUC). **Metódy:** Retrospektívne sme analyzovali súbor 181 pacientov (135 mužov) s MUC (močový mechúr 154, renálna panvička alebo ureter 27) liečených kombinovanou chemoterapiou 1. línie na bázi platinového derivátu v Národnom onkologickom ústave v Bratislave v rokoch 2000–2015. Medián Karnofského indexu bol 90 % (30–100 %), viscerálne metastázy malo 84 pacientov. SII sme vypočítali na základe počtu trombocytov (P), neutrofilov (N) a lymfocytov (L) pomocou vzorca PxN/L. Súbor bol na základe mediánu rozdelený do skupiny s vysokými hodnotami SII a skupiny s nízkymi hodnotami SII. Na odhad prežívania bez progresie (PFS), celkového prežívania (OS) a ich 95% KI (konfidenčný interval) sme použili Kaplanu-Meierovu metódu a na porovnanie skupín logrank test. Do multivariačnej analýzy (Coxova regresia) bol zahrnutý Karnofskí index, prítomnosť viscerálnych metastáz, vstupné hodnoty SII a hodnoty SII v čase 6 týždňov od začiatia terapie. **Výsledky:** Pri mediáne sledovania 10,5 mesiaca (1–159 mesiacov) sme progresiu ochorenia naznamenali u 112 pacientov. Do času konečnej analýzy zomrelo 170 chorých. Pacienti s nízkymi vstupnými hodnotami SII mali signifikantne lepšie PFS a OS v porovnaní s chorými s vysokými hodnotami SII (HR 0,60; 95% KI 0,44–0,81 pre PFS; HR 0,52; 95% KI 0,38–0,71 pre OS). Pacienti s nízkymi hodnotami SII v čase 6 týždňov od začiatia liečby mali signifikantne lepšie PFS a OS oproti chorým s vysokými hodnotami SII (HR 0,61; 95% KI 0,45–0,83 pre PFS; HR 0,57; 95% KI 0,42–0,78 pre OS). Multivariačná analýza potvrdila nezávislý prognostický význam vstupných hodnôt SII a SII v čase 6 týždňov od začiatku liečby. **Záver:** Vstupné hodnoty SII a SII v čase 6 týždňov od začiatia 1. línie kombinovanej chemoterapie na bázi platinového derivátu sú nezávislým prediktorem prežívania jedincov s MUC. V budúcnosti by pacienti mohli byť na základe SII stratifikovaní do klinických štúdií – chorí s vysokými hodnotami SII by mohli byť kandidátmi na experimentálnu systémovú terapiu 1. línie.

XXIV/82. PODÁNÍ ATEZOLIZUMABU V LÉČBĚ METASTATICKÉHO UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU

MATOUŠKOVÁ M.^{1,2}, BÜCHLER T.², SKÁLOVÁ J.², ŽITŇANSKÁ L.²

¹Urocentrum Praha s.r.o., ²Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Úvod: Přechodný epitel (urotel) vystýlá od kalichů ledvin přes páničku, močovody, močový měchýř i část močové trubice. Nádorová onemocnění močového měchýře, především neinvazivní nádory, jsou relativně častá a zatěžují zdravotní systém i nemocné častými recidivami. Postižení horních močových cest jsou významně nižší, uretry raritní. Urotelální nádory představují > 95 % všech nádorů močového měchýře a vývodních cest močových. Téměř 25 % nádorů z urotelu léčíme jako pokročilá nebo metastatická stadia. Jejich prognóza je špatná. Paliativní léčba spočívá především v podání chemoterapie na bázi platiny. V roce 2017 byla schválena pro metastatický urotelální karcinom (mUC) regulačními agenturami imunoterapie u nemocných po selhání cDDP nebo v 1. linii pro platinum nevhodných, nově u této skupiny nemocných s expresí PD-L1 > 5 %. Prezentujeme zkušenosť s podáním atezolizumabu. **Materiál a metody:** Předkládáme soubor 10 nemocných s mUC, předléčených chemoterapií na bázi platiny, obvykle cDDP, kterí podstoupili léčbu atezolizumabem. Léčili jsme 9 mužů a 1 ženu. U 7 nemocných byl primárním tumorem papilokarcinom měchýře, 3 nemocní měli primárně urotelální karcinom horních močových cest. Atezolizumab je monoklonální protilátká proti PD-L1 proteinu. Podává se každé 3 týdny v dávce 1 200 mg i.v. v krátké infuzi. Sledování po třech cyklech laboratorně a CT scanem. **Výsledky:** Soubor nemocných s φ 56,6 roku (39–82), 9 mužů, 1 žena. Léčba byla ukončena pro progresi, obvykle na CT, u 2 pacientů i pro klinickou. Medián odpovědi dosáhl 5 aplikací, obvykle s částečnou odpovědí, 2 nemocní hodnocení jako stabilizace nemoci. U jediného nemocného s úplnou odpovědí přesáhl počet aplikací dvacet osm cyklů. Žena žije s mírnou progresí nemoci po sedmnácti cyklech. Zemřeli 4 nemocní. Léčba je dobře tolerována. Nežádoucí účinky jsou minimální, neprokázali jsme tyrotoxicitu ani kardiotoxicitu. **Závěr:** Podání imunoterapie u nemocných s mUC rozšiřuje možnosti léčby o odlišnou modalitu. Významnou naději může mít imunoterapie pro nemocné po selhání cytotoxického režimu s cDDP nebo pro nemocné nevhodné pro její podání. Průkaz PD-L1 je podmínkou léčby u pacientů nevhodných k podání cDDP. Aplikaci neomezuje výkonnostní stav. Nežádoucí účinky imunoterapie jsou odlišné od jiných modalit systémové léčby, především v rámci systémové „autoimunní“ odpovědi. Na odborném světovém fóru budou nyní v brzkém budoucnu prezentovány výstupy dalších studií s poměrně slabými výsledky.

XXIV/83. VISCIERÁLNÍ METASTÁZY U KASTRAČNĚ-REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

KATOLICKÁ J., FILIPENSKÝ P.

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny v Brně

Úvod: Pacienti s viscerálními metastázami u kastačně-rezistentního karcinomu prostaty (CRPC) mají velmi špatnou prognózu. Byli s zařazováni a léčeni v rámci klinických studií fáze III s docetaxelem, kabazitaxelem, abirateronem a enzalutanidem v postchemoindikaci, které prokázaly přínos pro celkové přežití (OS). Po

léčbě docetaxelem v rámci studie TAX 327 byl medián OS 20,8 měsíce pro muže pouze s kostním postižením vs. 13,8 měsíce pro muže s jaterními metastázami. Analýza studie AFFIRM s enzalutamidem ukázala, že přítomnost jaterních metastáz je nezávislý prediktor OS ($p < 0,0002$). V rámci prechemoindikace nemocní s viscerálními metastázami naopak do studie s abirateronem zařazení nebyli. Vyloučeni byli také při podání radia-223 v rámci studie ALSYMPCA. **Metodika:** Celkem 335 nemocných bylo léčeno v letech 2009–2018 s CRPC v rámci našeho pracoviště. Kostní metastázy byly nejčastějším místem metastatického rozsevu (83 %), jaterní metastázy jsme diagnostikovali u 8 %, plícní u 12 %, mozkové u 1 % pacientů. Z hodnocení jsme vyloučili pacienty s jinou histologií než acinární adenokarcinom. Chemoterapie docetaxelem jako první ze sekvence byla podána u 74 % mužů s CRPC s viscerálními metastázami. V rámci terapie byla nejvíce (35 %) indikována sekvence docetaxel, kabazitaxel, enzalutamid v závislosti na době vzniku viscerálního metastatického postižení. Jeden nemocný se solitární plícní metastázou podstoupil chirurgickou metastazektomii. Nemocní s jaterními metastázami již v době diagnózy metastatického CRPC onemocnění měli nejkratší OS 7,2 měsíce. **Závěr:** I když viscerální orgány nepatří mezi nejčastější místa metastazování karcinomu prostaty, jsou v případě postižení spojeny s kratším OS. Jejich léčba je oproti nemocným s pouze kostním metastatickým postižením více individualizovaná.

XXIV/84. VYHODNOCENÍ VLASTNÍHO SOUBORU PACIENTŮ S KARCINOMEM PROSTATY LÉČENÝCH ARTA V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU V LETECH 2013–2017

NAVRÁTIL J., POPRACH A., LAKOMÝ R., KOCÁK I., SELINGEROVÁ I., SVOBODA M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Výzodiska: Karcinom prostaty patří mezi nejčastější mužská onkologická onemocnění s maximem výskytu ve věku kolem 70 let. Primární léčba u pacientů s diseminovaným onemocněním se opírá o hormonální léčbu, nejčastěji ve formě chirurgické či hormonální kastrace. Postupem času ale onemocnění dospěje do kastařně-rezistentní formy. V léčbě se pak uplatňuje chemoterapie docetaxel nebo hormonální preparáty druhé generace tzv. ARTA léky (abirateron a enzalutamid). Cílem naší práce bylo shromáždit reprezentativní vzorek pacientů s diseminovaným karcinomem prostaty, kteří byli léčeni abirateronem či enzalutamidem v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2013–2017. **Soubor pacientů a metody:** Na souboru 112 pacientů s diseminovaným karcinomem prostaty jsme provedli základní klinicko-patologickou a epidemiologickou analýzu. **Výsledky:** Medián věku pacientů v době diagnózy byl 65 let, rozpětí 43–84 let. Medián doby sledování byl 115,9 měsíce. Medián délky léčby ARTA 9,2 měsíce. Medián doby do progrese byl 10,1 měsíce, bez progrese ve 2 a 3 letech bylo 29,5 resp. 14 % pacientů. Medián celkového přežití byl 105,8 měsíce. ARTA preparáty bylo léčeno min. 2 roky 25,9 % a min. 3 roky 11,5 % pacientů. Abirateronem bylo léčeno 60 % pacientů. Léčba byla přerušena či ukončena pro nežádoucí účinky u 9 % pacientů léčených abirateronem a u 7 % léčených enzalutamidem. Další výsledky budou prezentovány v přednášce. **Závěr:** I přes významné pokroky v léčbě zůstává diseminovaný karcinom prostaty stále nevyléčitelným onemocněním. Nové hormonální léky ale významně prodlužují celkové přežití pacientů a zachovávají dobrou kvalitu života.

XXIV/85. STEREOAKTICKÁ PROTONOVÁ RADIOTERAPIE NÍZCE A STŘEDNĚ RIZIKOVÉHO KARCINOMU PROSTATY – 4LETÉ HODNOCENÍ

KUBEŠ J., SLÁVIKOVÁ S., VINAKURAU Š., VÍTEK P., ONDROVÁ B., DĚDEČKOVÁ K., VONDRAČEK V., NAVRÁTIL M., HAAS A.

Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha

Úvod: Stereotaktická radioterapie karcinomu prostaty je běžnou modalitou fotonové radioterapie. Pencil beam scanning (PBS) umožňuje při stejně frakcionaci dosažení lepší dávkové distribuce a činí protonovou radioterapii přístupnější pro pacienty s karcinomem prostaty. **Materiál a metody:** V období od února 2013 do května 2015 bylo léčeno 102 pacientů s karcinomem prostaty nízkého nebo středního rizika protonovou radioterapií s modulovanou intenzitou (IMPT), stereotaktickým režimem (36,25 GyE v 5 frakcích). Průměrný věk byl 64,0 let, průměrná hodnota PSA před léčbou byla 5,5 µg/l (medián 5,12 µg/l); 51 pacientů (50 %) bylo ve skupině s nízkým rizikem, 51 pacientů (50 %) spadalo do skupiny se středním rizikem, 18 pacientů (17,5 %) mělo neoadjuvantní hormonální léčbu a žádný pacient neměl adjuvantní hormonální léčbu. Hodnotili jsme přežití bez PSA relapsu, lokalizaci relapsu a pozdní toxicitu. **Výsledky:** Všichni pacienti dokončili léčbu bez přerušení. Medián doby sledování je 48,1 měsíce. Průměrná doba léčby byla 9,3 dny (medián 9 dnů). Akutní toxicita (CTCAE v.4) byla gastrointestinální (GI) grade 1 – 15,38 %; grade 2 – 1,92 %; genitourinární (GU) grade 1 – 48,08 %; grade 2 – 15,38 % pro nízké riziko a GI grade 1 – 16,67 %; grade 2 – 2,08 %; GU grade 1 – 58,33 %; grade 2 – 16,67 % pro riziko střední. Nebyla pozorována žádná toxicita grade 3. Kumulativní gastrointestinální pozdní toxicita (CTCAE v.4) grade 2 byla pozorována u 7 pacientů (6,8 %, rektální krvácení) a u všech se jednalo o krátkodobý problém. Genitourinární pozdní toxicita (CTCAE) grade 2 byla pozorována u 1 pacienta (0,9 %, inkontinence). Čtyřleté přežití bez PSA relapsu (PSA DFS) pro nízce rizikový karcinom je 98 %. Čtyřleté PSA DFS pro středně rizikový karcinom je 88 %. Dosud byl relaps detekován u 1 (1,9 %) nemocného s nízce rizikovým karcinomem a 6 (11,7 %) nemocných se středně rizikovým karcinomem. Všem pacientům s relapsem bylo provedeno cholinové PET/CT. Nebyl pozorován žádný lokální relaps onemocnění. U všech 7 nemocných byl detekován relaps v pánevních lymfatických uzlinách, u 2 z nich navíc ve skeletu. **Závěr:** Stereotaktická protonová radioterapie karcinomu prostaty je proveditelná s dobrým profilem akutní i pozdní toxicity. Čtyřleté výsledky jsou slabné.

XXIV/86. IGRT KARCINOMU PROSTATY – 6LETÉ VÝSLEDKY

ODRÁŽKA K.¹, DOLEŽEL M.¹, VAŇÁSEK J.¹, ULRICH V.¹, HLÁVKOVÁ A.¹, ŠTUK J.¹, VÍTKOVÁ M.¹, KOLÁŘOVÁ I.¹, MÁLKOVÁ K.¹, MYNAŘÍK J.¹, ZAHRADNÍK L.¹, VACULÍKOVÁ M.², HAFUDA A.³

¹Oddělení klinické a radiační onkologie, Multiscan, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., ²Onkologické oddělení, Oblastní nemocnice Trutnov a.s., ³Urologické oddělení, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s.

Výzodiska: Vyhodnotili jsme chronickou toxicitu adaptivním obrazem navigované radioterapie s modulovanou intenzitou (adaptivní IG-IMRT) u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty. **Soubor pacientů a metody:** Adaptivní IG-IMRT bylo léčeno 202 pacientů s karcinomem prostaty T1–3 cN0/pN0 M0. S využitím kilovoltážního CT kónickým svazkem (CBCT), prováděného během prvních 10 frakcí radioterapie, byla stanovena průměrná pozice prostaty

vůči skeletu pánve ve třech osách. Adaptovaný ozařovací plán pro druhu fázi radioterapie zahrnoval posun izocentra do jeho průměrné pozice (korekce systematické chyby Σ). Podle velikosti náhodné chyby σ byl upraven lem mezi klinickým a plánovacím cílovým objemem (CTV-PTV). Velikost individuálního lemu CTV-PTV se pohybovala v rozmezí 6–10 mm. Ve druhé fázi radioterapie byli pacienti denně nastavováni na skelet pánve kilovoltážním skiagrafickým zobrazením ve dvou projekcích (kV-kV). Kontrolní CBCT bylo provedeno 1× týdně. Používali jsme IMRT techniku pěti koplanárních polí ($45^\circ, 105^\circ, 180^\circ, 255^\circ, 315^\circ$). Předepsaná dávka záření činila 78 Gy, 39 frakcí, 1 frakce denně. Pacienti byli po léčbě sledováni v intervalu 3 měsíce během prvních 2 let, v intervalu 6 měsíců od 3. do 5. roku a v intervalu 1 rok v letech následujících. Jako chronická toxicita byly zaznamenány gastrointestinální (GI) a genitourinární (GU) symptomy, které se objevily po 3 měsících od ukončení radioterapie. Chronická GI a GU toxicita byla hodnocena podle Fox Chase modifikace Radiation Therapy Oncology Group a Late Effects Normal Tissue Task Force kritérií. **Výsledky:** Medián sledování souboru 202 pacientů činil 6,4 let (0,3–8,7 let). Chronickou toxicitu stupně 4 ani fatální toxicitu jsme nezaznamenali; 6leté riziko rozvoje chronické GI a GU toxicity stupeň ≥ 2 bylo 4,6 %, resp. 4,3 %; 6leté riziko rozvoje chronické GI a GU toxicity stupně 3 bylo 0,5 %, resp. 1,7 %. Žádný z klinických a dozimetrických ukazatelů (věk, hormonální léčba, lem CTV-PTV, akutní GI toxicita stupeň ≥ 2) neměl v univariační analýze významný vliv na incidenci chronické GI toxicity. Pacienti s akutní GU toxicitou stupeň ≥ 2 měli vyšší riziko rozvoje chronické GU toxicity stupeň ≥ 2 ($p = 0,054$, log-rank test). Závér Adaptivní IG-IMRT kombinující CBCT a kV-kV zobrazení má 6 let po léčbě nízké riziko pozdních komplikací. Vzhledem k době sledování lze data o GI toxicitě považovat za významná, zatímco data o GU toxicitě je třeba posuzovat obezřetně.

XXIV/202. PROGNOSTICKÝ VÝZNAM PD-L1, BETA-KATENINU A PROTEINU SMOOTHENED U SVĚTLOBUNĚČNÉHO KARCINOMU LEDVIN

DVOŘÁK J.¹, ROsová B.², FILIPOVÁ A.³, HADŽI NIKOLOV D.⁴, CHLOUPKOVÁ R.⁵, ROZSYPALOVÁ A.¹, RICHTER I.⁶, MELICHAR B.⁷, BÜCHLER T.¹

¹Oncologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ²Ústav patologie a molekulární medicíny, 3. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha,

³Katedra radiobiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Hradec Králové, Univerzita obrany, Brno, ⁴Oddělení patologie, Oblastní nemocnice Kolín, a.s.,

⁵Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ⁶Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s., ⁷Oncologická klinika LF UP a FN Olomouc

Výhodiska: V našem předchozím projektu jsme v retrospektivním souboru 104 pacientů se světlobuněčným karcinomem ledviny zjistili statisticky významný negativní prognostický význam primárních řasinek, CD8+ tumor infiltrujících lymfocytů a PD1. V primárních řasinkách je aktivní signální dráha Hedgehog vč. proteinu smoothened a signální dráha Wnt vč. beta-kateninu. Hedgehog je aktivní v embryonálním vývoji. U řady typů nádorů dochází k její nádorové reaktivaci. Primární řasinky významně zesilují signalizaci Hedgehog. Cílem této práce bylo ve stejném souboru pacientů doplnit imunohistochemická vyšetření exprese PD-L1, beta-kateninu membránového a v cytoplazmě a proteinu smoothened. **Soubor pacientů a metody:** Imunohistochemická exprese byla hodnocena semikvantitativně. Expresi PD-L1 byla 0 % u 60 pacientů, 1–5 % u 24 pacientů, 6–25 % u 10 pacientů, > 25 % u 6 pacientů, nepodařila se vyšetřit u 4 pacientů. Expresi beta-kateninu membránového byla < 5 % u 2 pacientů, 5–25 % u 3 pacientů, 26–50 % u 7 pacientů, 51–75 % u 32 pacientů, > 75 % u 56 pacientů, nepodařila se vyšetřit u 4 pacientů. Expresi beta-kateninu v cytoplazmě byla 5–25 % u 12 pacientů, 26–50 % u 34 pacientů, 51–75 % u 36 pacientů, > 75 % u 18 pacientů, nepodařila se vyšetřit u 4 pacientů. Expresi proteinu smoothened byla < 5 % u 27 pacientů, 5–25 % u 42 pacientů, 26–50 % u 16 pacientů, 51–75 % u 12 pacientů, > 75 % u 3 pacientů a nepodařila se vyšetřit u 4 pacientů. **Výsledky:** Medián celkového přežití (OS) byl signifikantně vyšší u pacientů s nižší expresí PD-L1 ($p < 0,001$). Medián OS byl signifikantně vyšší u pacientů s vyšší expresí beta-kateninu membránového ($p = 0,038$). Medián OS byl signifikantně vyšší u pacientů s nižší expresí beta-kateninu v cytoplazmě ($p < 0,001$). Medián OS byl signifikantně vyšší u pacientů s expresí proteinu smoothened < 5 % než u pacientů s jeho expresí $\geq 5\%$ ($p = 0,047$). Signifikantní negativní prognostický význam měla kombinace vyšší frekvence výskytu primárních řasinek a vyšší exprese PD-L1 ($p < 0,001$), kombinace vyšší frekvence výskytu primárních řasinek a vyšší exprese beta-kateninu v cytoplazmě ($p < 0,001$) a kombinace vyšší frekvence výskytu primárních řasinek a vyšší exprese proteinu smoothened ($p < 0,001$). **Závěr:** Tato studie poskytuje data o vzájemném vztahu PD-L1, beta-kateninu, proteinu smoothened a primárních řasinek v nádorovém mikroprostředí světlobuněčného karcinomu ledvin.

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice – TN, 0064190 a finanční podporou MO ČR – dlouhodobého záměru rozvoje organizace Zdravotnická problematika zbraní hromadného ničení FVZ UO.

XXIV/205. MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE TESTIKULÁRNÍCH GERMINÁLNÍCH NÁDORŮ

BOUBLÍKOVÁ L.

Oncologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Testikulární germinální nádory (TGCT) jsou nejčastějšími solidními malignitami mladých dospělých mužů. Jejich specifické klinické chování je podmíněné unikátními molekulárně-genetickými rysy, které úzce souvisí s jejich germinálním a embryonálním charakterem. Jedná se o nádory s vysokou hereditární dispozicí a současně i s výrazným etiologickým vlivem zevních faktorů, jejichž efekt se často kombinuje a vede ke vzniku syndromu testikulární dysogeneze jako predispoziční láze. V časných fázích vývoje TGCT, především u preinvazivních *in situ* nádorů (GCNIS), se uplatňuje abnormální aktivace signalizace SCF/KIT. Typickou molekulární aberaci detekovanou u všech invazivních TGCT je amplifikace krátkého raménka chromozomu 12, nejčastěji ve formě izochromozomu i(12p). Předpokládá se, že vzniká jako důsledek abnormálního dělení a polyploidizace primordiálních germinálních buněk, které jsou považovány za prekurzory TGCT. Tato amplifikace může vést ke zvýšené expresi genů zde lokalizovaných, vč. základních kmenových genů (NANOG, STELLAR), regulátorů buněčného cyklu (CCND2), nebo onkogenů (KRAS). Aktivace kmenových genů u TGCT je patrně základní přičinou charakteristické pluripotence nádorových buněk a také abnormální odpovědi na poškození DNA a funkce DNA reparačních mechanizmů, jež se klinicky manifestují naprostě mimořádnou citlivostí TGCT k chemoterapii, příp. radioterapii. Ztráta citlivosti k chemoterapii obsahující cisplatinu se u TGCT může vyvinout v průběhu léčby, vzácně se vyskytuje primárně, a je většinou spojená s terapeutickým selháním a úmrťí pacienta. Molekulární podstata vzniku této rezistence není přesně známá, u pacientů s rezistentními nádory byly ve zvýšené frekvenci nalezené mutace v genu TP53, které jsou ale u TGCT – na rozdíl od klasických karcinomů dospělého věku – celkově velmi vzácné. Přes narůstající znalosti biologie TGCT a přítomnost velmi specifických molekulárních aberací se zatím nepodařilo tyto poznatky úspěšně promítнуть do klinické praxe; ve stratifikaci pacientů s TGCT a jejich léčbě nedošlo v několika posledních desetiletích k výraznějšímu pokroku, nemáme k dispozici žádné nové prognostické molekulární faktory ani cílenou terapii. Lze doufat, že současný pokrok v biomedicínských technologiích tuto situaci v blízké budoucnosti změní a zlepší prognózu pacientů s TGCT rezistentních na chemoterapii.

XXIV/206. MANAGEMENT PACIENTOV SO SEMINÓMOM TESTIS V KLINICKOM ŠTÁDIU I

ONDRAŠ D.

I. onkologická klinika LF UK a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava

Úvod: V managemente pacientov so seminómom testis v klinickom štádiu I sa donedávna používalo aktívne sledovanie alebo adjuvantrná liečba (rádioterapia alebo chemoterapia). Vzhľadom na publikované dátá o neskorej toxicite, najmä manifestácia sekundárnych malignít, sa v súčasnosti rádioterapia s adjuvantrným zameraním u týchto pacientov neodporúča. Cieľom štúdie bolo porovnať vplyv dvoch prístupov – aktívne sledovanie vs. adjuvantrná chemoterapia na výskyt progresie ochorenia a na prežívanie pacientov s testikulárnym seminómom v klinickom štádiu I. **Súbor pacientov a metódy:** V období 10/2011–1/2019 bolo v prospektívnej štúdii celkovo sledovaných a analyzovaných 114 pacientov so seminómom testis v klinickom štádiu I, ktorí boli stratifikovaní do dvoch skupín podľa rizikových faktorov (invázia rete testis ±). **Výsledky:** V skupine s nízkym rizikom (invázia rete testis neprítomná) pozostávajúcej z 66 pacientov v priemernom veku $39,13 \pm 0,79$ roka (rozpäťie 18–60), ktorí podstúpili aktívne sledovanie a boli celkovo sledovaní v priemere 40,18 mesiaca (rozpäťie 2,86–84,57), došlo k progresii ochorenia u 10 (15,15 %) po priemernom sledovaní $14,72 \pm 7,05$ mesiaca (rozpäťie 5,85–22,90). V skupine s vysokým rizikom (invázia rete testis prítomná) pozostávajúcej z 48 pacientov v priemernom veku $38,94 \pm 10,21$ roka (rozpäťie 19–73), ktorí podstúpili adjuvantrnú chemoterapiu s karboplatinou (1× 7AUC) a boli celkovo sledovaní v priemere 33,15 mesiaca (rozpäťie 1,35–84,24), došlo k progresii ochorenia u 4 (8,33 %) pacientov po priemernom sledovaní $12,75 \pm 3,56$ mesiaca (rozpäťie 7,66–15,77). Pacienti s progresiou ochorenia podstúpili chemoterapiu 3× BEP s následnou kompletnej remisiou. Celkové prežívanie u oboch skupín pacientov je (do 31. 1. 2019) 100 % s priemernou dĺžkou sledovania 37,22 mesiaca (rozpäťie 1,35–84,57). Štatisticky významný rozdiel vo veku pacientov a v počte pacientov s progresiou ochorenia sa medzi oboma skupinami nedokázal. **Záver:** Adjuvantrná chemoterapia predstavuje adekvátnu liečebnú metódu pre pacientov s vysokým rizikom progresie ochorenia, podobne ako aktívne sledovanie pre pacientov s nízkym rizikom. Napriek výbornej prognóze, optimálny management pacientov so seminómom testis v klinickom štádiu I ostáva stále kontroverzný, s variáciou v názoroch expertov a v medzinárodných smerniciach.

XXIV/209. GERMINÁLNÍ NÁDORY VARLAT – SLEDOVÁNÍ BĚHEM LÉČBY A V RÁMCI DISPENZARIZACE

BÜCHLERT.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Cílem dispenzarizace pacientů s testikulárními germinálními nádory (TGN) je včasný záchyt a léčba relapsu onemocnění a pozdních následků terapie. Na morbiditě a mortalitě pacientů s vyléčeným TGN se významně podílejí i neonkologické komplikace, jako jsou akcelerovaná ateroskleróza, snížení renálních funkcí, hypogonadizmus, infertilita a úzkostně-depresivní projevy. Aktivní přístup k vyhledávání a léčbě dlouhodobých komplikací a úpravě životního stylu by mohlo výrazně snížit dlouhodobou morbiditu a mortalitu v této populaci. Specifickou otázkou dispenzarizace pacientů po léčbě TGN je optimální využití zobrazovacích metod, přičemž zlatým standardem zůstává CT vyšetření s kontrastem. Význam vyšetření FDG-PET byl zkoumán v rámci stagingu, diferenciální diagnostiky reziduálních ložisek po chemoterapii, hodnocení odpovědi na léčbu, hodnocení léčebné toxicity (zvláště bleomycinové pneumonitidy), hodnocení chemosenzitivity nádoru a dlouhodobého sledování pacientů po léčbě. Zatímco u seminomových nádorů je přínos vyšetření FDG-PET jasné prokázán a metoda je součástí standardního hodnocení efektivity terapie, u pacientů s neseminomovými nádory zatím není postavení FDG-PET hodnoceno jednoznačně, i když se tato modalita poměrně často využívá. Nemocné s neseminomovými nádory zatím FDG-PET lze rozdělit do 3 skupin s různým rizikem relapsu. Skupina 1 jsou nemocní bez reziduálního ložiska po chemoterapii, skupinu 2 tvoří nemocní s reziduálním ložiskem, ale bez teratomu/teratokarcinomu v primární histologii. Ve skupině 3 s nejhorší prognózou jsou pak nemocní s reziduálním ložiskem po chemoterapii a přítomností struktur teratomu nebo teratokarcinomu v primární histologii. Celkově je senzitivita, specifita, PPV i NPV vyšetření FDG-PET nedostatečná pro charakterizaci reziduálních ložisek po chemoterapii pro germinální nádory neseminového typu. Vyšetření FDG-PET správně identifikovalo jen 50 % lézí s nezralými nádorovými elementy. Na druhou stranu bylo předoperačně negativní až u 60 % pacientů s nezralými elementy nebo ložiska zralého teratomu v reziduu. Tato ložiska by tedy měla být resekovaná z důvodu vysokého rizika relapsu, a to bez ohledu na výsledek FDG-PET.

XXIV/231. ADJUVANTNÍ TERAPIE U I. KLINICKÉHO STADIA NESEMINOMŮ, ANALÝZA DAT Z MOÚ

POKRIVČÁK T., LAKOMÝ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Nejčastejší malignitu u mužů ve věku 15–40 let jsou testikulární germinální nádory. Dle dat SEER databáze je > 67 % nádorů varlat diagnostikováno ve stadiu I a u > 60 % je přítomná > 1 histologická složka. Po orchiekтомii môže být využita možnosť pečlivého sledování, chemoterapie na bázi cisplatiny (bleomycin, etoposid, cisplatin – BEP) a retroperitoneální lymphadenektomie. Optimální postup u stadia I neseminomových germinálních tumorů varlat je nejednotný a závisí na přítomnosti rizikových faktorů. Jako nejdůležitější rizikový faktor se ukazuje přítomnost lymfangiointvaze (LVI), která je zachycena ucca třetiny pacientů. Při přítomnosti LVI je nádor definován jako „high risk“ a riziko relapsu tumoru v 5 letech po terapii je kolem 50 %. Při nepřítomnosti LVI jde o tzv. low-risk nádor a riziko relapsu klesá na 15–20 %. Aktuální doporučení Evropské urologické společnosti na základě dat z populační prospektivní studie SWENOTECA u low-risk nádorů (LVI-) ponechává možnost výběru mezi surveillance a jednou sérií BEP. Řadou studií byla potvrzena přímá souvislost mezi celkovou dávkou aplikované chemoterapie a zvýšeným výskytom pozdních nežádoucích účinků. Ve většině studií byl nicméně výskyt nežádoucích účinků popsán po aplikaci kurativní chemoterapie – po ≥ 3 sériích založených na cisplatině. Mezi typické nežádoucí účinky spojené s cisplatinou patří poškození funkce ledvin, vysoký emetogení potenciál, periferní neuropatie, ototoxicita a hematologická toxicita potencovaná aplikací jiných chemoterapeutik. Od roku 2007 bylo v Masarykově onkologickém ústavu ošetřeno celkem 1 977 unikátních pacientů s nádorem varlat. V rámci našeho sdelení budou interpretováni pacienti ve stadiu I. Obsahem práce bude analýza optimálního adjuvantního postupu a identifikace rizikových faktorů.

XXIV/328. ZKUŠENOSTI S AXITINIBEM U PACIENTŮ S KARCINOMEM LEDVINY

RICHTER I.^{1,2}, DVOŘÁK J.², BARTOŠ J.¹

¹Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s., ²Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Cíl: Axitinib je používán v léčbě 2. linie metastatického renálního karcinomu. Cílem prezentace je zhodnocení souboru pacientů léčených v rámci našeho onkologického centra. **Pacienti a metody:** Retrospektivní zhodnocení 20 pacientů (15 mužů, 5 žen), medián věku 66 let. Všichni pacienti byli předléčeni v 1. linii sunitinibem (s mediánem trvání 12,6 měsíce). Celkový stav pacientů byl podle ECOG 0–1. Nejčastější lokalizací metastáz bylo postižení plic (75 %) a lymfatických uzlin (55 %). Axitinib byl podáván perorálně 2× denně, startovací dávka 2 × 5 mg, léčebný cyklus trvá 28 dnů. Statistické zpracování provedeno biostatistikem. **Výsledky:** Všech 20 pacientů bylo zhodnoceno, jednak ve smyslu účinnosti léčby, jednak ve smyslu hodnocení toxicity. U 7 pacientů jsme pozorovali parciální regresi, u 8 stabilizaci. Progrese byla popsána primárně u 8 pacientů. Kompletní remisi jsme nezaznamenali. V rámci prezentace bude dále uvedeno celkové přežití, přežití bez známek progrese, vliv nezávislých faktorů na léčebné výsledky a projevy toxicity. **Závěr:** Příspěvek zhodnotil léčebné výsledky a toxicitu terapie axitinibem v rámci našeho onkologického centra.

XXIV/331. MIR-376B-3P JAKO BIOMARKER ODPOVĚDI NA LÉČBU SUNITINIBEM U PACIENTŮ S METASTATICKÝM KARCINOMEM LEDVINY

KOVÁČOVÁ J.¹, JURÁČEK J.¹, POPRACH A.², KOPECKÝ J.³, FIALA O.^{4,5}, SVOBODA M.^{2,6}, FABIAN P.⁷, RADOVÁ L.¹, BÜCHLERT.⁸, SLABÝ O.^{1,2}

¹CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ²Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ³Klinika onkologie

a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, ⁴Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ⁵Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni,

⁶Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno, ⁷Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno, ⁸Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Východiska: Sunitinib, nízkomolekulární inhibitor tyrozinkináz je hlavním pilířem léčby metastatické formy karcinomu ledviny. Pro efektivní indikaci sunitinibu je nutná predikce odpovědi pacientů. Vhodným biomarkerem různých onemocnění vč. nádorových jsou mikroRNA (miRNA), krátké nekódující regulační molekuly RNA. Cílem této práce bylo najít takové miRNA, které by dokázaly odlišit pacienty odpovídající a neodpovídající na léčbu sunitinibem.

Metody: Provedli jsme vysokokapacitní analýzu exprese miRNA na čipech (Affymetrix Gene Chip, CA, USA) na explorativní cohorte pacientů odpovídajících ($n = 25$) a neodpovídajících ($n = 22$) na léčbu sunitinibem. Kandidátní miRNA byly dále validovány pomocí qRT-PCR na nezávislé cohorte 132 pacientů.

Výsledky: Ze 158 miRNA (65 se sníženou expresí, 93 se zvýšenou expresí) bylo 10 miRNA vybráno pro validaci. Prediktivní potenciál byl prokázán u miR-376b-3p, která byla odlišně exprimována u pacientů s primární rezistenčí (PFS < 5 měsíců) a s dlouhou odpovědí (PFS > 12 měsíců, $p < 0,0002$). Kaplanova-Meierova analýza potvrdila, že pacienti s vyšší expresí miR-376b-3p mají významně delší PFS ($p < 0,0001$). Pomocí analýzy křivky ROC jsme identifikovali skupinu pacientů s dlouhou odpovědí na léčbu sunitinibem se senzitivitou 83 % a specificitou 67 % (AUC = 0,758). **Závěr:** Identifikovali jsme prediktivní miRNA asociovanou s PFS u pacientů s metastatickým renálním karcinomem léčených sunitinibem. Po potvrzení našich výsledků dalšími nezávislými studiemi by tato miRNA mohla v budoucnu dopomoci personalizaci léčby.

XXIV/332. IMPLEMENTACE ROBOTICKÉHO SYSTÉMU DO UROLOGICKÉ OPERATIVY V MOÚ – ZKUŠENOSTI OPERAČNÍHO TÝMU DRUHÉ GENERACE

STANÍK M.¹, MACÍK D.¹, HULOVÁ M.¹, ČAPÁK I.¹, DOLEŽEL J.^{1,2}

¹Oddělení urologické onkologie, MOÚ, Brno, ²Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno

Východiska: Trendem v onkochirurgii je využití minimálně invazivních postupů. Pacienti po roboticky asistované operaci můžou mít prospěch z rychlejší rekonvalescence, menších krevních ztrát a lepších funkčních výsledků. Cílem studie je časné zhodnocení výsledků roboticky asistované radikální prostatektomie (RARP) a robotické parciální nefrektomie (RoPN) u operačního týmu druhé generace. **Soubor pacientů a metody:** Na Oddělení urologické onkologie Masarykova onkologického ústavu byla zahájena operativa s využitím robotického systému da Vinci v květnu 2019. Operátor prvního týmu měl rozsáhlé předchozí zkušenosti s RARP. Od června 2019 se přidal druhý operační tým, jehož oba členové měli u karcinomu prostaty zkušenosti pouze s otevřenou retropubickou radikální prostatektomií a u nádorů ledvin oba prováděli laparoskopickou parciální nefrektomii. U pacientů s karcinomem prostaty jsme hodnotili klinické charakteristiky, operační a histopatologická data. Funkční výsledky byly hodnoceny dotazníkovou formou. U pacientů před RoPN bylo hodnoceno nefrometrické skóre vyjadřující technickou obtížnost operace a riziko komplikací. **Výsledky:** Do února 2019 provedl druhý operační tým 36 RARP (7 pacientů mělo i lymfadenektomii) a 10 RoPN, žádná operace si nevyžádala konverzi. Po RARP byly kategorie pT2, pT3a, pT3b a pT4a zastoupeny v 76, 12, 9 a 3 %. Při lymfadenektomii byl medián odstraněných uzlin 10 (rozsah 7–19). Medián operačního času (konzolový čas) u RARP dosáhl 175 min (IQR 150;200), u RARP s lymfadenektomií 220 min (IQR 206;260), s narůstající zkušeností byl trend ke zkrácení operačního času. Medián krevní ztráty u RARP byl 200 ml (IQR 100;300). Pozitivní chirurgické okraje se vyskytly u 24 % pacientů s pT2 a u 29 % s pT3 nádory. Komplikace stupně 1–2 do 30 dní jsme zaznamenali u 8 (22 %) pacientů. Žádný pacient nepotřeboval transfuzi v pooperačním období. U RoPN byla průměrná velikost nádoru 30 ± 12 mm a medián nefrometrického skóre 8 (IQR 6;8). Medián operačního času (konzolový čas) byl 105 min (IQR 96;110) a průměrná doba ischemie dosáhla $16,1 \pm 7,2$ min. Medián krevní ztráty byl 20 ml (IQR 20;50). **Závěr:** U RARP je nutných 10–15 operací k základnímu zvládnutí operační techniky a pro dosažení přiměřeného operačního času. Delší křivka učení je nutná k optimalizaci funkčních výsledků a omezení míry pozitivních chirurgických okrajů. U parciálních nefrektomii je přechod na robotický přístup jednodušší, zejména pokud mají členové týmu zkušenosti s laparoskopickou operací. Pro vývoj operační techniky a zlepšení výsledků je nutné v každém centru jejich pravidelné hodnocení.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

XXIV/375. ÚČINNOST A BEZPEČNOST PAZOPANIBU U PACIENTŮ S METASTATICKÝM RENÁLNÍM KARCINOMEM A RENÁLNÍ INSUFICIENCÍ, VÝSLEDKY STUDIE CORE-URO-01 S KAZUISTIKOU PACIENTA

POPRACH A., LAKOMÝ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Pacienti s metastatickým renálním karcinomem mají poměrně často různý stupeň renální insuficience z důvodů vysoké prevalence nefrektomie, vyššího věku a přítomnosti řady interkurencí s nutností jejich léčby. V registračních studiích zkoumajících účinnost a bezpečnost tyrozinkinázových inhibitorů u pacientů s metastatickým renálním karcinomem byli tito pacienti vyřazováni. Chybí nám tak data z prospektivních studií, o to jsou cennější retrospektivní studie analyzující toxicitu a efektivitu cílené terapie u pacientů s renální insuficencí a renálním karcinomem. Zatímco u sunitinibu byla publikována práce na souboru pacientů z registru RenIS s 256 pacienty s renální insuficencí, u pazopanibu podobná práce chyběla. V roce 2018 však skupina italských autorů zveřejnila výsledky retrospektivní studie z 12 center, byla zde srovnána účinnost a bezpečnost pazopanibu u 128 pacientů s renální insuficencí, v kontrolní skupině pacientů s dobrými renálními funkcemi bylo 101 pacientů. V této studii se potvrdila vysoká účinnost pazopanibu u pacientů jak s renální insuficencí, tak i bez její přítomnosti. Nedošlo ke vzniku nových či kumulaci nežádoucích účinků. Na přednášce budou sděleny detailní výsledky studie CORE-URO-01 a taktéž bude prezentována kazuistika pacienta v predialyzační péči s dlouhotrvající odpověďí na pazopanib, který prakticky během léčby neměl nežádoucí účinky.

XXIV/377. ZAŘAZENÍ RADIA-223 DO SOUČASNÝCH ALGORITMŮ V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KASTRAČNĚ-REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

KOCÁK I.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Karcinom prostaty patří mezi nejčastější onkologická onemocnění u mužů, přičemž nadále rostoucí incidence tohoto onemocnění představuje velmi významný problém. Generalizovaný karcinom prostaty se v počátečním období léčby jeví jako hormonosenzitivní onemocnění. Léčba se standardně zahajuje hormonální manipulací, což je nasazení androgendeprivační léčby. Dobrá odpověď na androgendeprivační léčbu končí asi po 2–3 letech, poté se rozvíjí hormonorezistentní onemocnění. Pacienti se dostávají do fáze onemocnění tzv. kastačně-rezistentního karcinomu prostaty (CRPC). V léčbě mCRPC se dle současných lečebních standardů uplatňuje systémová chemoterapie (docetaxel, kabazitaxel), ARTA (androgen receptor targeted agents) léčba – abirateron acetát, enzalutamid a aplikace radia-223. Optimální postupy, jak vést sekvenční léčbu tohoto chronicky ovlivnitelného onemocnění dnešní době stále neexistují a stávající platná doporučení se vyvíjí. Určitým vodítkem pro vedení léčby by pro nás měl být výkonnostní stav pacienta, jeho případné komorbidity a symptomy onemocnění, především bolest. Na ovlivnění algického kostního syndromu lze u mCRPC nověji využít cílenou alfa terapii, tj. radium-223. Ve dvojitě zaslepené, randomizované studii fáze III ALSYMPCA radium-223 dokázal prodloužit přežití oproti placebo u symptomatických pacientů s kostními metastázami. Na základě provedené studie ERA 223 byla upřesněna sekvenční léčba. Dle nejnovějšího doporučení se stanovuje, že radium-223 lze aplikovat v monoterapii nebo v kombinaci s analogem hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) k léčbě pacientů s mCRPC, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz, jejichž onemocnění progreseuje po nejméně 2 předchozích liniových systémové léčby mCRPC (CHT, ARTA). Cílenou alfa terapii lze uplatnit i v případě, že nelze z některých důvodů využít chemoterapii nebo zmíněnou ARTA léčbu. Naším záměrem by mělo být nabídnout pacientovi optimální sekvenci v léčbě mCRPC s využitím všech léčebních modalit prodlužujících přežití.

XXV. Neuroendokrinní a endokrinní nádory

XXV/187. SORAFENIB V LÉČBĚ METASTATICKÉHO DIFERENCOVANÉHO KARCINOMU ŠTÍTNÉ ŽLÁZY – REÁLNÁ DATA Z ČR

KOPEČKOVÁ K.¹, VOŠMIK M.², ŠVÉBIŠOVÁ H.³, BRANČÍKOVÁ D.⁴, PRAUSOVÁ J.¹

¹Oncologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, ²Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, ³Oncologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁴Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Diferencovaný karcinom štítné žlázy je karcinom vycházející z tyreocytů, který tvoří 1–2 % všech maligních onemocnění. V jeho léčbě a při následné dispenzarizaci zůstávají klíčovými léčivými radiojod 131I a tyreoidální hormony. V léčbě karcinomů refrakterních k léčbě radiojodem se využívá možnosti cílené terapie pomocí inhibitorů tyrozinkinázy. Prognóza onemocnění u této karcinomů refrakterních k léčbě radiojodem je výrazně horší a je ovlivněna řadou faktorů. Sorafenib byl schválen na základě randomizované, dvojtěži zaslepené studie fáze III (DECISION) pro léčbu progredujícího lokálně pokročilého či metastatického diferencovaného karcinomu štítné žlázy rezistentního na léčbu radiojodem. Primárním cílem studie byl medián času bez progrese onemocnění, který pro nemocné léčené sorafenibem činil 10,8 měsíce a ve skupině s placebem 5,8 měsíce. Profil nežádoucích účinků se u pacientů s touto diagnózou nelišil od toxicity pozorované u nemocných léčených pro karcinom ledviny či pro hepatocelulární karcinom. K lednu 2019 byla provedena analýza dat z registru IBA u pacientů s metastatickým diferencovaným karcinomem štítné žlázy, léčených sorafenibem bez předchozí systémové cílené terapie. Z celkových 34 nemocných je v analýze vyhodnoceno 31 (91,2 %) pacientů, z toho 18 (58,1 %) žen a 13 (41,9 %) mužů, léčených od roku 2014 ve čtyřech komplexních onkologických centrech ČR. Všechny 31 pacientů podstoupilo terapii radiojodem a při zahájení léčby sorafenibem byly refrakterní na léčbu radiojodem. Nejčastějším výskytem metastáz byly plíce (87,1 %), performance status 0–1. Celkem 71 % pacientů zahájilo léčbu sorafenibem dávkou 800 mg/den, u 8 pacientů byla dávka upravena a u 8 pacientů léčba přerušena. U 16 (51,6 %) pacientů byla léčba ukončena, nejčastěji z důvodu progrese onemocnění (62,5 % pacientů), u 15 (48,4 %) pacientů léčba dosud probíhá. Průměrná délka léčby sorafenibem byla 3,7 měsíce, medián 3,2 měsíce. U většiny (51,6 %) pacientů se objevily pouze nezávažné nežádoucí příhody během léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla kožní toxicita (22,6 %). Medián celkového přežití od zahájení léčby byl 26,7 měsíce, medián doby do progrese byl 7,2 měsíce. Ve srovnání s регистраційні studії в нашем супорту була коротші дія до прогресу наемнені 0,28 місяців та медіан тривалості лікування було коротшим за 7,4 місяців. Відмінна розмір в довжині лікування може пояснити тим, що тільки половина наемнені (48,4 %) в лікуванні покращується. Безпекостний профіль сорafenibу була супорядкована з даними з регистраційні студії. Підозрюємо, що дані про ефективність у реальній клінічній практиці є ще не зазначені а ефект може бути ослабленою наемнені, які вже підкорили інфекційного боді. Sorafenib зумів надалі вольбу про првні системові лінії лікування diferencovaného karcinomu шtítné žlázy.

XXV/336. A CASE OF PHEOCHROMOCYTOMA WITH ASSOCIATED CUSHING SYNDROME

GACHECHILADZE M.¹, TICHÝ T.¹, ÜBERALL I.¹, SKANDEROVÁ D.¹, FRYŠÁK Z.², TÜDÖS Z.³, ČTVRTLÍK F.⁴, ŠKARDA J.¹

¹Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc, ²III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc, ³Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁴Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

Cushing syndrome due to high levels of adrenocorticotrophic hormone is rarely associated with pheochromocytoma. Here we present a case of 38-year-old female who presented at the Department of Internal Medicine University Hospital Olomouc with severe hypertension and hypokalemia. The adrenocorticotrophic hormone, metanephrine and normetanephrine levels were increased. Patient was under insulin therapy because of diabetes. The MRI and PET/CT of pituitary gland showed the presence of tumour mass in right adrenal gland. Patient was treated with alpha-beta blockers, for hypokalemia and diabetes before laparoscopic adrenalectomy. Histomorphological examination of surgical material showed the microscopic features of pheochromocytoma, with average nuclear pleomorphism and increased nuclear hyperchromasia in some tumour cells. There was no necrosis, angioinvasion or mitotic activity present. On reticulin stain classic architecture of pheochromocytoma was present. Immunohistochemical investigation showed the positivity for chromogranin and adrenocorticotrophic hormone. S100 was positive in sustentacular tumour cells and Ki67 index was only 1%. Tumour was negative for melan A and inhibin. Final pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PAAS) was defined as 2 and therefore the diagnosis of benign pheochromocytoma was made. The present study was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic (grant no. 17-31847A) and the Ministry of Health of the Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization (FNOL, 00098892).

XXVI. Nádory nervového systému

XXVI/10. NOVINKY VE STANDARDECH ČOS U NÁDORŮ CENTRÁLNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY

LAKOMÝ R.¹, KAZDA T.^{2,3}, POPRACH A.¹, POSPÍŠIL P.², ŠLAMPA P.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno, ² Klinika radiační onkologie MOÚ, Brno, ³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Vývodiska: Poznatky z oblasti molekulární diagnostiky a cytogenetiky nám dnes umožňují lépe zařadit gliální nádory mozku do skupin s podobným biologickým chováním a předpokládanou odpověď na léčbu. Výsledky z proběhlých klinických studií a mezinárodní doporučené postupy jsou často vodítkem při rozhodování o optimálním léčebném postupu. V klinické praxi se dnes nejvíce opíráme EANO (European Association of Neuro-Oncology), ESMO (European Society for Medical Oncology) a NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guidelines. Bohužel v praxi se často objevují situace vyžadující individuální přístup. V tomto okamžiku je nejlepší cestou stanovení dalšího postupu na multioborové komisi. Z klinických zkušeností se ukazuje, že právě multimodální přístup je z pohledu prognózy pacienta jedním z nejdůležitějších faktorů. Výsledky klinických studií s novými léky (imunoterapie, cílená léčba) a jejich zavedení do praxe snad zlepší prognózu pacientů s gliomy. Zatím se bohužel stále více ocitáme v situaci, kdy pokrok na úrovni molekulární diagnostiky předbíhá naše možnosti léčby v reálném životě. **Cíl:** Shrnutí aktuálních doporučených postupů České onkologické společnosti u gliálních nádorů mozku založených na recentních EANO, ESMO a NCCN guidelines. **Závěr:** Gliální nádory mozku tvoří velmi heterogenní skupinu onemocnění. Základem úspěšné léčby je proto multimodální přístup. Nové poznatky z oblasti diagnostiky (molekulárně-genetické znaky, pokroky v zobrazovacích metodách) jsou nezbytným předpokladem pro personalizovanou medicínu.

XXVI/12. 18F-FET OR 18F-FCH PET IN THE DIAGNOSIS OF LOW-GRADE GLIOMAS?

HODOLIČ M.

Nuclear Medicine Research Department, Graz, Austria

The diagnosis of LGG is challenging. Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) results are often inconclusive, ambiguous or indeterminate. The definitive diagnosis can only be achieved by brain biopsy, which is invasive, sometimes inaccessible, associated with sampling errors because of tumours heterogeneity. Hence, functional imaging modalities are useful in addition to structural information and pathohistological findings. O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine (18F-FET) has been recently approved in EU as a PET radiopharmaceutical for characterisation of brain lesions suggestive of gliomas. 18F-FET has advantage of displaying a high tumour-to-background ratio and of not accumulating in inflammatory lesions. Because of low uptake of radiotracer in normal brain parenchyma, fluoromethyl-(18F)-dimethyl-2-hydroxyethyl-ammonium chloride (18F-FCH) has proven to be a good alternative in diagnostic centres where 18F-FET is not available. No study has been published on the use of 18F-FCH and 18F-FET Positron Emission Tomography (PET/CT) in the primary diagnosis of LGG. Therefore, the objective of this pilot study was to determine the accuracy of primary diagnosis of LGG with choosing the appropriate PET radiopharmaceutical. This pilot study comprised 8 patients (age 37-80 years) with suspected LGG, diagnosed with 3T MRI and/or stereotactic brain biopsy. After MRI and/or stereotactic brain biopsy all patients underwent 18F-FCH PET/CT and 18F-FET PET/CT scanning within one week. Scans were performed 20 min after intravenous injection of 185 MBq 18F-FCH or 18F-FET. Patients underwent surgery within one to two weeks after PET/CT scanning. Pathohistological results were compared with 18F-FCH PET/CT and 18F-FET PET/CT findings. The diagnosis of low-grade glioma (LGG) is challenging. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) results are often inconclusive, ambiguous or indeterminate. The definitive diagnosis can only be achieved by brain biopsy, which is invasive, sometimes inaccessible, associated with sampling errors because of tumours heterogeneity. Hence, functional imaging modalities are useful in addition to structural information and pathohistological findings. O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine (18F-FET) has been recently approved in EU as a PET radiopharmaceutical for characterization of brain lesions suggestive of gliomas. 18F-FET has advantage of displaying a high tumour-to-background ratio and of not accumulating in inflammatory lesions. Because of low uptake of radiotracer in normal brain parenchyma, fluoromethyl-(18F)-dimethyl-2-hydroxyethyl-ammonium chloride (18F-FCH) has proven to be a good alternative in diagnostic centers where 18F-FET is not available. No study has been published on the use of 18F-FCH and 18F-FET PET/CT in the primary diagnosis of LGG. Therefore, the objective of this pilot study was to determine the accuracy of primary diagnosis of LGG with choosing the appropriate PET radiopharmaceutical. This pilot study comprised eight patients (age 37–80 years) with suspected LGG, diagnosed with 3T MRI and/or stereotactic brain biopsy. After MRI and/or stereotactic brain biopsy all patients underwent 18F-FCH PET/CT and 18F-FET PET/CT scanning within 1 week. Scans were performed 20 min after intravenous injection of 185 MBq 18F-FCH or 18F-FET. Patients underwent surgery within 1–2 weeks after PET/CT scanning. Pathohistological results were compared with 18F-FCH PET/CT and 18F-FET PET/CT findings. Seven out of eight patients with suspected LGG had full imaging diagnostics with final pathohistological findings after surgery. Five of them were MRI and pathohistologically diagnosed as LGG – four were positive on 18F-FET PET (SUVmax 1.7; 2; 2.8 and 1.8 resp.) and negative on 18F-FCH PET/CT scan. One patient with pathohistologically proved LGG had negative 18F-FET and negative 18F-FCH PET/CT. Two patients diagnosed as LGG on MRI were confirmed as glioblastoma multiforme after surgery; both of them were positive on 18F-FCH (SUVmax 3.9 and 1.6) and 18F-FET (SUVmax 3.1 and 3) PET/CT. The last patient who entered this study had negative 18F-FCH scan and positive 18F-FET (SUVmax 1.5) PET/CT scan but has no final pathohistological diagnosis yet. Appropriate radiopharmaceutical should be chosen before performing PET in LGG.

XXVI/13. GLIOART, INVESTIGÁTOREM INICIOVANÁ AKADEMICKÁ KLINICKÁ STUDIE – PROSPEKTIVNÍ RANDOMIZOVANÁ ANALÝZA RECIDIV GLIOBLASTOMŮ (PATTERNS OF FAILURE) A ZÁVISLOST NA TAKTICE ADJUVANTNÍ RADIOTERAPIE (STANOVENÍ CÍLOVÝCH OBJEMŮ DLE RTOG VS. EORTC)

KAZDA T.¹, BELANOVÁ R.², POSPÍŠIL P.¹, HYNKOVÁ L.¹, LAKOMÝ R.³, VYBÍHAL V.⁴, FADRUS P.⁴, JANČÁLEK R.⁴, SLABÝ O.⁵, ŠLAMPA P.¹

¹Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ²Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, ³Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ⁴Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ⁵CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Východiska: Standardní součástí pooperační léčby glioblastomů je radioterapie. Existuje několik rovnocenných přístupů ve stanovení (konturování) klinických cílových objemů, které jsou následně označovány. Dvěma základními přístupy je postup „americký“ dle RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) – contouring approach s definicí dvou cílových objemů, a postup „evropský“ dle EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) – contouring approach s definicí jednoho cílového objemu. Lze předpokládat, že různé postupy radioterapie nebudou mít významný vliv na celkové přežití, nicméně dosud nebylo provedeno žádné randomizované srovnání zmíňovaných dvou hlavních konturovacích strategií a v praxi se často postupuje i dle zvyklosti daného pracoviště. Z pohledu radioterapie je kromě hodnocení tradičních léčebných výsledků (celkové přežití, doba do progrese apod.) důležité také prostorové hodnocení následných recidiv, a to ve vztahu k původní radioterapii, tedy k oblastem, kde byla původně aplikována vysoká dávka záření, tzv. patterns of failure (PoF) – recidivy centrální, marginální, distanční apod. **Cíl:** V přednášce bude představena nová investigátorem iniciovaná prospektivní randomizovaná studie (GlioART). Jde o explorační hodnocení PoF v závislosti na strategii stanovení cílových objemů v radioterapii glioblastomů s validním hodnocením progrese dle RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) kritérií a s moderní vysoce konformní radioterapií s modulovanou intenzitou svazku. Cílem je prokázat, že při způsobu konturování dle EORTC (na jeden cílový objem) není větší zastoupení marginálních recidiv než při konturování dle RTOG.

Podpořeno MMCI 00209805, CEITEC 2020 (LQ1601) a granty NV 18-03-00469 a NV18-03-00398.

XXVI/15. EVOLVEMENT OF PRECISION-BASED BIOMARKERS FOR PATIENTS WITH GLIOMAS

CHAKRAVARTI A.

The Ohio State's Wexner Medical Center, Columbus, USA

Gliomas are the most common primary brain tumor with an invariably fatal outcome. In general, the histological classification and grading of tumors, combined with clinical prognostic features, guides treatment decisions. However, the optimum treatment for lower-grade (WHO grade II and III) gliomas remains controversial as they are comprised of different histological and molecular subtypes. For a large proportion of these patients, discrepancies in classification result in different treatment strategies. Because lower-grade gliomas are histologically and molecularly diverse, there is a clinical need to objectively identify prognostically relevant subtypes and subtypes that will respond to treatment. Therefore, we have sought to use institutional cohorts and clinical trial tissue, specifically from NRG Oncology/RTOG 9802 (a phase III study of RT vs. RT + PCV in high-risk low-grade gliomas (LGGs)), NRG Oncology/RTOG 0424 (a phase II study of RT + TMZ in high-risk low-grade glioma) and RTOG 9813 (a phase III trial of RT + TMZ vs. RT + NU for anaplastic astrocytoma and mixed anaplastic oligoastrocytoma), to identify much needed prognostic and predictive markers. We are currently performing high-throughput screening to confirm known and identify novel predictive and prognostic markers in well-controlled patient cohorts for WHO grades II–IV. Unfortunately, clinical samples are formalin-fixed and embedded in paraffin (FFPE), resulting in partially degraded RNA and DNA. However, recent technological advances allow high-throughput screening of FFPE material for most applications. These advances allow the identification of molecular subtypes/markers using FFPE material from historical specimens. Our ultimate goal is to develop improved biomarkers and models for improved prognostication as well as biomarkers that help clinical decision making by further characterizing subpopulations of gliomas that may be used for therapeutic purposes. In addition, we have further performed functional validation of novel biomarkers to examine potential opportunities for novel targets and new therapeutic strategies.

XXVI/17. LONGITUDINÁLNA KOREGISTROVANA FÚZIA – VYUŽITIE V SLEDOVANÍ MOZGOVÝCH NÁDOROV

VITAZAOSLAV B.¹, CHORVÁTH M.², OPALEK M.³, MÁNIK M.³

¹Pro Diagnostic Group, a.s., Bratislava, ²Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, ³Tatramed s.r.o., Bratislava

Východiska: Longitudinálna koregistrovana fúzia (LKF) využíva registráciu (zarovnanie snímok z dvoch rôznych vyšetrení, longitudinálne posudzovanie) pomocou posunutia a rotácie licencovaným programom MIR (Mutual Information Registration), ktorý je integrovaný do prehliadacieho systému Tomocon Workstation. Následnou subtrakčnou fúziou je možné posudzovať zmeny hyperintenzívnych ložísk v MRI obrazu mozgu. Farebne je sa zobrazuje pribudnutie/zväčšenie (červená farba), alebo zmenšenie/vymiznutie (modrá farba) patologických hyperintenzívnych ložísk vo FLAIR alebo T1 postkontrastne sa sýtiacich ložísk. Výhodné je využitie MRI izotropného zobrazovania – využitie 3D FLAIR alebo 3D T1 sekvencii postkontrastne. Na našom pracovisku sa uvedená metóda rutiňne využíva od roku 2017 pri časovom posudzovaní ložiskových zmien pri MRI vyšetreniach mozgu v neuroonkологии: 1) exaktné posudzovanie zmien velkosti postkontrastne sa homogenne sýtiacich ložísk – meningeomy, metastázy, iné mozkové nádory, pred terapeutickým rozhodovaním, a po terapeutických zásahoch (pooperačné reziduum, sledovanie po rádiochirurgických výkonoch); 2) exaktné posudzovanie zmien gliových nádorov mozgu, najmä LGG (low-grade glioma), predoperačne, pooperačne a po rádiochemoterapii. **Cíl:** Cieľom prednášky je poukázať na možnosť využitia (LKF) pri MRI vyšetrení mozgu hodnotením zmien v čase. Uvedená metóda sa na našom pracovisku stala štandardnou pri posudzovaní zmien hyperintenzívnych mozkových nádorov v postkontrastnom T1 váženom obrazu alebo vo FLAIR sekvenci.

XXVI/18. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ NEUROONKOLOGICKÉ KLINICKÉ STUDIE PUBLIKOVANÉ V ROCE 2018

KAZDA T.¹, LAKOMÝ R.², POSPÍŠIL P.¹, HYNKOVÁ L.¹, JANČÁLEK R.³, FADRUS P.³, BELANOVÁ R.⁴, ŠLAMPA P.¹

¹ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ³ Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně,

⁴ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

V přednášce budou prezentovány a diskutovány nejdůležitější klinické studie zabývající se primárními i sekundárními nádory mozku publikované v roce 2018. Jedná se o již tradiční přehledové sdělení na GlioMeetingu. Z randomizovaných studií fáze II/III u gliomů budou diskutovány mimo jiné studie EORTC 26101 srovnávající lomustin a bevacizumab u progredujících glioblastomů, studie REGOMA srovnávající u stejně skupiny pacientů lomustin s regorafenibem nebo studie TAVAREC kombinující bevacizumab s temozolomidem. V případě mozkových metastáz budou prezentovány studie dále podporující cílenou radioterapii lůžka po metastazektomii ve srovnání s celomozkovým ozářením, a především výsledky studie NRG-CC001, randomizované studie fáze III hodnotící memantin a celomozkové ozáření s nebo bez šetření oblasti hipokampu u pacientů s mozkovými metastázami neindikovanými k cílené radioterapii. Zmíněna bude také retrospektivní studie hodnotící riziko iatrogenního vzniku malignit po stereotaktické radioterapii benigních mozkových lézí gama nožem.

XXVI/20. CUSTOMIZED, OR RANDOMIZED APPROACH FOR H3K27M MUTATED DIFFUSE MIDLINE GLIOMAS? ANALYSIS OF 13 BIOPSY PROVEN PATIENTS FROM TWO COUNTRIES

ŠTĚRBA J.¹, PAVELKA Z.¹, KÝR M.¹, ŠLAMPA P.², ZITTERBARTOVÁ J.², SMRČKA M.³, SKOTÁKOVÁ J.⁴, SLABÝ O.⁵, LAŠTOVIČKA D.⁶, SLAVCI.⁷

¹ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ² Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ³ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ⁴ Klinika dětské radiologie LF MU a FN Brno, ⁵ CEITEC – Středočeský technologický institut, MU, Brno, ⁶ Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie LF MU a FN Brno, ⁷ Medical University Vienna, Austria

Background: The H3 K27M mutation is an important prognostic indicator in aggressive midline gliomas. In 2016, the WHO categorized any midline brain tumor with this mutation as the highest grade because the mutation confers such a poor prognosis. Beyond palliative radiation, no medical therapy has been shown to provide clinical benefit for patients with this mutation in their tumor. **Methods:** We report our experience with comprehensive molecular profiling and biomarker based customized treatment, based on molecular oncology tumor board recommendations. All patients provided written informed consent for biopsy and treatment. **Results:** We report 13 children, 6 males, 7 females, median age at diagnosis 7 years, 12 with radiological dg DIPG, 1 medullar tumor, all with H3K27M mutation. All underwent biopsies, for 10 there was enough material to run WES, RNAseq, mutational load and signatures, for one patient 2 subsequent biopsies were performed, documenting significant shift in tumor biology at progression. Next to H3K27M mutations there were several other drugable and potentially drugable aberrations, however, there were no 2 molecularly identical patients. Interestingly expression of DRD2 was decreased in all 10 patients with enough biopsy material. Standard of care /SOC/ for all patients was concomitant RT with nimotuzumab + vinorelbine. After completing RT targeted treatment and immune therapies were introduced as add on to address individual aberrations in 9 children. One patient refused targeted treatment and together with 3 children with unsuccessful biopsies were treated with SOC. Median follow-up time was 15 months, 2 year EFS for personalized cohort was 51.4%, for SOC 0%. The longest survival on personalized treatment was 43 months. **Conclusion:** Wide biological heterogeneity of H3K27M mutated midline gliomas supports rather the customized than randomized approach. Individual therapy is offering overall survival advantage with high quality of life, justifying additional biopsy associated risks.

XXVI/22. RARITNÍ PŘÍPAD 58LETÉHO PŘEŽÍVÁNÍ NEMOCNÉHO S GLIOBLASTOMEM

MRAČEK J.¹, MRAČEK Z.¹, PŘIBÁŇ V.¹, SLABÝ O.²

¹ Neurochirurgická klinika LF UK a FN Plzeň, ² CEITEC – Středočeský technologický institut, MU, Brno

Východiska: Glioblastom je nevyléčitelný tumor s fatální prognózou. Přes komplexní léčbu přežívají v současné době nemocní 15–18 měsíců. V malém procentu (cca 5 %) bývá zaznamenáno přežítí > 3 roky (tzv. long-term survivals). Dlouhodobé přežívání predikují faktory související s charakteristikou nemocného (patient-dependent factors), vlastního nádoru (tumor-dependent factors) a typem léčby (treatment-dependent factors). Ojediněle byly publikovány případy přežívání nemocných s glioblastomem v řádu dekad (tzv. very long-term survivals). **Popis případu:** Ve sdělení prezentujeme raritní případ 58letého přežívání nemocného s glioblastomem. Operován byl v roce 1961 jako 10leté dítě, po resekcí proběhla frakcionovaná radioterapie. Nemocný je dosud ve výborné kondici, žije velmi činorodým a plnohodnotným životem. Jediným následkem stonání a léčení je porucha vizu a radicální indukované intrakraniální meningeomy. Správnost histologické diagnózy byla potvrzena třemi nezávislými patologickými pracovišti. **Závěr:** Přežívání s diagnózou glioblastomu 58 let je zcela raritní. Nemocného považujeme za vyléčeného.

XXVI/24. VYHODNOCENÍ SOUBORU DLOUHODOBĚ PŘEŽÍVAJÍCÍCH PACIENTŮ S GLIOBLASTOMEM V NOC ÚSTÍ NAD LABEM

MALUCELLI A.¹, BARTOŠ R.¹, SAMEŠ M.¹, ŠMEJKALOVÁ-MUSILOVÁ D.¹, TŘEBICKÝ F.², ŠIMONOVÁ G.³

¹ Neurochirurgická klinika UJEP a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s., ² Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha, ³ Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha

U 10 pacientů s diagnózou multiformního glioblastomu grade 4, zachyceného cestou retrospektivního ambulantního sledování (databáze založena v roce 2016), jsme zjistili dobu přežítí > 2 roky. Prozatímní průměrná doba přežítí souboru je 54 měsíců, tzn. > 4,5 roku (25–108 měsíců). Jedná se o 4 ženy a 6 mužů, v současné době 6 z nich žije bez zámek recidivy, u 4 tumor zprogradoval či již zemřeli (3, resp. 1). V případě 6 pacientů v současné době bez recidivy je

průměrná doba přežití 69 měsíců (3–9 let). Hodnotíme výsledky histologie, proliferační index a cytogenetiku, ale zejm. terapeutický postup u pacientů s dobrou léčebnou odpověď – použití reradioterapie, stereotaktické radiochirurgie, použitý režim a dávkování chemoterapie, počet a indikaci reoperace v případě recidivy.

XXVI/242. IDENTIFICATION OF MENINGIOMA PATIENTS IN HIGH RISK OF TUMOR RECURRENCE USING MICRORNA PROFILING

SROVNAL J., SLAVÍK H., BALÍK V., VRBKOVÁ J., HAJDÚCH M.

Institute of Molecular and Translational Medicine, Palacky University Olomouc

Background: Meningioma growth rates are highly variable, even within benign subgroups, causing some cases to remain stable while others grow rapidly despite radiotherapy. Biomarkers that differentiate meningiomas by aggressiveness and enable prediction of their biological behavior would therefore be very clinically beneficial. **Methods:** Microarrays were used to identify microRNA (miRNA) expression in primary recurrent, non-recurrent and secondary meningiomas of all grades. MiRNAs found to be deregulated in the microarray experiments were validated by quantitative real-time PCR using samples from a cohort of 191 patients (median age 56). Statistical analysis of the resulting dataset revealed miRNA predictors of meningioma recurrence. **Results:** We identified miRNAs exhibiting differential expression (independently of histological grade) in primary recurrent and non-recurrent meningiomas, and in primary and secondary meningiomas. The most effective predictive model included miR-331-3p, miR-146a-5p and miR-16-5p as predictive markers; the odds ratio for miR-16-5p was opposed to those of the other two markers. When a recurrence probability cut-off of 50% was applied to this model, its positive and negative predictive values were 63 and 82%, respectively, but its specificity was only 51%. Reducing the cut-off to 27.6% increased the specificity to 71% while retaining an acceptable 81% sensitivity. Age at diagnosis and histological grades were supportive but not predictive factors in this model. **Conclusions:** This model is a novel predictor of meningioma recurrence that could facilitate optimal postoperative management. Combining this model with information on the molecular processes underpinning meningioma recurrence could enable the identification of distinct meningioma subtypes and the development of targeted therapies.

This work was financially supported by the Czech Ministry of Health, grant No. 15-29021A, IGA UP LF 2018_005, NPU LO1304 and NCMG LM2015091.

XXVI/283. MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ TESTOVÁNÍ GLIOMŮ

MĚCH R.¹, ŽMOLÍKOVÁ J.¹, URBANOVSKÁ I.¹, MOTYKA O.², ŠIMOVÁ J.¹, PITRONOVÁ S.¹, CVEK J.³, LIPINA R.⁴, UVÍROVÁ M.¹, DVOŘÁČKOVÁ J.¹

¹CGB laboratoř a.s., Ostrava, ²Centrum nanotechnologií, VŠB – Technická univerzita Ostrava, ³Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava,

⁴Neurochirurgická klinika LF OU a FN Ostrava

Výzodiska: Gliomy jsou nejběžnějším a nejagresivnějším maligním nádorem mozku s mediánem přežití přibližně 12–14 měsíců od diagnózy. Jejich podíl na všech mozkových malignitách je asi 80 %. Vzhledem k závažnosti tohoto onemocnění je pro stanovení správné diagnózy a léčebného postupu stěžejní mezioborová spolupráce klinika, neurochirurga, onkologa, radiologa, angiologa a také molekulárního biologa. Důležitým diagnostickým a prognostickým faktorem, který byl v roce 2016 aktualizován ve WHO klasifikaci jako významný klasifikační marker gliomů, je mutační status genů IDH1/2. Jedním z dalších možných prediktivních markerů v souvislosti s terapeutickou odpovědí na chemoterapii je metylační status promotoru MGMT genu. **Soubor pacientů a metody:** V období 2009–2018 bylo vyšetřeno 260 vzorků gliomů, které byly získány biopsií nebo chirurgickou resekcí na Neurochirurgické klinice Fakultní nemocnice Ostrava. Byla provedena detekce mutací genů IDH1/2 metodou SnaPshot® assay. Metylační status promotoru genu MGMT byl testován metylsensitivní nested PCR a real-time PCR, kterým předcházela bisulfiová konverze vzorků DNA. **Výsledky:** Celkem 218 vzorků bylo histopatologicky diagnostikováno jako high-grade gliom (HGG) a 42 vzorků jako low-grade gliom (LGG). Medián věku pacientů v době stanovení diagnózy byl 60 let (24–82 let), 55 % pacientů byli muži. Mutace genu IDH1 byla detekována u 29,2 % (76/260) pacientů, metylačace promotoru MGMT genu byla detekována u 60,8 % (158/260) pacientů. Mutace genu IDH2 nebyla detekována. Medián doby přežití byl o 9 měsíců delší u pacientů s HGG a mutací genu IDH1 než u pacientů bez mutace. Při porovnávání střední hodnoty doby přežití mezi pacienty s HGG a LGG byl rozdíl už 11 měsíců. Dále byl statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů s mutací genu IDH1 a pacienty bez této mutace (hodnota $p < 0,001$, resp. $p < 0,001$). **Závěr:** Mezi pacienty s HGG a mutací v genu IDH1 a pacienty s HGG bez mutace (v IDH1 genu) byl prokázán statisticky významný rozdíl v mediánu doby přežití. Stejně tak je obecně delší medián přežití u pacientů s gliomy s mutací v genu IDH1 než bez mutace. Výskyt metylačace promotoru MGMT genu neměl statisticky významný vliv na dobu přežití u sledovaných pacientů s HGG.

XXVI/284. MOLEKULÁRNÍ A CYTOGENETICKÉ ZNAKY MENINGEOMŮ

ŠPORIKOVÁ Z.¹, HOUDOVÁ MEGOVÁ M.¹, TROJANEC R.¹, SROVNAL J.¹, BALÍK V.², EHRMANN J.³, HAJDÚCH M.¹

¹Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomouc, ²Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, ³Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

Meningeomy čítají 36 % všech intrakraniálních nádorů mozku u dospělých, a řadí se tak na přední příčky v incidenci. Nejčastěji se jedná o grade 1 čítající 80 %, grade 2 zahrnuje 10–18 % a 2–4 % jsou grade 3. Pro tento typ nádoru je typická častá rekurence do 5 let – u gradu 1 je to 30 %, 50 % u gradu 2 a u gradu 3 dokonce 80 %. Meningeomy gradu 1 a 2 lohou progradovat do gradingu 3, avšak mechanizmus maligní transformace není doposud odhalen. Terapie těchto nádorů zahrnuje klinické sledování, chirurgickou resekcí, radiaci a experimentálně i chemoterapií. I přes vysokou incidenci tohoto nádoru není patřičně prostudována molekulárně cytogenetická podstata tohoto onemocnění. Cílem naší práce bylo nalézt cytogenetické markery, které by pomohly předpovědět prognózu pacientů s tímto typem onemocnění. OncoScan FFPE Assay Kit (Affymetrix, Massachusetts, USA) byl použit pro celogenomovou analýzu u 65 vzorků meningeomů – 45 vzorků (17 vzorků grading 1; 14 vzorků grading 2; 12 vzorků grading 3) a zbytek párové vzorky (primární a rekurentní nádory). Na základě této analýzy byly vytípovány kandidátní geny a ty byly pomocí FISH analýzy validovány na tkáňových mikroarrayích. Pro validaci byly

použity fluorescenčně značené sondy pro geny PAK1/CEP11, TP53/CEP17, MEG3/CEP14, MDM2/CEP12, MAP3K/CEP1 a GDF/CEP19. Pomocí celogenomové analýzy vzorků meningeomů byly nalezeny tři rozdílné profily CNV – deleční, normal-like a komplexní. Nejčastěji byl deletován chromozom 22 a 1p, duplikace byla nalezena v oblasti 3q u 31% vzorků. Kandidátní geny PAK1, TP53, MEG3, MDM2, MAP3K a GDF budou statisticky analyzovány a finální výsledky budou uvedeny v posteru.

XXVI/285. VZTAH TKÁŇOVÉ HYPOXIE A NÁDOROVÉ MIKROVASKULARIZACE MULTIFORMNÍHO GLIOBLASTOMU K MUTAČNÍMU STAVU IDH1

POLÍVKA J.¹, PEŠTA M.^{2,3}, POLÍVKA J.⁴, PŘIBÁŇ V.⁴, HES O.⁵, PIVOVARČÍKOVÁ K.⁵, PITULE P.¹, HOLUBEC L.¹, TONAR Z.¹

¹LF UK v Plzni, ²Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni, ³Ústav biologie, LF UK v Plzni, ⁴Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň, ⁵Šíklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

Úvod: Multiformní glioblastom (GBM) představuje nejmalignější gliový nádor mozku charakterizovaný agresivním růstem s nekrózami a patologickou vaskularizací. Malá část glioblastomů (převážně sekundárních) obsahuje mutaci genu IDH1/2. Vztah IDH1/2 mutací k patologické vaskularizaci GBM není dosud jednoznačně uzavřen. **Cíl:** Cílem studie bylo stanovit míru hypoxie, angiogeneze a mikrovaskulární formace v tkáňových vzorcích GBM a objasnit jejich vztah k mutačnímu stavu IDH1 a prognóze pacientů. **Metodika:** Do studie bylo zařazeno 52 pacientů s diagnózou GBM léčených ve Fakultní nemocnici Plzeň. Pro stanovení přítomnosti mutace IDH1 R132H v nádorové tkáni (FFPE) byl použit Real-Time PCR Mutation Detection Assay. Exprese a kvantifikace markerů tkáňové hypoxie (HIF α), angiogeneze (VEGF), nádorové mikrovaskularizace (CD31, CD34, vWF, CD105), a buněčné proliferační (Ki-67) byla stanovena imunohistochemicky. IDH1 mutační stav a imunohistochemické markery byly korelovány s prognózou nemocných. **Výsledky:** Mutace IDH1 R132H byla identifikována ve 38,5 % nádorových vzorků. Ve většině šlo o sekundární GBM (89,8 %). Pacienti s IDH1 mutovanými nádory měli delší přežití bez progrese choroby ($p = 0,037$) i celkové přežití ($p = 0,035$) ve srovnání s pacienty bez mutace. Nižší exprese VEGF byla zjištěna u IDH1 mutovaných GBM ($p = 0,01$). Zvýšená exprese novotvořených cév (poměr CD105/CD31) byla asociována se zkráceným přežitím bez progrese choroby ($p = 0,026$). **Závěr:** IDH1 R132H mutované glioblastomy nevykazují zvýšenou aktivaci HIF/VEGF angiogenní osy ve srovnání s nádory bez této mutace. Naopak byla pozorována snížená exprese hlavního angiogenního faktoru VEGF u IDH1 mutovaných glioblastomů. Histologická kvantifikace novotvořených cév v nádorové tkáni může sloužit jako prognostický biomarker pacientů s GBM. *Podporováno projektem MZ ČR pro konceptuální rozvoj výzkumné organizace 00669806 – FN Plzeň, podporováno z NPU Č. LO1503, a programem rozvoje vědních oborů UK (Progres Q39).*

XXVI/289. VALIDNÍ HODNOCENÍ PSEUDOPROGRESE PO CHEMORADIOTERAPII GLIOBLASTOMŮ – NUTNÁ SPOLUPRÁCE RADIAČNÍHO ONKOLOGA A RADIOLOGA

BELANOVÁ R.¹, ŠPRLÁKOVÁ-PUKOVÁ A.², JANŮ E.³, KOUKALOVÁ R.⁴, STANDARA M.¹, KOLOUŠKOVÁ I.⁵, ŠLAMPA P.⁶, KŘÍSTEK J.¹, KAZDA T.⁶

¹Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, ²Radiologická klinika LF MU a FN Brno, ³MOÚ, Brno, ⁴Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno, ⁵LF MU, Brno,

⁶Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Úvod: Při MRI hodnocení efektu léčby u glioblastomů zůstává velkou výzvou a problémem odlišení pseudoprogrese od recidivy či progrese rezidua tumoru, především v časném poléčebném období. Podle RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) kritérií může být za progresi během 12 týdnů od ukončení chemoradioterapie (RT) označen pouze stav, kdy je většina sytí se expanze uložena zevně od oblasti ozařované vysokou dávkou (doslova „high-dose region“). Nicméně přesné informace o lokalizaci této oblasti nejsou většinou pro radiodiagnostiky k dispozici. Cílem této práce je objektivizace obecného povědomí radiologů o prostorové lokalizaci plánovacího cílového objemu (PTV) u glioblastomů, která je potřebná pro jejich validní diferenciální diagnostiku v rámci follow-up. **Materiál a metody:** Čtyři radiologové hodnotili MRI snímky, které byly provedeny v rámci plánovacího MRI vyšetření u osmi pacientů s glioblastomem. Standardizované cílové objemy radioterapie nebyly radiologům předem ukázány, což často odpovídá běžné praxi při vydávání žádanek o kontrolní MRI vyšetření. Cílem radiologů bylo nakreslit dle jejich předpokladu oblast PTV, tedy oblast „high-dose region“, kde by automaticky uvažovali o možnosti pseudoprogrese, pokud by dané MRI hodnotili v rámci follow-up vyšetření. V porovnání s PTV použitým v RT jsme statisticky hodnotili absolutní a relativní velikost PTV zakresleného radiology, Diceho index konformity (0 – žádný překryv; 1 – identické struktury), měření vzdálenosti jednotlivých bodů na povrchu jednotlivých struktur (střední a max. vzdálenost, známá jako Hausdorff distance). **Výsledky:** Medián věku byl 57 let, čtyři muži. Čtyři pacienti byli po makroskopické totální resekci, čtyři po subtotalní resekci. Průměrný objem PTV zakresleného radioterapeuty byl 277 cm³ a radiology 87 cm³ (32–338 cm³), medián 31 % (15–112 %). Průměrný Diceho index 0,46 (0,14–0,78), průměrná vzdálenost povrchu kontur (průměr 11 ± 6 mm) s průměrnou velikostí max. vzdálenosti (Hausdorff) 25 mm. **Závěr:** Objem PTV u glioblastomů používaný v běžné klinické RT praxi a objem považovaný radiology za „high-dose region“ se výrazně liší. Pro správné hodnocení kontrolních MRI po léčbě pacientů s glioblastomem je v denní rutinní praxi, stejně jako v klinických studiích, nutná úzká spolupráce radiačních onkologů a radiologů, ideálně s automatickým reportováním 3D izodóz do softwaru používaného v rámci PACS systému (picture archiving and communicating system) daného pracoviště.

Podpořeno MMCI 00209805, CEITEC 2020 (LQ1601) a granty NV 18-03-00469 a NV18-03-00398.

XXVI/290. PŘÍNOS DWI PRO VYMEZOVÁNÍ HRANIC DIFUZNĚ SE ŠÍŘÍCÍCH HIGH-GRADE GLIÁLNÍCH NEOPLAZIÍ

VALEKOVÁ H.¹, HENDRYCH M.², MUSILOVÁ B.³, JANČÁLEK R.¹, HERMANOVÁ M.², HRUŠKOVÁ J.⁴

¹Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ²I. ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ³LF MU, Brno, ⁴Fyziologický ústav, LF MU, Brno

Metoda difuzně váženého obrazu (DWI) zobrazuje míru difuze molekul vody ve tkáních. Kvantitativním vyjádřením difuze je hodnota zdánlivého difuzního koeficientu (ADC), která se uvádí v mm²/s. Při nižší difuzibilitě molekul vody mluvíme o restrikcii difuze, tedy nízké hodnotě ADC a naopak, při vysoké difuzibilitě molekul vody je pro danou lokalitu zvýšená hodnota ADC. Cílem našeho projektu bylo zjistit, zda lze na základě hodnot ADC predikovat histologické vlastnosti

tkáně high-grade gliálních neoplazií (HGG) a příp. vymezit hranici mezi tumorem a okolní mozkovou tkání. Zařazeno bylo 24 pacientů s HGG, u kterých byla provedena cílená biopsie na základě konvenčního MRI zobrazení – T2 vážené sekvence (T2WI) a T1 vážené sekvence po podání kontrastní látky (T1WI). Vzorky byly odebrány v průběhu MRI navigované resekce HGG nebo biopsie. Vzorky tkání z oblasti postkontrastního sycení na T1WI byly označeny jako T1+, z oblasti hyperintenzity v T2WI jako T2+ a z oblasti bez známek patologie na MRI jako negativní (T1–T2–). Vzorky byly následně podrobeny histopatologické analýze, vč. imunohistochemické analýzy exprese nestinu (marker tumorozních, stromálních buněk a neoangiogeneze), proliferačního indexu Ki-67 a vaskulární denzity expresí endotelialního antigenu CD31. Výsledky histologického a imunohistochemického vyšetření byly vztaženy k odpovídajícím nálezům na konvenčním MRI, ke každému vzorku byla odečtena příslušná hodnota ADC. Vzorky jsme rozstratifikovali dle exprese nestinu na tumor, peritumorální zónu PBZ (zónu se známkami infiltrativního šíření HGG) a tkání bez známek tumorozní infiltrace. Na našem souboru jsme prokázali statisticky významný ($p = 0,05$) vztah mezi hodnotou ADC a histologickými vlastnostmi nádoru. Se stoupající hodnotou ADC klesá v HGG i tkání v jeho okolí hodnota celularity, proliferačního indexu Ki67 i vaskulární denzity. Současně jsme prokázali, že při porovnání oblasti PBZ a oblasti bez histologických známek nádorové infiltrace se signifikantně liší ($p = 0,05$) hodnoty ADC pro tyto dvě oblasti, přičemž MRI charakteristika obou oblastí se prolíná (není statisticky významný rozdíl). Z naší práce vyplývá, že ADC hodnota může pomoci blíže specifikovat hranici histologické infiltrace HGG na strukturální MRI. ADC zobrazení by mohlo být využito k přesnejšímu naplánování chirurgické resekce nebo radiační terapie HGG.

Práce byla podpořena grantovým projektem MUNI/A/1252/2017 a MUNI/A/1562/2018.

XXVI/291. OVLIVNĚNÍ DIAGNOSTIKY PRIMÁRNÍHO LYMFOMU MOZKU PŘI SOUČASNÉ TERAPII KORTIKOIDY – KAZUISTIKA

FADRUS P.¹, VYBÍHAL V.¹, NEKULOVÁ L.¹, SMRČKA M.¹, KEŘKOVSKÝ M.², KŘEN L.³, HOVORKA E.¹, DOBROVOLNÝ J.¹

¹Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ²Radiologická klinika LF MU a FN Brno, ³Ústav patologie, LF MU a FN Brno

Úvod: V diagnostice mozkových nádorů se v neurochirurgii standardně používá biopsie. Biopsii je možno provést otevřenou cestou, ale nejčastěji je používána stereotaktická biopsie (rámová, bezrámová) vzhledem k její minimální invazivitě a vysoké přesnosti. V případě nádorů lokalizovaných v komorovém systému je vhodné zvážit provedení endoskopické biopsie, která kromě odběru vzorku nádoru umožňuje ošetřit i případně vzniklý obstrukční hydrocefalus. Diagnostická výše významnost neuroendoskopické biopsie se v literatuře udává v rozmezí 70–100 %. **Kazuistika:** Pacient ve věku 75 let byl vyšetřen pomocí CT po pádu na hlavu při kolapsovém stavu. Pro suspektní nález nádoru v komorovém systému byla doplněna MRI, která potvrdila dvě nádorová ložiska. Jedno se nacházelo v zadní části třetí komory a druhé ve čtvrté komoře s počínající dilatací komorového systému. Bylo naplánováno provedení endoskopické ventrikulostomie spodiny třetí komory k ošetření rozvíjejícího se obstrukčního hydrocefalu a současně s provedením i endoskopické biopsie z nádorové tkáně. Pacient měl zpočátku nasazen dexametazon v běžné dávce, který byl 3 týden před operací vysazen. Při endoskopickém výkonu nebyl zjištěn žádný nádor v zadní části třetí komory, pouze podezření na možnou infiltraci stěny komorového systému, ze které byl odebrán vzorek k histologickému vyšetření, která ale vyšlo jako nekonkluzivní. Na kontrolní MRI došlo k úplné regresi sítících se patologických formací. Na další kontrolní MRI za 2 měsíce byl nález identický, bez průkazu sítících se patologických ložisek. Další MRI kontrola byla naplánována za 3 měsíce, ale pacient se dostavil do nemocnice za necelých šest měsíců po operaci pro výrazné zhoršení stavu. Na kontrolním CT mozku byl nález objemného tumoru zaujmívajícího celou třetí komoru a způsobující obstrukční hydrocefalus. Byla provedena dočasná derivace mozkomíšního moku pomocí oboustranně zavedených zevních komorových drenáží a následně endoskopická biopsie z tumoru třetí komory. Byl opět nasazen dexametazon. Klinický stav se postupně zlepšil a byla zrušena zevní komorová drenáž. Patologem byl diagnostikován difuzní velkobuněčný B lymfom. **Závěr:** Diagnostika primárních mozkových lymfomů může být obtížná vzhledem k současné probíhající terapii kortikoidy, jejichž efekt s regresí nádorové tkáně může přetrávat i několik měsíců.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

XXVI/382. CHIRURGICKÁ LÉČBA MOZKOVÝCH METASTÁZ – PROGNOSTICKÉ SKÓROVACÍ SYSTÉMY A ROLE MIKRORNA

VYBÍHAL V.¹, FADRUS P.¹, ŠÁNA J.², VEČEŘA M.², KAZDA T.³, SMRČKA M.¹, SLABÝ O.², ČERMÁKOVÁ Z.⁴, ŠPRLÁKOVÁ-PUKOVÁ A.⁵, KŘEN L.⁶

¹Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ²CEITEC – Středočeský technologický institut, MU, Brno, ³Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno,

⁴Oddělení klinické biochemie, FN Brno, ⁵Radiologická klinika LF MU a FN Brno, ⁶Ústav patologie, LF MU a FN Brno

Mozkové metastázy jsou nejčastějším nitrolebním nádorem. Vyskytuje se u 20–40 % dospělých pacientů s maligním onemocněním, v sekčních materiálech se udává podíl až v 50 %. Přibližně 20 % pacientů s nádorovým onemocněním umírá právě kvůli mozkovým metastázám. Terapie pacientů s mozkovými metastázami je komplexní a multidisciplinární. Pro úspěch chirurgické léčby metastatického postižení mozku je podstatná především správná indikace a správné technické provedení. Následující komplexní onkologická léčba pak závisí nejen na jeho histologické charakteristice, ale také na prognostických a prediktivních faktorech. K hlavním prognostickým faktorům patří věk, celkový stav pacienta, míra kontroly a prognóza základního onemocnění, typ primárního tumoru, radiologický nálež a radikalita operace. V současné době se pozornost zaměřuje na celou řadu nových prognostických faktorů. Mezi ně patří i tzv. mikroRNA, která reguluje genovou expresi na posttranskripční úrovni. Některé z nich se podílejí vzniku mozkových metastáz, a proto jejich časná deteckce může mít nejen prognostický, ale i terapeutický význam. K hodnocení prognózy onemocnění existuje několik různých prognostických skórovacích systémů. Některé lze použít pro všechny typy nádorů, jiné jsou naopak specifické pro určité nádorové skupiny. Jednou z nejrozšířenějších skál je tzv. GPA (Graded Prognostic Assessment). Chirurgická reseka je doporučována u pacientů se solitárními mozkovými metastázemi v přístupné lokalizaci, zejm. v případě většího nádoru, nádoru působícího výrazně tlakem na své okolí a v případech kontrolovaného extrakraniálního onemocnění. Postup u pacientů s vícečetnými metastázami je individuální, existuje zde řada kontroverzních otázek. Výhodou reseky je cytoredukce s možností kompletního odstranění nádoru, snížení intrakraniálního tlaku a získání materiálu k provedení histologické, popř. molekulární diagnostiky a možnosti další cílené léčby. Morbidita resekčních výkonů je nízká. Terapie pacientů s mozkovými metastázemi je komplexní a multidisciplinární. Neurochirurgická operace je nedílnou součástí léčby těchto pacientů. Vyžaduje vždy individuální posouzení jak při indikaci operační léčby, tak při volbě samotné operační strategie. Současný vývoj umožňuje aktivnější přístup a bezpečnější provedení resekčních výkonů s cílem zlepšit výsledky terapie a také kvalitu života nemocných.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a z programového projektu MZ ČR s reg. č. NV18-03-00398. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

XXVII. Hematoonkologie

XXVII/138. DIAGNOSTIKA VZÁCNÉHO T NON-HODGKINSKÉHO LYMFOMU – ANGIOIMUNOBLASTICKÝ T LYMFOM

ŘIHÁČEK M.^{1,2}, PILÁTOVÁ K.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{1,2}

¹ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ²RECAMO, MOÚ, Brno

Angioimunoblastický T lymfom se řadí do podskupiny maligních non-Hodgkinských lymfomů z T buněčné linie. Epidemiologicky zaujímá 1 % ze všech non-Hodgkinských lymfomů, z T linie je jednou z častějších variant, vyskytující se zejména u starších pacientů. Možným etiologickým podkladem vzniku angioimunoblastického T lymfomu je infekce virem Epstein-Barrové, cytomegalovirem a herpes virem 6. Hlavními příznaky jsou horečky, noční pocení, úbytek na váze (souhrnně označované jako tzv. B symptomy), přítomen může být i kožní exantém, artritida či zvětšení jater a sleziny. Laboratorní parametry a jejich změny v periferní krvi se odvíjejí od stadia onemocnění. V diferenciálním rozpočtu bývá při leukemizaci absolutní lymfocytóza, při postižení kostní dřeně současně může být i cytopenie v erytroidní či trombocytární řadě. Základními diagnostickými metodami pro klasifikaci onemocnění jsou metody zobrazovací – UZ vyšetření, CT vyšetření (případně PET/CT) k určení základního rozsahu onemocnění v rámci používaného Ann-Arbor klasifikačního systému. Diagnózu lymfomu lze určit na základě imunofenotypizace lymfocytů periferní krve či kostní dřeně, kdy je přítomna klonální populace T pomocných nádorových lymfocytů s aberantním imunofenotypem CD2⁺, CD3dim/CD3⁻, CD4⁺, CD5⁺, CD45RO, CD8⁻ a CD56⁺ (přítomna v uzlině či PK bývá i aberantní koexpressi CD10, v kostní dřeni jsou buňky většinou CD10⁻). Definitivní diagnózu potvrzuje histologické vyšetření postižené lymfatické uzliny. Léčba se odvíjí od rozsahu onemocnění, věku a komorbiditu pacienta. Zahnuje konvenční chemoterapii, příp. i vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací kostní dřeně. V rámci konziliárního hematologického vyšetření byl náhodně, v rámci došetřování bicytopenie, celkového zhoršení stavu a úbytku na váze u pacienta diagnostikován angioimunoblastický T lymfom. Hlavními nálezy byly splenomegalie, lymfocytóza a záchyt mediastinální lymfadenopatie. Pacient je nyní v léčbě dle protokolu CHOP a je zvažována autologní transplantace kostní dřeně.

XXVII/139. DIAGNÓZA LEUKEMIE S VLASATÝMI BUŇKAMI V SOUČINNOSTI MORFOLOGICKÉHO PRACOVÍSTĚ OKL VN BRNO, OKH FN BRNO A LABORATOŘE PRŮTOKOVÉ CYTOMERIE OLM MOÚ BRNO

VYTISKOVÁ S.^{1,2}, MOTTLOVÁ V.^{1,3}, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.³, TRNAVSKÁ I.², KAMELANDER J.², KISSOVÁ J.²

¹ Oddělení klinických laboratoří, Vojenská nemocnice Brno, ² Oddělení klinické hematologie, FN Brno, ³ Interní oddělení, Vojenská nemocnice Brno,

³ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Leukemie s vlasatými buňkami je onemocnění, které je dle WHO klasifikace lymfoidních neoplazmat z roku 2016 řazeno do neoplazmat ze zralých B buněk [1]. Leukemie s vlasatými buňkami je relativně vzácné onemocnění a tvoří asi 2 % všech leukemii. Průměrný věk nemocných při stanovení diagnózy je kolem 50 let a muži jsou postiženi přibližně 4× častěji než ženy [2]. Nádorové buňky jsou lehce větší než malý lymfocyt s excentricky, méně často centrálně uloženým jádrem, jaderný chromatín je jemnější než u zralého lymfocytu. Cytoplazma bývá bohatá, světle šedavě modrá, v periferii roztřepená obvykle po celém obvodu buňky nebo vybíhá v jemné projekce. Typický morfologický obraz nádorových buněk bývá podpořen pozitivitou tartarát-rezistentní kyselé fosfatázy (TRAP) [3]. Imunofenotypický obraz nádorových elementů (pozitivita CD11c, silná pozitivita antigenů CD19, CD20, CD22, vč. povrchových imunoglobulinů (slg) a CD25, alfa-receptor IL-2 a specifický antigen vlasatých buněk CD103) bývá velmi nápmocen ke stanovení správné diagnózy [4]. Autoři ve svém sdělení prezentují kazuistiku 84letého pacienta, který pravidelně dochází na interní ambulanci Vojenské nemocnice Brno, kde je dlouhodobě léčen pro diagnózu perniciozní anémie a hypertenze. U tohoto pacienta zjišťujeme při kontrolních odběrech výraznou pancytopenii a následně nacházíme v morfologickém preparátu periferní krve patologické lymfocyty vzhledu typických vlasatých buněk, které nalézáme i v kostní dřeni. Následně je provedena imunofenotypizace v laboratoři průtokové cytometrie na Oddělení laboratorní medicíny Masarykova onkologického ústavu. Nálezem z průtokového cytometru je záchyt abnormálních B lymfocytů s imunofenotypem CD19⁺ CD20⁺⁺ slg(kappa)⁺ FMC7⁺ CD79b(low)⁺ CD5⁻ D23⁻ CD11c⁺ CD103⁺ CD25⁺ CD38⁻ CD10⁻ CD200⁺ bez elevace absolutního počtu B lymfocytů. Pacient je přijat na Interní hematologické a onkologické klinice Fakultní nemocnice Brno s diagnózou typická leukemie s vlasatými buňkami, kde je tato diagnóza potvrzena doplňujícím cytochemickým vyšetřením TRAP a molekulárně genetickým vyšetřením BRAF mutace (dle WHO 2016). Autoři tak upozorňují na nutnost správné diferenciální diagnostiky morfologických preparátů s atypickými lymfocyty a nutnost následného potvrzení diagnózy lymfoproliferativního onemocnění vyšetřením povrchových znaků patologických lymfocytů pomocí průtokové cytometrie.

Literatura: [1] Swerdlow SH et al. Blood 2016; 127(20): 2375–2390. [2] Raida L et al. Onkologie 2008; 2(3): 163–166. [3] Penka M et al. Hematologie a transfuzní lékařství. Praha: Grada 2011: 345. [4] Craig FE et al. Blood 2008; 111(8): 3941–3967.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

XXVII/145. ADOPTIVNÍ TRANSFER HAPLOIDENTICKÝCH IN VITRO EXPANDOVANÝCH NK BUNĚK V LÉČBĚ REFRAKTERNÍ AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE

OTÁHAL P., VYDRA J., LESNÝ P.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Prognóza primárně refrakterní nebo zrelabované akutní myeloidní leukemie je velmi špatná. Probíhá testování řady metod založených na principu buněčné terapie a imunoterapie. V roce 2018 byla v Ústavu hematologie a krevní transfuze zahájena klinická studie s *in vitro* expandovanými haploidentickými natural killer (NK) buňkami v kombinaci s haploidentickou transplantací krvetvorby. Pro účely této studie byla v Ústavu hematologie a krevní transfuze zavedena GMP

výroba buněčného produktu založeného na expandovaných NK buňkách. Výroba se provádí pomocí magnetické selekce NK buněk z aferetický získaného matriálu. Izolované NK buňky se stimulují pomocí aktivace receptorů CD1 a NKp44 a následně se kultivují v přítomnosti cytokinů IL-2 a IL-15. Vyroběný buněčný produkt se kryoprezervuje a následně aplikuje pacientům 2 dny před transplantací hematopoetických kmenových buněk (HSCT). Předpokládá se, že alloreaktivita NK buněk je primárně cílená na myeloidní leukemické prekurzory, a jejich eliminace proto hypoteticky posílí celkový účinek HSCT.

XXVII/337. DETEKCE FÚZNÍCH GENŮ U PACIENTŮ S CHRONICKOU LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIÍ S KOMPLEXNÍMI CHROMOZOMÁLNÍMI PŘESTAVBAMI

ZÁVACKÁ K.¹, PLEVOVÁ K.^{1,2}, HYNŠT J.², POSPÍŠILOVÁ Š.^{1,2}

¹Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ²Centrum molekulární medicíny, CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Vývodiska: U řady nádorových onemocnění byly pozorovány komplexní chromozomální přestavby, označované jako chromothrips. Při jejich vzniku dochází k rozpadu chromozomů na malé fragmenty a k jejich nepřesnému seskládání zpět, v důsledku čehož mohou vznikat aberantní genové fúze s potenciálně onkogenickými vlastnostmi. Na studiu chromothrips je sme se zaměřili u chronické lymfocytární leukemie (CLL), nejčastější leukemie dospělých v západním světě. Cílem práce bylo popsát přestavby chromozomů, identifikovat nové genové fúze a provést jejich experimentální validaci. Studovali jsme přesnou lokalizaci a charakter zlomů a jejich vliv na expresi příslušných genů. **Materiál a metody:** Vstupním materiálem pro všechny experimenty byly vzorky periferní krve. Po separaci B lymfocytů nebo mononukleárních buněk byla izolována DNA, která byla použita pro analýzu chromothripsy cytotogenetickými čipy CytoScan HD (Thermo Fisher Scientific), a dále RNA, která byla využita pro RNA sekvenování pomocí TruSeq[®] Stranded Total RNA kit s depleci ribozomální RNA (Illumina). Validace detekovaných fúz byla provedena cDNA připravené SuperScriptem II (Invitrogen) s následnou PCR se specifickým navrženým primery. PCR produkty byly sekvenovány klasickým sekvenováním a získané sekveny byly porovnány oproti referenční sekveni lidského genomu. **Výsledky:** Pomocí cytotogenetických čipů jsme identifikovali 20 CLL pacientů s chromothripsí. U 10 z nich jsme provedli sekvenování transkriptomu a detekovali jsme celkem 15 kandidátních fúzních variant, které jsme následně ověřovali. Fúze zahrnovaly geny uplatňující se při fyziologických buněčných procesech a mohou souviset s nádorovou transformací či zhoršením průběhu CLL. Dvě z 15 fúz byly sestávány z > 2 genů. Nezávislým sekvenováním cDNA jsme prokázali přítomnost 7 z 15 očekávaných fúz; další 3 fúze obsahovaly geny identifikované sekvenováním transkriptomu, avšak s odlišnými zlomovými místy. Zbývajících 5 genových fúz dosud nebylo potvrzeno. Při srovnání s dostupnými databázemi proteinů jsme zjistili, že 4 z 10 validovaných fúz by mohly vést ke vzniku aberantních proteinů. **Závěr:** Naše výsledky ukazují, že u CLL vznikají v důsledku chromothripsy aberantní fúzní varianty, avšak většina nevede ke vzniku funkčního proteinu. Lze proto předpokládat, že většina zlomů při chromothripsi vede k inaktivaci zasažených genů.

Podpořeno projekty AZV MZ ČR 15-31834A, CEITEC2020 LQ1601, MUNI/A/1105/2018 a MZ ČR RVO 65269705.

XXVII/338. SECONDARY MALIGNANT NEOPLASMS IN THE CLL POPULATION IN THE CZECH REPUBLIC – RESULTS FROM CONCLUDE STUDY (CONSEQUENCES OF CLL – A STUDY ON UNITED DATABASE IN EASTERN EUROPE)

DOUBEK M.¹, ŠPAČEK M.², KÓSA F.³, TAKÁCS P.³, KORIŠÁKOVÁ E.⁴, NEČASOVÁ T.⁴, NOVÁČKOVÁ M.⁴, CHRÁPAVÁ M.⁴

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ²II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze, ³Janssen Global Commercial Strategy Organization, Budapest, ⁴Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Background: Secondary malignancies occurring in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) represent a well-known, but insufficiently investigated area. The aim was to determine incidence and time to development of secondary malignant neoplasms in relation to patient and CLL therapy characteristics. **Material and methods:** Multicentric, real-world evidence, retrospective data of adult patients with newly diagnosed CLL within the period from January 2007 to September 2017 in the University Hospital Brno and the General University Hospital in Prague were analysed. The elapsed time between the CLL diagnosis and the first occurrence of any secondary malignant neoplasm was modelled by Kaplan-Meier survival curves, and the effect of the patient and therapy characteristics on risk of secondary malignancy occurrence was analysed by Cox proportional hazards model. **Results:** In total, 3,574 patients (61.5% males; 7.7% < 50 years; 11.2% treated with 1st line FCR and 15.2% treated with other 1st line treatment) were analysed. Secondary malignant neoplasms occurred within the follow-up period in 22.9% cases (818 patients; 62.2% males; 15.9% treated with 1st line FCR and 24.0% treated with other 1st line treatment). The most common firstly occurring secondary malignancies were leukaemia (C91–C95; 289 patients; 8.1%), non-Hodgkin's lymphoma (C82–C86; 269 patients; 7.5%), multiple myeloma (C90; 98 patients; 2.7%), myelodysplastic syndromes (D46; 63 patients; 1.8%), Hodgkin's lymphoma (C81; 60 patients; 1.7%), and non-melanoma skin cancer (C44; 44 patients; 1.2%). Estimated 5-year survival without any secondary malignant neoplasm was 73.1%. Patients younger than 50 years had 2.1× higher risk of occurrence of secondary malignant neoplasm than patients aged 50–59 years ($p < 0.001$). Patients treated with FCR and other treatment had 1.6× and 2.1× higher risk than untreated patients, respectively (both p -values < 0.001). **Conclusion:** Secondary malignant neoplasms occurred in > one fifth of CLL patients in the 10-year retrospective study. Younger age and treatment were negative prognostic factors for the occurrence of secondary malignant neoplasms.

XXVII/339. IDENTIFIKACE NOVÝCH PROGNOSTICKÝCH SUBTYPŮ CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE POUŽITÍM DRÁHOVÉHO MUTAČNÍHO SKÓRE A STROJOVÉHO UČENÍ

TAUŠ P., PLEVOVÁ K., DARZENTAS N., POSPÍŠILOVÁ Š.

CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Úvod: Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejběžnější leukemie dospělých s různorodým klinickým průběhem, což do značné míry souvisí s její výraznou genetickou heterogenitou. Doposud bylo u CLL identifikováno pouze několik rekurentně mutovaných genů s klinickým významem; četné mutace v množství dalších genů jsou obvykle považovány za doprovodné a jejich klinický význam zůstává nejasný. Cílem této studie bylo popsát efekt těchto

domněle doprovodných mutací pomocí dráhového mutačního skóre a metod strojového učení. **Materiál a metody:** Z veřejně dostupné databáze jsme získali data od 316 CLL pacientů se somatickými hypermutacemi v těžkém řetězci imunoglobulinů (IGHV). U této skupiny jsme shromázdili 4 739 genů zasažených nesynonymní bodovou mutací a/nebo mutací způsobující posun čtecího rámce. Následně jsme určili biologické dráhy obsahující zasažené geny a na základě rozsahu poškození v dráze jsme vypočítali dráhové mutační skóre pro každého pacienta. Poté jsme využili strojového učení pro identifikaci podskupin pacientů s odlišným časem do léčby (TTT) a vytvořili jsme klasifikační model pro zařazení pacientů do tétočto podskupin. **Výsledky:** Identifikovali jsme pět podskupin lišících se v TTT ($p < 0,0001$). Čtyři z nich byly charakterizovány odlišnými zasaženými biologickými procesy – buněčná adheze, signálizace regulovaná vápenatými ionty, organizace synapse a transport ABC proteinů. V poslední podskupině nebyly identifikovány charakteristické rekurentně zasažené dráhy. Následně jsme vytvořili klasifikační model, který byl schopen určit nalezené podskupiny na základě dráhového mutačního skóre s přesností 0,77 plochy pod ROC krivkou (AUC). Tento model jsme použili k evaluaci našich výsledků na nezávislému datasetu 187 pacientů se somatickými hypermutacemi v IGHV, ve kterém jsme identifikovali podobnou distribuci podskupin založených na námi navrženém mutačním skóre. **Závěr:** V souboru CLL pacientů se somatickými hypermutacemi IGHV jsme identifikovali prognostické podskupiny na základě dráhového mutačního skóre. Věříme, že tyto výsledky pomohou zpřesnit diagnostiku pacientů s CLL. V budoucnu se chystáme navržený postup aplikovat na náš vlastní soubor dat z celoexomového sekvenování u CLL pacientů a zkoumat vliv doprovodných mutací na klonální evoluci CLL.

Podpořeno z grantových projektů CEITEC2020 LQ1601 a MZCR-RVO 65269705.

XXVII/340. KOMPLEXNÍ NGS PANEL PRO ANALÝZU PROGNOSTICKÝCH A PREDIKTIVNÍCH MARKERŮ B BUNĚČNÝCH LYMFOPROLIFERACÍ

NAVRKALOVÁ V.¹, PÁL K.², HYNŠT J.², PLEVOVÁ K.¹, DARZENTAS N.², MAREČKOVÁ A.¹, JELÍNKOVÁ H.¹, POSPÍŠILOVÁ Š.^{1,2}

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ²CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Východiska: Současné NGS technologie přináší velký potenciál pro analýzu širokého spektra chromozomových a genetických aberací vyskytujících se u B buněčných malignit v jednom experimentu. Hlavní přednosti takto komplexního přístupu je možnost získání velkého množství informací v relativně krátkém čase. **Materiál a metody:** Výchozím materiélem byla DNA izolovaná z různých materiálů (periferní krev, kostní dřeň, nativní tkáně, FFPE bločky). Validační soubor zahrnoval 32 vzorků analyzovaných ve 3 sekvenačních kolejích (přístroj NextSeq, Illumina). Pro přípravu NGS knihoven byla použita technologie SureSelect XHT HS (Agilent). Sondy byly vyrobeny na zakázku a pokryvají často mutované geny, chromozomální abnormality (CNVs), imunoglobulinové (IG) přestavby a klíčové translokace. Vývoj bioinformatického přístupu probíhal ve třech krocích: 1) vytvoření „in-house“ postupu pro analýzu mutací; 2) validace programu tCoNuT pro analýzu CNVs; 3) vytvoření výpočetního modulu programu ARResT/Interrogate pro analýzu IG přestaveb a translokací. **Výsledky:** Cílové oblasti nově navrženého panelu o velikosti 970 kb vč. požadovaného rozlišení jsou shrnuty v tab. 1. Během validace byly testovány různé typy materiálu a široké spektrum aberací – genové mutace s různou alelickou frekvencí, chromozomální aberace různého rozsahu a lokalizace, IG přestavby a translokace. Nedílnou součástí byla několikastupňová kontrola kvality a zhodnocení analytické správnosti měření. Průměrné pokrytí bylo 843× a PCR duplikáty tvorily v průměru 44 % mapovaných readů. Všechny mutace nad 5% limit detekce (LOD) byly detekovány, tzn. nevyskytly se žádné falešně negativní výsledky. Analýza CNVs je založena na analýze hloubky pokrytí a frekvence SNPs. LOD byl stanoven pomocí ředitelného experimentu na 20 %. V rámci daného rozlišení a LOD jsme byli schopni detektovat 29/31 různých CNVs. Při analýze IG přestaveb bylo u všech testovaných pacientů detekováno 87 klonotypů (průměrně 4 na vzorek). Oproti klasické sekvenaci nebylo identifikováno 9/58 klonotypů, nicméně navíc bylo nalezeno 38 klonotypů. Detekce translokací t(11;14) a t(14;18) byla validována

Cílová oblast	Diagnóza	Lokalizace	Rozlišení
ARID1A	FL, CLL	1p36.11	všechny exony +/-2bp
ASXL1	ALL, CLL	20q11.21	všechny exony +/-2bp
ATM	CLL, MCL	11q22.3	všechny exony +/-2bp
BIRC3	CLL, MCL	11q22.2	všechny exony +/-2bp
BRAF	CLL, ALL, DLBCL, FL	7q34	všechny exony +/-2bp
BTG1	Ph-like ALL	12q21.33	všechny exony +/-2bp
CARD11	MCL, FL, DLBCL, CLL	7p22.2	všechny exony +/-2bp
CCND1	MCL	11q13.3	všechny exony +/-2bp
CD79A	DLBCL, CLL	19q13.2	všechny exony +/-2bp
...atd. (celkem 70 genů)			
del17p	CLL, MCL	17p13.3-11.1	300 kb
		17p	5 Mb
del11q	CLL, MCL	11q14.3-23.3	300 kb
		11q13.4-14.3	1 Mb
		11q23.3-24.3	1 Mb
		11q	5 Mb
del13q	CLL, MCL	13q14.13-14.3	300 kb
		13q14.11-14.13	1 Mb
		13q14.3-22.2	1 Mb
trizomy 12	CLL, MCL	chr12	8 Mb
genomová backbone		celý genom	8 Mb
CCND1/IGH t(11;14)	MCL	14q32.33	celá IGHJ oblast
BCL2/IGH t(14;18)	FL	14q32.33	celá IGHJ oblast
BCL6/IGH t(3;14)	DLBCL	14q32.33	celá IGHJ oblast
IGH@ (79 subgenů)	CLL, ALL, lymfomy	14q32.33	všechny exony
IGK@ (44 subgenů)	CLL, lymfomy	2p11.2	všechny exony
IGL@ (42 subgenů)	CLL, lymfomy	22q11.2	všechny exony

na 5 vzorcích a všechny byly potvrzeny. Analýza aberací z FFPE bločků byla problematická a je nutné ji dále optimalizovat. **Závěr:** Nově navržený NGS panel je vhodným nástrojem pro současnou analýzu genových mutací, detekci CNVs a lymfom-specifických translokací a zároveň pro sledování klonality u B buněčných malignit. Má tedy vysoký potenciál pro uplatnění v běžné diagnostice.

Práce byla podpořena z CEITEC2020 LQ1601, MZCR-RVO 65269705.

XXVII/341.ENCYKLOPEDIE SUBSETŮ CLL – UNIKÁTNÍ BIOINFORMATICKÝ NÁSTROJ A DATABÁZE PRO ANALÝZU SUBSETŮ STEREOTYPNÍCH B BUNĚČNÝCH RECEPTORŮ U CLL

REIGL T.¹, STRÁNSKÁ K.², BYSTRÝ V.¹, KREJCÍ A.¹, GRONI A.¹, POSPÍŠILOVÁ Š.², DARZENTAS N.¹, PLEVOVÁ K.²

¹CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Chronická lymfocytární leukemie (CLL) se vyznačuje vysokou klinickou i biologickou variabilitou. Ta je úzce spjata s řadou buněčných a molekulárních znaků, mezi něž patří sekvenční motivy B buněčných receptorů. Tyto motivy se u třetiny pacientů s CLL vyskytují v téměř identické (stereotypní) podobě, což je umožňuje zařadit do homogenních skupin, tzv. stereotypních subsetů CLL. Homogenita stereotypních subsetů není určena pouze sekvenčními motivy B buněčných receptorů, ale odráží se i v klinicko-biologických charakteristikách onemocnění. Pro zjednodušení přístupu k informacím o jednotlivých subsetech byl vytvořen veřejně dostupný webový nástroj Encyclopedia of CLL Subsets. **Materiál a metody:** Encyklopédie subsetů CLL vznikla jako součást bioinformatické platformy Antigen Receptor Research Tool (ARResT) vyvinuté speciálně pro analýzu, shlukování a anotaci imunoglobulinových sekvencí. Datový soubor od 7 500 CLL pacientů, na kterém je systém Encyklopédie postaven, pochází z mezinárodní studie Agathangelidis et al publikované v roce 2012 [1]. Analýzou tohoto souboru vznikl přehled hlavních stereotypních subsetů a jejich charakteristik. Další související klinické a cytogenetické informace o jednotlivých subsetech byly získány strojovým zpracováním dostupné literatury ze serveru PubMed a jsou pravidelně doplňovány a aktualizovány. **Výsledky:** Vytvořili jsme unikátní webovou aplikaci Encyklopédie subsetů CLL dostupnou na <http://arrest.tools/subsets>. Ta umožňuje interaktivní přístup k informacím o stereotypních subsetech CLL. Uživatel může získat a porovnávat základní informace o hlavních subsetech, vč. jejich klinických a cytogenetických vlastností. Tyto informace byly ručně zkontrolovány a vybrány ze strojově zpracovaných výsledků z databáze PubMed za pomoci odborníků v oblasti výzkumu CLL. V rámci Encyklopédie mají uživatelé také možnost přímo použít publikovaný nástroj ARRessT/AssignSubsets a přiřadit vlastní sekvence B buněčných receptorů do hlavních subsetů. **Závěr:** Encyklopédie subsetů CLL je veřejně dostupný online nástroj, který usnadňuje přístup k nejnovějším poznatkům z oblasti výzkumu stereotypních subsetů u CLL a navíc umožňuje analýzu vlastních dat a interpretaci získaných výsledků. To má velký potenciál pro využití Encyklopédie v běžné praxi.

Literatura: [1] Agathangelidis A et al. Blood 2012; 119(19): 4467–4475.

XXVII/342. EPIDEMIOLOGICKÉ PROFILOVÁNÍ IMUNOGENETICKÝCH PODSKUPIN CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE – NÁRODNÍ DOTAZNÍKOVÁ STUDIE

STRÁNSKÁ K.¹, PLEVOVÁ K.¹, SKUHROVÁ FRANCOVÁ H.¹, SMOLEJ L.², URBANOVÁ R.³, ZUCHNICKÁ J.⁴, ŠPAČEK M.⁵, MOHAMMADOVÁ L.⁶, BREJCHA M.⁷, DOUBEK M.¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ²IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, ³Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁴Ústav klinické hematologie, FN Ostrava, ⁵II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze, ⁶Aferetické centrum, FN Plzeň, ⁷Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín a.s.

Východiska: Zkoumali jsme vliv prostředí na vznik chronické lymfocytární leukemie (CLL), a to konkrétně ve vztahu k vlastnostem leukemických B buněčných receptorů a klonalitě onemocnění. Naším cílem bylo získat informace o konkrétních antigenních podnětech a dalších lvech, které se mohly promítnout do selekce a imunologických vlastností leukemického klonu u jednotlivých pacientů. **Soubor pacientů a metody:** Studovaný soubor tvořilo 544 CLL pacientů, kteří vyplnili epidemiologický dotazník při rutinní kontrole na hematologické ambulanci jednoho ze sedmi českých zdravotnických center. V dotazníčkách jsme se pacientů cíleně ptali na jejich sociální, zdravotní a rodinnou anamnézu. Data z dotazníků byla doplněna klinickými a laboratorními údaji z národní CLL databáze CLLEAR. Všechny dostupné parametry byly porovnány mezi CLL skupinami rozdelenými na základě vyšetření somatických hypermutací ve variabilní oblasti přestavby pro těžký řetězec imunoglobulinu (IGHV) klasickými metodami (Sangerovo sekvenování, fragmentační analýza). **Výsledky:** Na základě vyšetření IGHV byli pacienti rozděleni do skupin s monoklonální CLL (491 pacientů, 90 %, 226 pacientů mělo mutované IGHV a 265 nemutované IGHV) a s víceklonální CLL (53 pacientů, 10 %). U 73 pacientů jsme identifikovali alespoň jednu přestavbu stereotypního subsetu; nejvíce zastoupené byly subety #1 a #2, s 19 a 18 pacienty. V rámci monoklonální CLL se pacienti s nemutovaným IGHV lišili od pacientů s mutovaným IGHV ve všech srovnávaných klinicko-laboratorních parametrech s výjimkou věku při diagnóze, zatímco v anamnestických datech nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly. Při srovnání pacientů s více leukemickými klony s pacienty s monoklonálním onemocněním nebyly v klinicko-laboratorních parametrech zjištěny žádné rozdíly, kromě věku při diagnóze, který byl u víceklonálních pacientů statisticky významně vyšší. Tito navíc statisticky významně častěji trpěli hypercholesterolemii, hypertenzí a běžným oparem. Jejich příbuzní prvního stupně častěji udávali nádorová onemocnění, při omezení na CLL byl rozdíl statisticky významný. Stereotypní subset #1 byl charakterizován vyšší konzumací alkoholu a častějšími chronickými infekcemi trávicího ústrojí. Pacienti subsetu #2 se vyznačovali vyšším věkem při diagnóze. **Závěr:** Pomocí dotazníkového šetření v kombinaci se sběrem klinických a laboratorních dat jsme odhalili řadu nových souvislostí mezi osobní anamnézou CLL pacientů a imunogenetickými vlastnostmi jejich leukemických klonů.

Podpořeno projekty AZV-MZČR 15-30015A a MZ ČR RVO 65269705.

XXVII/343. CHARAKTERIZACE GENOVÝCH ABERACÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S PH-NEGATIVNÍ AKUTNÍ LYMFOLASTICKOU LEUKEMIÍ

VRZALOVÁ Z.^{1,2}, ŠTIKA J.², JELÍNKOVÁ H.², HRABOVSKÝ Š.², KUBRIČANOVÁ ŽALIOVÁ M.³, SLÁVIKOVÁ M.^{1,2}, POSPÍŠILOVÁ Š.^{1,2}, DOUBEK M.^{1,2}

¹CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ³Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Východiska: Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) představuje biologicky a klinicky heterogenní onemocnění. Ph-negativní ALL (BCR/ABL negativní) vychází z prekurzorů B lymfocytů a vyskytuje se zhruba u 20 % pacientů v dospělém věku. Mezi vysoce rizikovou podskupinou patří Ph-like ALL, která se vyznačuje nepříznivou

prognózou pacientů a krátkou dobou přežití. Genové aberace detekované u těchto pacientů jsou asociovány s poruchami signálních drah JAK/STAT, Ras, Ikaros a ABL. Jedná se o různé jednonukleotidové varianty (SNV), řadu fúzních genů, ale také přestavby zahrnující varianty v počtu kopií (CNV). Cílem této studie bylo charakterizovat genetické pozadí u skupiny dospělých pacientů s Ph-negativní ALL z Fakultní nemocnice Brno. **Metody:** Molekulárně genetická analýza byla provedena u 43 dospělých pacientů s Ph-negativní ALL ze vzorků periferní krve nebo kostní dřeně na úrovni DNA a RNA. Analýza byla zaměřena na detekci: 1) sekvenčních variant asociovaných s onemocněním ALL pomocí sekvenování nové generace (NGS) (56 genů) a Sangerova sekvenování; 2) CNV vč. delecí v IKZF1 genu metodou MLPA; 3) P2RY8-CRLF2 fúzního genu pomocí RT-PCR a qPCR; 4) fúzních transkriptů pomocí NGS. Současně byla u všech pacientů sledovaná hodnota minimální reziduální nemoci před prvním konsolidačním cyklem (11. týden). **Výsledky:** Vyšetřovaná cohorta byla zastoupena mladými dospělými (37,2 %; věk 15–39 let), dospělými (32,6 %; věk 40–59 let) a staršími osobami (30,2 %; věk 60–75 let). Souhrnně byly genové aberace identifikovány u 43 % pacientů. Po NGS analýze 56 genů pro ALL byly detekovány vzácné, často subklonální patogenní varianty v genech pro JAK2, NRAS, PAG1, RB1, FLT3, TP53, RUNX1, CRLF2, IL2RB a BIRC. Téměř u poloviny pacientů byly charakterizovány CNV v genech pro IKZF1, PAX5, ETV6, RB1, BTG1, EBF1, CDKN2A, CDKN2B a v PAR1 regionu (CRLF2, CSF2RA a IL3RA). Nejčastěji se vyskytovala delece v IKZF1 genu (20,9 %), přičemž u přibližně poloviny z nich se vyskytovala skupina IKZF1plus, která je definována společným výskytem delece IKZF1 a delece v genech CDKN2A, CDKN2B, PAX5 nebo v PAR1 regionu. Přítomnost fúzního genu P2RY8/CRLF2 byla identifikována u 16,4 % pacientů. NGS analýza pro detekci fúzních genů byla provedena zatím u čtyř pacientů s pozitivním záchytem fúzního genu EP300-ZNF384. **Závěr:** Získané výsledky vedly k nastavení pilotního protokolu pro rutinní molekulárně genetickou diagnostiku u Ph-negativních dospělých pacientů.

Práce byla podpořena grantovými projekty TA ČR (TE02000058), CEITEC 2020 (LQ1601) a MZ ČR – RVO (FNB, 65269705) a TN01000013.

XXVII/344. TUMOR-SPECIFICKÁ CFDNA PREDIKUJE LÉČEBNOU ODPOVĚD U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM

BÚTOVÁ R.¹, GREGOROVÁ J.¹, VRÁBEL D.¹, BEZDĚKOVÁ R.², ŠTORK M.³, KREJČÍ M.³, ADAM Z.³, POUR L.³, HÁJEK R.⁴, ŠEVČÍKOVÁ S.⁵

¹Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, ²Oddělení klinické hematologie, FN Brno, ³Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ⁴Klinika hematoonkologie LF OU a FN Ostrava, ⁵Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno

Vývodiska: Za poslední desetiletí bylo v léčbě mnohočetného myelomu (MM) dosaženo značného pokroku, který změnil pojetí důležitosti zhodnocení minimální reziduální nemoci. MM je z genetického hlediska heterogenní nádorové onemocnění charakteristické četnými fokálními lézemi v kostní dřeni (BM). Biopsie z jednoho místa může vytvořit bias vzorků, ale přesto se na analýzu standardně používají právě vzorky BM. Intenzivně studovaným genetickým přístupem jsou tekuté biopsie, které využívají k analýze různých molekul tělní tekutiny. Jednou z takových molekul je mimobuněčná DNA (cfDNA). Cílem byla identifikace asociace dynamiky a kvantity klonotypické imunoglobulinové přestavby detekovaného v cfDNA, která je pro daného pacienta specifická, s predikcí léčebné odpovědi u pacientů s MM. **Materiál a metody:** Do studie bylo zahrnuto 45 pacientů s MM. Identifikovali jsme přestavbu genu těžkého řetězce imunoglobulinu, která byla použita k analýze cfDNA z periferní krve pomocí qPCR. Délka cfDNA fragmentů byla změřena ve všech vzorcích a byla určena přítomnost čtyř frakcí (180–220 bp, 350–400 bp, 500–700 bp a 700–10 000 bp). **Výsledky:** Klasifikace pacientů proběhla na základě množství cfDNA, stanoveného v době diagnózy, na tři skupiny – negativní, pozitivní nekvantifikovatelní (PNQ) a pozitivní. Pacienti klasifikovaní jako negativní (nebo PNQ s kvantitou < 5) mají signifikantně vyšší šanci dosáhnout kompletní remise (CR) (2,7×) ve srovnání s pacienty klasifikovanými jako pozitivní (nebo PNQ s kvantitou > 5). Následně jsme určili, jestli se frekvence čtyř frakcí délky fragmentů cfDNA během léčby mění. Přestože byla frakce o délce 180–220 bp nejčastější, naše výsledky ukazují statisticky signifikantní změny v četnosti všech zbyvajících delších frakcí fragmentů, což naznačuje nárůst nekrózy v nádorové tkáni. Tenhle trend je nejlépe pozorovatelný u skupiny pacientů, kteří dosáhli CR (graf 1). Frekvence konkrétních frakcí fragmentů v čase stanovení diagnózy a v CR se změnily 2,4x (330–400 bp), 1,8x (500–700 bp) a 2,1x (700–10 000 bp). **Závěr:** Naše výsledky ukazují, že pacient-specifické cfDNA fragmenty v MM jsou uvolňovány do krevního oběhu a že pacienti s zádnými, resp. s velmi malým počtem fragmentů DNA mají event. vyšší šanci dosažení lepší léčebné odpovědi. Výsledky analýzy délky fragmentů naznačují, že léčbou indukovaná nekróza nádorové tkáně je pozorovatelná prostřednictvím analýzy cfDNA a že pacienti dosahující CR mají vyšší hladinu příslušných nekrotických fragmentů.

Tato práce byla podpořena grantem AZV 17-29343A.

XXVII/346. MIKRORNA U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

GREGOROVÁ J.¹, BÚTOVÁ R.¹, RADOVÁ L.², ALMÁŠI M.³, ŠTORK M.⁴, SLABÝ O.², POUR L.⁴, MINÁŘÍK J.⁵, ŠEVČÍKOVÁ S.¹, GABLO N. A.²

¹Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, ²CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ³Oddělení klinické hematologie, FN Brno, ⁴Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ⁵Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Vývodiska: MikroRNA (miRNA) jsou krátké, nekódující molekuly RNA, které se podílejí na mnoha fyziologických, ale i patologických procesech. Mnohočetný myelom (MM) je druhé nejčastější hematoonkologické onemocnění plazmatických buněk (PC). Přežití pacientů je negativně ovlivněno tzv. extramedulárním onemocnění (EM), které je způsobeno ztrátou závislosti PC na mikroprostředí kostní dřeně a jejich výcestováním mimo kostní dřen. Podstatou a příčinou tohoto procesu nejsou v současnosti objasněny. U pacientů s MM mohou být v periferní krvi detekovány cirkulující PC, buňky, které ztratily závislost na mikroprostředí kostní dřeně. Cirkulující PC jsou negativní markery MM. Význam miRNA u patogeneze MM byl prokázán několika studiemi. Předpokládáme, že se podílejí i na rozvoji EM. Cílem této práce byla analýza rozdílné exprese miRNA mezi vzorky PC kostní dřeně MM pacientů a EM pacientů v porovnání s cirkulujícími PC MM pacientů. **Materiál a metody:** Pomocí sekvenování nové generace (NGS) bylo analyzováno 36 vzorků plazmatických buněk z kostní dřeně pacientů s MM při diagnóze, 9 vzorků PC z kostní dřeně nemocných s EM a 17 vzorků cirkulujících PC od pacientů s MM. **Výsledky:** Celkem bylo sekvenováno 2 335 miRNA, ale do analýzy bylo vzato 578 miRNA, které byly exprimovány v alespoň 30 vzorcích a měly min. 1 na milion readů. Expresní data byla generována pomocí Chimira tool z fastq dat. Všechny sekvence byly mapovány pomocí miRBase v20. Další analýzy byly provedeny s použitím R/Bioconductor package. Po normalizaci exprese byl použit Bayesův postup. P hodnoty byly adjustovány s použitím Benjamini-Hochberg metody. Analýza prokázala, že existuje 29 miRNA ($p < 0,0001$), které se signifikantně liší v expresi mezi cirkulujícími PC a PC EM pacientů. Dále jsme prokázali 10 miRNA ($p < 0,00000001$), které jsou statisticky signifikantně odlišně exprimovány u cirkulujících PC vs. PC u MM pacientů. **Závěr:** Tato studie ukázala, že existují rozdílně exprimované miRNA mezi MM PC i EM PC a cirkulujícími PC MM pacientů.

Tato práce byla podpořena grantem MZ ČR AZV 18-003-00203.

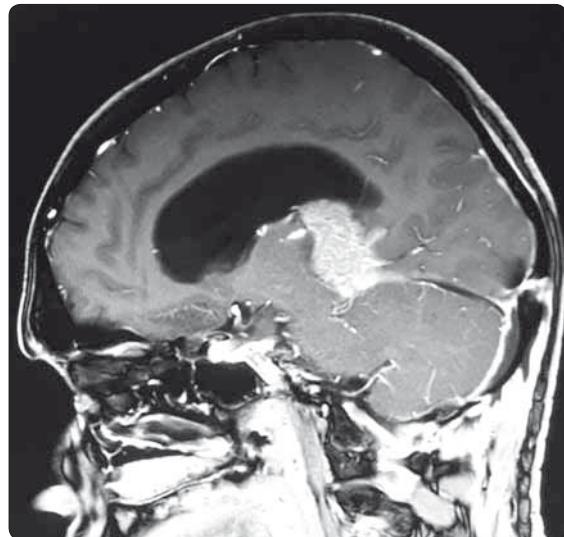
XXVIII. Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých

XXVIII/21. KRANIOSPINÁLNÍ RADIOTERAPIE IMPT MLADÉ PACIENTKY PO PARCIÁLNÍ RESEKCI INTRAKRANIÁLNÍHO PENEALOBLASTOMU – KAZUISTIKA

VINAKURAU Š.¹, EMMEROVÁ R.², ENGELOVÁ J.¹, ONDROVÁ B.¹, KUBEŠ J.¹, VONDRAČEK V.¹, HAAS A.¹

¹Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha, ²Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Intrakraniální pinealoblastom patří u mladých dospělých pacientů k raritním a velice nepříznivým onemocněním. Terapeutická strategie pinealoblastomů vychází z postupů pro medulloblastomy a CNS-PNETy. Prognóza pacientů bez zařazení radioterapie je velice neuspokojivá, přičemž maximalista resekce, radioterapie kraniospinální osy a aplikace chemoterapie u mladých pacientů je významným prognostickým faktorem. U adjuvantní radioterapie by měla min. dávka činit 40 Gy. Mladý věk pacientů, rozsah radioterapie a nutnost aplikace chemoterapie vyžadují vyváženosť mezi agresivním terapeutickým přístupem a maximální setrností k okolnímu zdravým tkáním. Předmětem sdělení je zkušenosť s léčbou a akutní toxicitou u mladé 35leté pacientky s partiálně resekováným nemetastazujícím pinealoblastomem a aplikací protonové IMPT terapie na oblast kraniospinální osy.



XXVIII/229. KONSTITUČNÍ MISMATCH REPAIR DEFICIENCY SYNDROM – DOPORUČENÉ POSTUPY VE SCREENINGU A LÉČBĚ V DĚTSKÉ POPULACI

BAJČIOVÁ V.¹, NOSKOVÁ H.², DRÁBKOVÁ K.³, ŠTĚRBA J.³

¹Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ²CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ³Oddělení lékařské genetiky, FN Brno

Úvod: Konstituční mismatch repair deficiency syndrom (CMMR-D) je predispoziční nádorový syndrom definovaný bialelickou mutací MMR genů. V dětské populaci patří mezi vzácné predispoziční syndromy s rizikem rozvoje vícečetných nádorů již v útlém věku. Nádory asociované s CMMR-D jsou hypermutované s vysokou mikrosatelitní instabilitou, mutační náloží a expresí nádorových neoantigenů. **Metody:** Předkládáme definici CMMR-D a doporučené postupy sledování dětských pacientů s potvrzenou bialelickou mutací MMR genů. Následně prezentujeme analýzu 18 pacientů Kliniky dětské onkologie Fakultní nemocnice Brno s potvrzenou germinální mutací MMR genů u různých typů solidních nádorů, u kterých byl vyšetřen germinální exom. **Výsledky:** Nejčastěji mutovaným byl gen PMS2, dále MLH1 a MSH6. Z 18 dětí s germinální mutací MMR genu byla pouze u 2 sourozenců potvrzena bialelická mutace PMS2 genu a CMMR-D syndrom. U ostatních pacientů byla mutace pouze monoalelická. Při hodnocení klinického významu byla u 3 pacientů mutace klasifikována jako pravděpodobně patogenní (VLP, class 4). U 10 pacientů byla mutace nejasné signifikance (VUS, class 3). U 5 pacientů byla mutace hodnocena jako pravděpodobně benigní varianta. **Závěr:** CMMR-D je v dětské populaci vzácný genetický predispoziční syndrom se širokým spektrem různých typů nádorů. Identifikace CMMR-D je zásadní pro management pacienta a jeho rodiny. Pro komplexní povahu syndromu je v dětském věku diagnóza často pozdní. Podezření na CMMR-D lze vyjádřit u dětí s nádory asociovanými s Lynchovým syndromem, u hypermutovaných nádorů, adenomatovní polypyzy nebo cafe-au-lait skvrnami bez potvrzení NF1. Léčba hypermutovaných nádorů asociovaných s CMMR-D u dětí je většinou individualizovaná, chybí věkově specifické doporučené postupy.

XXVIII/235. IMUNOTERAPIE U NÁDORŮ DĚTSKÉHO VĚKU JAKO SOUČÁST PERSONALIZOVANÉ ONKOLOGIE

BAJČIOVÁ V.¹, MÚDRÝ P.¹, PAVELKA Z.¹, MAZÁNEK P.¹, JEŽOVÁ M.², NOSKOVÁ H.³, ŠTĚRBA J.¹

¹Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ²Bioptická stanice PDM, Ústav patologie, FN Brno, ³CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Úvod: V současnosti lze standardní protinádorovou léčbou vyléčit > 85 % onkologicky nemocných dětí. Limitujícím faktorem zůstává akutní a pozdní toxicita. Imunoterapie v dětské onkologii je slibnou novou léčební modalitou, i když se imunogram dětských typů nádorů liší od nádorů dospělého věku ve více ohledech. **Metody:** Předkládáme interim analýzu 33 pacientů s rekurentním/rezistentním nádorem léčených imunoterapií v období 2012–2019. Imunoterapie byla indikována na základě vyšetření mutační nálože, imunogramu, somatického i germinálního exomu a transkriptomu. Imunoterapie byla podána v 2.–5. linii léčby. Věk pacientů v čase imunoterapie byl 13 měsíců až 20 let (medián 9 let). Spektrum diagnóz je široké (NHL, sarkomy, měkkých tkání i kostí, ependymom, glioblastom, hepatoblastom, HCC, RCC, NSCLC, LCH, NPC). Téměř u všech pacientů byla imunoterapie podána v kombinaci s jinou léčbou. Celkem 31 pacientů bylo léčeno nivolumabem, 2 pembrolizumabem, 1 pacient s melanomem byl léčen sekvenčně ipilimumabem a pembrolizumabem.

Výsledky: Objektivní odpověď byla dokumentována u 25 pacientů. Kompletní remise byla dosažena u 7 dětí, částečná odpověď/stabilizace stavu u 14 a progrese u 8 dětí. Celkem 4 děti zemřely na progresi. U 4 dětí zatím nelze odpověď hodnotit pro krátkou dobu léčby. Tolerance imunoterapie byla velmi dobrá, irAE grade I se vyskytly u 7 dětí, 2 děti rozvinuly závažnou toxicitu grade IV. **Závěr:** Imunoterapie je slibnou léčebnou modalitou pro děti a dospívající s rekurentními/rezistentními nádory s dobrou tolerancí a akceptovatelnou toxicitou. Problémem imunoterapie je věková bariéra a limitovaný počet dětských klinických studií. V ČR je nivolumab dostupný v rámci SLP u dětských hypermutovaných nádorů od července 2018. Dolní věkovou hranicí jsou 2 roky.

XXVIII/236. FENOMÉN PŘEDČASNÉHO STÁRNUTÍ A S NÍM SPOJENÁ MORBIDITA U VYLÉČENÝCH DĚTSKÝCH ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ – ROLE CHRONICKÉHO ZÁNĚTU A IMUNOSENESCENCE MYELOIDNÍCH BUNĚK

KEPÁK T.^{1,2}, KŘENOVÁ Z.¹, BENDÍČKOVÁ K.², BURŠOVÁ P.², FRIC J.²

¹Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ²ICRC – Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

Léčba nádorových onemocnění v dětském věku je založena na intenzivní chemoterapii a radioterapii. Daní za zvyšující se procento vyléčených (> 85 %) je riziko výskytu závažných následků léčby. Tříčátníci a čtyřčátníci vylečení z dětských nádorů jsou z hlediska nemocnosti srovnatelní se skupinou běžných šedesátníků a vyskytují se u nich ve zvýšené míře onemocnění spojená s procesy stárnutí. Personalizovaná následná dispenzární péče potřebuje výzkumy v oblasti mechanizmů spojených se zdravým i předčasným stárnutím. V našich projektech zkoumáme roli senescence imunitních buněk, charakterizované poklesem imunitní odpovědi a zvýšenou hladinou záňetlivých cytokinů (CRP, IL-6 a TNF-alfa). Zaměřujeme se na expresi proteinů telomerového komplexu a stanovení exprese receptorů rozpoznávajících patogenní znaky (PRRs). Vznik senescentního fenotypu analyzujeme měřením telomerázové aktivity a délky telomeru po léčbě. V období 04/2017–03/2019 jsme analyzovali vzorky od 45 pacientů ve věku 1–20 let po intenzivní léčbě neuroblastomu, jejich 13 sourozenců a 12 zdravých kontrol. Testovali jsme účinek topotekanu a 13-cis retinové (CRA) kyseliny na diferenciaci myeloidních linií a sledovali jejich vliv na již differencované buňky monocytů a T lymfocytů, a to především na expresi genů shelterinového komplexu, který zajišťuje délku a stabilitu telomeru. Identifikovali jsme gen TINF2, jehož exprese byla signifikantně změněna u obou buněčných typů, monocytů i T buněk při ovlivnění buněk topotekanem, nikoli však CRA. Dále jsme sledovali aktivaci transkripcních faktorů (TF) asociovaných se záňetlivou imunitní odpovědí. Promyelocytární buněčnou linií – THP-1 jsme využili k přípravě reportérůvých linií detekujících aktivitu NFkB a HIF-1a. Sledovali jsme změny v aktivitě těchto TF v závislosti na přítomnosti topotekanu a CRA u buněk ve steady-state a také u buněk aktivovaných agonisty specifickými pro daný transkripcní faktor, lipopolysacharidem pro NFkB a CoCl₂ pro Hif-1a. Z našich dat vyplývá, že tato dvě chemoterapeutika nemají na aktivaci prozáňetlivých TF významný vliv. V další fázi projektu plánujeme pokračovat se studiem jejich vlivu na primární kmenové CD34⁺ buňky. Naše výsledky přispějí ke zpřesnění závěrů o změnách v délce telomeru v závislosti na terapii. Cílem projektu je identifikovat prediktory časné detekce závažných následků léčby, která umožní žádoucí intervence ke snížení morbidity a povede ke zlepšení kvality života vyléčených pacientů.

Práce je podpořena projekty AZV ČR 17-31141A a OP VVV, MŠMT CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868 (ENOCH).

XXVIII/280. MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKAЦE MEDULOBLASTOMŮ POMOCÍ CELOGENOMOVÉHO EXPRESNÍHO PROFILOVÁNÍ

NOSKOVÁ H.¹, ADAMCOVÁ S.¹, KNOFLÍČKOVÁ D.¹, RADOVÁ L.¹, PAVELKA Z.², VEJMĚLKOVÁ K.², ZITTERBART K.², SLABÝ O.¹, ŠTĚRBA J.²

¹CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ²Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Východiska: Meduloblastom (MB) je nejčastější maligní nádor centrálního nervového systému u dětí. V ČR ročně onemocní tímto nádorem přibližně 10–12 dětí. MB jsou považovány za vysoko rizikové nádory se sklonem k metastazování. Současné pokroky v molekulární diagnostice pomáhají ve zpřesnění diagnózy a předpovědi klinického průběhu onemocnění. V současné době jsou MB rozdělovány do podskupin, a to na základě molekulárních drah řídících jejich vznik, na WNT aktivované, SHH aktivované, skupinu 3 a 4. Jednotlivé podskupiny se liší svou histologií, klinickým průběhem, genomickými změnami a profily genové exprese. Cílem naší studie je klasifikace pacientů s MB do čtyř základních molekulárních skupin a porovnání získaných výsledků s literaturou.

Materiál a metody: U pacientů s MB je v rámci naší studie prováděno profilování genových expresí pomocí Affymetrix GeneChip Human Gene 1.0. ST Array (Thermo Fisher Scientific, MA, USA). Vstupním materiálem je celková RNA izolovaná ze zamražené nádorové tkáně. Samotná klasifikace je založena na metodě vyvinuté P. Northcottem v roce 2011. **Výsledky:** Od dubna 2015 do února 2019 bylo do naší studie zařazeno celkem 21 pacientů s MB. Medián věku pacienta v době diagnózy byl 6 let, zařazeno bylo 14 chlapců a 7 dívek. U pacientů bylo provedeno profilování genové exprese a následná molekulární klasifikace MB. Zjistili jsme, že nejčastěji zastoupená skupina MB byla skupina 4 (9 pacientů, 43 %), následovala skupina 3 (5 pacientů, 24 %), SHH aktivovaný MB (4 pacienti, 19 %) a nejméně zastoupenou skupinou byl WNT aktivovaný MB (3 pacienti, 14 %). Výsledky stanovení podskupiny MB byly úspěšně korelovány s histopatologickým nálezem a dalšími molekulárně genetickými vyšetřeními. **Závěr:** Molekulární klasifikace pacientů s MB, která byla zavedena na našem pracovišti, umožňuje lépe porozumět tomuto heterogennímu charakteru onemocnění a pomáhá v terapeutickém plánování.

Práce byla podpořena MZ ČR, grantem 16-33209A.

XXVIII/287. DABRAFENIB A TRAMETINIB V LÉČBĚ DĚTSKÝCH BRAFV600E MUTOVANÝCH GLIOMŮ NÍZKÉHO STUPNĚ MALIGNITY (MINISÉRIE)

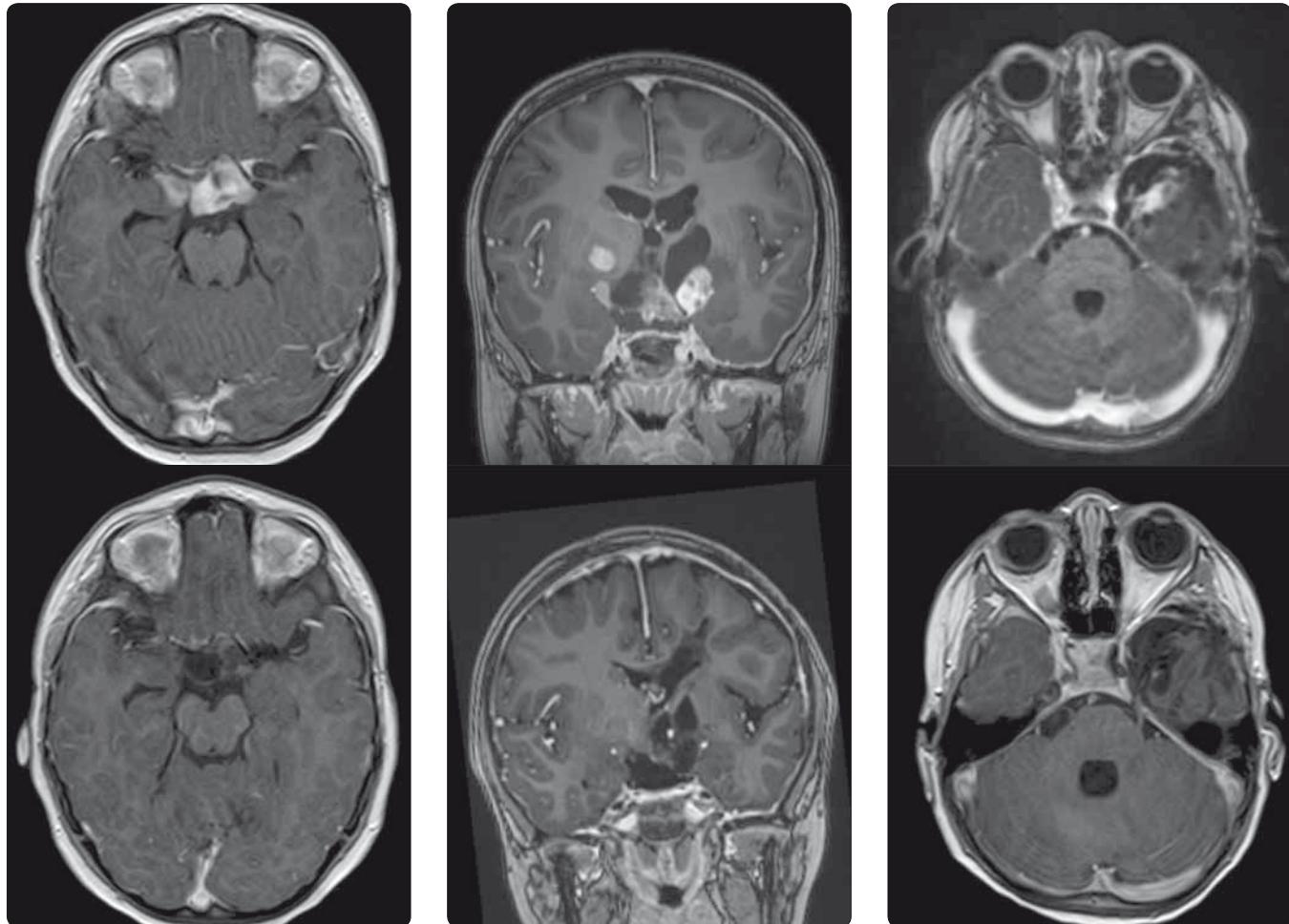
PAVELKA Z.¹, SOUČKOVÁ L.^{1,2}, VEJMĚLKOVÁ K.¹, BAJEROVÁ M.³, HORKÝ O.⁴, NOSKOVÁ H.^{1,5}, ŠTĚRBA J.¹, JEŽÍŠKOVÁ I.³, ŠENKYŘÍK J.¹

¹Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ²Farmakologický ústav, LF MU, Brno, ³Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ⁴MOÚ, Brno, ⁵CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Východiska: K průkazu mutace BRAFV600E, která je prokazována u 17 % pediatrických gliomů nízkého stupně malignity (pLGG), lze využít alelově specifickou polymerázovou řetězovou reakci (ASO-PCR) nebo Sangerovo sekvenování a sekvenování nové generace (NGS). BRAFV600E mutované pLGG léčené chemoterapií mají horší prognózu než tumory bez mutace. Při monoterapii dabrafenibem nebo vemurafenibem je popisován vznik rezistence

reaktivací MAPK dráhy. Současná BRAF a MEK inhibice může rezistenci překonat. **Popis případů:** Prezentujeme léčebné odpovědi tří dětí s pLGG na terapii kombinací dabrafenib a trametinib (trametinib poskytnut v rámci SLP Novartis). Kazuistika 1: Dívka ročník 2012 s BRAFV600E mutovaným supraselárním pilocytárním astrocytomem (chiasma) po parciální resekci (mutace BRAFV600E v exonu 15 prokázána Sangerovým sekvenováním c.1799T>A/p.V600E, NM_004333). Při chemoterapii VCR/karboplatina dochází k progresi; 2. linie léčby (vemurafenib) vede k přechodné parciální regresi, kterou následuje další progrese. Od 10/2016 podávána 3. linie léčby kombinací dabrafenib + trametinib; vede k výrazné parciální regresi (obr. 1), EFS v době prezentace 30 měsíců. Kazuistika 2: Dívka ročník 2005 s inoperabilním supraselárním pilocytárním astrocytomem (chiasma, hypotalamus) po biopsii (mutace BRAFV600E prokázána metodou ASO-PCR; potvrzena Sangerovým sekvenováním NM_004333.4:c.1799T>A; p.Val600Glu). Progrese po chemoterapii VCR/karboplatina. Léčba kombinací dabrafenib + trametinib od 5/2017 vede k trvající parciální regresi (obr. 2). EFS v době prezentace 24 měsíců. Kazuistika 3: Chlapec ročník 2015 s inoperabilním BRAFV600E (ASO-PCR) mutovaným smíšeným glioneurálním tumorem nízkého stupně malignity (dysembryoplastický neuroepiteliální tumor/pilocytární/pilomyxoidní astrocytom) levého temporálního laloku po opakování parciálních resekcí. Dabrafenib s trametinibem od 3/2018 v 1. linii, MRI vyšetření v 01/2019 popisuje kompletní regresi tumoru (obr. 3). EFS v době sdělení je 12 měsíců. **Závěr:** BRAFV600E mutované pLGG představují specifickou kategorii tumorů centrální nervové soustavy s horší prognózou, vyžadující zřejmě časné nasazení cílené molekulární terapie. Kombinovaná BRAF a MEK inhibice u mutovaných tumorů vede k léčebným odpovědím, není však dosud součástí léčebného standardu 1. linie.

Práce byla podpořena grantovým projektem Ministerstva zdravotnictví ČR AZV 16-33209A.



XXIX. Varia (ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)

XXIX/140. ZVLÁŠTNOSTI V KREVNÍM OBRAZE U PACIENTŮ PO SPLENEKTOMII

FĚDOROVÁ L.^{1,2}, SELINGEROVÁ I.¹

¹Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ²LF MU, Brno

Východiska: Mezi důvody k odstranění sleziny neboli splenektomii patří ruptura sleziny, absces, hematologická a hematoloonkologická onemocnění. V onkologii solidních nádorů se setkáváme se splenektomií méně často než v hematoonkologii. Primární nádory sleziny jsou vzácné, častější je sekundární metastatické postižení. Splenektomie může být součástí některých velkých operačních výkonů v onkochirurgii, kdy má operovaný nádor úzký vztah ke slezině nebo jejímu cévnímu zásobení. Slezina má zásadní roli v odstraňování opouzdřených bakteriálních patogenů a dále vychytává staré či poškozené krvinky a krevní destičky. U pacientů po splenektomii se setkáváme s některými dlouhodobými abnormalitami v krevním obrazu. **Metody:** Analyzovanou skupinu tvořilo 50 onkologických pacientů (ženy 48 %, muži 52 %, medián věku 63 let), kteří byli min. měsíc po splenektomii. Pro porovnání hematologických parametrů byl vybrán rutinní krevní odběr. K eliminaci myelotoxicických nebo reaktivních vlivů na krevní obraz byla výběrová kritéria pro odběr tato – odstup od posledního podání chemoterapie nebo absolvování radioterapie min. 2 měsíce, min. 1 měsíc od operačního výkonu, absence klinických příznaků infekce v době odběru. Kontrolní skupinu představovalo 64 onkologických pacientů (ženy 47 %, muži 53 %, medián věku 68 let) se slezinou *in situ*. Výběrová kritéria pro odběr byla totožná jako u skupiny po splenektomii. Krevní obraz s diferenciálem byl změřen na hematologickém analyzátoru Sysmex. Srovnali jsme následující parametry krevního obrazu – celkový počet leukocytů (WBC), neutrofilů (NEUT), monocytů (MONO), eozinofilů (EOS), lymfocytů (LYM), procentuální zastoupení lymfocytů (LY-R), celkový počet trombocytů (PLT), střední objem trombocytu (MPV), střední objem erytrocytu (MCV) a celkovou koncentraci hemoglobinu (HGB). Pro statistické srovnání byl použit neparametrický Mannův-Whitneyho test s hladinou významnosti 5 %. **Výsledky:** Statisticky velmi významný rozdíl mezi kontrolní a analyzovanou skupinou byl u parametru PLT, WBC, LYM, MONO, NEUT (ve všech případech $p < 0,001$). Rovněž byl statisticky významný rozdíl u parametru EOS ($p = 0,005$) a LY-R ($p = 0,002$). Ačkoliv v krevních nářezech pacientů po splenektomii často vidíme přítomnost makrotrombocytů (velkých mladých destiček), neprojevil se tento rys statisticky významně na změřeném parametru MPV. Dále nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl HGB a MCV. **Závěr:** Celkový počet trombocytů, leukocytů, nejvýraznější lymfocytů je u onkologických pacientů po odstranění sleziny vyšší než u pacientů se slezinou.

XXIX/142. AIHA – IMUNOHEMATOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA A POLÉKOVÝ VÝSKYT

PEJCHALOVÁ A.

Transfuzní a tkáňové oddělení, FN Brno

Východiska: Autoimunitní hemolytické anémie (AIHA) patří k hemolytickým onemocněním, jejichž příčinou jsou autoprotilátky proti membránovým antigenům erytrocytů. Komplex antigenu s protilátkou může vést k intravaskulární nebo extravaskulární destrukci erytrocytů podle vlastností protilátky a její schopnosti aktivovat komplement. Hemolytická anémie vyžaduje provedení komplexního a časově náročného imunohematologického vyšetření, které pomáhá nemoc categorizovat do jednotlivých typů – AIHA s tepelnými nebo chladovými protilátkami, smíšený typ, paroxymální chladová hemoglobinurie a lékově vázaná hemolýza. **Cíl:** Příspěvek informuje o možnostech vyšetření v rámci imunohematologického diagnostikování autoimunitní hemolytické anémie. K detailním vyšetřením laboratoře používají převážně sérologické metody, při nichž kromě základních testů zaměřených na průkaz antierytrocytárních protilátek reagujících při různých teplotách, volných i opsonizujících erytrocyty, provádí identifikaci relevantních protilátek, jejich kvantifikaci a další odlišení tak, aby bylo možné protilátky charakterizovat, differencovat typ nemoci a současně definovat podmínky pro výběr transfuzních přípravků pro zajištění co nejbezpečnější transfuze. **Výsledky:** Převažují AIHA s tepelným typem protilátek; je pro ně typická pozitivita přímého antiglobulinového testu (PAT) pro IgG a/nebo C3 složku komplementu a nález panspecifických protilátek v testech při 37 °C. U chladového typu nemoci bývá PAT pozitivní pro C3, event. IgM a přítomnost chladové protilátky, často proti antigenu I a ve vysokém titru. Paroxymální chladová hemoglobinurie má pozitivní PAT pro C3 a současně specifický Donath-Landsteinerův test, detekující jako příčinu hemolýzy bifázický hemolyzin. Polékový typ AIHA nemá charakteristický obraz, obvykle se jeví jako AIHA s tepelnými protilátkami. Léky nebývají dostatečně imunogenní a pro navození imunogenicity vyžadují vazbu na nosič, tzn. pro *in vitro* průkaz vytvořit podmínky simulující jejich plazmatický profil. To je problematické a testy zaměřené na hemolytické účinky léku nebývají úspěšné. **Závěr:** Imunohematologická vyšetření potvrzující imunitní typ hemolýzy poskytují dostačující informace pro upřesnění typu AIHA tak, aby byla zajištěna optimální léčba. Upřesňují také požadavky na transfuze, pokud je vyžadována hemoterapie. Hemolýzu provokovanou lékem je obtížné prokázat, prakticky se využívají dostupné informace o nežádoucích účincích léčiv a klinicky zjevná regrese hemolýzy při vysazení léku.

XXIX/167. DLOUHODOBÉ ŽILNÍ VSTUPY V PŘEDNEMOCNIČNÍ NEODKLADNÉ PĚCI

DVOŘÁKOVÁ L.

MOÚ, Brno

Dlouhodobé žilní vstupy (port, PICC) jsou pro zdravotníky v onkologii samozřejmostí a pacienti oceňují benefity, které tyto vstupy přinášejí. Některá zdravotnická zařízení porty nepoužívají, PICC neznají. Pacienti tak často negativně vnímají opakování pokusy o odběry krve a kanylaci periferní žilní linky. Posádky zdravotnické záchranné služby (ZZS) zajišťují žilní vstup ve většině svých zásahů a již zavedený vstup tak může být přínosem pro pacienta i pro posádku

ZZS. V rámci ZZS Jihomoravského kraje byl proveden průzkum, který zjišťoval zkušenosti a názory zdravotnických záchranářů na používání dlouhodobých žilních vstupů v rámci přednemocniční neodkladné péče. Implantabilní žilní port není pro zdravotnické záchranáře žádnou novinkou, 92 % z nich port zná, 60 % pacienta s portem ošetřovalo a 3,5 % použilo v rámci ZZS. Převažuje názor porty v PNP nepoužívat. S PICC mají záchranáři minimum zkušeností, 45 % z nich o PICC nikdy neslyšelo. S pacientem s PICC se setkalo 11 % záchranářů a zkušenosti s manipulací s PICC měli pouze 2 záchranáři (jeden v rámci ZZS, druhý v rámci domácí hospicové péče). Používání PICC se brání ti, kteří jej neznají, s přibývajícími zkušenostmi převažuje názor PICC používat. Problémové oblasti pro používání dlouhodobých vstupů v PNP jsou hlavně neznalost žilních vstupů a zásad manipulace s nimi, riziko infekce, absence Huberových jehel ve vozech ZZS, chybí kompetence, návaznost péče – přebírající zdravotnická zařízení dlouhodobé žilní vstupy nepoužívají. Včasné indikace dlouhodobého žilního vstupu před vyčerpáním periferního žilního řečiště výrazně snižuje stres pacientů i ošetřujícího personálu.

XXIX/193. MIKROBIOM – JE NUTNÉ O NĚM HOVOŘIT V ONKOLOGII?

KUBALA E.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

O mikrobiomu se začalo intenzivně diskutovat až ve vztahu k účinnosti imunoterapie nádorů. Onkologická veřejnost se nezabývala vlivem mikrobiální flóry v zažívacím traktu především v tlustém střevě na efektivitu chemoterapie a radioterapie. Tumor je multifaktoriální patologický proces, jenž je významně ovlivňován stavem mikrobiomu od tumorgeneze až po léčbu již pokročilého nádoru. Je nutné diskutovat úlohu bakteriální komunity střev v ovlivňování systémové imunity a ovlivňování vývoje tumoru během komplexní onkologické léčby. Jaký je dopad mikrobiálního složení střevního mikrobiomu v pozitivním a negativním ovlivňování účinnosti konvenční chemoterapie? Jaké jsou důkazy o vlivu mikrobiomu na výsledky radioterapie? Jaké možnosti přináší souhra imunoterapie a mikroflory hostitelského imunitního systému? Nové pohledy na tento komplexní systém vyvolávají naději na možnosti terapeutického využívání tohoto složitého ekosystému při onkologické léčbě. Byla prokázána schopnost probiotik zachovat střevní homeostázu při chemoterapii a radioterapii. V nedávné době tři nezávislé studie prokázaly, že specifické mikrobiální druhy ve střevě mohou potencovat pozitivní výsledek protinádorové imunoterapie. Dostupnost možnosti pozitivně ovlivnit mikrobiom u onkologických pacientů v běžné praxi není nedosažitelným cílem.

XXIX/223. RARITNÍ TUMORY AXILY

ČERNOTOVÁ K.¹, MERGANCOVÁ J.¹, HÁCOVÁ M.²

¹Chirurgická klinika, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., ²Patologicko-anatomické oddělení, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s.

Východiska: Nejčastějším projevem tumorů axily je lymfadenopatie. Její příčiny mohou být různé – systémová infekční choroba, lokální zánětlivý proces či nádorová onemocnění. Běžně axilární lymfadenopatie nalézáme při metastatickém šíření karcinomu prsu, maligního melanomu či u primárních hematoonkologických onemocnění. V literatuře jsou raritně popisovány metastázy axily origa plicního, žaludečního, ovariálního či hypofaryngu. **Popis případu:** Prezentujeme čtyři případy neobvyklé axilární lymfadenopatie. K výsledkům histologie připojujeme dohledané informace z odborné literatury a fotodokumentaci perioperačních a histologických nálezů. První kazuistika představuje staršího muže s metastázou seminomu v axile. Literatura uvádí metastatické šíření seminomu supradiafragmaticky jako ojedinělý jev, v 4–5 % případů se vyskytuje v krčních uzlinách, v axile výjimečně. Druhou pacientkou je starší žena s lymfadenopatií axily, histologicky uzavřenou jako nízce diferencovaný až dediferencovaný nádor dlaždicobuněčného typu. Mamologickým, kožním, endoskopickým, plicním a ORL vyšetřením nebylo primární ložisko nalezeno. Čtyři měsíce po výkonu přichází pacientka pro krvácení z introitu pochvy. Řešena gynekologie, histologicky potvrzen nekrotický dlaždicobuněčný karcinom, velmi pravděpodobně jde o origo metastázy axily. Metastázy vaginy či vulvy v axilárních uzlinách nejsou v odborných článcích evidovány. Dále uvádíme případ muže s půl roku trvající indurací v axile vzhledu abscesu. Indikován k revizi axily, odebraný histologický vzorek uzavřen jako metastáza středně diferencovaného dlaždicobuněčného karcinomu v. s. plicního origa. Primární tumor však nenalezen. Necelých 8 měsíců po výkonu se pacient vrátil pro tuhou recidivující rezistenci v axile s likvidním vyklenutím v centru. Provedená exenterace axily histologicky odpovídá předešlému nálezu. I po 5 letech pátrání nálež stále uzavřen jako tumor neznámého původu. Poslední kazuistikou je případ muže středního věku s rychle progredující axilární rezistencí. Histologický nález uzavřen jako varianta maligního tumoru z pochvy periferního nervu. V odborné literatuře jsou ojediněle publikovány případy tumoru brachialního plexu, většinou benigní nádory pochvy periferního nervu, velmi zřídka neurofibromy v rámci von Recklinghausenovy choroby. **Závěr:** V differenciální diagnostice tumorů axily bychom měli myslet i na neobvyklé raritní nálezy, zvláštně pokud před operací není známo primární origo. Indikace operačního výkonu je záležitosť meziborové spolupráce, avšak za proveditelnost a přínos operace vždy odpovídá chirurg.

XXIX/254. AKTUÁLNE MOŽNOSTI DIAGNOSTICKÉHO A LIEČEBNÉHO MANAGEMENTU LYMFANGIOLEIOMYOMATÓZY

VYŠEHRADSKÝ R.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{2,3}, ŠTEVÍK M.⁴

¹JLF UK v Martine, ²Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ³RECAMO, MOÚ, Brno, ⁴Rádiologická klinika JLF UK a UN Martin

Autori prezentujú prehľad súčasného stavu diagnostiky a liečby raritej geneticky podmienenej choroby, ktorá sa radí medzi nádory z perivaskulárnych epitelových buniek. Podľa súčasného stavu poznania ide o inaktiváčnu alebo stratovú mutáciu génu TSC1 alebo TSC2, ktorá má za následok aktiváciu mTOR signálnej cesty. Dôsledkom je strata kontroly rastu, aktivácie a prežitia buniek s akumuláciou vrtenovitých a epitheloidných buniek nejasného pôvodu, ktoré exprimujú lymfangiogénne rastové faktory (VEGF-D) a estrogénové a progesterónové receptory a spôsobujú down-reguláciu tkanivových inhibitorov metaloproteináz. Šíria sa lymfogénne. Tieto procesy vedú k destrukcii plúcneho parenchýmu s tvorbou tenkostenných cýst, k obstrukcii bronchiolov, k tvorbe angiomyolipómov, k obstrukcii lymfatických ciev s hromadením chylu v telesných dutinách a so vznikom cystických lymfangiómov retroperitonea, panvy

a mediastína. Choroba sa vyskytuje v sporadickej forme, postihujúcej výhradne ženy, alebo v komplexe s tuberózou sklerózou. Typickými postihnutými sú ženy v produktívnom veku. Prevalencia sa udáva 3,4–7,8/1 milión žien. Klinické príznaky sú zvyčajne nešpecifické (pomaly progredujúca námahová dýchavica, únava, kašeľ, hemoptýza). Sugestívnejší je vznik spontánneho pneumotoraxu, chylothoraxu, chyloperikardu či chylózneho ascitu. K podozreniu na danú diagnózu zvyčajne vedie nález tenkostenných cýst pri CT vyšetrení hrudníka. Tento nález však nie je možné akceptovať pre stanovenie definitívnej diagnózy. Podľa odporúčania Americkej hrudníkovej spoločnosti a Japonskej respiračnej spoločnosti sa pre tento účel vyžaduje súčasný výskyt tuberóznej sklerózy alebo angiomyolipóm, alebo chylothoraxu či chylózneho ascitu, alebo lymfangiómov, alebo potvrdenia prítomnosti LAM buniek v telesných tekutinách či biopsických vzorkách, alebo zistenie hladiny VEGF-D v sére $> 800 \text{ pg/ml}$. Z hľadiska diferenciálnej diagnostiky treba chorobu odlišiť predovšetkým od iných multicystických plúcnych postihnutí ako sú histiocytóza z Langerhansových buniek, syndróm Birt-Hogg-Dubé a lymfocytová intersticiálna pneumónia. Základom liečby prípadov s významným deficitom plúcnych funkcií či s torpídnym chylothoraxom je v súčasnosti sirolimus, ktorý má potenciál zlepšiť plúcne funkcie, redukovať veľkosť angiomyolipómov a lymfangioleiomatóv, a tiež potlačiť chylóznu extravazáciu. Autori dokumentujú prehľadové informácie dvoma prípadmi z vlastnej praxe, kedy diagnóza bola stanovená s využitím vyšetrenia sérovej hladiny VEGF-D a následne bola nasadená liečba sirolimusom.

XXIX/330. MIKROANGIOPATICKÁ HEMOLYTICKÁ ANÉMIE CHARAKTERU TROMBOTICKÉ TROMBOCYTOPENICKÉ PURPURY U PACIENTA S PRIMÁRNĚ DISEMINOVANÝM ADENOKARCINOMEM NEJASNÉHO ORIGA – KAZUISTIKA

MAZUR R., ŠMARDOVÁ L., SEMERÁD L., KRÁL Z., ŽMIJÁKOVÁ A., SOUČKOVÁ M., BRANČÍKOVÁ D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Mikroangiopatická hemolytická anémie je vzácný, nikoliv však raritní stav, ktorý doprovází celou řadu onemocnění a má různé formy. Mezi jednu z nich se řadí trombotická trombocytopenická purpura (TTP). Onemocnění se projevuje pentádou příznaků (horečky, hemolytická anémie se schistocyty, trombocytopenie s krvácivými projevy, neurologická symptomatologie, postižení ledvin). Odlišení od podobných syndromů (HUS, aHUS) je možné díky charakteristickému deficitu ADAMTS13 proteinu pod 5 %. Příčin vzniku onemocnění může být celá řada. Rozlišujeme hereditární, idiopatickou a sekundární formu. Sekundární zahrnuje asi 40 % všech TTP. Patří sem hlavně poléková, TTP v těhotenství a s tumorem asociovaná. Terapie idiopatické TTP zahrnuje plazmaferézu a souběžné podávání kortikoidů. Při recidivě je na zvážení akcentace imunosuprese (rituximab, vinkristin, cyklofosfamid) se splenektomii. U sekundární s tumorem asociovanou TTP je jedinou možnou léčbou terapie základního onemocnění, plazmaferéza má nejistý účinek.

Popis případu: Nemocný je 48letý muž s první epizodou TTP v 38 letech. Po sérii výměnných plazmaferéz a kortikoterapií podstoupil následně laparoskopickou splenektomiю a následovala dlouhodobá remise onemocnění. Ve 48 letech byl pacient došetřován pro bolesti v oblasti epigastria, na celotrupovém CT bylo zjištěno disseminované nádorové onemocnění. Souběžně klinicky petechie na dolních končetinách, laboratorně relaps TTP (schistocyty 91/1 000 buněk, LD 18 ukat/l, bilirubin 49 umol/l, hemoglobin 95 g/l, trombocyty $30 \times 10^9/\text{l}$, aktivita ADAMTS-13 0 %). Protilátky v plazmě nedetekovány, plazmaferéza proto neprovedena, zahájeny kortikoidy a substituce ČMP. Po stabilizaci laboratorních parametrů indikována diagnostická laparoskopie s odběrem vzorků z dutiny břišní, histologicky přítomny metastázy adenokarcinomu nejasného origa. Zahájena chemoterapie carboplatin + pakitaxel + sorafenib s ústupem laboratorních známek hemolýzy, krevní parametry se postupně normalizují (po třetím cyklu hemoglobin 120 g/l, trombocyty $250 \times 10^9/\text{l}$). Restagingové CT trupu po 3 měsících s regresí nálezů o 30 %, po 6 měsících SD dle RECIST kritérií. Pacient je po 9 měsících od stanovení diagnózy v dobrém klinickém stavu, dochází na ambulanci a pokračuje v léčbě. **Závěr:** V kazuistice prezentujeme vzácný případ pacienta s idiopatickou TTP, jejíž recidiva byla spojena s disseminovaným tumorem nejasného origa. Přítomnost hematologických komplikací u solidních tumorů obecně zhoršuje prognózu přežití, rychlá diagnostika a mezioborová spolupráce však může vést k prodloužení kvalitního života pacientů.

XXIX/350. INSTRUMENTACE PŘI PŘÍPRAVĚ A APLIKACI RADIOFARMAKA 18F-FDG

BUDINSKÝ M., ŘULÍKOVÁ Z.

MOÚ, Brno

Úvod: Příprava radiofarmak pro pozitronovou emisní tomografii, jejich aplikace, ale i péče o pacienty na oddělení nukleární medicíny představuje pro pracovníky každodenní expozici ionizujícímu záření. Při práci s pozitronovými radiofarmaky lze vzhledem k vyšší energii zářiče očekávat vyšší hodnoty celotělové a prstové dozimetrie. Instrumentace v přípravě radiofarmaka a jeho aplikaci se jeví jako vhodný nástroj optimalizace radiační ochrany. **Metoda:** V našem příspěvku se zabýváme sledováním a hodnocením výsledků osobní dozimetrie jednotlivých skupin pracovníků 2 roky před a po zavedení instrumentálního zařízení pro přípravu a aplikaci radiofarmaka 18F-FDG – KARI100 a RAD-INJECT. **Výsledky:** Z výsledků dozimetrie lze vyčíst pokles hodnot prstové i celotělové dozimetrie u všech pracovních skupin – farmaceutického personálu, lékařů i nelékařských zdravotnických pracovníků. Nejvýraznější pokles hodnot je zaznamenán u lékařů v prstové dozimetrii. **Závěr:** Z výsledků dozimetrie lze vyhodnotit jednoznačný přínos zařízení KARI100 a RAD-INJECT pro prstovou i celotělovou dozimetrii všech pracovních skupin.

XXIX/351. POUŽITÍ ALTERNATIVNÍCH KONTROLNÍCH METOD PŘI HODNOCENÍ JAKOSTI PŘÍPRAVKU 111IN-OCTREOSCAN

ŠKODOVÁ M., BUDINSKÝ M.

Úsek přípravy a kontroly radiofarmak, MOÚ, Brno

Úvod: Hodnocení jakosti radiofarmak je nedílnou součástí jejich přípravy. Provedení těchto kontrolních metod dle požadavků lékopisu a souhrnu údajů o přípravku (SPC) zahrnuje fyzikálně-chemické a biologické zkoušky a zabezpečuje tak kvalitu přípravku. Doporučená metoda pro stanovení radiochemické

čistoty ^{111}In -pentetretoidu (OctreoScan) je chromatografie na tenké vrstvě silikagelu na skleněných vláknech jako stacionární fáze a čerstvě připravený 0,1M citronan sodný upravený na pH 5 jako mobilní fáze. **Metody:** V této studii srovnáváme výsledky stanovení radiochemické čistoty ^{111}In -pentetretoidu s využitím obměněných stacionárních a mobilních fází ve srovnání s výsledky měření radiochemické čistoty získané SPC metodou. **Výsledky:** Byla provedena série měření s různými stacionárními i mobilními fázemi, ze kterých plyne, že mobilní fázi citronan sodný lze obměnit butanonem nebo kyselinou citronovou. **Závěr:** Na základě měření je možné konstatovat, že existují alternativní metody, které umožňují stanovit radiochemickou čistotu přípravku ^{111}In -pentetretoidu nezávisle na kontrolních metodách uvedených v SPC.

XXX. Vývoj nových léčiv, farmakoeconomika, klinická farmacie v onkologii

XXX/41. INTERAKCE V ONKOLOGII, NEVHODNÉ KOMBINACE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

KOZÁKOVÁ Š.

Ústavní lékárna, MOÚ, Brno; Úsek radiační ochrany, MOÚ, Brno

Interakce léčivých přípravků jsou neustálým problémem obecně při jakékoli léčbě, a tedy také u onkologických onemocnění. Ne všechny lékové interakce mohou být predikovány a těm, které jsou předvídatelné, nemůžeme vždy předejít. Zvýšení povědomí o potenciálu těchto interakcí by však mělo umožnit minimalizovat rizika výběrem vhodných léčiv a také sledováním příznaků interakcí. Lékové interakce v onkologii zahrnují jednak interakce u cílené léčby, jimž je věnována značná pozornost v literatuře, jednak i u klasických cytotoxických léčiv. Vzájemné potenciální interakce cytotoxických léčiv s jinými léčivy, interakce mezi samotnými protinádorovými léčivými přípravky a jejich interakce s volně prodejnými léčivými přípravky nebo potravinovými doplňky a fytofarmaky by neměly být podceňovány. Lékové interakce se mohou objevit na všech úrovních a selhání jejich rozpoznání může vést k předávkování nebo nedostatečné léčbě s rozsáhlými klinickými následky.

XXX/61. VÝVOJ RADIOTERANOSTIKY S PSMA LIGANDY

BENEŠOVÁ M.

German Cancer Research Center, Heidelberg

Prostatický specifický membránový antigen (PSMA) je v současné době považován za jeden z nejdůležitějších milníků ve vývoji teranostických radiofarmak, jež významným způsobem ovlivnily vznik „nové éry“ nukleární medicíny. PSMA je především znám jako specifický marker rakoviny prostaty s diagnostickým, prognostickým a rovněž terapeutickým potenciálem. Tato přednáška se soustředí na preklinický vývoj teranostických PSMA radiofarmak a jejich následnou aplikaci v klinické nukleární medicíně. Hlavní část bude věnována PSMA inhibitoru známému jako PSMA-617, který se momentálně nachází ve fázi III klinického testování (gov: NCT03511664). PSMA-617 je aplikováno nejen pro diagnostické účely (Sc-44- a Ga-68-PSMA-617), ale také pro „beta“ (Y-90- a Lu-177-PSMA-617) či „alfa“ (Bi-213- a Ac-225-PSMA-617) endoradioterapii, a to především u pacientů v pokročilých stadiích rakoviny prostaty, kteří již bezúspěšně vyčerpali všechny ostatní dostupné terapeutické možnosti. Spolu s tímto radiofarmakem budou také krátce představeny jeho neméně důležité diagnostické analogie Ga-68-PSMA-11 a F-18-PSMA-1007 z tzv. Heidelberské série a další teranostická PSMA radiofarmaka v různých fázích klinického testování (např. MiP-1095 a PSMA I&T).

XXX/131. ENZYMOVÉ INDUKTOŘI POHLEDĚM KLINICKÉHO FARMACEUTA

RYCHLÍČKOVÁ J.

Úsek přípravy cytostatických látek, MOÚ, Brno

Východiska: Indukce izoenzymů cytochromu p450 je specifický děj závislý jednak na samotném induktoru a jeho dávce, dále na poločasu konkrétního enzymu, a s ohledem na základní charakter procesu enzymové indukce také na celkové délce terapie induktorem. Principem enzymové indukce je navýšení translace genů pro konkrétní izoenzymy nebo jejich stabilizace, resp. snížení rychlosti degradace enzymů. K plnému rozvoji indukce tedy logicky dochází postupně stejně jako k poklesu množství a funkce indukovaných enzymů po vysazení induktoru. Indikace dexametazonu v onkologii zahrnují prevenci a terapii nevolnosti a zvracení, edémů, dušnosti, anorexie, může sloužit jako koanalgetikum. Dexametazon je zároveň významným induktorem izoenzymu 3A4 cytochromu P450, *in vitro* i *in vivo* je pozorována korelace dávky a indukčního efektu. Nicméně kvantifikace indukčního efektu je limitovaná velkou interindividuální variabilitou bazální aktivity enzymů. Cíl: Cílem bude zdůraznění významu úpravy dávky léčiva za aktuální přítomnosti induktoru v medikaci, ale také upozornění na rizika spojená s ukončením terapie induktorem. Budou rozebrány konkrétní lékové problémy zachycené v praxi klinického farmaceuta, kde základní příčinu představoval indukční efekt dexametazonu, a to vč. dvou krátkých kazuistik. První kazuistika bude dokumentovat snížení efektu antiepileptika po nasazení dexametazonu, druhá kazuistika bude zaměřena na rizika ekvianalgetických převodů silných opioidů za přítomnosti dexametazonu.

XXX/146. CAR T LYMFOCYTY V LÉČBĚ SOLIDNÍCH TUMORŮ – PREKLINICKÁ VALIDACE A TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI

ŠIMARA P.¹, KOUTNÁ I.¹, OTÁHAL P.²

¹ICRC – Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně, ²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

T lymfocyty, geneticky upravené k expresi chimerického antigenního receptoru (CAR), jsou velkým příslibem pro léčbu onkologických onemocnění. V roce 2018 bylo celosvětově evidováno 206 klinických studií na téma CAR, ale pouze 9 z nich v Evropě a žádná v ČR [1]. Největšího pokroku bylo zatím dosaženo

na poli B buněčných malignit při klinické aplikaci anti-CD19 CAR T lymfocytů. Antigenu CD19 se také věnuje nejvíce klinických studií. Naproti tomu výsledky studií na antigenech specifických pro solidní tumory nejsou zatím tak přesvědčivé. CAR T lymfocyty se řadí do skupiny léčivých přípravků pro moderní terapii (ATMP) a pro jejich přípravu pro klinické použití jsou vyžadovány čisté prostory v režimu správné výrobní praxe (GMP). V současnosti nejběžnější metodou výroby CAR T lymfocytů je automatizovaná virová transdukce. Metody výroby bez použití virových vektorů, které by snížily náklady a zvýšily bezpečnost, jsou testovány. V našich laboratořích Centra buněčného a tkáňového inženýrství se soustředíme na dva antigeny, jejichž exprese byla prokázána na solidních tumorech – GD2 (hlavně neuroblastom a melanom) a PSMA (rakovina prostaty). Pro výrobu T lymfocytů s anti-GD2 a anti-PSMA CAR používáme nevirovou metodu integrace vektoru do DNA pomocí transpozoru piggyBac. Naším cílem je připravit metodiku pro rutinní výrobu a testování účinnosti těchto CAR. Navazujícím krokem bude příprava farmaceutické dokumentace a zavedení produkce CAR T lymfocytů v souladu s GMP. Dosavadní výsledky našich experimentů prováděných v laboratoři se standardním režimem ukazují, že geneticky upravené T lymfocyty exprimují CAR a rychle expandují na klinicky relevantní počty – řádově stovky milionů buněk. Testována jsou různá složení kultivačních medií a cytokinů, vč. medií s certifikátem GMP. In vitro testy prokázaly aktivaci CAR T lymfocytů při kokultivaci s buněčnými liniemi, které exprimovaly příslušný antigen GD2 nebo PSMA. Byl prokázán specifický cytotoxický účinek na cílové nádorové buňky.

Literatura: [1] ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.

XXX/153. MEDICINÁLNÍ HOUBY A JEJICH MOŽNÉ VYUŽITÍ V ONKOLOGII

KOZÁKOVÁ Š.

Ústavní lékárna, MOÚ, Brno; Úsek radiační ochrany, MOÚ, Brno

Co jsou medicinální houby? Jde o organizmy, které nepatří ani do rostlinné, ani do živočišné říše. Díky obsahu terapeuticky účinných látek se využívají k léčení různých chorob. Existuje zhruba 10 druhů medicinálních hub, které mají jedno společné – obrovský zdroj energie, jenž pochází ze souboru biologických a medicinálních látek. Ty jsou bohaté na životně důležité minerály, stopové prvky či aminokyseliny. Výzkum v oblasti medicinálních hub v současnosti velmi pokročil a znalosti léčivých účinků se oproti minulým dobám významně posunuly. Dnešní technologie i lékařská věda se postupně vrací k důvěře ve schopnosti těchto hub a k etnobotanickým postupům uplatňovaným v minulosti. Medicinální houby jsou nejsilnější v posilování, resp. regulování imunitního systému. Využívá se toho nejen k posílení oslabené imunity, ale i k jejímu omezení, pokud je její reakce nepřiměřená, což vidíme třeba u alergií. Jednotlivé houby se úspěšně používají u různých civilizačních problémů. Kromě regulace imunitního systému se medicinální houby nejčastěji používají při terapii nádorových onemocnění. Ve světě v dnešní době probíhá mnoho klinických studií, které mechanizmy tohoto působení zkoumají. Většina medicinálních hub se používá také souběžně s klasickou léčbou jako je chemo- či radioterapie.

XXX/253. MÁME DOSTATEČNOU EVIDENCI PRO RUTINNÍ NEBO VÝBĚROVÉ TDM SUNITINIBU?

JUŘICA J.¹, KOSTOLANSKÁ K.², TURJAP M.³, DEMLOVÁ R.^{1,4}, PEŠ O.²

¹ Farmakologický ústav, LF MU, Brno, ² Biochemický ústav, LF MU, Brno, ³ Oddělení klinické farmacie, FN Ostrava, ⁴ Oddělení klinických hodnocení, MOÚ, Brno

Sunitinib je inhibitor receptorových tyrozinkináz, které se uplatňují v regulaci buněčného cyklu, angiogeneze a obecně v nádorové progresi. Léčivo je schváleno k léčbě pacientů s gastrointestinálními stromálními nádory (GIST), pokročilým a/nebo metastatickým renálním karcinomem (mRCC) a pankreatickými neuroendokrinními nádory. Evidence účinku v těchto indikacích je spolehlivá, stejně tak jsou dobře známy jeho nežádoucí účinky a toxicita. Odpověď na léčbu přitom souvisí s plazmatickými hladinami, potažmo expozičí mateřskou látkou a aktivním metabolitem (cílová C_{trough} = 50–100 ng/mL). Podobně i toxicita a nežádoucí účinky jsou asociovány s hladinami > 100 ng/mL. Ve světle publikovaných studií u diagnóz GIST a mRCC je evidence benefitu TDM vcelku přesvědčivá. Zejména u pacientů bez jakékoliv toxicity může aplikace TDM s následnou úpravou dávky znamenat posun do oblasti terapeutického referenčního rozmezí. Další skupinou pacientů, kteří by mohli mít benefit z TDM, jsou pacienti s těžkým (≥ G3) stupněm toxicity, kdy deescalace za současného monitorování hladin může být přesnější než snižování dávky na základě akceptovatelné toxicity, a přitom může udržet efektivní plazmatické koncentrace. Ve spolupráci s Biochemickým ústavem Lékařské fakulty Masarykovy univerzity byla vyvinuta nová HPLC-MS metoda pro stanovení sunitinibu a desethylsunitinibu. Metoda byla validována a pro ověření její použitelnosti byly odměřeny pilotní vzorky pacientů s mRCC s různými dávkovacími režimy sunitinibu. Na těchto pilotních datech se zdá, že dávkování je u řady pacientů suboptimální. Dávkování modifikované na základě TDM je opodstatněné a může pomoci optimalizovat léčebný výsledek a v mnoha případech předcházet toxicitě u výše diskutovaných skupin pacientů. Cílená léčba je obecně finančně nákladná, a je proto velmi žádoucí i touto cestou maximálně využít její potenciál.

Podpořeno granty Specifického vysokoškolského výzkumu (MUNI/A/0976/2018, MUNI/A/1550/2018) a VI CZECRIN (LM2015090) poskytnutými Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR v roce 2018.

XXX/376. BIOSIMILÁRNÍ LÉČBA V ONKOLOGII – ČASTO KLADEMÉ OTÁZKY

VOKURKA S.¹, WINTNEROVÁ J.², TŮMOVÁ M.³

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ² Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha, ³ Dialog Jessenius o.p.s., Praha

Biosimilární přípravky jsou registrované biologické léky (bioterapeutika) srovnatelné po stránce kvality, bezpečnosti a účinnosti s původními originálně schválenými referenčními léky. Jde tedy o léčiva ze skupiny tzv. biologické léčby, která jsou nově zaváděná a lze je srovnat s původně zavedeným originálem (bio = bioterapie; similar = srovnatelný, podobný). Možnost zavedení biosimilárních molekul do léčebné praxe po vypršení patentu výroby původního originálního léčiva umožňuje snížit cenu léčiv, a tím zvýšit možnost jejich větší dostupnosti a ušetřit finanční prostředky pro úhradu léčiv dalších. Bioterapeutika

mají bílkovinnou strukturu a jsou vyráběna biotechnologicky s využitím metod genového inženýrství a živých buněčných kultur. Výroba je náročná technicky i ekonomicky s nutností opakovaných kontrol kvality pro možnost odchylek v molekule léčiva v průběhu času. Biosimilární léky musí prokázat srovnatelnost ve struktuře a v léčebném efektu a bezpečnosti s původně zavedeným originálním léčivem. Hodnocení ověřují autority úřadu EMA (Evropská léková agentura) a SÚKL (Státní úřad pro kontrolu léčiv). Stanovisko České onkologické společnosti k používání biosimilárních léků z listopadu 2017 především doporučuje dodržení přísnějších pravidel použití v léčbě buď ze strany EMA nebo SÚKL, pečlivé hlášení nežádoucích účinků na SÚKL a nedoporučuje záměnu léčiva v rámci vydeje v lékárně bez vědomí ošetrujícího lékaře. V onkologii jsou již dlouholeté zkušenosti s biosimilárními léčivy ze skupiny růstových faktorů leukocytů pro zajištění podpory jejich regenerace po chemoterapii nebo transplantaci krvetorných buněk. Mezi schválené biosimilární molekuly patří i léčiva využívaná při karcinomu prsu, tlustého střeva i některých leukemií a lymfomů. Dosavadní zkušenosti s originálními a schválenými biosimilárními léčivy dokládají srovnatelný efekt a bezpečnost. Diskuze nad bezpečností a dlouhodobé sledování jsou požadavkem u všech bioterapeutik, obzvláště při zavádění nových a biosimilárních molekul. Při jakékoli léčbě je nutné pečlivé poučení pacienta a při komunikaci mezi lékařem, zdravotní sestrou a pacientem je třeba se vyvarovat projevů, které by mohly zbytečně vyvolat u pacienta fenomén „nocebo“ efektu (pocit zhoršení stavu, nežádoucího působení) s neobjektivními a zbytečně negativními dopady na zavedenou léčbu.

XXXI. Základní a aplikovaný výzkum v onkologii

XXXI/14. ANALÝZA DLOUHÝCH NEKÓDUJÍCÍCH RNA V TKÁNI MULTIFORMNÍHO GLIOBLASTOMU A JEJICH ASOCIACE S CELKOVÝM PŘEZÍVÁNÍM

VEČEŘA M.¹, OPPELT J.¹, LIPINA R.², SMRČKA M.³, JANČÁLEK R.⁴, FILIP M.⁵, HERMANOVÁ M.⁶, KŘEN L.⁷, ŠÁNA J.^{1,8}, SLABÝ O.^{1,8}

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Neurochirurgická klinika LF OU a FN Ostrava, ³ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ⁴ Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁵ Neurochirurgické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, ⁶ I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁷ Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ⁸ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Výzodiska: Multiformní glioblastom (GBM) je nejčastějším primárním nádorem astrocytárního původu, charakterizován velmi nepříznivou prognózou a mediánem celkového přezívání (OS) pacientů jen přibližně 12–16 měsíců od stanovení diagnózy i navzdory dostupné konvenční terapii. Identifikace nových terapeutických cílů a prognostických a prediktivních biomarkerů pro preciznější stratifikaci pacientů je tedy mimořádně důležitá. Dlouhé nekódující RNA (lncRNA), regulátory genové exprese hrající roli ve fyziologických i patofyziologických procesech, jsou jedinými z vhodných kandidátů ke studiu. **Materiál a metody:** Naše studie zahrnovala 222 pacientů s GBM a 29 pacientů s intrakrabiální epilepsií, kterým byla odebrána mozková tkáň z nedominantních předních temporálních kortexů bez dysplastických změn v rámci epilepto-chirurgického výkonu. Informovaný souhlas schválený lokální etickou komisí byl obdržen od každého pacienta. RNA (RIN > 8) z 77 vzorků byla použita pro sekvenování nové generace (RNA-Seq). Následně bylo statisticky hodnoceno 8 414 lncRNA a jejich sekvenčních variant s nenulovým RPKM (počet čtení na kilobázi na milion mapovaných čtení) alespoň v 1 vzorku. Pro mapování sekvencí na referenční genom a součet čtení byly využity CLC genomic workbench. Vybrané signifikantně dysregulované lncRNA mezi GBM a nenádorovými kontrolami byly analyzovány v nové kohortě 188 vzorků pomocí qRT-PCR a expresní data normalizovaná na expresi PPIA pak byla hodnocena pomocí Mann-Whitneyho analýzy. **Výsledky:** Statistická analýza odhalila 538 ($p < 0,001$) dysregulovaných lncRNA. Expresie 10 vybraných lncRNA se sníženou expresí (SNAI3-AS1, LINC00882, RPFL1S, MIR137HG, TTLL7-IT1, PWAR6, LINC00634, LINC00632, DGCR5, LINC00982; logFC ≤ -2 ; $p < 0,001$) a 1 lncRNA se zvýšenou expresí v GBM (BTN2A3P; logFC ≥ 2 ; $p < 0,001$) byla úspěšně validována pomocí qRT-PCR ($p < 0,0001$). Statistická analýza odhalila také 22 signifikantně dysregulovaných lncRNA mezi pacienty s OS < 12 měsíců a pacienty s OS ≥ 12 měsíců. **Záver:** Pozorovali jsme signifikantní dysregulaci řady lncRNA v tkáni GBM v porovnání s nenádorovými kontrolami na základě RNA-Seq i qRT-PCR a nalezli 22 dysregulovaných lncRNA v souvislosti s celkovým přezíváním pacientů s GBM. Naše studie naznačuje, že lncRNA by mohly sloužit jako slabé diagnostické a prognostické biomarkery u GBM.

Tato studie byla vypracována s grantovou podporou Ministerstva zdravotnictví České republiky, grant č. NV18-03-00398, Grantové agentury České republiky, grant č. 17-176365 a Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky z projektu CEITEC 2020 (LQ1601).

XXXI/240. EXPERIMENTÁLNE VYVOLANÉ METABOLICKÉ A HISTOPATOLOGICKÉ ZMENY V MIECHE PO EXPOZÍCII IONIZUJÚCIM ŽIARENÍM

BÁLENTOVÁ S.^{1,2}, HNILICOVÁ P.², KALENSKÁ D.³, MURÍN P.⁴, BITTŠANSKÝ M.², HAJTMANOVÁ E.⁴, LEHOTSKÝ J.^{2,3}, ADAMKOV M.^{1,2}

¹ Ústav histológie a embryológie, JLF UK v Martine, ² Divízia neurovedy, Martinské centrum pre biomedicínu, JLF UK v Martine, ³ Ústav lekárskej biochémie, JLF UK v Martine, ⁴ UN Martin

Výzodiska: Nádory hlavy a krku predstavujú približne 4 % všetkých maligných nádorov v Európe a USA. Pri rádioterapii nádorov hlavy a krku môže počas terapeutického výkonu dôjsť k zasiahnutiu miechy. V súčasnosti vďaka pokročilejším ožarovacím technikám dochádza k minimalizácii nepriaznivých účinkov rádioterapie spôsobených ožiareniom miechy. Hoci existuje dostatok klinických poznatkov týkajúcich sa vedľajších účinkov rádioterapie, stále je nedostatok experimentálnych štúdií, ktoré by rozšírili vedomosti v tejto problematike. **Materiál a metódy:** V našom experimente sme použili biele samce potkanov z kmeňa Wistar, ktoré mali pred začiatím ožiarovania 3–4 mesiace. Zvieratá sme rozdelení na kontrolnú ($n = 10$) skupinu a druhú skupinu ($n = 10$), ktorú sme ožiarili celkovou dávkou ionizujúceho žiarenia gama ($cD = 16$ Gy, rozdelená na 2×8 Gy, $1 \times$ týždenne počas 2 týždňov). Ožarovaný objem zahŕňal miechové segmenty C1–T2. Po 11–12 týždňoch po ožaireni sme vykonali *in vivo* protónovej magnetickej rezonančnej spektroskopie (1H MRS). Vo zvolených miechových segmentoch sme hodnotili koncentrácie metabolitov a možný výskyt zápalových a nekrotických zmien. Po usmrtení zvierat počas 12–13 týždňa po ožaireni sme v tkanivových rezoch z miechy pomocou imunofluorescenčného farbenia identifikovali markery jednotlivých bunkových typov a kvantitatívne zmeny sme analyzovali pomocou počítačovej obrazovej analýzy. **Výsledky:** Na základe 1H MRS vyšetrenia sme zistili signifikantný pokles pomeru medzi celkovým N-acetylaspartátom ku celkovému kreatínu (tNAA/tCr) a celkovým cholínom ku tCr (tCho/tCr). Hoci je kvantitatívna analýza tkanivových preparátov stále v štádiu hodnotenia, predbežné údaje poukazujú na nárast počtu astrocytov v sivej hmote a zmeny v denzite myelínových obalov axónov v bielej hmote miechy. **Záver:** Frakcionované ožiarenie krčnej miechy viedlo k rozvoju subakútnych metabolických a histopatologických zmien, ktoré môžu viest až k rozvoju neskorých symptómov. Pri aplikácii uvedených poznatkov v humánnej medicíne by mohli neskoré symptómy po ožarovaní krčnej miechy predstavovať veľmi závažné zdravotné komplikácie pre onkologických pacientov.

Podporené grantami MŠ SR (VEGA č. 1/0129/16, 1/0128/16, 1/0243/18), Agentúrou na podporu výskumu a vývoja (APVV 15/0107) a projektami Centrum translačnej medicíny a Identifikácia nových markerov v diagnostickom paneli neurologických ochorení, spolufinancovanými zo zdrojov EÚ a Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

XXXI/241. VÝZNAM LYSOZOMÁLNÍ SEKVESTRACE CYTOSTATIKA PRO REZISTENCI VŮČI CISPLATINĚ U NEUROBLASTOMU

ECKSCHLAGER T.¹, HRABĚTA J.¹, BELHAJOVÁ M.¹, HEGER Z.^{2,3,4}, MERLOS RODRIGO M.^{3,4}

¹Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha, ²Mendelova univerzita v Brně, ³CEITEC – Středoevropský technologický institut,

⁴VUT v Brně

Východiska: Cisplatina (CDDP) je široce využívané cytostatikum, které je kromě jiného součástí většiny léčebných protokolů u neuroblastomu. Léčba vysoce rizikového neuroblastomu je často komplikována chemorezistentní progresí či relapsem. S cílem objasnit mechanizmy rezistence vůči CDDP jsme provedli srovnávací proteomickou studii u linie UKF-NB-4 a od ní odvozené linie rezistentní vůči CDDP (UKF-NB-4CDDP). **Materiál a metody:** Buněčná linie odvozená od vysoce rizikového neuroblastomu UKF-NB-4 a z ní připravená linie rezistentní vůči CDDP UKF-NB-4CDDP, která vykazovala i zkříženou rezistenci vůči karboplatině a oxaliplatině – prokázáno testem Alamar Blue. IC50 UKF-NB-4: CDDP $61,5 \pm 8,2 \mu\text{M}$, karboplatina $337,5 \pm 45,2 \mu\text{M}$, oxaliplatina $13,8 \pm 1,8 \mu\text{M}$, UKF-NB-4CDDP CDDP $184,2 \pm 24,7 \mu\text{M}$, karboplatina $1\,000,1 \pm 130,0 \mu\text{M}$, oxaliplatina $52,5 \pm 6,8 \mu\text{M}$. Proteomická studie – nanokapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní detekcí. Detekce lysozomů – konfokální mikroskopie po barvení lysozomů LTR. Aktivita proteazomu – Proteasome Activity Assay Kit, Abcam. **Výsledky a diskuse:** Linie UKF-NB-4CDDP vykazovala řadu rozdílů v expresi proteinů – z 1 802 identifikovaných proteinů bylo 281 prokázáno pouze v UKF-NB-4CDDP a 73 pouze v UKF-NB-4. V UKF-NB-4CDDP bylo 254 dalších proteinů upregulovaných a 83 downregulovaných. V rezistentní linii byly upregulovány proteiny zajišťující extracelulární transport – RAB18, RAB21, DYNC1H1, NAPA, TMED9, TMED10, VSP25, ARPC2, FTH1, LMAN2, CTSC, podjednotky V-ATPas ATP6 V1B2, ATP6 V1F, ATP6 V1D, ATP6 V1C1 a tato linie měla zvětšení a zmnožení lysozomů, které byly na rozdíl od linie senzitivní lokalizované perinukleárně. Prokázali jsme zvýšení účinku CDDP na buňky UKF-NB-4CDDP a částečně i na senzitivní buňky po ovlivnění inhibitorem V-ATPas. Vychytávání léků v lysozomech jako příčina rezistence bylo již popsáno a sami jsme nalezli sekvestraci ellipticinu v lysozomech jako jednu z příčin rezistence. Předpokládá se, že lokalizace léku v lysozomech zabránil dosažení místa účinku. Kromě toho jsme nalezli v buňkách UKF-NB-4CDDP zvýšenou podjednotek proteazomálního komplexu (PSME2, PSMB2, PSMD7, PSMB1, PSMD12, PSMB7, PSMA3 a PSMB5) a zvýšenou proteazomální aktivitu. **Závěry:** Naše výsledky získané proteomickou analýzou a potvrzené dalšími metodami vč. funkčních prokázaly význam lysozomální sekvestrace, ale i zvýšené aktivity proteazomálního komplexu. Tyto nálezy potvrzují, že chemorezistence je podmíнěna více mechanismy současně, což ztěžuje její inhibici. To dokazují neúspěšné studie s inhibitory P-glykoproteinu.

Podpořeno grantem AZV č. 15-28334A a GAUK č. 812217.

XXXI/243. STANOVENÍ MOLEKULÁRNÍ HETEROGENITY ADENOMŮ PRO PREDIKCI RIZIKA REKURENCE KOLOREKTÁLNÍ NEOPLAZIE

BENEŠOVÁ L.¹, PTÁČKOVÁ R.¹, HÁLKOVÁ T.¹, SUCHÁNEK Š.², TRABOULSI E.³, BROGYUK N.², ZAVORAL M.², MINÁŘIK M.⁴

¹Genomac výzkumný ústav, s.r.o., Praha, ²Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – VFN Praha, ³Oddělení patologie, ÚVN – VFN Praha, ⁴Genomac výzkumný ústav, s.r.o., Praha

Východiska: Pacienti s adenomatouzními polypy, nejčastějšími novotvary zjištěnými během screeningu kolorektálního karcinomu, mají zvýšené riziko vzniku metachronních adenomů a kolorektálního karcinomu. Dispenzární péče po odstranění adenomů zahrnující pravidelná kolonoskopická vyšetření může zabránit rozvoji rakoviny a snížit mortalitu. Dle současných doporučení je interval těchto vyšetření v rozmezí 1–10 let závislosti na mříži rizika rekurence, která se stanovuje na základě počtu, velikosti, stupně dysplazie, lokalizace a vilózního charakteru detekovaných adenomů. Jednou z možností, jak zpřesnit riziko rekurence, je doplnit endoskopické a histologické vyšetření o molekulární testování. Z našich předešlých výzkumů vyplývá, že zastoupení somatických mutací v rámci jednoho adenomu bývá často heterogenní a že stupeň této heterogenity mohlo souviset s mírou rizika vzniku metachronních adenomů. Cílem této práce je stanovení molekulární heterogenity velkých adenomů, následná korelace s výskytem rekurence a definice parametrů predikujících míru rizika této rekurence. **Materiál a metody:** Do studie jsou zahrnuti pacienti ve věku 18–75 let, kteří byly endoskopicky odstraněny kolorektální polypy > 10 mm. Každý polyp byl rozkrájen na 4–8 částí a ty byly zpracovány do parafínových bloků a podrobeny histologickému vyšetření. Následně bylo provedeno vzorkování ze čtyř oblastí každého bloku. Z každého vzorku byla izolována DNA a vyšetřena na přítomnost mutací v 11 oblastech genů KRAS, TP53, PIK3CA, APC a BRAF a využitím analýzy heteroduplexů pomocí denaturační kapilární elektroforézy. U každé detekované mutace bylo stanoveno její procentuální zastoupení. **Výsledky:** Dosud bylo do studie zahrnuto celkem 118 adenomů, u 79 bylo provedeno vzorkování, a získáno tak celkem 1 193 vzorků. U 682 vzorků byla provedena mutační analýza. Na základě kombinace několika faktorů (počet mutací, zastoupení mutovaných alel v rámci vzorku a adenomu) byl stanoven algoritmus pro určení stupně heterogenity 1–5. U 10 kompletne vyhodnocených adenomů byl stanoven $3\times$ stupeň 1, $2\times$ stupeň 2, $2\times$ stupeň 3, $2\times$ stupeň 4 a $1\times$ stupeň 5. **Závěr:** Byl nastaven systém pro vzorkování, analýzu a stanovení intraadenomové heterogenity (stupně 1–5) velkých adenomů. Tato data budou následně korelována s výsledky postpolypektomických sledování pacientů v intervalu 1 roku. Dále bude u vybraných vzorků s vyšším stupněm heterogenity provedeno podrobnější topologické profilování somatických mutací s využitím sekvenování nové generace.

Podpořeno z projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 17-31909.

XXXI/244. ISUP GRADE GROUPS, TERTIARY GLEASON, PERIOSTIN AND VERSICAN IN AGGRESSIVE PROSTATE CANCER

KHARAISHVILI G.¹, BOUCHAL J.¹, KOLÁŘ Z.¹, KRÁL M.², SOUNDARARASHA K.³, JEBAMANI J.³

¹Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc, ²Urologická klinika LF UP a FN Olomouc, ³UP v Olomouci

Background: A new contemporary prostate cancer grading system was proposed in 2014 [1]. Tertiary Gleason patterns are reported in relation with disease recurrence [2]. We have previously shown association between periostin, Skp2 and Slug in aggressive prostate cancer. We decided to verify association of tertiary Gleason and grade groups with these and other selected proteins. **Materials and methods:** In total of 101 FFPE prostate carcinomas were

stained immunohistochemically for E-cadherin, b-catenin, vimentin, Skp2, Slug, Ki67, p53, AR, PSA, periostin, versican, and scored. Slides were reviewed for the presence of tertiary Gleason (worse than the primary and secondary grade, usually pattern 4/5). Carcinomas were classified into localized, advanced and metastatic groups, and ISUP 2014 Gleason grade groups (GG1-5) [3,4]. Hierarchical cluster analysis was done to identify subgroups based on protein expression. Kohonen importance network was generated for prediction. **Conclusion:** Tertiary Gleason was recognized in 22% of prostatectomy cases, it was more frequent in advanced and metastatic tumors ($p < 0.001$). It also positively correlated with total preoperative PSA (Rs 0.303, $p = 0.003$), Ki67 (Rs 0.209, $p = 0.045$) and periostin stromal expression (Rs 0.276, $p = 0.008$) while negative correlation was observed for membrane-localized b-catenin (Rs -0.211, $p = 0.035$). Gleason grade groups were in negative association with E-cadherin (Rs -0.203, $p = 0.045$) while with nuclear Skp2 and periostin stromal expressions showed positive association (Rs 0.338 and 0.269, $p = 0.001$ and 0.008, respectively). Periostin stromal positivity correlated with versican stromal expression (Rs 0.368, $p < 0.001$) and the latter correlated with stromal vimentin (Rs 0.332, $p = 0.001$). Chi-square test based correlation network showed significant relationships between AR, GS groups, stage and clusters ($p < 0.001$, $p = 0.006$, $p = 0.004$). Kruskal-Wallis Anova test revealed significant differential expressions of stromal periostin ($p = 0.017$), versican ($p < 0.001$), Skp2 ($p < 0.03$) and AR ($p < 0.001$), in different clusters. For the first time, we show significant association of tertiary Gleason and grade groups GG4/5 with periostin, Ki67, Skp2 and b-catenin. Cluster analysis revealed significant differences of versican, periostin, AR, tertiary Gleason and Grade Groups between patients clusters. Advanced models in larger cohorts are needed to accurately identify potential aggressive prostate cancer.

References: [1] Egeveld et al, 2016. [2] Epstein et al, 2012. [3] Pierorazio et al, 2013. [4] Epstein et al, 2016.

Supported by MH CZ – DRO (FNOL, 00098892).

XXXI/245. KOMPLEXNÍ NÁDOROVÁ IMUNOTERAPIE MELANOMU A PANKREATICKÉHO ADENOKARCINOMU NA MYŠÍM MODELU

ŽENKA J.¹, CAISOVÁ V.², UHER O.¹, PACÁK K.²

¹PřF JU v Českých Budějovicích, ²Section on Medical Neuroendocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, MD, USA

V dnešní době jsme svědky bouřlivého rozvoje nádorové imunoterapie. Nejvíce je studováno použití checkpoint inhibitorů anti-CTLA-4, anti-PD-1/PD-L1 a pozornost se zaměřuje i na otázkou aplikace CAR T lymfocytů. Přitom však je zřejmé, že checkpoint inhibitory vykazují účinek jen u cca 20 % pacientů, a to jen v několika málo diagnózách. Proč je účinek checkpoint inhibitorů (ale i CAR T v případě solidních nádorů) tak nízký? Především proto, že obrana nádorů proti imunitnímu ataku je mnohostranná a obsahuje celou řadu vzájemně často nezávislých mechanizmů. Checkpoint inhibitory a CAR T pak řeší jen dílčí body této mozaiky. Domníváme se, že účinná nádorová imunoterapie musí reflektovat složitost vztahů nádor – imunitní systém a být adekvátně komplexní. Komplexnost naší nádorové imunoterapie spočívá v postupném zapojení mechanizmů jak vrozené, tak získané imunity. Primárním jeatakem vrozené imunity. Pomocí agonistů toll-like receptorů (resiquimod, poly(I:C), lipoteichoic acid) vyvoláváme zánětlivou infiltraci nádoru a současně buňky vrozené imunity nasměrujeme na nádorové buňky uměle opsonizované prostřednictvím kotveného mananu. Nádorové antigeny jsou následně předkládány nezralým lymfocytům. Tento proces podporujeme stimulací tvorby kostimulačních molekul a vhodného cytokinového prostředí, které podporuje protinádorovou Th1 odpověď. Imunitní atak na úrovni získané imunity likviduje zbytky primárního nádoru, potlačuje metastázy a zajíšťuje ochranu proti rekurenci onemocnění. Pomocí námí vyvinuté nádorové imunoterapie jsme dosáhli 83% úplného vyléčení myší s rozvinutým melanomem. Abychom dosáhli srovnatelných výsledků i v případě velmi obtížně léčitelného pankreatického adenokarcinomu, bylo třeba terapeutickou směs obohatit o agonistickou protilátku anti-CD40. Diskutujeme mechanizmy nádorové imunoterapie a navrhujeme možnosti její kombinace s jinými terapeutickými přístupy. Co se týče uplatnění terapie v klinické praxi, spřávujeme ji nejen v terapii neoperovatelných solidních nádorů, ale i na úrovni neoadjuvantní imunoterapie.

XXXI/246. EPIGENETICKÝ ÚČINOK RASTLINNÝCH PRIODZENÝCH SUBSTANCIÍ V EXPERIMENTÁLNEJ MAMÁRNEJ KARCINOGENÉZE

KUBATKA P.¹, SAMEC M.¹, URAMOVÁ S.¹, JAŠEK K.¹, KAJO K.², KELLO M.³, MOJŽIŠ J.⁴, ŽÚBOR P.¹, ADAMKOV M.¹, PÉČ M.¹

¹UK v Bratislavě, ²Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, ³LF UPJŠ v Košiciach, ⁴LF UPJŠ v Košiciach

Východiská a ciele: Predpokladá sa, že protinádorové účinky rastlinných funkčných potravín sú skôr výsledkom aditívneho, resp. synergického účinku v nich obsiahnutých desiatok bioaktívnych látok ako jednotlivých fytochemikálií. Na základe tohto predpokladu bolo hlavným cieľom práce vyhodnotiť protinádorový účinok dúšky tymiánovej (*Thymus vulgaris* L.) v modeli karcinomu prsníka *in vivo* a *in vitro*. **Metódy:** Sušený *T. vulgaris* bol kontinuálne podávaný v diéte v dvoch koncentráciách 0,1 a 1% v experimentoch chemicky indukované mamárnej karcinogenézy u potkanov a v syngennom 4T1 modeli myší. Po ukončení experimentov sme realizovali histopatologické a molekulárne analýzy nádorového tkaniva. Okrem toho sme uskutočnili hodnotenia *in vitro* s použitím buniek MCF-7 a MDA-MB-231. **Výsledky:** U myší *T. vulgaris* v oboch dávkach znížil objem nádorov o 85 % (0,1 %) a 84 % (1 %) voči kontrole. Liečené nádory vykazovali podstatný pokles pomeru nekrózy v nádorovej mase a tiež pokles indexu mitotickej aktivity. V modeli u potkanov *T. vulgaris* (1 %) znížil frekvenciu nádorov o 53 % v porovnaní s kontrolnými zvieratami. Analýza liečených nádorových buniek potkanov preukázala zníženie expresie CD44 a ALDH1A1 a zvýšenie expresie Bax. Hladiny MDA a expresia VEGFR-2 boli znížené v karcinómoch potkanov v oboch skupinách s *T. vulgaris*. Čo sa týka hodnotenia epigenetických zmien nádorového tkaniva potkanov, zistili sme pokles úrovne metylácie lizínu H3K4me3 u obidvoch liečených skupín (H3K9me3, H4K20me3 a H4K16ac sa nezmenili), nárast expresie miR22, miR34a a miR210 (pri vyššej dávke) a významné zníženie stavu metylácie štyroch génových promotorov – ATM, RASSF1, PTEN a TIMP3 (promotor PITX2 nebol zmenený). Štúdia *in vitro* preukázala antiproliferatívne a proapoptotické účinky esenciálneho oleja *T. vulgaris* v oboch testovaných bunkových líniach (analýzy MTS, BrdU, bunkový cyklus, anexin V/PI, kaspáza-3/7, Bcl-PARP a potenciál mitochondriálnej membrány). **Záver:** *T. vulgaris* L. preukázal významné protinádorové účinky spojené s pozitívnou epigenetickou moduláciou v experimentálnom karcinóme prsníka.

XXXI/247. POTENCIÁL INHIBICE PROTEINU CHK1 U CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE S MUTACEMI V GENU TP53

BOUDNÝ M.¹, ZEMANOVÁ J.¹, KHIRSARIYA P.², BORSKÝ M.¹, VERNER J.¹, ČERNÁ J.³, MRÁZ M.¹, ŠEDA V.¹, PARUCH K.², TRBUŠEK M.¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ²Ústav chemie, PřF MU, Brno, ³FN Brno

Výzodiska: Navzdory rozšířeným terapeutickým možnostem zůstává chronická lymfocytární leukemie (CLL) nevyléčitelným onemocněním, u kterého pacienti s defekty v genu TP53 vykazují obzvláště nepříznivou prognózu. Cílem studie bylo otestovat potenciál inhibice proteinu CHK1 u CLL pomocí námi vyvinutého inovativního inhibitoru MU380, který je netriviálním analogem klinicky testovaného SCH900776 (Merck). CHK1 je kináza, která plní důležitou úlohu v odpovědi na poškození DNA a podílí se na regulaci buněčného cyklu. Jedná se o atraktivní cíl protinádorové terapie, který je testován u řady nádorových onemocnění. **Materiál a metody:** Genetické aberace primárních buněk CLL byly detekovány metodami fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) a sekvenování nové generace (NGS). Pro-proliferativní stimulace buněk CLL byla provedena 10denní kokultivací s myšími fibroblasty, protilátkou anti-CD40 a IL-4. Viabilita buněk po aplikaci MU380 byla měřena pomocí testu WST-1, apoptóza analyzována western blotem proteinů PARP a kaspáza-3 a aktivace dráhy p53 sledována pomocí real-time PCR. Transfekce buněk CLL byly provedeny elektroporací pomocí přístroje Neon. Pro experimenty *in vivo* byl využit myší kmen NOD/SCID IL2R γ -null s lokalizovanými nádory vytvořenými subkutánní aplikací buněk MEC-1 (TP53 mutovaná CLL). **Výsledky:** Nejprve se nám u nedělcích se buněk CLL z periferní krve podařilo detektovat dřívější nepopsanou hladinu proteinu CHK1. CHK1 byla po poškození DNA dokonce schopná aktivace, což dokládá funkčnost dráhy ATR-CHK1 u těchto buněk. Aplikace inhibitoru MU380 (72 h) vedla k poklesu viability jak u buněk CLL stimulovaných k proliferači ($n = 13$ kultur; průměr IC50 = 1 μ M), tak i u nestimulovaných CLL buněk ($n = 96$ kultur; průměr IC50 = 0,37 μ M), a to bez ohledu na negativní prognostické faktory (defekty v genech TP53 a ATM). Na molekulární úrovni MU380 zvyšoval replikační stres a/nebo poškození DNA (nárůst γ -H2AX) a vedl k indukcii apoptózy (štěpení proteinů PARP a kaspáza-3). Aktivita MU380 byla nezávislá na aktivaci dráhy p53 – aplikace vedla k nulové indukci proteinu p53 a jím řízených genů (např. p21). Fenotyp inhibice CHK1 byl u buněk CLL potvrzen transfekcí siRNA cílené proti CHEK1, kdy také docházelo k poklesu viability. Výrazný efekt inhibice CHK1 byl pozorován rovněž ve dvou nezávislých experimentech *in vivo*. Sedm aplikací inhibitoru (mezi dny +14 a +28 po transplantaci MEC-1 buněk) inhibovalo růst nádorů o 44 %, deset aplikací inhibitoru pak o 61 %. **Závěr:** Inhibice proteinu CHK1 představuje potenciální inovativní možnost terapie TP53 mutované CLL. **Podpora projektu:** AZV 15-33999A, FNBr 65269705, MUNI/A/1105/2018.

XXXI/249. WNT SIGNALING INDUCING ACTIVITY IN ASCITES PREDICTS POOR OUTCOME IN OVARIAN CANCER

POSPÍCHALOVÁ V.¹, KOTRBOVÁ A.¹, OVESNÁ P.², BEDNAŘÍKOVÁ M.³, HAUSNEROVÁ J.⁴, JANDÁKOVÁ E.⁴, CRHA I.⁵, MINÁŘ L.⁵, WEINBERGER V.⁵, BRYJA V.¹

¹Ústav experimentální biologie, PřF MU, Brno, ²Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ³Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ⁴Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ⁵Gynkologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

Background: High-grade serous carcinoma (HGSC) of the ovary, fallopian tube and peritoneum, the most frequent form of ovarian cancer, is the deadliest gynecological disease with 5-year survival rate below 30%. HGSC is characterized by early and rapid development of metastases and frequent presence of ascites. This pathological accumulation of fluid in the peritoneum facilitates HGSC progression by mainly unknown mechanisms. Wnt signaling is a conserved developmental pathway which is found deregulated in many types of human cancer, however, role of its distinct branches (Wnt/planar cell polarity (PCP) pathway and Wnt/ β -catenin pathway) in ovarian cancerogenesis remains poorly understood. **Materials and methods:** Malignant ascites collected during cytoreductive surgery of HGSC patients were tested for ability to induce Wnt signaling in Kuramochi cell line (novel appropriate model for HGSC). Next, patient cancer spheroids (the main form of metastatic cancer cells in ascites) were evaluated with respect to Wnt signaling. Kuramochi cells were used to dissect the role on individual Wnt signaling branches in acquisition of metastatic stem cell-like behaviors of HGSC cells. Furthermore, we analyzed genomic and transcriptomic data on Wnt/PCP components retrieved from public cancer databases and corroborated them using primary patient samples and validated antibodies on protein level. **Results:** We show that Wnt5a-induced PCP pathway, but not Wnt/ β -catenin pathway (induced by Wnt3a) is essential for stimulation of stemness and migration/invasion potential of HGSC cells. Pharmacological as well as genetic ablation of the pathway block these prometastatic features. Additionally, Wnt/PCP pathway components were differentially expressed between healthy and tumor tissue as well as between the primary tumor and metastases consistently only ascites activating Wnt/PCP signaling contained typical Wnt/PCP ligands. Finally, we show that only minority of ascitic fluids lacked the capacity to activate Wnt signaling in HGSC cells and that these ascites were associated with excellent prognosis for patients. **Conclusion:** These results highlight the role of Wnt/PCP signaling in ovarian cancerogenesis, indicate possible therapeutic potential of CKI inhibitors for HGSC and imply use of Wnt pathway inducing activity of ascites as a novel prognostic tool.

XXXI/250. MIKRORNA JAKO NOVÉ POTENCIÁLNÍ DIAGNOSTICKÉ BIOMARKERY PRO KARCINOMY OVARIA A ENDOMETRIA

ZÁVESKÝ L.¹, JANDÁKOVÁ E.², WEINBERGER V.³, MINÁŘ L.³, TURYNA R.⁴, DUŠKOVÁ D.⁵, HANZÍKOVÁ V.⁵, LANGMEIEROVÁ L.⁵, HOŘÍNEK A.^{1,6}, KOHOUTOVÁ M.¹

¹Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. LF UK a VFN v Praze, ²Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ³Gynkologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno,

⁴Ústav pro péči o matku a dítě, Praha, ⁵Fakultní transfuzní oddělení, VFN v Praze, ⁶III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Výzodiska: Karcinom ovaria a dělohy patří mezi nejčastější gynekologická nádorová onemocnění. Výzkum nových biomarkerů je nezbytný pro zlepšení souvisejících diagnostických, prognostických i terapeutických metod. Frekventně zkoumanou skupinou molekul jsou mikroRNA (miRNA), které se vyskytují i v tělních tekutinách. U nádorových onemocnění mohou mikroRNA fungovat jako onkogeny i tumor supresory, mohou souvisejí s rezistencí tumoru na radio-či chemoterapii, s recidivujícím onemocněním a celkovou délkou přežití. **Materiál a metody:** Exprese miRNA byla analyzována metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce (qPCR) u extracelulárních vzorků moči (karcinomy ovaria a endometria), u ascitu a nádorových tkání (karcinom ovaria) a byla

porovnávána s referenčními vzorky. **Výsledky:** V analýzách byly identifikovány potenciální tumor-supresorové a onkogenní miRNA. Při analýzách moči jsme u karcinomu ovaria nalezli miR-92a se zvýšenou expresí a miR-106b se sníženou expresí – tato miRNA byla jako jediná nalezena se sníženou expresí u karcinomu endometria. Zjistili jsme, že u stejných vzorků moči se liší exprese určitých miRNA v exozomální a supernatantové frakci. U ascitu a laváži byla nalezena řada onkogenních a tumor-supresorových miRNA. Sedm miRNA (miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141, miR-429, miR-1290 a miR-30a-5p) bylo validováno. U patologických vzorků byly nalezeny miRNA celé rodiny miR-200 a miR-1290 s velmi zvýšenou expresí, zatímco exprese miR-30a-5p byla zvýšena jen slabě. V předběžných analýzách přežití byla zvýšená exprese miR-200b spojena s horší prognózou celkového přežití pacientek. U nádorových tkání a ascitů se potvrdila potenciální role miR-203, miR-135b a miR-200b jako onkogenů a potenciální role miR-451a jako tumor-supresoru s konzistentními výsledky pro ascity i tkáně. Role miR-204 se ukázala nejasná, její zvýšená exprese u ascitu se nepotvrdila u nádorových tkání, kde byla její exprese snížená. Výsledky ukázaly jako pravděpodobnou tumor-supresorovou roli pro miR-185 a onkogenní význam pro miR-182. Zvýšená exprese u miR-1290 zjištěná u ascitů se u nádorových tkání nepotvrdila. **Závěr:** V našem výzkumu byly nalezeny diferenciálně exprimované miRNA. Výsledky expresních analýz by se měly stát základem pro jejich další ověření a validaci a dále pak pro studium jejich potenciální role v karcinogenezi a klinickém využití v diagnostice a léčbě karcinomu ovaria a endometria.

Výzkum byl podpořen projekty Progres Q28/LF1, NF Avast (SSD2018/100022), Nadace ČEZ (STE EPP 126 16), ČEPS, a.s. (1410001742), MZ ČR (RVO-VFN 64165, CZ-DRO FNBr 652697).

XXXI/252. VLIV KOMBINACE NOVĚ SYNTETIZOVANÝCH FERROCENŮ A RADIOTERAPIE NA NÁDOROVÉ BUNĚČNÉ LINIE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA

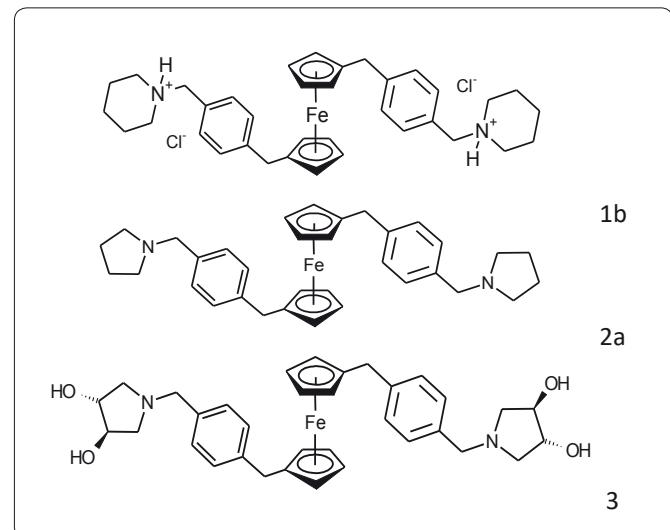
SKOPILOVÁ H.^{1,2}, RAK V.³, KARBAN J.⁴, PINKAS J.⁵, BARTOŠÍK M.¹, HRSTKA R.¹

¹RECAMO, MOÚ, Brno, ²Národní centrum pro výzkum biomolekul, PřF MU, Brno, ³Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ⁴Ústav chemických procesů AV ČR, v. v. i., Praha, ⁵Ústav fyzikální chemie J. Heyrovského AV ČR, v. v. i., Praha

Úvod: Výzkum je zaměřen na zhodnocení možnosti léčby karcinomu děložního hrdla pomocí kombinace nově syntetizovaných organokovových sloučenin a radioterapie. Karcinom děložního hrdla je druhé nejčastější nádorové onemocnění u žen [1]. Navzdory preventivnímu screeningovému programu a očkování proti HPV infekci zemře v ČR na karcinom děložního čípku ročně přibližně 400 žen. Léčba je závislá na stadiu onemocnění. U časných karcinomů je voleno operační řešení, které však u pokročilejších stadií často není proveditelné. Jako náhrada této léčby je využívána kombinace radioterapie s chemoterapií ve formě cisplatinu [2,3]. **Materiál a metody:** Byla testována série ferrocenů, z nichž některé vykazovaly in vitro lepší účinnost než cisplatinu [4,5]. Pomocí MTT testů byl proveden screening cytotoxicity na buněčných liniích odvozených od karcinomu děložního hrdla (SiHa, HeLa) a kontrolních nenádorových linií (HEK293, RPE-1). U aktivních látek byl sledován pomocí fluorescenčních sond vliv na změny mitochondriálního potenciálu, tvorbu kyslíkových radikálů a rozložení buněčného cyklu. Radiosenzitizační účinek těchto molekul byl hodnocen testy analyzujícími schopnost buněk tvořit kolonie (CFA). **Výsledky:** Cytotoxicitní efekt prokazovalo několik molekul, jež v monoterapii indukovaly zvýšené množství kyslíkových radikálů, alterovaly mitochondriální potenciál i změny v buněčném cyklu. Jejich účinnost v kombinaci s radioterapií byla následně ověřena pomocí testů CFA. Mezi testovanými látkami byla identifikována potenciálně využitelná molekula označená jako 1b, která přispívala k citlivosti buněk vůči ionizujícímu záření o > 50 % u obou nádorových buněčných linií. **Závěr:** Výsledky naší práce ukazují potenciálně využitelnou protinádorovou aktivitu některých z testovaných ferrocenů v kombinaci s radioterapií. Bližší zkoumání společného působení ionizujícího záření a organokovových sloučenin by mohlo v budoucnu přinést nové poznatky nejen ve vědeckém výzkumu, ale i v klinické praxi.

Literatura: [1] International Agency for Research on Cancer – Cancer Fact Sheets 2012. [online]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-16.pdf>. [2] Sturdza et al. Radiother Oncol 2016; 120(3): 428–433. [3] Vale et al. J Clin Oncol 2008; 26(35): 5802–5812. [4] Bartošík et al. Analyst 2015; 140(17): 5864–5867. [5] Hodík et al. J Organomet Chem 2017; 846: 141–151.

Práce byla podpořena projekty GAČR 17-05838S, MŠMT – NPU I – LO1413 a MZ ČR - RVO (MOÚ, 00209805).



XXXI/260. BANKA KLINICKÝCH VZORKŮ BBMRI-CZ

VALÍK D.^{1,2}, GREPLOVÁ K.¹, MRKVICOVÁ M.¹, HÁLOVÁ A.², NENUTIL R.³, HALOUZKA R.⁴

¹Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ²Úsek banky biologického materiálu, MOÚ, Brno, ³Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno, ⁴Právní oddělení, MOÚ, Brno

Sítí výzkumných biobank BBMRI-CZ zpracovává a dlouhodobě uchovává humánní biologický materiál a asociovaná klinická data, zejména primární nádorové tkáně a další vzorky, které by byly jinak pro budoucí výzkum nenávratně ztraceny, jelikož se ve zdravotnických institucích běžně nebiobankují. Uložený biologický materiál je katalogizován do kolekcí BBMRI-CZ a je stéžeňním prvkem pro stávající nebo budoucí výzkumné projekty. Unikátní jednotky těchto kolekcí se neoznačují jen jako vzorky, nýbrž jako „data/sample sets“, agregující klinická data s konkrétním biologickým materiálem. BBMRI-CZ je

v současné době inherentně zakotvena v páteřních institucích české akademické medicíny, ve fakultních nemocnicích. Uživatelská komunita využívá odborných znalostí kvalifikovaných pracovníků BBMRI-CZ, jejich konzultačních a datových služeb a humánního biologického materiálu uloženého v bio-repozitářích biobank BBMRI-CZ. BBMRI-CZ je českým národním uzlem konsorcia evropské výzkumné infrastruktury BBMRI-ERIC a ČR jeho zakladatelským členským státem. BBMRI-CZ jako součást BBMRI-ERIC je v současnosti ústřední výzkumnou medicínsky orientovanou infrastrukturou zaměřující se na problém nereprodukovanosti výzkumných výsledků tím, že usiluje o zavádění procesů řízení kvality do činností souvisejících s dlouhodobou archivací humánního biologického materiálu a jeho následného využití pro smysluplné výzkumné účely. Představitelé BBMRI-CZ aktivně působí v orgánech evropského konsorcia BBMRI-ERIC. Nové služby pro komunikaci mezi biobankami a výzkumnými týmy jsou IT nástroje BBMRI-ERIC Directory a BBMRI-ERIC Negotiator. BBMRI-CZ se zásadně a tvůrčím způsobem podílí na vývoji této IT nástrojů pro evropskou výzkumnou komunitu. Nástroj BBMRI-ERIC Directory je horizontálním katalogizačním nástrojem, který podává stručné, a přitom dostatečně přehledné informace o evropských biobankách zapojených v rámci BBMRI-ERIC. Nástroj podporuje nalezení vhodné partnerské biobanky pro zájemce o konkrétní klinické vzorky. Nástroj BBMRI-ERIC Negotiator umožňuje již konkrétní komunikaci mezi žádatelem (výzkum, vývoj) a poskytovatelem (institucí spravující biobanku). Socioekonomické přínosy BBMRI-CZ tkví v aktivitách definujících klíčové dokumenty politiky zdravotní péče ČR jako jsou protokoly správné klinické praxe s přímým dopadem na klinickou medicínu, týkající se např. využití laboratorních testů v onkologii, guidelines pro cílenou léčbu, kde se příslušné terapeutické cíle studují a stanovují v cílové tkáni.

XXXI/261. BRNĚNSKÉ POPULAČNÍ STUDIE A BIOBANKA CELSPAC

KLÁNOVÁ J.

Centrum pro výzkum toxicitkých látek v prostředí, PřF MU, Brno

Rostoucí výskyt některých chronických onemocnění je často dáván do souvislosti s expozicí populace látkám narušujícím hormonální rovnováhu. Člověk je během života vystaven znečištěnému ovzduší, chemickým látkám v potravinách, kosmetice, domácím nebo pracovním prostředí, ale ovlivňuje ho také nedostatek pohybu, alkohol, kouření, hluk nebo stres. Vyhodnotit, zda je za rozvojem chronických onemocnění skutečně zvýšená expozice chemickým látkám nebo spíš dlouhodobé chování, socioekonomická situace a s ní související životní styl, umožní jedině dlouhodobé sledování vybraných skupin populace, jejich dotazování a současná analýza jejich biologických vzorků. S tímto cílem byl centrem RECETOX Masarykovy univerzity založen dlouhodobý projekt CELSPAC sledující zdraví brněnských rodin. Projekt navazuje na evropskou dlouhodobou studii téhotenství a dětí ELSPAC, v rámci které brněnskí výzkumníci sbírali od roku 1991 unikátní informace o první porevoluční generaci dětí a o prostředí, které ji formovalo. Kromě lékařských a psychologických vyšetření však pracovali převážně s dotazníky a nezaměřili se na sběr biologických vzorků. Tento nedostatek odstraňuje právě nový projekt CELSPAC. V přípravném období bylo třeba optimalizovat protokoly standardizující odběr biologického materiálu, jeho zpracování a frakcionaci pro účely dlouhodobého skladování. Aby nedošlo ke znehodnocení vzácného materiálu, staví se v současné době v Univerzitním kampusu Bohunice biobanka CELSPAC, jejíž technologie zajistí bezchybné značení vzorků a robotické ovládání systému tak, aby nebyl zatížen lidskou chybou. Zároveň dochází k rozvoji nových laboratorních technik, které umožní ve vzorcích sledovat nejen zatížení organismu chemickými látkami, ale i jeho vnějšost a biologickou odpověď. Těchto zkušeností bude vzápětí využito při novém vyšetření původních dětí kohorty ELSPAC, kdy budou doplněny aktuální informace i biologický materiál. To významně zhodnotí existující dlouhodobá data a položí základ vícegenerační studie brněnské populace. Nábor další generace rodin byl již zahájen v obou porodnicích fakultní nemocnice. RECETOX se touto aktivitou zapojil do nového evropského programu HM4EU (Human Biomonitoring for Europe), který na rozsáhlých kohortách sleduje expozici evropské populace.

XXXI/281. COMBINED TREATMENT IN PEDIATRIC SOLID TUMORS OF NEUROGENIC ORIGIN USING TYROSINE KINASE INHIBITORS AND THIOSEMICARBAZONE IRON CHELATORS

KRCHNIAKOVÁ M.¹, NERADIL J.², CHOVAROVÁ S.², CHLAPEK P.², RICHARDSON D.³, ŠTĚRBA J.¹, VESELSKÁ R.²

¹ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ² Ústav experimentální biologie, PřF MU, Brno, ³ University of Sydney

Introduction: Multi-drug resistance (MDR) presents an obstacle in treating pediatric solid tumors like medulloblastoma or neuroblastoma. Mechanisms often responsible for MDR are up-regulation of ATP-binding cassette (ABC) transporters expressed either on plasma or lysosomal membranes, and sequestration of drugs into lysosomes where the drugs are inactivated due to acidic pH. Such mechanism was also described for tyrosine kinase inhibitors (TKIs). However, combining TKIs with novel thiosemicarbazone iron chelators could present a way of overcoming MDR. Thiosemicarbazones target iron metabolism in cancer cells and a number of signaling pathways. They are transported into lysosomes where they bind iron or copper ions and create reactive oxygen species that permeate the lysosomal membrane, so the drugs previously trapped in lysosomes are released and are no longer separated from their targets. **Material and Methods:** Established cell lines DAOY (medulloblastoma), SH-SY5Y and SK-N-BE(2) (neuroblastoma) were used in this study. Lysosomotropic TKIs gefitinib, lapatinib and sunitinib, combined with thiosemicarbazones – Dp44mT and DpC were used in this study. We analyzed phosphorylation of receptor tyrosine kinases (RTKs) using Human Phospho-RTK Array (R&D Systems) and expression of selected ABC transporters by Western blot and qRT-PCR. Viability of cells was measured by MTT test and the effect of combining selected drugs was analyzed using Chou Talalay method in CalcuSyn software (Biosoft). **Results:** Although we found phosphorylated targets of used TKIs – EGFR in all cell lines and PDGFR β in neuroblastoma cell lines – the effect of combining TKIs with thiosemicarbazones was synergistic only in DAOY cell line. In both neuroblastoma cell lines, we observed antagonistic effects with the exception of gefitinib. Combining gefitinib that targets phosphorylated EGFR with thiosemicarbazones showed additive effects. Therefore, we postulate that observed difference could be caused by different phosphorylation of RTKs and expression of ABC transporters. High levels of ABCB1 and ABCG2 were found in SH-SY5Y and DAOY cell lines, respectively. **Conclusion:** Our study shows that combining TKIs and novel thiosemicarbazones in DAOY cell line resulted in synergistic effects and could present an effective means of overcoming MDR. On the contrary, in both neuroblastoma cell lines, the drugs were effective when used alone, but their combined synergistic effects were not found.

Supported by projects no. 17-33104A and 16-34083A (AZV CR), no. LQ1605 (MEYS CR, NPU II) and Brno Ph.D. Talent.

XXXI/282. SPECIFICKÉ CÍLENÍ BUNĚK NEUROBLASTOMU POMOCÍ BIOMIMETICKÝCH PEPTIDŮ

ŽIVOTSKÁ H., HADDAD Y., DOSTÁLOVÁ S., HEGER Z.
Mendelova univerzita v Brně

Východiska: Práce se zabývá využitím cílené protinádorové terapie za účelem efektivnější léčby obtížně léčitelného neuroblastomu, maligního embryonální nádoru vyskytujícího se nejčastěji u dětí raného věku. Aktivního cílení neuroblastomových buněk bylo dosaženo pomocí povrchově modifikovaného ferritinového nanotransportéra s enkapsulovaným elipticinem. Za účelem selektivního transportu elipticinu do neuroblastomových buněk byla provedena povrchová modifikace ferritinu cílcími peptidovými ligandy (odvozenými od neurotoxinu konotoxinu) s vysokou afinitou vůči norepinefrinovým transportérům (hNET), nadměrně exprimovanými na membránách neuroblastomových buněk [1,2]. Syntetizované a povrchově modifikované nanotransportéry byly charakterizovány a následně testovány z hlediska jejich internalizace do maligních neuroblastomových (UKF-NB-4, SH-SY5Y) a nemaligních prostatických buněčných linií (PNT1A). **Materiál a metody:** Peptidové ligandy byly strukturně odvozeny z konotoxinové domény YKL pomocí in silico metody. Navržené peptidy byly testovány pomocí molekulárního dockingu, dynamiky a mechaniky na homologním modelu hNET. Peptidy s nejvyšší afinitou a nejnižší vazebnou energií byly syntetizovány pomocí standardní Fmoc syntézy. Modifikované nanotransportéry byly charakterizovány z hlediska velikosti, stability a koncentrace enkapsulovaného elipticinu. Buněčná internalizace nanotransportérů cílených přes peptidové ligandy do cílových a necílových buněk byla kvantifikována metodou průtokové cytometrie na základě závislosti fluorescence elipticinu (a.u.) na čase (hod). **Výsledky:** Optimalizované stabilní nanotransportéry disponovaly velikostí pohybující se okolo 20 nm, koncentrací enkapsulovaného cytostatika 1 200 μ M a enkapsulační výtěžnosti až 53 %. Z hlediska internalizace do neuroblastomových buněk, nadměrně exprimujících hNET, byla zjištěna vyšší kinetika internalizace nanotransportérů ve srovnání s internalizací do nemaligních prostatických buněk, s nízkou expresí hNET. **Závěr:** Ferritinové nanotransportéry s enkapsulovaným elipticinem vykazovaly vyšší specifickou internalizaci do cílových neuroblastomových buněk. Toto zjištění vede k možnému potenciálnímu zvýšení jejich účinnosti v protinádorové léčbě a zároveň ke snížení jejich toxicity pro necílové (nemaligní) buňky.

Literatura: [1] Haddad Y et al. Front Mol Neurosci 2017; 10(20): 7. [2] Srinivasarao M et al. Chem Rev 2017; 117(19): 12133–12164.

Práce byla podpořena grantovým projektem GACR 17-12816S, Liguou proti rakovině Praha a IGA MENDELU IP_031/2019.

XXXI/286. SEKVENOVÁNÍ KRÁTKÝCH RNA A VALIDACE VYBRANÝCH MIKRORNA V MOZKOMÍŠNÍM MOKU U PACIENTŮ S MOZKOVÝMI NÁDORY

KOPKOVÁ A.¹, ŠÁNA J.^{1,2}, VEČERA M.¹, VYBÍHAL V.³, JURÁČEK J.¹, FADRUS P.³, SMRČKA M.³, SLABÝ O.^{1,2}

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ³ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Incidence primárních nádorů mozku a mozkových metastáz se ve světě počítá na 40 pacientů na 100 000 osob. Prognóza a terapie se mezi jednotlivými typy nádorů mozku značně liší, a proto by přesné a včasné určení diagnózy mohlo zlepšit dobu přežití pacientů. Současné diagnostické přístupy jsou však omezeny lokalizací a heterogenitou mozkových nádorů. Mozkomíšní mok (CSF) protéká centrální nervovou soustavou (CNS), čímž se dostává do kontaktu s možnou patologickou tkání. Tudíž se CSF zdá být ideálním zdrojem diagnostických biomarkerů. MikroRNA (miRNA), krátké nekódující RNA podílející se na patogenezi mnoha onemocnění, by mohly představovat skupinu vhodných biomarkerů. Navíc deregulované hladiny miRNA specifických pro mozkové nádory byly pozorovány v CSF. Proto analýza miRNA u pacientů s nádory mozku slibuje nový diagnostický přístup umožňující určit přesnější diagnózu. **Materiály a metody:** Sekvenování nové generace (NGS) bylo provedeno u 89 CSF (32 glioblastomů (GBM), 14 low-grade gliomů (LGG), 11 meningeomů, 13 metastáz a 19 nenádorových vzorků). Pro přípravu knihoven byl použit CleanTag small RNA Library Preparation Kit (Trilink, Biotechnologies), na vlastní sekvenování byl použit NextSeq 500/550 High Output Kit v2, 75 (Illumina). Validační fáze byla provedena na nezávislé soubor 117 CSF (41 GBM, 44 meningeomů, 12 metastáz a 20 nenádorových vzorků) pomocí TaqMan Advanced miRNA Assays (ThermoFisher Scientific). **Výsledek:** Statistická analýza NGS dat při porovnání nádorových a nenádorových vzorků CSF odhalila 11 miRNA s rozdílnými hladinami u GBM ($p < 0,0001$), 40 u meningeomů, 3 u LGG a 14 u metastáz ($p < 0,05$). Navíc 6 miRNA ukázalo rozdílné hladiny mezi GBM a LGG ($p < 0,05$). Následná validace 10 vybraných miRNA při porovnávání nádorových a nenádorových vzorků detekovala 8 miRNA s významně rozdílnými hladinami u GBM, 3 miRNA u meningeomu a 3 u metastáz. Při porovnávání GBM a meningeomu 6 miRNA výkazovalo významně rozdílné hladiny, 3 miRNA mezi GBM a metastázemi a 2 miRNA mezi meningeomy a metastázemi. Na základě výsledků validace byl navržen rozhodovací strom založený na analýze pouze 4 miRNA v CSF (miR-30e-5p, miR-140-5p, let-7b-5p a miR-21-3p), jenž by mohl pomoci klasifikovat pacienty s nádory mozku. Kaplanova-Meierova analýza přežívání odhalila, že kombinace miR-10b-5p a miR-196b-5p je asociovaná s celkovým přežíváním pacientů s GBM. **Závěr:** Naše výsledky ukazují, že určité nádory mozku výkazují specifické profily miRNA v mozkomíšním moku, jež by mohly pomoci při určení včasné a správné diagnózy.

Práce byla podpořena projektem GAČR 17-17636S a MŠMT ČR CEITEC 2020 LQ1601.

XXXI/292. TERANOSTICKÉ PŘÍSTUPY PRO LÉČBU BAKTERIÁLNÍCH INFĚKCÍ PŘI KOINCIDENCI NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

SEHNAL K.¹, GARGULÁK M.¹, ČÍŽEK M.¹, DOČEKALOVÁ M.², UHLÍŘOVÁ D.², STAŇKOVÁ M.², HOSNEDLOVÁ B.², SOCHOR J.³, RUTTKAY-NEDECKÝ B.⁴, KIZEK R.⁴

¹ Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ² Prevention Medicals s.r.o., Brno, ³ Zahradnická fakulta Mendelova univerzita v Brně, ⁴ Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Východiska: Koincidence nádorového onemocnění a bakteriální infekce jsou pro pacienta často fatální. Cílem projektu je navrhnut a ověřit efektivní teranostický nástroj pro zacílení na patogenní bakteriální buňku. Konstrukt byl tvořen: A) stříbrnými nanočásticemi (AgNPsGS) získanými z rostlinných extraktů zelenou syntézou; B) apoferitinem (APO) s enkapsulovaným antibiotikem (ATB); C) modifikovanými magnetickými zlatými nanočásticemi (SPION/Au/NPs). Metody: Část A) byla připravena metodou zelené syntézy s následnou purifikací. K přípravě části B) byl použit roztok apoferitinu. Enkapsulace vhodného

ATB byla provedena změnou pH (4–8). SPION/Au/NPs (20 mg/ml, magnetické zlaté nanočástice) byly modifikovány protilátkou (1 mg/ml IgY) a oxidovanými grafenovými listy (1 mg/ml). Modifikace byla provedena standardizovanou metodou navazování za pomocí polymeru EDC/NHS (2,2 mM EDC, 4 mM NHS, 3 hod, 37 °C). Stejný přístup byl použit při navazování jednotlivých segmentů nanokonstruktu (A + B + C). Po jednotlivých provedených krocích vznikne kompletní teranostický nanokonstrukt SPION/Au/AgNPsGS/APO/ATB. Hodnocení antibakteriálních účinků bylo provedeno dvěma metodami – diskovou difuzní metodou (DDM) a spektrofotometrickým testováním. Z experimentálních dat byly určeny minimální inhibiční koncentrace (MIC). **Výsledky:** Bylo připraveno 20 druhů AgNPsGS (velikost 20–40 nm). Nejlepší antibakteriální efekt (85% inhibice růstu bakterie *S. aureus*) vyjádřený hodnotou MIC50 0,4 µg/ml byl pozorován u AgNPsGS4 (nat' Thymus serpyllum L.). Struktura nanokonstruktu byla vytvořena sítí polymeru EDC/NHS. Na SPION/Au/NPs byl napojen apoferitin (SPION/Au/APO). Do dutiny SPION/Au/APO (12 nm) bylo modelově uzavřeno antibiotikum doxorubicin (2 µM DOX). Vznikl tak modelový konstrukt SPION/Au/AgNPsGS4/APO/DOX. Efektivita enkapsulace DOX dovnitř nanometrické struktury apoferitinu byla kolem 13 % aplikované koncentrace. Bylo zjištěno, že modelový nanokonstrukt (SPION/Au/AgNPsGS4/APO/DOX) je schopen udržet dané uspořádání v průběhu celého procesu přípravy i aplikace na bakteriální kulturu. Vytvořený konstrukt SPION/Au/AgNPsGS4/APO/DOX byl aplikován na modelovou kulturu *S. aureus*. **Závěr:** V přítomnosti 70 µg/ml SPION/Au/AgNPsGS4/APO/DOX byla zaznamenána dramatická inhibice *S. aureus* (též 100 % u růstových křivek). Jednoduchou záměnou enkapsulovaného antibiotika a vázané protilátky se stává teranostický nanokonstrukt univerzálním a inovativním přístupem v cíleném boji proti různým bakteriálním infekcím.

Práce byla realizována za podpory projektu H2020 CA COST Action CA15114, INTER-COST LTC18002.

XXXI/297. EXPRESE KERATINU 36 U DLAŽDICOBUNĚČNÉHO KARCINOMU JAZYKA A VE VYBRANÝCH EPITELOVÝCH TKÁNÍCH

BRYCHTOVÁ V.¹, COATES P.¹, BOLDRUP L.², FABIAN P.³, NYLANDER K.², VOJTĚŠEK B.¹

¹RECAMO, MOÚ, Brno, ²Umea University, Umea, Sweden, ³Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

Vývodiska: Lidský keratin 36 (K36) patří do skupiny vlasových keratinů (hair type) a je markerem diferenciace vlasového kortextu. KRT36, gen kódující K36, se nachází na dlouhém raménku chromozomu 17 a je součástí klastru strukturálně nepříbuzných kyselých vlasových keratinů. Nedávno bylo publikováno, že KRT36 je v rámci ústní dutiny specificky exprimován v epitelu jazyka, přičemž KRT36 mRNA je významně deregulována u dlaždicobuněčného karcinomu jazyka. Podobně avšak v menší míře je snížena exprese KRT36 mRNA také v klinicky normální tkáni v blízkosti nádorového ložiska. Přesná role K36 v normálním epitelu jazyka stejně jako jeho potenciální vliv na rozvoj dlaždicobuněčného karcinomu jazyka není dosud známý. Cílem práce bylo specifikovat expresi K36 ve vybraných zdravých epitelových tkáních i korespondujících nádorech se zaměřením na dlaždicobuněčný karcinom jazyka. **Materiál a metody:** Pro tuto studii byla vytvořena specifická protilátku proti K36, která byla afinitně purifikována a použita pro imunohistochemickou analýzu. Vzorky tkání zahrnují klinicky normální vzorky jazyka z odlišných oblastí, kůži z anatomicky odlišných oblastí, ret, prsní bradavku, nehet, thymus, vaginální epitel, děložní čípek, appendix a jícen. Dále vzorky nádorových tkání jako je melanom, bazaliom, dlaždicobuněčný karcinom jazyka a karcinom děložního čípku. Genové expresní data zahrnují 14 kontrolních vzorků od zdravých dobrovolníků, 22 vzorků dlaždicobuněčného karcinomu jazyka a 22 vzorků přilehlé nenádorové tkáně. **Výsledky:** Dorzální epitel jazyka je morfologicky variabilní tkání obsahující množství odlišných struktur. Naše výsledky ukazují, že exprese K36 je lokalizována pouze do klastrů buněk na periferii filiformních papil a není exprimován v buňkách jiných struktur. V panelu nenádorových tkání byly pozitivní vzorky nehtového lůžka, vlasového kortextu a thymu. Všechny z testovaných nádorových tkání byly K36 negativní. **Závěr:** Naše výsledky ukazují expresi vlasového keratinu K36 v limitovaném množství lidských tkání. Ve většině případů se jedná o tkáň vystavovanou mechanické námaze, a tudíž lze spekulovat o možné úloze K36 v překonávání mechanického stresu buněk. Se zaměřením na normální i nádorovou tkáň jazyka naše výsledky potvrzují potlačení exprese K36 na úrovni proteinu v nádorové tkáni ve srovnání s tkání normální, avšak jeho přesná úloha v genezi dlaždicobuněčného karcinomu jazyka není objasněna.

Práce byla podpořena projekty MŠMT – NPU I – LO1413, BBMRI_CZ LM2015089 a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

XXXI/298. CHARAKTERIZACE RADIOSENZITIVITY HNSCC BUNĚČNÝCH LINIÍ FADU A DETROIT 562

ŠTĚPKA P.¹, PELTANOVÁ B.², GUMULEC J.¹, RODRIGO M.³, FALK M.⁴, MASAŘÍK M.¹

¹Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, ²MU, Brno, ³Mendelova univerzita v Brně, ⁴Biofyzikální ústav AV ČR, v. v. i., Brno

Na buněčných liniích odvozených od nádorů hlavy a krku FaDu a Detroit 562 jsme v porovnání s normálními lidskými kožními fibroblasty (NHDF) provedli detailní analýzu indukce a následné reparace dvouřetězcových zlomů DNA po ozařování. Protože linie Detroit 562, na rozdíl od linie FaDu, má mutace v PI3K signální dráze spojené mimo jiné s reparačními procesy DNA, lze u těchto linií očekávat rozdílnou radiosenzitivitu, ta ale zatím v literatuře nebyla podrobně popsána. Imunofluorescenční detekce ložisek γH2AX/53BP1 vzniklých po indukcí ionizujícím zářením je v současnosti všeobecně uznávaným a citlivým markerem dvouřetězcových zlomů DNA. Změny v počtech γH2AX/53BP1 ložisek připadajících na buněčné jádro byly v průběhu času (5 min – 1 den po ozáření) porovnávány v buňkách NHDF, FaDu a Detroit 562. Obě nádorové linie očekávaně vykazovaly nižší stabilitu genomu (přítomnost γH2AX/53BP1 ložisek už před ozářením) než normální fibroblasty. Linie Detroit 562 navíc vykazovala rychlejší opravu dvouřetězcových zlomů DNA, což při testech korelovalo i se zvýšeným klonogenním přežíváním buněk. Při experimentech tak linie Detroit 562 představuje radiorezistentní model a linie FaDu v porovnání relativně radiosenzitivnější model nádorových buněk. Pro doplnění charakterizace byly buňky NHDF, FaDu a Detroit 562 pomocí DNA čipu testovány na změny v expresi 372 vybraných genů spojených s reparací DNA, buněčnou smrtí, metabolizmem nádorových buněk, buněčnou motilitou, kmenovostí, epitelálně mezenchymální tranzicí a angiogenezí. Tento robustní přístup ukázal některé typické rozdíly v expresních profilech buněk NHDF, FaDu a Detroit 562 a napomáhá využití těchto buněčných linií při výzkumu spinocelulárních karcinomů hlavy a krku.

Práce byla podpořena projekty AZV 16-16-29835A a MUNI/A/1255/2018.

XXXI/303. VYUŽITÍ SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACE V ANALÝZE CIRKULUJÍCÍCH MIKRORNA JAKO PREDIKTIVNÍCH BIOMARKERŮ U PACIENTŮ S LOKÁLNĚ POKROČILÝM KARCINOMEM REKTA

MACHÁČKOVÁ T.¹, GROLICH T.², FIALA L.³, PROCHÁZKA V.², ŠKROVINA M.⁴, KALA Z.², SLABÝ O.¹

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ³ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno,

⁴ Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín, a.s.

Východiska: MikroRNA (miRNA) jsou krátké nekódující RNA podílející se na posttranskripční regulaci genové exprese. Jsou esenciálními regulátory fyziologických procesů, podílejí se na patogenezi mnoha onemocnění a jejich deregulace byla prokázána u řady nádorových onemocnění vč. karcinomu rektu. Cirkulující miRNA přítomné v krevní plazmě by mohly být vhodnými kandidáty na neinvazivní prediktivní biomarkery odpovědi na neoadjuvantní chemoradioterapii u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rektu. Předkládaná pilotní studie se zabývá využitím sekvenování nové generace k analýze cirkulujících miRNA. **Materiál a metody:** K analýze miRNA expresních profilů byly použity vzorky RNA izolované z krevní plazmy pacientů odebrané v době TNM restagingu po neoadjuvantní chemoradioterapii, a párové vzorky RNA z plazmy odebrané před zahájením neoadjuvantní chemoradioterapie. K přípravě sekvenčních knihoven bylo využito kitu, který do knihoven implementuje univerzální molekulární index,jenž napomáhá citlivějšímu oddělení biologického šumu při analýze dat. Sekvenční data byla zpracována multidimenziálními biostatistiky přístupy. **Závěr:** Byl stanoven expresní profil miRNA u pacientů s karcinomem rektu, který umožňoval odlišit pacienty s různou léčebnou odpovědí na neoadjuvantní chemoradioterapii.

Tento projekt byl uskutečněn z podpory grantu Ministerstva zdravotnictví České republiky č. 16-31765A.

XXXI/304. MARKERY ANGIOGENEZE V JATERNÍCH METASTÁZÁCH KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

MALEČKOVÁ A.^{1,2}, POLÍVKA J.^{1,2}, MACÁNOVÁ T.³, PEŠTA M.^{2,3}, TONAR Z.^{1,2}, HOLUBEC L.², HOŠEK P.², DAUM O.⁴, LIŠKA V.⁵

¹ Ústav histologie a embryologie, LF UK v Plzni, ² Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni, ³ Ústav biologie, LF UK v Plzni, ⁴ Šíklov ústav patologie, LF UK a FN Plzeň, ⁵ Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň

Východiska: Kolorektální karcinom (CRC) patří k nejčastějším zhoubným nádorům s celosvětovou incidencí přesahující 1,2 milionu nových případů ročně. V době diagnózy má 15–25 % pacientů metastázy CRC v játrech. Navíc > 29 % nemocných vyvine jaterní metastázy v průběhu 3 let od diagnózy primárního nádoru. Nové terapeutické přístupy zahrnující také cílenou terapii inhibitory nádorové angiogeneze (bevacizumab, ramucirumab) představují podstatný přínos v léčbě těchto pacientů, ačkoliv prediktivní biomarkery stále chybí. **Cíl:** Cílem studie bylo stanovit expresi nejvýznamnějších genů souvisejících s procesem angiogeneze a kvantifikovat nádorovou cévní novotvorbu v tkáni resekovaných jaterních metastáz CRC (aktivní periferie vs. centrum metastázy) a porovnání s okolní jaterní tkání. **Materiál a metody:** Do studie bylo zařazeno 22 pacientů s metastázami CRC v játrech léčených ve Fakultní nemocnici Plzeň. Expresi 19 genů souvisejících s nádorovou angiogenezí ze třech nejvýznamnějších signalizačních cest (MAPK, PI3K a HIF/VEGF) byla stanovena RT-PCR v nádorové tkáni (FFPE) centra metastázy (C), aktivní periferie (P) a okolní jaterní tkáni (O). Imunohistochemicky byla ve stejně lokalizaci (C, P, O) kvantifikována expresi markerů tkáňové hypoxie (HIF1 α), angiogeneze (VEGF) a nádorové mikrovaskularizace (CD34, CD105). **Výsledky:** Rozdílná expresi v lokalitách (C) vs. (P) vs. (O) byla pozorována u sedmi onkogenů (AKT2, FLT1, FOSrn, FOS129, HIF2 α , KDR, VEGFR2). Při srovnání aktivní periferie (P) a centra metastázy (C) byla pozorována zvýšená expresi šesti onkogenů (HIF2 α , mTOR, EGFR, FOSrn, FOS129, KDR) a snížená expresi tumor-supresorového genu VHL. Zároveň byla v aktivní periferii ve srovnání s centrem prokázána vyšší expresi endotelového markeru CD34. **Závěr:** Byl pozorován klíčový význam periferie tumoru a bezprostřední okolní jaterní tkáni pro nádorovou cévní novotvorbu jaterních metastáz CRC. Molekuly HIF2 α , mTOR, EGFR, FOSrn, FOS129, KDR by mohly být potenciálními cíli antiangiogenní terapie jaterních metastáz CRC.

Podpořeno z NPU I č. LO1503; projektem CZ.02.1.01/0.0/0.0_019/0000787, Centrum výzkumu infekčních onemocnění uděleného MŠMT ČR, financovaného z EFRR; Univerzitní výzkumná centra UK UNCE/MED/006 „Univerzitní centrum klinické a experimentální jaterní chirurgie“ a programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres Q39).

XXXI/305. ZMĚNY HLADIN CIRKULUJÍCÍCH MIKRORNA U PACIENTŮ S NÁDORY JATER PODSTUPUJÍCÍCH TERMÁLNÍ ABLACI A TRANSARTERIÁLNÍ CHEMOEMBOLIZACI

ZAVADIL J.¹, JURÁČEK J.², ČECHOVÁ B.², ANDRAŠINA T.¹, SLABÝ O.², GOLDBERG N.³

¹ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno, ² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ³ Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School, Boston

Východiska: Pacienti s primárními a sekundárními nádory jater, kteří nemohou nebo nechtějí podstoupit chirurgickou terapii, jsou možnými kandidáty pro použití metod intervenční radiologie – transarteriální chemoembolizace (TACE) či termální ablaci (TA). Obě metody způsobují charakteristické změny v jaterní tkáni (zánět, hypoxie, zvýšená teplota, destrukce tkáně), které jsou navíc doprovázeny systémovou sekrecí cytokinů nebo mikroRNA (miRNA). Cílem studie bylo proto sledování dynamiky změn v hladinách cirkulujících miRNA asociovaných s hypoxií (miRNA-21, miRNA-210), poškozením jater (miRNA-122) a epitheliálně-mezenchymální tranzici (miRNA-200a) u pacientů podstupujících TA a TACE a zhodnocení závislosti těchto změn na systémovém účinku intervenčních zákroků. **Materiál a metody:** Do studie bylo zařazeno 10 pacientů s primárním hepatocelulárním karcinomem léčených TACE, a 10 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem lokalizovaným v játrech léčených TA. TA byla provedena za použití radiofrekvenčního nebo mikrovlnného generátoru (RITA, Microsulis, AngioDynamics, Inc), pro TACE byly použity embolizační částice s navázaným doxorubicinem (DCBeads, Biocompatibles Ltd.). Zhodnocení nádorového onemocnění bylo provedeno pomocí RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), mRECIST (modified RECIST) kritérií a volumetrie. Koncentrace miRNA byly u každého pacienta měřeny ve čtyřech časových odběrech (před zákrokem, ihned po něm a s odstupem 24 hod a 1 týdne) pomocí miRNA specifických TaqMan® Assays a metody kvantitativní polymerázové řetězové reakce. **Výsledky:** V rámci studie byla pozorována změna hladin sledovaných miRNA u všech intervencí. U TA došlo ke statisticky významnému vzestupu hladiny miR-122 a miR-200a ihned po zákroku, zatímco u TACE byl pozorován významný nárůst cirkulujících miRNA až 24 hod po intervenci (miR-21, miR-210, miR-122, miR-200a). U obou metod následoval po iniciálním vzestupu postupný pokles hladin miRNA na původní hladinu. Zjištěné změny dynamiky hladin cirkulujících miRNA odpovídají předpokládanému biologickému efektu TA a TACE a jejich odlišnému působení na nádorovou tkáň. **Závěr:** Výsledky pilotní studie poukazují na potenciální využití cirkulujících miRNA pro monitorování systémového efektu TA a TACE.

XXXI/306. MNOŽSTVÍ A METABOLIZMUS MASTNÝCH KYSELIN JAKO MOŽNÝ DIAGNOSTICKÝ MARKER EPITELIÁLNÍCH NÁDOROVÝCH BUNĚK KOLONU

HOFMANOVÁ J.¹, CIGANEK M.², MACHALA M.², LEVKOVÁ M.³, SKALICKÝ P.⁴, BOUCHAL J.³, KOLÁŘ Z.³, TYLICHOVÁ Z.⁸, KARASOVÁ M.¹, VONDRÁČEK J.¹

¹Biofyzikální ústav AV ČR, v.v.i., Brno, ²Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v.v.i., Brno, ³Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc, ⁴I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁸Biofyzikální ústav AV ČR, v.v.i.

Rozvoj nádorového onemocnění kolonu provázejí kromě jiného změny množství, složení a metabolizmu specifických typů lipidů. Tyto charakteristiky mohou být využity jako potenciální biomarkery nádorů kolonu. Důležitým aspektem lipidů je obsah různých typů mastných kyselin (MK), které mohou pocházet z výživy nebo vznikat de novo syntézou, na které se podílí zejména enzymy syntáza mastných kyselin (FASN) a ATP citrát lyáza (ACLY). Vzniká tak zejména nasycená kyselina palmitová (PA, 16:0), která je dále zpracovávána elongázami a desaturázami za vzniku monoenasycených MK. Esenciální polynenasycené MK pocházejí výhradně z výživy a jsou rovněž metabolizovány elongázami a desaturázami. V naší studii jsme u souboru 22 pacientů s adenokarcinomem kolonu izolovali z odebrané nádorové a přilehlé nenádorové tkáně epitelální buněky. Tyto buněky byly spočítány, zamraženy a následně podrobeny biochemické analýze MK pomocí plynové chromatografie a hmotnostní spektrometrie (GC/MS/MS). Ze získaných dat byly vyhodnoceny rozdíly v množství jednotlivých typů MK u nádorových a nenádorových buněk (nmol MK/mil. buněk) a z výsledků byly dále odvozeny aktivity některých enzymů metabolismu MK. U paralelních vzorků buněk stejných pacientů byla stanovena exprese genů lipidového metabolismu metodou RT-PCR. Výsledky prokázaly vyšší koncentrace celkového množství MK v nádorových buňkách u 55 % pacientů. Statisticky významně vyšší obsah v nádorových buňkách ve srovnání s normálními buňkami byl zjištěn zejména pro kyselinu palmitolejovou (16:1), která vzniká desaturací stearoyl-CoA desaturázou (SCD1), dále pro kyselinu arachidonovou (20:4n6), která je prekurzorem biologicky aktivních eikosanoidů a pro její elongační produkt C22:4n6. Významně vyšší vypočtené enzymatické aktivity byly v nádorových buňkách detekovány pro elongáž 1 a 5/2, SCD1 a enzymy de novo lipogeneze. Tyto hodnoty korelovaly s výsledky analýzy exprese genů souvisejících s lipidovým metabolismem. Zvýšená exprese v nádorových buňkách byla zjištěna pro SCD1, FASN a ACLY. U nádorových buněk byla naopak snížena exprese genů PPAR γ a SCAP, které se podílejí na udržování lipidové homeostáze a diferenciaci buněk kolonu. Lze shrnout, že u pacientů s nádory kolonu byly prokázány významné rozdíly v obsahu a metabolismu specifických typů MK mezi primárními nádorovými a nenádorovými epitelálními buňkami. Po ověření na větším souboru pacientů mohou tyto poznatky přispět k přesnéjší diagnostice a prognóze nádorového onemocnění kolonu.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-30585A.

XXXI/318. ANALÝZA DIFERENCIÁLNÍ EXPRESE (SUB)IZOFOREM METALOTHIONEINU V PRSNÍCH A PROSTATICKECH BUNĚČNÝCH LINIÍCH

ŠMÍDOVÁ V., GOLIÁŠOVÁ Z., ŠPLÍCHAL Z., MICHALEK P., HEGER Z.

Mendelova univerzita v Brně

Vývodiska: Metallothioneiny jsou nízkomolekulární proteiny bohaté na cystein. Díky svým thiolovým skupinám jsou schopny vázat těžké kovy. Expresce a aktivace tétoho proteinu je asociována s ochranou proti poškození DNA, oxidativnímu stresu a apoptóze. Mnoho studií poukázalo na zvýšenou expresi metallothioneinů u nádorových onemocnění, a to hlavně prsu, tlustého střeva, ledvin, jater, plic, vaječníků, prostaty, varlat atd. Naopak u hepatocelulárního karcinomu a adenokarcinomu vykazují metallothioneiny expresi sníženou. Expresce tétoho proteinu napříč nádorovými tkáněmi tedy není konzistentní a spektrum (sub)izoform metallothioneinů se liší dle typu buněk. Tato práce se soustředí na detekci a diferenciální analýzu expresie jednotlivých (sub)izoform v prsních a prostatických nádorových liniích. **Materiál a metody:** RNA byla izolována z 10 buněčných linií reprezentujících prsní a prostatickou tkáň, a to jak maligní, tak nemaligní. Byla provedena reverzní transkripce a cDNA byla použita jako templát pro real-time PCR exprese genů kodujících metallothioneiny (MT1A, 1B, 1E, 1F, 1G, 1H, 1M, 1X, MT2A, MT3, MT4). Následně bylo provedeno srovnání hodnot exprese (sub)izoform metallothioneinů mezi jednotlivými buněčnými liniemi a orgánovými skupinami linií. **Výsledky:** (Sub)izoformy MT1X, MT2A, MT1G a MT1F byly detekovány ve všech zkoumaných liniích. Naopak exprese (sub)izoform MT4, MT1M, MT1B a MT1H byla zaznamenána pouze zřídka. V prostatických liniích, na rozdíl od prsních linií, byly detekovány málo exprimované (sub)izoformy MT1B a MT1M. Z prsních nádorových linií nejvíce vynikal expresní profil tripl-negativní linie MDA MB-231, která byla charakteristická nejvyšší expresí MT1A, MT1E, MT2A a zároveň nejnižší expresí MT1F a MT1G. Ostatní prsní linie vykazovaly v porovnání s kontrolní nemaligní linií HBL-100 zvýšenou expresi MT1G a sníženou expresi MT2A. Buněčná linie DU145 měla ve skupině prostatických nádorových linií nejvyšší expresi (sub)izoformy MT1A, MT1E, MT1X a MT2A, zatímco MT3 exprimovala nejméně. Maligní prostatické linie se od kontrolní linie PNT1A lišily vyšší expresí MT1F a MT1G. **Závěr:** Ze získaných dat je patrné, že existují rozdíly v expresi jednotlivých (sub)izoform metallothioneinů mezi prsními a prostatickými buněčnými liniemi, mezi nemaligními a maligními buněčnými liniemi, i v rámci jednotlivých skupin. Ustavená metodika a zjištěné skutečnosti budou dále studovány u buněk exponovaných cytostatiky s cílem identifikovat expresní profily zodpovědné za rozvoj chemorezistence.

Práce byla podpořena projektem DFG-GACR (No. 19-13766J).

XXXI/319. PASYLACE A PEGYLACE NANOTRSPORTÉRŮ ZA ÚČELEM ZVÝŠENÍ BIOKOMPATIBILITY PŘI CÍLENÉ LÉČBĚ KARCINOMU PRSU

TESAŘOVÁ B.¹, ŠMÍDOVÁ V.¹, PIRES A.², ABRANTES A.², RODRIGUES T.³, MATAFOME P.³, BOTELHO M.², MENDES F.², TEIXEIRA P.², DOSTÁLOVÁ S.¹

¹Ústav chemie a biochemie, Mendelova univerzita v Brně, ²Biophysics Institute, CNC.IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal,

³Laboratory of Physiology, Institute for Clinical and Biomedical Research (ICBR), Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal

Vývodiska: Povrchové modifikace nanotransportérů představují v oblasti nanomedicíny velký příslib především za účelem zvýšení jejich biokompatibility, což se projevuje eliminací tvorby proteinových koron či zánětlivých reakcí. Byly zkoumány dvě povrchové modifikace, a to PASylace a PEGylace. PASylace představuje povrchovou modifikaci pomocí peptidových sekvencí bohatých na aminokyseliny prolin, alanin a serin (PAS) [1]. PEGylace je definována jakožto modifikace povrchu prostřednictvím kovalentní vazby s jedním nebo více polyetylenglykolovými (PEG) řetězci [2]. **Materiál a metody:** Potenciální

cytostatické léčivo ellipticin (Elli) bylo enkapsulováno do koňského L22/H2-ferritinu (FRTElli), jehož povrch byl modifikován pomocí PAS sekvencí (PAS-FRTElli) či PEG řetězců. U takto připravených nanotransportérů byly zkoumány jejich cytotoxické, antiangiogenní efekty či vliv na eliminaci tvorby proteinových koron v *in vitro* podmínkách. Dále byly provedeny *in vivo* experimenty na nu/nu myších xenografech především za účelem ověření biodistribuce Elli, morfologických změn, identifikace zánětlivých komponent či tvorby proteinových koron. **Výsledky:** Byly stanoveny hodnoty inhibiční koncentrace 24IC50 pro jednotlivé modifikace na maligní buněčné linii (MDA-MB-231) a nemaligní buněčné linii (HBL-100). Nejvíce efektivní modifikace PAS-10-FRT-Elli (60,18 µM) dosahovala o 25 % vyšší toxicity ve srovnání s nemodifikovaným FRTElli (81,25 µM). PAS-10-FRT-Elli také disponoval značným antiangiogenním účinkem oproti nemodifikovanému FRTElli (26,98 vs. 31,70 % exprese VEGF vztažené k počáteční hodnotě). Díky prodloužené cirkulaci PAS-10-FRT-Elli bylo dosaženo vysoké účinnosti dopravy Elli do tkáně solidního nádoru triple negativního karcinomu prsu (o 73 % vyšší než v případě FRTElli). **Závěr:** Připravené modifikované nanotransportéry disponují potenciálním využitím v protinádorové terapii. Modifikaci povrchu FRTElli prostřednictvím PAS-10 sekvencí bylo docíleno vyšší cytotoxicity pro maligní linii MDA-MB-231, většího antiangiogenního účinku a zvýšené internalizace Elli do nádorové tkáně.

Literatura: [1] Binder U et al. Current Opinion in Colloid & Interface Science 2017; 31: 10–17. [2] Eto Y et al. Int J Pharm 2008; 354(1–2): 3–8.

*Práce byla podpořena grantovým projektem GAČR 17-12816 a Ligou proti rakovině Praha. Autoři by rádi vyjádřili poděkování Ing. Haně Polanské a Lucii Markové za technickou asistenci při *in vivo* experimentech.*

XXXI/320. PŘÍPRAVA A CHARAKTERIZACE NANOTRANSPORTÉRŮ INHIBITORŮ TYROZINKINÁZ PRO CÍLENOU TERAPII SOLIDNÍCH MALIGNIT PRSU

ŠKUBALOVÁ Z.¹, DOSTÁLOVÁ S.¹, BÝTEŠNÍKOVÁ Z.¹, CHAROUSOVÁ M.¹, PŘIBYL J.², WEERASEKERA A.³, STIBOROVÁ M.⁴, ECKSCHLAGERT T.⁵, HEGER Z.¹

¹ Mendelova univerzita v Brně, ²CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ³Department of Imaging and Pathology, KU Leuven,

⁴ Univerzita Karlova v Praze, ⁵Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Výzadiska: Léčba onkologických onemocnění s sebou vždy přináší nepřijemné a mnohdy závažné vedlejší účinky způsobené podávanými chemoterapeutiky. Proto je cílem této práce zmírnit vedlejší účinky chemoterapeutik působících na organizmus pacienta pomocí cílené terapie, zde zaměřené na solidní malignity prsu. Základem cílené terapie pomocí inhibitorů tyrozinkináz je jejich úspěšná enkapsulace do proteinu ferritinu. Po uzavření léčiva do biokompatibilní a biodegradabilní proteinové klece a jejím následném cílení na specifické buněčné receptory karcinomu prsu bude léčivo intravenózně aplikováno do organismu pacienta, který je tak chráněn před nežádoucími účinky chemoterapeutik. K samotnému otevření ferritinu a aktivaci chemoterapeutika dochází až v cílové nádorové tkáni po internalizaci vytvořených nanokonstruktů, zprostředkovávané specifickými buněčnými receptory, a jejich následném vstupu do endozomů.

Materiál a metody: Byly vybrány tři druhy inhibitorů tyrozinkináz (lenvatinib, cabozantinib, vandetanib), jež byly následně jednotlivě enkapsulovány do koňského proteinu ferritinu. Byla změřena jejich enkapsulační výtěžnost, stejně tak jako jejich velikost pomocí dynamického rozptylu světla (DLS). Dále byla ověřena správná reasociace struktury ferritinu po procesu enkapsulace, a také chování jednotlivých inhibitorů tyrozinkináz v prostředích vyskytujících se během enkapsulačního procesu pomocí metody NMR. V neposlední řadě byly použity další charakterizační metody jako AFM a TEM. Byla také sledována míra internalizace vytvořených nanokonstruktů do vybraných buněčných linií karcinomu prsu a normálního prsního epitelu. **Výsledky:** Charakterizační analýzy prokázaly úspěšnou reasociaci ferritinu do nativní struktury. Enkapsulační výtěžnost dosahovala hodnot mezi 20–80 %. Metodou měření DLS byla zjištěna velikost složených nanokonstruktů kolem 12 nm. Tato velikost je velmi důležitá z hlediska potenciálního využití v *in vivo* podmínkách a také pro další *in vitro* analýzy, které budou prováděny na vybraných buněčných liniích. Internalizace nanokonstruktů do buněk karcinomu prsu a normálního prsního epitelu korelovala se zvýšenou expresí receptoru pro ferritin. **Závěr:** Enkapsulací tří druhů inhibitorů tyrozinkináz do proteinu ferritinu byly vytvořeny stabilní nanokonstrukty, jež byly podrobeny charakterizačním analýzám. Uspokojivá enkapsulační výtěžnost i velikost jsou velmi slibnými vlastnostmi pro jejich další testování v podmínkách *in vitro*, a cílení pomocí peptidů s afinitou k povrchovým receptorům na buňkách karcinomu prsu.

Práce byla podpořena grantovými projekty GACR 18-10251S, AF-IGA2019-IP073 a Ligou proti rakovině Praha.

XXXI/321. EFEKT STŘÍBRNÝCH NANOČÁSTIC NA BUNĚČNOU LINII NÁDORU PRSU MCF-7

RUTTKAY-NEDECKÝ B.¹, NÁDENÍČKOVÁ T.¹, BOCKOVÁ K.¹, KIZEK R.²

¹ Ústav molekulární biologie a farmaceutické biotechnologie, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ² Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Výzadiska: S vývojem nanotechnologií jsou hledány nové strategie pro léčbu a diagnostiku nádorových onemocnění. Bylo zjištěno, že stříbrné nanočástice (AgNPs) připravené zelenou syntézou jsou potenciální cytotoxické látky u nádorových buněk a mají vynikající protinádorový potenciál. Mnoho studií prokázalo protinádorovou aktivitu biogenních AgNPs na různých nádorových buněčných liniích. Cílem této práce bylo sledovat efekt AgNPs připravených zelenou syntézou (AgNPsZS) na buněčné linii nádoru prsu MCF-7 a provést srovnání s AgNPs připravenými chemickou syntézou (AgNPsCHS). **Materiál a metody:** V práci byly použity čtyři různé typy AgNPsZS a čtyři různé typy AgNPsCHS. AgNPsCHS byly připraveny chemickou syntézou redukcí Ag(I) iontů působením redukčních činidel citrátu trisodného a NaBH4 a jejich koncentrace přidaného Ag byla 800 µM. AgNPsCHS se lišily koncentrací přidaného redukčního činidla NaBH4, která byla 5, 10, 15 a 20 mM. AgNPsZS se lišily výluhem z rostliny (výluhy byly připraveny z maliníku obecného, pelyňku pravého, řepíku lékařského a jahodníku velkoplodého při teplotě 70 °C). AgNPs byly připraveny mícháním výluhů z rostlin s 0,1 M roztokem AgNO3 v poměru 1 : 1 při laboratorní teplotě 24 hod. AgNPs byly charakterizovány spektrofotometricky. Kultivování buněčné linie MCF-7 probíhalo v DMEM médiu s 5% fetálním boviním sérem (FBS) na Petriho miskách s průměrem 10 cm. AgNPs byly přidány po 24 hod inkubace při 37 °C a 5% CO₂. Stanovení cytotoxicity AgNPsZS a AgNPsCHS bylo provedeno pomocí MTT testu po 24 hod inkubace buněk s nanočásticemi. **Výsledky:** Absorpční maxima AgNPs připravených chemickou nebo zelenou syntézou se pohybovala v rozmezí 400–450 nm. AgNPsZS byly účinné v koncentraci 30 µM přidaného Ag u nádorové buněčné linie MCF-7 a působily snížení metabolické aktivity buněk na 5–40 %. AgNPsCHS byly účinné ve vyšší koncentraci (200 µM přidaného Ag) a vykazovaly nižší inhibiční efekt na buněčnou linii MCF-7 než AgNPsZS. **Závěr:** AgNPsZS byly účinné v nižší koncentraci Ag ve snížení viability buněčné linie MCF-7 než AgNPsCHS.

Práce byla realizována za institucionální podporu FAF VFU Brno.

XXXI/330. OBAL MAGNETITOVÝCH NANOČASTÍC URČUJE ICH TOXICKÉ ÚČINKY NA RENÁLNE BUNKY

BÁBELOVÁ A., ŠELC M.

Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

Magnetitové nanočasticie (MNČ) sú slubnými kandidátmi v boji proti nešpecifickým a neželaným účinkom tradičnej terapie. Ich skutočný potenciál v medicíne ale silne závisí od ich fyzikálno-chemických vlastností, špeciálne od obalu nanočastice. Povrch nanočasticie s kovovým jadrom je spravidla upravený intertnými polymérmi, ktoré chránia nanočasticie pred ich odhalením retikuloendoteliálnym systémom. V biologickom prostredí tento obal reaguje so sérovými proteínmi a formuje sa takzvaná protein corona. Interakcie medzi bunkami a nanočasticami okrem želaných účinkov môžu viest aj k narušeniu bunkových procesov, produkciu reaktívnych kyslíkových radikálov 1 (ROS), genotoxicite 2, ako aj vylučovaniu zápalových cytokínov 3. V našej práci porovnávame toxicitu polyetylén glykolu a sérového albumínu ako obalov MNČ *in vitro* v bunkách s nenahraditeľnou funkciou pri filtriácii krvi v obličke – v podocytoch. Izolovali sme primárne myšie podocyty, pretože predstavujú najlepší *in vitro* model na štúdium bunkových odpovedí tohto typu buniek. Ukázalo sa, že typ obalu je rozhodujúci pri indukcii toxickej odpovede v podocytoch. MNČ odlišujúce sa len typom obalu vyvolali rozdielne zápalové reakcie v týchto bunkách, čo bolo pozorované rôznou mierou stimulácie zápalového cytokínu TNF alfa, ako aj ďalších zápalových faktorov prostredníctvom qRT-PCR, western blotu a ELISA metód. Metódou fluorescenčnej mikroskopie sme sledovali vplyv MNČ s oboma obalmi na štruktúru cytoskeletu podocytov, ktorá je úzko spojená s ich funkciou pri filtriácii krvi. Táto štúdia prispieva k objasneniu nano-bio interakcií, ktoré sú klíčové pre vytvorenie biokompatibilných nanoterapeutík. Len bio-kompatibilné nanomateriály majú potenciál uplatniť sa v klinickej praxi, keďže ich biotoxicita nepreváži nad terapeutickým prínosom.

Literatúra: [1] Celardo I et al. *Nanoscale* 2011; 3(4): 1411–1420. [2] Buliakova B et al. *Nanomedicine* 2017; 13(1): 69–82. [3] Deng Z et al. *Nat Nanotechnol* 2011; 6(1): 39–44.

Táto práca bola podporená APVV 16/0579 a VEGA 2/0113/15 grantom.

XXXI/333. NANOČĀSTICEMI MODIFIKOVANÝ APOFERRITINOVÝ NANOTRSPORTÉR PRO CÍLENÝ TRANSPORT CYTOSTATIK U NÁDORU PROSTATYČÍŽEK M.¹, GARGULÁK M.¹, SEHNAL K.¹, UHLÍŘOVÁ D.², STAŇKOVÁ M.², DOČEKALOVÁ M.², RUTTKAY-NEDECKÝ B.¹, ZÍDKOVÁ J.³, KIZEK R.²¹Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ²Prevention Medicals s.r.o., Brno, ³Vysoká škola chemicko-technologická v Praze

Východiska: Ferritin je globulárni vnitrobuněčný protein, který slouží jako hlavní zásobárna železa. U nádorových onemocnění je plazmatická koncentrace ferritinu zvýšená. V řadě studií bylo zjištěno, že nádorové buňky exprimují ve zvýšené míře transferinové receptory (TfR). Zvýšená exprese TfR byla pozorována i u karcinomu prostaty. Apoferritin (APO) lze využít jako proteinový nanotransportér, do kterého je možné enkapsulovat vhodnou léčivou látku. Bylo zjištěno, že nanočasticie zvyšují prostupnost nanotrasportéru do nádorové buňky a vykazují fototerapeutický efekt. Cílem projektu bylo enkapsulovat doxorubicin (DOX) do APO a vytvořený APO/DOX modifikovat zlatými (AuNPs) a stříbrnými nanočasticemi připravenými zelenou syntézou (AgNPsGS). **Metody:** Pro charakterizaci apoferritinu byla použita 10% SDS PAGE (120 V, 60 min, 24 mM Tris, 0,2 M glycín, 3 mM SDS). Fluorescence DOX (Ex 480 nm, Em 650 nm) s typickým maximem v 560 nm. Elektrochemické měření v Brdičkově roztoku (3elektrodovém zapojení). AgNPsGS byly připraveny zelenou syntézou z jetele. **Výsledky:** Byla provedena elektroforetická studie APO a APO/DOX (5–100 µg/ml). Bylo sledováno chování APO a APO/DOX (10 µM) v závislosti na pH. Apoferritin v kyselém prostředí tvoří subjednotky o velikosti asi 20 kDa v neutrálním a zásaditém prostředí se zformuje na globulární protein o velikosti asi 450 kDa. U APO/DOX byla pozorována změna mobility (asi o 10 %). Na povrch APO/DOX byl vytvořen film z AuNPs. APO/DOX/AuNPs byl následně promyt ultračistou vodou. Bylo sledováno uvolnění DOX v závislosti na pH a fototerapeutické aktivaci (5 W/cm²). Množství analyzovaného DOX se zvýšilo až o 50 %. Dále byl navržen a připraven komplex AgNPsGS-DOX. Tako připravený komplex AgNPsGS-DOX byl uzavřen do APO. Pro další zlepšení terapeutické účinnosti byl připravený komplex APO/AgnPsGS-DOX pokryt vrstvou AuNPs. Vytvořený APO/AgnPsGS-DOX/AuNPs prokázal svoji stabilitu a při změně fyzikálních parametrů byl z komplexu uvolněn DOX. **Závěr:** Byly připraveny a modifikovány nanokomplexy apoferritinu pro zvýšení terapeutické účinnosti protinádorové léčby. Zacílení k nádorové buňce bylo: 1) na TfR; 2) EPR efektem. Uvolnění léčiva: 1) změna pH; 2) fotosenzibilizace. Protinádorový účinek: 1) blokování základních molekulárních procesů; 2) generování ROS; 3) obměna enkapsulovaného protinádorového terapeutika; 4) využití rostlin s výšší protinádorovou aktivitou pro zelenou syntézu.

Práce byla realizována v SarkoTest 165/2015 a International Collaboration Project of The European Technology Platform for Nanomedicine.

XXXI/334. VÝZNAM DETEKECE AMINOKYSELINY SARKOSINU V MOČI U PACIENTŮ SE ZHOUVNÝM NÁDOREM PROSTATY

UHLÍŘOVÁ D., GARGULÁK M., STAŇKOVÁ M., DOČEKALOVÁ M., TÓTHOVÁ Z., RŮŽIČKA J., KIZEK R.

Prevention Medicals s.r.o., Brno

Východiska: Nádorová onemocnění ve vyspělých zemích bývají mezi nejčastější příčinou úmrtí. Zhoubné nádory prostaty jsou nejčastějším onemocněním u mužů. V posledních letech byl pozorován výrazný nárůst incidence tohoto karcinomu. V moči nemocných byla nalezena zvýšená koncentrace sarkosinu. Jsou hledány jednoduché a spolehlivé metody pro detekci sarkosinu v moči. **Materiál a metody:** HPLC AAA500 – skleněná kolona s vnitřním průměrem 3,6 mm a délkou 350 mm byla vyplňena ionexem AAA 8, ostion Lg FA. Kolona byla temperována na 60 °C. Dvoukanálový detektor VIS s vnitřním kyticetou o objemu 5 µl byl nastaven na dvě vlnové délky 440 a 570 nm. **Výsledky:** K separaci vzorku dochází na koloně naplněné ionexem. Postkoloniová derivativizace probíhá pomocí ninhydrinu při zvýšené teplotě v reaktoru. Po výstupu z reaktoru je vzniklý purpurově zbarvený komplex (Ruhemannova červeň), detekován pomocí absorpcního fotometrického detektoru. HPLC metoda byla optimalizována na stanovení sarkosinu ve vodním roztoku. Typický signál sarkosinu při použití naší metody byl zaznamenán v RT 16,2 ± 0,3 min (n = 10), při 570 nm. Sarkosin byl od ostatních aminokyselin velmi dobře separován – Gly (RT 13,6 min), Pro (RT 18,4 min) a Glu (RT 24,4 min). Byla získána závislost signálu na koncentraci (y = -0,0638 + 0,1839x, r = 0,999), RSD 1,16 %, LOD = 0,5 µM, LOQ = 1,6 µM. Dalším experimentem byla detekce sarkosinu ve složité matrice artificiální moči. V případě, kdy byla artificiální moč obohacena o močovinu (0,1–2 mM), byly signály sarkosinu dobře rozlišitelné. Byla studována závislost signálu sarkosinu na jeho koncentraci (0–100 µM) v této matrice (y = -0,0152 + 0,1373x, r = 0,999), RSD 3,48 %,

LOD = 1,9 μ M, LOQ = 6,3 μ M. Další zkoušená matrice byla reálná moč (kreatinin 5 mM, kyselina močová 3,6 mM, močovina 1 mM, bílkovina 0,01 g/l). Moč byla před analýzou zkoncentrována (99 °C, 24 hod a následně 60 °C 48 hod) a rozpuštěna v 500 μ l ředitého roztoku (73 mM kyselina citronová, 0,2 M chlorid sodný a 0,5% thioglykol) s přídavkem sarkosinu. Měřili jsme při 570 nm a na chromatogramu byl dobře viditelný sarkosinový signál (1–100 μ M). **Závěr:** Z uvedených výsledků je zřejmé, že iontovýměnná kapalinová chromatografie je vhodná pro detekci sarkosinu, a to i v nízkých koncentracích ve složité biologické matrici. Navržená metoda detekce sarkosinu je vhodná pro jeho stanovení v různých typech artificiálních močí.

Práce byla realizována za podpory projektu SarkoTest 165/2015 a The European Technology Platform for Nanomedicine.

XXXI/335. VIZUÁLNÍ TEST PŘÍTOMNOSTI VYŠÍ HLADINY SARKOSINU V MOČI – VZTAH K ZHOUZNÝM NÁDORŮM PROSTATY

TÓTHOVÁ Z., UHLÍŘOVÁ D., DOČEKALOVÁ M., STAŇKOVÁ M., GARGULÁK M., RŮŽIČKA J., KIZEK R.

Prevention Medicals s.r.o., Brno

Vývodiska: Karcinom prostaty je nejčastěji vyskytující se zhoubné nádorové onemocnění mužů. Jeho výskyt se geograficky výrazně liší a narůstá s věkem. Pro rychlou diagnostiku jsou hledány vhodné nádorové markery. Velmi slibným kandidátem je aminokyselina sarkosin (SAR), který je zvýšen u nádoru v moči. Cílem této práce je vývoj jednoduché, rychlé a spolehlivé metody pro detekci SAR v lidské moči. **Materiál a metody:** Absorbance byly měřeny každou 1 min při vlnové délce 540 nm po celkovou dobu 60 min. Vzorky umělé moči (15 typů) byly připraveny podle dostupných protokolů. Elektrochemická analýza byla provedena potenciometricky a voltametricky. Teplotní testy stability sarkosin oxidázy (SOX) byly provedeny při teplotách -20, -5, 25, 30, 35, 40, 45 a 60 °C. Lyofilizace byla provedena po dobu 48 hod (0,1 mbar, -80 °C). Na začátku a na konci experimentu byl test hodnocen vizuálně. Získané fotografie byly podrobeny matematické analýze (hodnocení barevné intenzity signálu). **Výsledky:** Složení moči je velmi variabilní a obsahuje celou řadu odpadních metabolitů, léčiv a dalších interferentů. Umělá moč je vhodnou matricí pro studium změn aktivity SOX. Aktivita SOX (1 U/ml) byla sledována (Trinderovou reakcí) jako hydrolyza sarkosinu (60 min, 125 μ M SAR, 0,4 mM AAP). V experimentu se pozoroval vliv přídavku interferentů (Cd, Pb, flavin, Zn a léky), inhibice SOX se pohybovala v rozmezí 10–20 %. Výsledky ukazují, že enzym je stabilní při teplotách 5–60 °C (pokles signálu o 10 % za 200 hod). Teploty > 60 °C vedou k inaktivaci enzymu (pokles signálu o 90 % při 120 min). Nízké teploty (-5 až -20 °C) nedvedly po 5 týdnech k poklesu signálu. Vizuální výsledky jsou sumarizovány jako průměrná hodnota denzity RGB signálu v dané studované skupině vzorků ($n = 10$). Získané výsledky ukazují, že průměrná variabilita RGB signálu mezi jednotlivými testovanými vzorky byla 7,4 %. Z těchto hodnot byla určena ROC křivka jednotlivých experimentů ($n = 5$). Pomocí ROC křivek byla vypočítána senzitivita (0,59–0,83) a specifita (1) podle druhu umělých močí. ROC křivky byly z 26,67 % hodnoceny jako výborné, z 66,67 % jako velmi dobré z 6,67 % jako dobré a žádná jako nevyhovující. **Závěr:** Byla provedena studie stability stanovení pro aminokyselinu sarkosin za využití enzymatické reakce. Vizuální vyhodnocení testu ukázalo 100% úspěšnost identifikace přítomnosti SAR v umělé moči. Získaná data ukazují na potenciál metody pro vizuální hodnocení přítomnosti sarkosinu v moči.

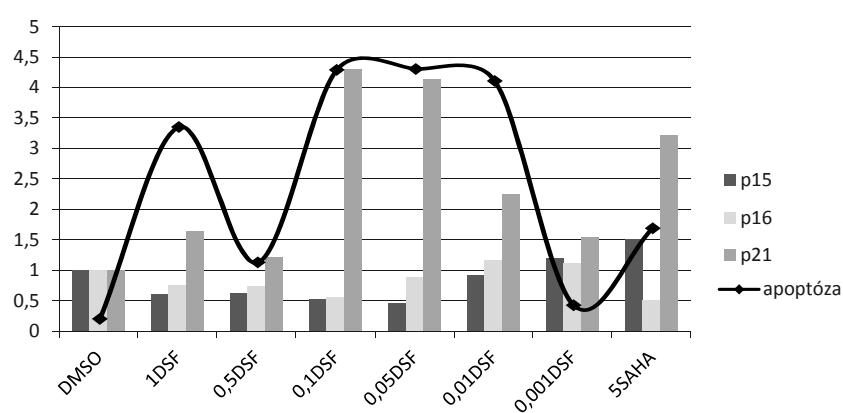
Práce byla realizována za podpory projektu SarkoTest 165/2015 a The European Technology Platform for Nanomedicine.

XXXI/345. VLIV RŮZNÝCH KONCENTRACÍ DISULFIRAMU NA APOPTÓZU A EXPRESI PROAPOPTOTICKÝCH GENŮ U MYELOMOVÝCH LINIÍ ODVOZENÝCH OD MNOHOČETNÉHO MYELOMU

HRČKOVÁ DROZDKOVÁ D., GURSKÝ J., KOLÁŘ Z., SMEŠNÝ TRTKOVÁ K.

Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

Vývodiska: Testování klinických léčiv je finančně a časově velmi náročné. Jednou z možností je využití již schváleného léku, kterým je např. Antabus neboli disulfiram (DSF). DSF se využívá při léčbě alkoholizmu a je schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Je známo, že dokáže v buňce vázat měď (Cu) za vzniku komplexu DSF-Cu, který způsobuje oxidativní stres a vyvolává apoptózu. Testy *in vitro* a *in vivo* dokazují, že DSF je vysoce účinný proti různým typům nádorů, mimo jiné i proti hematologickým malignitám. Mnohočetný myelom, který představuje přibližně 1 % všech malignit, je onemocnění terminálně diferencovaných B lymfocytů, známých jako plazmatické buňky. Naším cílem bylo detektovat apoptózu u dvou myelomových buněčných liníí RPMI8226 a U266, způsobenou použitím různých koncentrací DSF, a porovnat ji s expresí inhibitorů cyklin-dependentních kináz CDKN2B (p15) a CDKN2A (p16) z rodiny INK4, a CDKN1A (p21) z rodiny CIP/KIP, které jsou zodpovědné za regulaci buněčného cyklu a indukci apoptózy. **Materiál a metody:** Myelomové linie RPMI



8226 (CCL – 155) a U266 byly po dobu 24 hod ovlivněny různými koncentracemi DSF, inhibitorem cyklin-dependentních kináz CDK1/2 s potenciálním proapoptotickým účinkem JNJ – 7706621 (5 a 0,5 µM) a inhibitory histonových deacetyláz (HDAC) SBHA (10 a 50 µM) a SAHA (5 µM). Po následné izolaci RNA metodou fenol-chloroformové extrakce z ovlivněných buněk a buněk kontrolních (DMSO) byla reverzní transkripcí připravena cDNA. Real-time qPCR byla provedena pro zjištění exprese genů p15, p16 a p21. Pro detekci apoptózy byla využita metoda průtokové cytometrie a detekce Annexinu V a kaspáz 3/7. **Výsledky:** Koncentrace 1; 0,1; 0,05 a 0,01 µM vykazují vyšší procento apoptických buněk oproti koncentraci 0,5 µM. Naše výsledky potvrzují existenci již dříve popsáного bifázického efektu, který způsobuje skokový nárůst apoptických buněk v různých koncentracích. Předpokládáme, že koncentrace 1 µM DSF je již tak vysoká, že potenciálně dostupné ionty Cu v buňce již nemohou vyvolat vyšší cytotoxický účinek. Naopak nižší obsah iontů Cu v buňkách ovlivněných 0,5 µM DSF způsobuje jejich rychlé vyčerpání. Koncentrace 0,1; 0,05 a 0,01 µM jsou již tak nízké, že obsažená měď interaguje s DSF za vzniku komplexu DSF-Cu, jenž vede k proapoptotickému účinku. Expresní analýzy proapoptotických genů u ovlivněných myelomových buněk různými koncentracemi DSF vykazují vyšší expresi p21 u koncentrací 1; 0,1; 0,05 a 0,01 µM v porovnání s koncentrací 0,5 µM.

Práce byla podpořena grantem LF_2018_001 a NV18-03-0050.

XXXI/350. NANOČASTICE ZLATA A PLATINY AKO NÁSTROJ CIELENEJ TERAPIE NÁDOROVÝCH OCHORENÍ

FERENČÁKOVÁ M.¹, PORCEL E.², BOLSA-FERRUZ M.², MAREKOVÁ M.¹

¹Ústav lekárskej a klinickej biochémie, LF UPJŠ v Košiciach, ²Univerzita Paris Sud

Úvod: Onkologické ochorenia sú v súčasnosti považované za druhé najčastejšie sa vyskytujúce chronické ochorenia vo svete. Viac ako polovica pacientov s onkologickým ochorením je liečená pomocou radiačnej terapie. Súčasný výskum sa aj preto zameriava na kombinovaný efekt hadrónovej terapie s využitím nanočastíc (NPs) ako na jednu z možných stratégii v liečbe nádorov. Na zosilnenie radiačného účinku by mohli byť využité nanočasticie zlata (AuNPs) a platiny (PtNPs), ktoré majú schopnosť selektívnej akumulácie v nádorovom tkanive. Na základe ich interakcie v kombinácii s iónmi uhlíka alebo protónmi dochádza priamo v tumorovom tkanive k vzniku reaktívnych foriem kyslíka (ROS) a teda k vyvolaniu toxickeho efektu. **Materiál a metódy:** AuNPs boli syntetizované skupinou S. Rouxa (Laboratoire de Physico-Chimie des Matériaux Luminescents, Université Claude Bernard Lyon, France). PtNPs boli syntetizované skupinou H. Remitu (Laboratoire de Chimie Physique, Université Paris-Sud, France). Pre účely *in vitro* experimentov bola použitá adherentná bunková línia karcinómu pankreasu BxPC-3, karcinómu krčky maternice HeLa a karcinómu prsníka T-47D. Jednotlivé bunkové línie boli inkubované s AuNPs a PtNPs o koncentráci 0,5 a 1 mM po dobu 1, 6 a 24 hodín. Lokalizácia AuNPs v nádorových bunkách bola sledovaná pomocou konfokálneho mikroskopu LEICA SP5. Analýza *in vitro* proliferácie buniek s NPs prebehla pomocou testu klonogenicity. Potenciálna cytotoxicita AuNPs a PtNPs bola sledovaná pomocou testu MultiTox-Glo Multiplex Assay. **Výsledky:** AuNPs boli u všetkých bunkových línií lokalizované iba v cytoplazme buniek mimo bunkového jadra. Účinok NPs je pravdepodobne spôsobený ich aktiváciou v cytoplazme buniek. V teste klonogenicity v prípade 0,5 a 1 mM koncentrácie AuNPs a PtNPs nebola zaznamenaná signifikantná zmena proliferácie v porovnaní s kontrolnými bunkami, ktoré neboli ošetroené NPs. Prostredníctvom testu MultiTox-Glo Multiplex Assay sa zistilo, že študované koncentrácie 0,5 a 1 mM AuNPs a PtNPs nie sú pre bunky toxicke po 1 ani po 6 hodinách inkubácie. **Záver:** Testované AuNPs a PtNPs sa vyznačujú schopnosťou selektívnej akumulácie v nádorových bunkách a v testovaných koncentráciach sa javia ako netoxicke pre uvedené bunkové línie. V budúcnosti sú však potrebné ďalšie *in vitro* a *in vivo* štúdie kombinovaných účinkov NPs/iónového žiarenia a štúdie zamerané na lepšie pochopenie mechanizmov účinku týchto NPs v nádorových bunkách. *Projekt bol podporený grantom VEGA 1/0372/17.*

XXXI/352. HALANČICI JAKO NOVÝ MODEL PRO STUDIUM VĚKEM PODMÍNĚNÉ SPONTÁNNÍ KARCINOGENEZE

SOUČKOVÁ K.¹, BLAŽEK R.², BYSTRÝ V.¹, DYKOVÁ I.³, ŽÁK J.², HERMANOVÁ M.⁴, JASÍK M.¹, POLAČÍK M.², REICHARD M.², SLABÝ O.^{1,5}

¹CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ²Ústav biologie obratlovců AV ČR, v.v.i., Brno, ³Ústav botaniky a zoologie, PřF MU, Brno,

⁴I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN a sv. Anny v Brně, ⁵Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Nothobranchius furzeri (Halancík furzerův) je anuální druh africké ryby s extrémně krátkým životním cyklem. V současné době je Halancík furzerův stále žádanějším modelovým experimentálním objektem pro studium stárnutí obratlovců. Jedním z důsledků procesu stárnutí organizmu je zvýšený výskyt malignit. O překvapivě časté věkem podmíněné spontánní karcinogenezi u halancíků již existuje několik prací. Cílem naší studie bylo na populaci Halancíka furzerova (300 jedinců inbrední linie GRZ) potvrdit předchozí pozorování, zmapovat incidenci lézí v játrech a ledvinách a tyto útvary blíže charakterizovat. U starších ryb jsme zachytily léze různého rozsahu v játrech i v ledvinách. Pozorovali jsme hypertrofii exkrekčních ledvin a jater. Játra měla světlejší barvu, jejich povrch nebyl hladký. Makroskopicky patrné změny korelovaly s následným histologickým potvrzením neoplastického charakteru lézí. Neoplazie přítomné v ledvinách byly klasifikovány jako lymfomy, jaterní neoplazie jako hepatomy a hepatocelulární karcinomy. Pro porovnání nádorové tkáně ledvin, jater a normální nenádorové tkáni jsme zvolili přístup celoexomového sekvenování (obohacené knihovny Nimblegen, Roche). Analýza sekvenčních dat odhalila nezanedbatelný počet mutací v genech, které jsou spojeny s procesem maligní transformace.

Výzkum byl podpořen grantovými projekty GAČR 19-20873S, CEITEC 2020 (LQ1601) a RVO (MOÚ, 00209805).

XXXI/353. DETEKCIJA ONKOMARKEROV POMOCOU APTAMÉROM MODIFIKOVANÝCH NANOČASTÍC

POTURNAYOVÁ A.¹, BURÍKOVÁ M.², BÍZIK J.², HIANIK T.³

¹Ústav biochémie a genetiky živočichov, Centrum biovied SAV, Bratislava, ²Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava,

³Katedra jadrovej fyziky a biofyziky, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky UK v Bratislavě

Rakovina je choroba, pri ktorej abnormálne bunky rýchlo rastú v ľubovoľnej časti tela a šíria sa cez krvný obeh alebo lymfatický systém do iných častí tela. Použitie modifikovaných nanomateriálov v diagnostike onkologických ochorení môže napomociť k ich skorému odhaleniu. Nanočasticie majú veľký povrch, zvyšenú reaktivnosť a väčšiu životnosť. Majú schopnosť „neriadene a kamkoľvek prenikat“, prípadne sa premiestňovať, a tým aj poškodzovať živý organizmus. Táto ich vlastnosť súvisí s miniatúrnou veľkosťou, ktorá im umožňuje prechádzať cez fyziologické bariéry a putovať cirkuláciou. Nanodiagnostika sa zaobrá novými

diagnostickými metódami a inovovanými nanočasticami, ktoré majú zvýšenú rozlišovaciu schopnosť ako klasické diagnostické metódy. Jednou z potenciálne najzaujímavejších aplikácií nanotechnológie je cieľový transport liečiva, čiže dodávka liečiva priamo do cieľového tkaniva. Klasické podávanie liečiv je systémové a jeho pôsobenie je zvyčajne málo špecifické. Nanočastice majú potenciálny účinok zameriavať sa na špecifické rakovinové bunky aktívnym alebo pasívnym zacielením a zabijať rakovinové bunky bez poškodenia normálnych buniek. Zlaté nanočastice (AuNPs) s kontrolovanými geometrickými, optickými, povrchovými a chemickými vlastnosťami sú predmetom intenzívnych štúdií a aplikácií v oblasti biológie a medicíny. Sú považované za relativne biologicky nereaktívne a preto vhodné na aplikáciu *in vivo*. Medzi ďalšie výhody patria optické vlastnosti AuNPs, ľahká syntéza a jednoduchosť kontroly veľkosti a tvaru ako aj možnosť modifikácie nanočastic rozličnými funkčnými skupinami. Za účelom vytvoriť nový diagnostický nástroj sme modifikovali zlaté nanočastice DNA-aptamérom. Použili sme aptaméry s vysokou afinitou k PTK7 a HER2 pozitívnym bunkám. Aptamérom konjugované AuNPs preukázali vysokú citlosť a selektivitu na detekciu rakovinových buniek. Vďaka ich spektroskopickým vlastnostiam a ich modifikácii fluorescenčnou značkou bola možná vizualizácia aj týchto buniek.

Práca bola podporená grantovou agentúrou APVV (APVV-14-0267).

XXXI/354. VIZUALIZOVANIE HISTOPATOLOGICKÝCH ZMIEN V NERVOVOM TKANIVE POMOCOU IMUNOFLUORESCENČNÉHO FARBENIA

REŠETÁROVÁ A.¹, KONDEKOVÁ M.¹, BÁLETOVÁ S.^{1,2}, ADAMKOV M.¹

¹ Ústav histológie a embryológie, JLF UK v Martine, ²Divízia neurovedy, Martinské centrum pre biomedicínu, Martin

Východiska: Identifikácia histopatologických zmien v tkanive pomocou imunofluorescenčného farbenia a fluorescenčnej mikroskopie je v súčasnosti slobodnou alternatívou k bežne používanej vizualizácii pomocou klasických chromogénov (napr. DAB). V klinickej diagnostike je v súčasnosti tento spôsob detektie proteínov na vzostupe, predovšetkým v cytogenetike, imunológiu, dermatológiu, nefrológiu a diabetológiu. Podobne aj v onkológii sa imunofluorescenčná metóda čoraz častejšie uplatňuje nielen pri identifikácii nádorových (tumor) markerov ale aj pri predikovaní prognózy nádorového ochorenia a odpovedi tkaniva na účinok chemoterapie a rádioterapie. V predklinickom, resp. základnom výskume je imunofluorescenčné farbenie jednou z najviac využívaných metód na detekciu zmeny expresie sledovaných proteínov v tkanive. **Materiál a metódy:** V mozgu experimentálnych potkanov sme pomocou imunofluorescenčného farbenia identifikovali histopatologické zmeny, ktoré sme vyvolali frakcionovanou expozíciou ionizujúcim žiareniom. Pomocou imunofluorescenčného farbenia sme hodnotili zmeny v expresii markerov jednotlivých typov buniek, a to konkrétnie doublecortin (DCX, marker nezrelych neurónov), neuronal specific nuclear protein (NeuN, marker zrelych neurónov), glial fibrillary acidic protein (GFAP, marker pre astrocyty) a cluster of differentiation 11b (CD11b, marker pre mikroglie). Ďalšou fluorescenčnou metódou, ktorú sme použili, bola histochemická metóda Fluoro-Jade C, pomocou ktorej sme hodnotili neurodegeneratívne zmeny v mozgovom tkanive po ožiareni. **Výsledky:** Pomocou imunofluorescenčného farbenia a fluorescenčnej mikroskopie sme identifikovali zmeny v expresii vybraných markerov a taktiež neurodegeneratívne zmeny na základe metódy Fluoro-Jade C. **Záver:** Použitie uvedenej metódy farbenia je optimálnou volbou z dôvodu pomerne jednoduchej metodiky a jednoznačnej identifikácie uvedených markerov v tkanive, dôležité pri diagnostike onkologických ochorení.

Podporené grantami MŠ SR (VEGA č. 1/0129/16, č. 1/0243/18).

XXXI/355. ŠTÚDIUM INTERAKCIE PROTILÁTKY DO-1 S PROTEÍNOM P53 POMOCOU METÓDY HDX

UHRÍK L., KREJČÍ A., MÜLLER P., VOJTĚŠEK B., HERNYCHOVÁ L.

RECAMO, MOÚ, Brno

Východiska: Monoklonálne protílátky majú rozsiahle využitie nielen vo výskumných laboratóriách, ale získavajú stále väčšie uplatnenie v oblasti medicíny. Cieľena biologická liečba má veľký potenciál a jednou z jej hlavných nástrojov sú práve protílátky. Veľký dôraz pri navrhovaní v terapii využiteľných monoklonálnych protílátok je ich špecifita a afinita k antigénu. Pre sledovanie týchto interakcií existuje množstvo metód od funkčných (napr. ELISA) až po štruktúrne (napr. röntgenová kryštalografia). V našej práci sme sledovali väzby myšej monoklonálnej protílátky DO-1 s ľudským proteínom p53, pomocou metódy vodík deutériovej výmeny (HDX) spojenej s hmotnosťou spektrometriou, ktorá patrí k štruktúrnym analýzam a je vhodná pre sledovanie proteín-proteínových interakcií. **Materiál a metódy:** V experimente bol použitý plnofázkový wild type ľudský rekombinantný proteín p53 inkubovaný samostatne alebo v interakcií s protílákou DO-1 v deuteráčnom pufre so sledovaním kinetiky interakcie. V našom nastavení analýz bolo možné monitorovať chovanie ako proteínu tak aj protílátky pri vzniku tejto interakcie. Pre analýzu bola využitá kvapalinová chromatografia, kde boli separované peptidy vzniknuté online štiepením proteínu a merané hmotnosťou spektrometrom Orbitrap Elite ETD (Thermo Fisher Scientific). Získané dátá boli spracované programom HDExaminer 2.5 (Sierra Analytics), ktorý vypočítal úroveň deuteracie peptidov. **Výsledky:** Výsledkom analýz bola z pohľadu proteínu p53 detekcia sekvenie proteínu na ktorý sa protílátka viaže, čo zodpovedá popísanému epitopu protílátky DO-1. Na protílakte DO-1 boli identifikované oblasti vo variabilných doménach protílátky zodpovedné za väzbu proteínu. Mimo interakčných oblastí bol identifikovaný región, kde dochádza k alosterickým zmenám, a to v konštantnej oblasti ďažkého reťazca bohatého na cysteinu. **Záver:** Na základe štruktúrnych analýz interakcií protílátky s antigénom v kombinácii modernými počítačovými programami, ktoré sú schopné predikovať konkrétné aminokyselinové reziduá, majúce zásadnú úlohu pre vznik interakcie. Ich mutáciemi tak môžu byť získané protílátky s ešte lepšími terapeutickými vlastnosťami (špecifita, afinita) v liečbe nádorových ochorení.

Práca bola podporená projektom MŠMT – NPU I – LO1413 a MZ ČR - RVO (MOÚ, 00209805).

XXXI/356. STUDIUM ALOSTERIE HSP70 – VYUŽITÍ V PROTINÁDOROVÉ TERAPII

MARTINKOVÁ V.¹, VAŇKOVÁ P.², ĎURECH M.¹, MAN P.², MÜLLER P.¹, TRČKA F.¹

¹ RECAMO, MOÚ, Brno, ²BIOCEV – Biotechnologické a biomedicínske centrum AV ČR, v.v.i., Vestec

Východiska: V súčasnosti sú neustále vyvíjeny nové strategie pro úspešnou liečbu maligních onemocnení. Základným konceptom úspešné chemoterapie je narušení procesu, ktorý je pro nádorovou buňku klíčový. Podobne ako genotoxické látky využívajú u nádorov zvýšený metabolizmus nukleových kyselin,

můžeme zvýšenou proteosyntézu a přítomnost nestabilních proteinů v nádorových buňkách využít k cílené protinádorové léčbě. Nadmerná proteosyntéza spolu se zvýšeným metabolickým obratem vytvářejí stresové podmínky, které musí nádorová buňka trvale kompenzovat. Nádorové buňky se tak stávají závislé na udržování proteinové homeostázy zahrnující kontrolu kvality proteinů, jejich skládání, transport a stabilizaci. Tyto funkce jsou zajišťovány molekulárními chaperony, které jsou u nádorů reprezentovány především stresovými proteiny Hsp70 a Hsp90. Jejich exprese a aktivita je významně zvýšena ve všech maligních nádorech, kde spolu s dalšími proteiny nazývanými kochaperony vytváří multiproteinové komplexy. Ačkoli bylo v uplynulém desetiletí vyvinuto několik specifických inhibitorů Hsp90, jejich protinádorová aktivita je značně limitována vzhledem k indukci proteinů Hsp70, které umožňují buňkám přežít. Vývoj inhibitorů Hsp70 představuje novou výzvu v terapii cílené na inhibici proteostatických mechanizmů nádorových buněk. K vývoji potenciálních léčiv cílených na Hsp70 je však zapotřebí detailejší znalost jeho struktury a pochopení funkce. **Metody:** Ke studiu struktury a funkce Hsp70 byla použita bodová mutageneze. Chaperonový systém byl studován *in vitro* s využitím rekombinantních proteinů Hsp70 a jejich kochaperonů. Metoda vodík/deuteriové výměny ve spojení s hmotnostní spektrometrií (HDX-MS) byla použita pro studium struktury Hsp70, metoda fluorescenční polarizace pro studium vazby substrátu a pull-down analýzy pro studium vazby s kochaperony. **Výsledky:** Metodou HDX-MS byly definovány konformační změny chaperonu Hsp70 indukované vazbou ATP. Bylo zjištěno, že rezidua v námi studované hydrofobní kapse substrátu vazebné domény ovlivňují alosterii Hsp70 jak v ADP, tak i v ATP vazebném stavu. Funkčně má daná oblast také vliv na vazbu substrátu, hydrolýzu ATP a interakci se svými kochaperony. **Závěr:** Byl strukturně a funkčně popsán vliv hydrofobní kapsy substrátu vazebné domény lidského proteinu Hsp70. Výsledky poukázaly na možnost využití této strukturní oblasti pro přípravu nízkomolekulárních inhibitorů, které by byly cíleny do námi studované oblasti.

Práce byla podpořena projekty MŠMT – NPU I – LO1413 a GAČR 19-03796S.

XXXI/357. ANALÝZA ÚLOHY PROTEINU AGR2 PŘI VZNIKU LÉKOVÉ REZISTENCE V SOUVISLOSTI SE ZMĚNAMI V EXPRESI ABCG2 TRANSPORTÉRU

SOMMEROVÁ L., HRSTKA R.

RECAMO, MOÚ, Brno

Vývodiska: Chemoresistence nádorových buněk vůči běžně používaným protinádorovým léčivům představuje jeden z nejzávažnějších problémů, se kterými se moderní onkologie dlouhodobě potýká. Bližší pochopení mechanismů, které jsou spojeny se vznikem rezistence tak představuje klíčový krok vedoucí ke zlepšení léčebné odpovědi. Protein AGR2 byl již dříve popsán v souvislosti s rezistencí k tamoxifenu u nádorů prsu a rezistencí ke gemcitabinu u nádorů pankreatu. Avšak tyto jeho proonkogenní vlastnosti nebyly doposud dostačně vysvětleny. Cílem této práce bylo objasnit funkční vztah mezi proteinem AGR2 a členem rodiny ABC transportérů ABCG2, který často bývá zodpovědný za vznik rezistence k chemoterapii. **Materiál a metody:** Exprese proteinů AGR2 a ABCG2 byla stanovena na panelu různých nádorových buněčných linii. Pomocí metodiky CRISPR/Cas9 byly z buněčných linií A549 a HT-29 připraveny klonky s umělou expresí AGR2 a související změny v hladině ABCG2 byly detekovány imunochemicky. Aktivita ABCG2 transportéru byla stanovena pomocí průtokové cytometrie sledováním akumulace mitoxantronu. Současně byla testována viabilita buněk a indukce apoptózy pomocí AnnexinV/PI barvení.

Výsledky: Screening nádorových buněčných linií prokázal pozitivní korelace mezi proteiny AGR2 a ABCG2. Bylo zjištěno, že umělý AGR2 exprese vede k signifikantnímu snížení hladiny ABCG2. Snížená hladina ABCG2 v důsledku ztráty AGR2 proteinu vedla ke zvýšené akumulaci mitoxantronu, látky, které je popsán její mechanizmus exportu ven z buňky právě za pomoci ABCG2 transportéru. Zvýšená akumulace mitoxantronu měla za následek výraznější snížení viabilitu u buněk bez AGR2 exprese v porovnání s AGR2 pozitivními buněkami. Následná analýza působení mitoxantronu potvrdila vyšší procento populace apoptotických buněk u buněčné linie s umělou expresí AGR2 protein. Aktivace procesů spojených s buněčnou smrtí byla potvrzena zvýšenou hladinou p-H2AX a intenzivnějším štěpením PARP. **Závěr:** Naše práce odhalila mechanizmus, kterým se AGR2 podílí na vzniku rezistence k léčbě. Dochází k tomu díky regulaci exprese ABCG2 transportéru, neboť protein AGR2 přímo ovlivňuje hladinu léčiva v buňce, zvyšuje export aktivní látky ven z buněk, a brání tak indukci buněčné smrti vyvolané podanou chemoterapií. Předložené výsledky naznačují, že protein AGR2 by mohl sloužit jako prognostický marker účinnosti vybraných forem terapie v onkologické praxi.

Tato práce byla podpořena projekty GAČR 19-02014S, MŠMT – NPU I – LO1413 a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

XXXI/358. VÝZNAM METALOTHIONEINU U NÁDOROVÉ BUŇKY

KIZEK R.¹, GARGULÁK M.¹, UHLÍŘOVÁ D.¹, STAŇKOVÁ M.¹, DOČEKALOVÁ M.¹, TÓTHOVÁ Z.¹, HOSNEDLOVÁ B.¹, ČÍŽEK M.², KEPINSKÁ M.³, RUTTKAY-NEDECKÝ B.²

¹ Prevention Medicals s.r.o., Brno, ²Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno,

³ Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland

Vývodiska: Metallothionein (MT) je malý protein objevený v roce 1957 americkými vědci Margoshesem a Valleem. MT je z obecně biologického hlediska polypeptid o molekulové hmotnosti v rozmezí 6–10 kDa. Bylo popsáno několik skupin MTs (MT1, MT2, MT3 a MT4). MTs většinou obsahují 60–68 aminokyselinových zbytků a syntéza je regulována řadou genů. Navíc MTs jsou charakteristické jak svým unikátním obsahem iontů kovů (esenciálních i toxických), tak i obsahem síry. Normální funkce buňky závisí na stálosti a minimálních změnách vnitřního prostředí (vč. iontů kovů). **Metody:** Byla provedena analýza dostupných experimentálních prací na Medline, Scopus a Web of Science v letech 2010–2019 na vztah MT k nádorové buňce. **Výsledky:** Souvislost mezi MTs a nádorovým onemocněním je velmi intenzivně studována. V řadě prací bylo popsáno, že vyšší hladina MT byla pozorována u proliferujících buněk. Tento fakt svědčí o důležité roli MT v tomto procesu buněčné regulace. Nejnovější výzkumy naznačují, že existuje možná souvislost mezi množstvím MTs a potencionální agresivitou onemocnění (v této oblasti hrají pravděpodobně velkou roli izoformy MT). Kromě toho je velmi významnou otázkou souvislost mezi nádorovým onemocněním, MTs a aplikací protinádorových léčiv (na bázi platiny a vyvolávající oxidační stres). Buňky wt/ca v přítomnosti náhle zvýšené koncentrace platinového léčiva reagují zvýšenou expresí MT. MT vyvazuje platiny, čímž výrazně sníží koncentraci aplikovaného léčiva, a dochází tak k následnému selhání protinádorové léčby. Navíc bylo zjištěno, že mnoho protinádorových sloučenin (doxorubicin) poškozuje zdravé tkáně a orgány (kardiotoxicita). Nanotechnologické/bionanotechnologické modifikace přinášejí zcela nové možnosti, jak se cíleně zaměřit jak na nádorovou, tak i na zdravou tkáň. Unikátně navržené nanotransportéry se váží na specifické receptory, využívají efektu zvýšené propustnosti a retence (EPR) a pravděpodobně i dalších doposud nepopsaných a neznámých mechanismů u nádorové buňky. MTs lze využít u buněk zdravých, a ochránit je tak před toxicitou působením

protinádorového léčiva (snížen hladiny ROS). **Závěr:** Předpokládáme, že by MTs mohly být v této oblasti přínosem. Speciálně upravený nanotransportér může na místo, které chceme chránit, přinést protein, zvýšit expresi různými mechanizmy (indukce promotoru, vnesení genu). Nanomedicínské aplikace přináší na počátku 21. století zcela nové možnosti ve směrování protinádorové léčby s maximalizováním terapeutického efektu.

Tato práce vznikla za podpory grantu *Liga proti rakovině Praha* a *The European Technology Platform for Nanomedicine*.

XXXI/359. BIOORTOGONÁLNÍ PŘÍSTUP K LÉČBĚ NÁDORŮ – FLUORESCENČNÍ DETEKCE PALADIOVÝCH KATALYZÁTORŮ AKTIVUJÍCÍCH PROLÉCIVA

PEŠKOVÁ M., PEKAŘÍK V.

MU, Brno

Východiska: Paladiové sloučeniny začaly být v posledních letech studovány a využívány jako protinádorová léčiva na základě jejich strukturní analogie s již klasickým protinádorovým léčivem – cisplatinou, jejíž sloučeniny také tvoří čtvercové planární komplexy. Paladiové sloučeniny jsou také považovány za možné katalyzátory pro biortogonální nádorovou terapii, kde působením Pd0 dochází k odštěpení blokující skupiny a aktivaci zablokovaného protinádorového léčiva. Detekce palladia v různých tělních tekutinách pak může být důležitým bodem pro hodnocení funkční koncentrace paladiových sloučenin v lidském těle. K detekci se často používají metody vyžadující nákladné přístrojové vybavení jako jsou např. atomová absorpční analýza, plazmatická emisní spektroskopie nebo metody na základě katalytických aktivit paladia jako jsou kolorimetrické reakce a změna fluorescence substrátu odštěpením funkčních skupin. Pro naše účely jsme vytvořili nové fluorescenční sondy vycházející z umbeliferonu, přirozeně se vyskytujícího hydroxyderivátu kumarinu. Umbeliferon má maximální excitaci při 325 nm a maximální emisi při 465 nm. Jeho chemickými modifikacemi hydroxylové skupiny připojením allylové nebo propargylové skupiny byly vytvořeny citlivé fluorescenční sondy allyl a propargyl umbeliferon éter, které jsou schopné reagovat s paladiovými sloučeninami v přítomnosti fetálního bovinního séra i moči. Překvapivě jsme zjistili, že obě sondy také výborně reagují s protinádorovými léčivy na bázi platiny (cisplatina, oxaliplatina, karboplatina). Podobných sond je velmi málo a takto rozšíříme množství dostupných technik pro detekci těchto farmaceuticky významných sloučenin. **Materiál a metody:** Propargylací a allylací umbeliferonu byly vytvořeny nefluorescenční sondy, které byly v přítomnosti paladiových katalyzátorů a redukčního činidla katalyzovány na fluorescenční umbeliferon. Reakce byly testovány v přítomnosti různých redukčních činidel (tetrahydridoboritan, hydrazin) a různých rozpouštědel pro výběr vhodných kombinací pro provedení v přítomnosti biologických tekutin. **Výsledky:** Sondy allyl a propargyl umbeliferon éter jsou schopné reagovat s paladiem, ale také s platinou v biologických vzorcích. Úpravou reakčních podmínek je možné dosáhnout větší specificity buď pro paladiové nebo pro platinové sloučeniny. **Závěr:** Námi navržené sondy pro detekci paladiových sloučenin/katalyzátorů mohou mít klinické využití při detekcích funkčních koncentrací nebo metabolizmu paladiových léčiv pro protinádorovou terapii v biologických vzorcích.

XXXI/360. STUDIUM VYUŽITÍ PEROXIDEM POHÁNĚNÝCH ZLATÝCH NANOROBOTŮ PRO DYNAMICKÝ TRANSPORT BIOLOGICKÝ AKTIVNÍCH MOLEKUL

RESSNEROVÁ A.¹, MICHÁLKOVÁ H.¹, PUMERA M.², DOSTÁLOVÁ S.¹, NOVOTNÝ F.², HEGER Z.¹

¹Ústav chemie a biochemie, Mendelova univerzita v Brně, ²Center for Advanced Functional Nanorobots, Department of Inorganic Chemistry, University of Chemistry and Technology, Praha

Východiska: Nanočástice jsou slibnými nástroji pro transport léčiv do cílové tkáně. Novou éru nanomateriálů představují nanočástice s katalytickou aktivitou schopné pohybu a inteligentní nanočástice s pokročilými vlastnostmi a schopnosti pohybu v závislosti na těchto vlastnostech, tzv. nanomotory nebo nanoroboti. Tato práce popisuje charakterizaci kationických zlatých nanorobotů se stříbrnou vrstvou, která má katalytickou aktivitu v přítomnosti H_2O_2 , což má za následek dynamický pohyb. Nanoroboti byli charakterizováni pro buněčnou internalizaci a její kinetiku v závislosti na koncentraci nanorobotů a koncentraci H_2O_2 . Dále byla studována cytotoxicita H_2O_2 v přítomnosti či nepřítomnosti nanorobotů, aby bylo zjištěno, zda spotřebovávání H_2O_2 nanoroboty vede k vyšší viabilitě buněk. V neposlední řadě byla studována biokompatibilita pro určení případné reaktivnosti nanorobotů s necitlivými tkáněmi. **Metody:** Buněčná internalizace nanorobotů, kinetika této internalizace a intracelulární transport by kvantifikován pomocí fluorescenčního konfokálního mikroskopu na základě plazmonové rezonance nanorobotů a imunofluorescenčně označených kompartmentů buněk. Pro tyto experimenty byla použita buněčná linie karcinomu prostaty DU-145. Biokompatibilita nanorobotů byla zkoumána z hlediska tvorby proteinových koron, hemolýzy erytrocytů, aktivace komplementu (exprese C3) a genotoxicity pomocí jednobuněčné gelové elektroforézy. **Výsledky:** Koncentrace nanorobotů použitá pro treatment buněk bez použití H_2O_2 korelovala s množstvím internalizovaných nanorobotů. Při použití H_2O_2 během treatmentu měla vyšší koncentrace H_2O_2 pozitivní vliv na buněčnou internalizaci nanorobotů, a to jak v rychlosti internalizace, tak v množství internalizovaných nanorobotů. Testy cytotoxicity ukázaly, že vysoká míra cytotoxicity H_2O_2 je snížená při současném treatmentu buněk H_2O_2 a nanoroboty jejichž katalýza H_2O_2 má pro buňky protektivní efekt. Nanoroboti vykazují vysokou míru biokompatibility. Neformují proteinové korony, nepodílí se na hemolýze erytrocytů ani aktivaci komplementu. Rovněž nebyla pozorována genotoxicita nanorobotů. **Závěr:** Katalyticky aktivní zlatí nanoroboti jsou biokompatibilními nanočásticemi, které jsou schopné pohybu v přítomnosti H_2O_2 a internalizují se do buněk se zvýšenou aktivitou v přítomnosti H_2O_2 . Katalýza H_2O_2 nanoroboty snižuje cytotoxicitu. Studovaní nanoroboti by mohli v budoucnu sloužit např. jako cargo pro využití v transfekci buněčných linií či dynamickém transportu biologicky aktivních látek.

Práce byla podpořena grantovými projekty GACR 17-12816S.

XXXI/361. CÍLENÁ DOPRAVA siRNA S VYUŽITÍM FERRITINU PRO GENOVOU TERAPII NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

CHAROUSOVÁ M.¹, DOSTÁLOVÁ S.¹, MOKRÝ M.², ŠPLÍCHAL Z.¹, HEGER Z.¹, PEKAŘÍK V.³

¹Mendelova univerzita v Brně, ²Vysoké učení technické v Brně, ³Masarykova univerzita, Brno

Východiska: Genová terapie s použitím siRNA má velký potenciál pro léčbu nejen nádorových onemocnění. Nese s sebou řadu výhod (biokompatibilita, specifitost a vysoká účinnost) i nevýhod (nestabilita siRNA v těle, nízká míra internalizace do buněk). Nevýhody lze eliminovat při použití vhodného

nanotransportéru. Ferritin (FRT) je dutá proteinová klen s ideálními vlastnostmi – malá velikost (12 nm), biokompatibilita, snadná modifikace povrchu a schopnost disociovat v kyselém pH (2,8–4) a znova se sestavovat při pH > 6,8. Díky tomu je možné do něj enkapsulovat různé molekuly vč. siRNA. **Materiál a metody:** Fluorescenčně značené siRNA byly použity pro optimalizaci podmínek enkapsulace do FRT. Tyto částice byly podrobeny základním charakterizačním testům – byla sledována jejich velikost, stabilita, tvar, biokompatibilita a také schopnost internalizace do nádorových buněk. **Výsledky:** Pro enkapsulaci do FRT byla použita koncentrace siRNA 10 µM s enkapsulační výše > 90 %. Charakterizace částic ukázala typický sférický tvar FRT s velikostí 10 nm. Stabilita byla ověřována po dobu min. 72 hod v různých prostředích s nežádoucím únikem siRNA do 20 %. Biokompatibilita vzniklých nanočastic byla potvrzena testem hemolýzy s rozpadem červených krvinek < 0,5 % při nejvyšší použité koncentraci FRT-siRNA (siRNA 0,108 µM, FRT 0,54 mg/ml). Internalizace FRT-siRNA do buněk byla sledována pomocí fluorescenční mikroskopie a průtokové cytometrie. Byla použita jak pozitivní kontrola – komerční transfekční medium Metafectene® (Biontex, Mnichov, Německo), tak negativní kontrola – samotná siRNA. Kinetika internalizace Metafectene-siRNA je velice rychlá (už po 1 hod od začátku inkubace), Metafectene® je však pro epiteliální buňky značně toxicický, lze pozorovat změny jejich morfologie a vysokou míru apoptózy. Oproti tomu FRT-siRNA byla internalizována až po 48 hod od začátku inkubace bez známek zhoršení viability buněk. Samotná siRNA neměla na buňky žádný negativní vliv, ovšem nedošlo také k internalizaci ani po 72 hod od začátku inkubace. **Závěr:** Byly vytvořeny stabilní nanočasticce s enkapsulovanou siRNA. Tyto částice jsou monodisperzní, dlouhodobě stabilní a biokompatibilní. Díky enkapsulaci siRNA do FRT došlo k internalizaci siRNA do buněk. Čas internalizace je delší než u komerčně dostupného transfekčního media, ale buňky pod vlivem transfekce pomocí FRT jsou viabilní a nepodléhají apoptóze. *Práce byla podpořena grantovým projektem GACR 17-12816S, AF-IGA2019-IP044 a Ligou proti rakovině Praha. Autorka je stipendistkou programu Brno Ph.D. Talent – finanuje statutární město Brno.*

XXXI/362. UHLÍKOVÝ NANOTRANSPORTÉR A JEHO ZACÍLENÍ K ALBUMINOVÝM RECEPTORŮM – VÝZNAM PROTEINOVÉ KORONY

GARGULÁK M.¹, HVÍZDALOVÁ A.¹, UHLÍŘOVÁ D.², STAŇKOVÁ M.³, SKALIČKOVÁ S.¹, DOČEKALOVÁ M.², ČÍŽEK M.¹, KEPINSKA M.³, FERNANDEZ C.⁴, KIZEK R.⁵

¹Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ²Prevention Medicals s.r.o., Brno,

³Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland, ⁴School of Pharmacy and Life Sciences, Robert Gordon University, Aberdeen, United Kingdom,

⁵Prevention Medicals s.r.o., Brno

Výzodiska: Nádorová onemocnění pankreatu patří kvůli pozdní diagnostice a agresivní povaze mezi obtížně léčitelné typy karcinomů. V roce 2018 bylo podle statistiky WHO diagnostikováno 460 000 nových případů. Pouze asi 15–20 % pacientů je diagnostikováno s operativním karcinonom. V případě chirurgického zákroku se průměrná mortalita pacientů pohybuje kolem 16,5 %. U nádorů pankreatu dochází k rychlému vývoji rezistence na použitou léčbu. Pro překonání značné rezistence karcinomu pankreatu na dostupnou léčbu jsou hledány nové léčebné postupy. Cílem této práce bylo studium proteinové korony MWCNTs (multi-walled carbon nanotubes) nanotransportéru pro 5-fluorouracil. **Metody:** Nanotrubice (MWCNTsox) byly připraveny reakcí s H₂SO₄ a HNO₃ (3 : 1) při 75 °C, 6 h, sonikací 60 min, 450 W. MWCNTs (0, 50, 100, 200 µg/ml) byly modifikovány BSA (0, 15, 30, 45 a 60 g/l), při teplotách (20, 30, 37 a 45 °C), v časech inkubace (0, 15, 30 a 60 min). MWCNTs byly modifikovány 5-fluorouracilem 24 h, při 25 °C, 100 rpm. **Výsledky:** MWCNTs/Albumin a MWCNTs/Albumin/5FU komplex byl studován spektrofotometricky, voltametricky a elektroforeticky (SDS PAGE). Spektrofotometricky byla sledována interakce MWCNTs (0, 50, 100, 200 µg/ml) s albuminem (0, 15, 30, 45 a 60 g/l). Ve spektrech byl pozorován mírný posun maxima při 280 nm. Při tvorbě komplexu MWCNTs/Albumin docházelo ke změně signálu o 20 až 45 %. Voltametricky byly sledovány katalytické signály MWCNTs/Albumin komplexu. Jednotlivé katalytické signály (Cat1 –1,1 V; Cat2 –1,3 V; Cat3 –1,6 V) se měnily v závislosti na množství vázaného albuminu ($y = 6,10\text{--}8x$). SDS PAGE (12,5 % gel, 150 V, 60 min, PLB pufr, barvení stříbrem) prokázala přítomnost MWCNTs/Albumin komplexu (v množství 30–50 % vložené koncentrace). Za využití uvedených metod bylo zjištěno, že množství albuminu na povrchu MWCNTs bylo kolem 15–50 % aplikované koncentrace albuminu. Kromě toho vazba albuminu na MWCNTs byla velmi rychlá (za 120–240 s albumin v koncentraci do 10 % vloženého množství navázán na MWCNTs). **Závěr:** Získané výsledky ukazují na značný význam proteinové korony v cílené terapii zhoubných nádorů za využití nanotransportérů. Výhodou je, že u některých druhů zhoubných nádorů (hepatocelulární, ledvin, žlučníku, pankreatu) byla prokázána zvýšená exprese receptorů pro albumin. Modifikace uhlíkového nanotransportéra albuminem by tak mohla představovat výhodu pro cílenou léčbu.

Práce je realizována v COST European Cholangiocarcinoma Network CA18122 and international collaboration project of The European Technology Platform for Nanomedicine.

XXXI/363. NANOTOXIKOLOGIE SELENOVÝCH NANOMATERIÁLŮ S ROZDÍLNOU MORFOLOGIÍ A POVRCHOVOU MODIFIKACÍ

ŠTĚPÁNKOVÁ H., DOSTÁLOVÁ S., MICHÁLEK P., BYTEŠNÍKOVÁ Z., ŠVEC P., RICHTERA L., HEGER Z.

Mendelova univerzita v Brně

Výzodiska: Anorganické i organické nanočasticce jsou středobodem dlouholetého výzkumného zájmu a pro svoje unikátní vlastnosti nacházejí uplatnění v řadě medicínských oborů. Jejich vlastnosti se liší s ohledem na typ částice i způsob modifikace povrchu. V této práci byly syntetizovány morfologicky i povrchově lišící se selenové nanočasticce (Se0), které prošly základní charakterizací a testováním toxicity za účelem možného využití v nanomedicíně.

Materiál a metody: S využitím redukčního činidla Na[BH₄] a povrchovou modifikací pomocí polymeru karboxymethylcelulózy byly syntetizovány dva typy tyčinkových selenových nanočastic (NPs) o velikosti ~500 × 50 nm a ~1 000 × 50 nm. Dále byly vyrobeny selenové kuličky (NRs), (~60 nm) modifikované polyvinylpyrrolidonem za použití redukčního činidla kyseliny askorbové. U syntetizovaných nanočastic byla stanovena cytotoxicita pomocí MTT testu. Za účelem ověření mechanizmu toxicity byla testována schopnost interkalace nanočastic do DNA a indukce oxidačního stresu. Následně byla také studována hemokompatibilita nanočastic. **Výsledky:** Nejvyšší toxicita byla detekována u NRs, kde viabilita nemaligní linie HEK-293 vykazovala při koncentraci 28 µg/ml dvojnásobnou inhibici oproti NPs. U maligní linie SH-SY5Y o koncentraci 20 µg/ml šlo o inhibici trojnásobnou. Další rozdíly byly v indukci oxidačního stresu. Aplikací selenových nanočastic na linii HEK-293 byl detekován úbytek reaktivních radikálů kyslíku. Nejvýraznější eliminace se projevila u NPs o rozměrech ~500 × 50 nm (pokles o 26,8 %), u NRs o 20,8 % a u NPs ~1 000 × 50 nm o 14 %. Naopak u linie SH-SY5Y v rámci NPs bylo identifikováno zvýšení oxidačního

stresu o 8–13 %. U sférických NRs došlo k 3% poklesu. Rovněž bylo prokázáno, že selenové nanočástice interkalují do DNA, zejména pak NPs ~1 000 × 50 nm (100 µg/ml), kde docházelo až k 61% interkalaci. Interkalace NPs ~500 × 50 nm a NRs byla srovnatelná (51 vs. 52 %). Byla stanovena vysoká hemokompatibilita, s žádnou nebo jen zanedbatelnou hemolýzou lidských erytrocytů (NPs ~500 × 50 nm (100 µg/ml) ~2 %, NPs ~1 000 × 50 nm (100 µg/ml) ~1 %). **Závěr:** Vliv morfologických rozdílů a povrchových modifikací syntetizovaných selenových nanočastic byl studován pomocí cytotoxicitních testů. Byla detekována schopnost selenových tyčinek tlumit tvorbu reaktivních radikálů kyslíku u nemaligních buněk a na druhou stranu jeho zvýšení u buněk maligních. U selenových kuliček tento jev nebyl tolik patrný. Diference byla objevena i v rozsahu míry interkalace do DNA.

Tato práce vznikla za podpory projektu reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_025/0007314, financovaného z EFRR.

XXXI/364. PŘÍPRAVA NANOČASTIC MODIFIKOVANÝCH SARKOSINEM PRO SLEDOVÁNÍ AKTIVITY SARKOSIN OXIDÁZY

DOČEKALOVÁ M.¹, STAŇKOVÁ M.¹, UHLÍŘOVÁ D.¹, TÓTHOVÁ Z.¹, RŮŽIČKA J.¹, HODEK P.², KIZEK R.³

¹ Prevention Medicals s.r.o., Brno, ²Katedra biochemie, PřF UK v Praze, ³Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Výzodiska: Aminokyselina sarkosin (N-metylglycin) je studována jako potencionální marker zhoubných nádorů prostaty. Bylo prokázáno, že se vyskytuje v moči pacientů s karcinomem prostaty, avšak u zdravých jedinců je koncentrace SAR velmi nízká. Díky tomuto zjištění je sarkosin sledován u pacientů s nádory. Hladina SAR je regulována aktivitou enzymu sarkosin oxidáza (SOX). Sarkosin oxidáza je flavoenzym, který se podílí na oxidační demethylaci sarkosinu, jeho reakcí s vodou a kyslíkem ho redukuje na glycín, formaldehyd a peroxid vodíku. O aktivitě SOX u nádorových onemocnění není mnoho známo. Nezanedbatelnou výhodu poskytuje nanotechnologické modifikace, které přináší výrazné zvýšení senzitivity a selektivity detekce analytu. Cílem této práce byla příprava nanočastic s navázanou aminokyselinou sarkosin pro sledování aktivity enzymu sarkosin oxidáza. Byly použity zlaté magnetické nanočastic (SPION-Au), zlaté nanočastic (AuNPs20) a chitosanové nanočastic (CS/TPP) modifikované polymery a SAR. **Materiál a metody:** Povrch nanočastic byl modifikován 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid/N-hydroxysukcinimid (EDC/NHS), tripolyfosfátem (TPP) a chitosanem (CS). Následně byly připraveny různé typy nanočastic jako CS/TPP/Sar; SPION-Au/EDC/NHS/Sar, SPION-Au/CS/TPP/Sar, SPION-Au/CS/TPP/Sar, AuNPs20/Sar, AuNPs20/CS/TPP/Sar. Aktivita enzymu byla sledována jako změna zbarvení reakčního roztoku (oxidace 4-AAP) a měřena spektrofotometricky při 540 nm. **Výsledky:** V hodnocení byla sledována schopnost SOX reagovat se SAR vázaným na povrchu připravených nanočastic. Průběh enzymatické reakce byl sledován jako časové křivky 0–30 min. Výsledný zaznamenaný signál byl v rozsahu 10–80 % signálu v porovnání s volným SAR (100 µM). Detailně byla studována aktivita enzymu SOX a pro SAR určeny hodnoty Michaelis-Mentenové Km (2,72–2,52 µM). Přítomnost SAR na povrchu častic byla potvrzena metodou dot-blot a hodnocena denzitometrickou analýzou. Získaná experimentální data vykazovala nejvyšší míru modifikace SAR v případě častic SPION-Au/CS/TPP/Sar (40 % proti Sar 100 µM) a AuNPs/CS/TPP/Sar (30 % proti Sar 100 µM). Zjistili jsme, že na časticích SPION-Au/CS/TPP/Sar bylo zachyceno kolem 10 µg SAR/mg. **Závěr:** Byly připraveny nanočastic modifikované sarkosinem jako základ senzoru pro sledování aktivity SOX.

Práce byla realizována za podpory projektu SarkoTest 165/2015 a The European Technology Platform for Nanomedicine.

XXXI/378. JAK DŮLEŽITÝ JE IMUNITNÍ SYSTÉM PRO ÚČINNOST CHEMOTERAPIE A RADIOTERAPIE?

ŠŤASTNÝ M.¹, KRAJSOVÁ I.², ČOUPKOVÁ H.³, LAKOMÝ R.³, LUKÁŠOVÁ M.⁴, PROCHÁZKA V.⁴, KOUKALOVÁ R.⁵, RYŠKA A.⁶

¹ Medicínské odd. BMS spol. s r.o., Praha, ²Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ³Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno,

⁴Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁵Odd. nukleární medicíny, MOÚ a LF Brno, ⁶Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové

Výzodiska: Existuje celá řada preklinických dat a klinických studií, které ukazují na pozitivní prognostickou roli imunitního systému u celé řady nádorů (kolorektální karcinom, karcinom prsu, melanom, nemalobuněčný karcinom plic a další). Téměř nikdo už dnes nepochybuje o tom, že imunitní systém má důležitou roli v kontrole růstu maligních buněk. Ukazuje se však, že mezi nádory existují obrovské rozdíly. Máme nádory s výraznou přítomností tumor-infiltrujících lymfocytů (TIL) a nádory, kde se TIL téměř nevyskytují nebo jsou přítomny pouze v nádorovém stromatu. V posledních 10 letech se také zdá, že TILs (především cytotoxické CD8+ lymfocyty) mohou mít i prediktivní roli u pacientů léčených moderní imunoterapií (anti-CTLA-4, anti-PD1/PD-L1). Mnohem méně se ale ví o tom, jaký je opravdový význam TILs pro účinnost chemoterapie a také radioterapie. **Cíl:** V rámci přednášky bude podán ucelený přehled o významu imunitního systému pro účinnost chemoterapie ať už u pacientů v metastatickém stadiu nebo v adjuvantní či neoadjuvantní. Bude také diskutován význam imunitního systému jak pro nežádoucí účinky radioterapie, tak pro účinnost. V řadě preklinických experimentů se totiž prokázalo, že účinnost radioterapie je výrazně nižší u zvířat s nefunkčním imunitním systémem nebo u zvířat, kterým byly depletovány CD8+ T lymfocyty. Bude také diskutována otázka vlivu imunitoterapeutické léčby na účinnost následně podané palliativní chemoterapie. Řada retrospektivních dat, především v oblasti karcinomu plic, ale i v léčbě melanomu a Hodgkinova lymfomu naznačuje, že u části pacientů může imunoterapie zvýšit infiltraci nádoru buňkami imunitního systému a někteří pacienti pak paradoxně odpovídají na chemoterapii, ačkoliv na podobné či stejně chemoterapii progreduovali ještě před podáním imunoterapie. Velmi krátce bude zmíněn i vliv imunitního systému na úspěšnost chirurgického zákroku při kurativním odstranění nádoru.

Literatura: [1] Fridman et al. Nat Rev Clin Oncol 2017; 14 (12): 717–734. [2] Galon et al. Science 2006; 313(5795): 1960. [3] Denkert et al. J Clin Oncol 2010; 28(1): 105–113. [4] Hakanson et al. Br J Cancer 2001; 85(12): 1871–1877. [5] Dwary et al. Oncotarget 2017; 8(53): 9.

Podpořeno IÖCZ1900955-01.