

KLINICKÁ ONKOLOGIE

SBORNÍK ABSTRAKT

PROCEEDINGS BOOK

XLIV. Brněnské onkologické dny

XXXIV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky
Laboratorní diagnostika v onkologii 2020

13.–15. 10. 2020, Brno





Imunoterapie, která dává šanci více pacientům s těmito onemocněními:



pokročilý maligní melanom – v monoterapii včetně adjuvantní léčby nebo jako součást kombinované léčby^{1,2,3,4}



pokročilý/metastazující NSCLC
– po předchozí chemoterapii^{4,5,6}



pokročilý renální karcinom – v monoterapii nebo jako součást kombinované léčby^{4,7,8}



recidivující/rezistentní Hodgkinův lymfom
– po přechodí léčbě (ASCT a brentuximab vedotin)^{4,9}



rekurentní/metastazující SCCHN – progredující při nebo po léčbě platinovými deriváty^{4,10}



pokročilý/metastazující uroteliální karcinom
– po selhání léčby platinovými deriváty^{4,11,12}



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. Adjuvantní léčba melanomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. Renální karcinom (RCC): monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. Klasický Hodgkinův lymfom (cHL): monoterapie recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN): monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Uroteliální karcinom (UC): monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Dávkování*:** Monoterapie: buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace) nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom a renální karcinom). Kombinace s ipilimumabem: Melanom: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. RCC: 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby melanomu po dobu max. 12 měsíců. Další podrobnosti viz SPC. **Způsob podání:** Pouze jako i.v. infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívají systémovou antikoncepci, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilními ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: neutropenie, únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperglykemie, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem dále i hypotyreóza, hypertyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, muskuloskeletální bolest, horečka, hypoglykémie a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odtrhovacím víčkem; 24 ml koncentrátu ve 24 ml injekční lahvičce s uzávěrem a červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-003. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015 **Datum poslední revize textu:** červenec 2020.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, kombinaci s ipilimumabem a od 1. 10. 2020 v adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic, klasický Hodgkinův lymfom a skvamózní karcinom hlavy a krku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

1. Weber JS, et al. *Lancet Oncol* 2015;16:375-84. 2. Robert C, et al. *N Engl J Med* 2015;372:320-30. 3. Weber J, et al. *N Engl J Med* 2017;377:1824-1835. 4. Opdivo® (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2020. 5. Brahmer J, et al. *N Engl J Med* 2015 Jul 9;373(2):123-35. 6. Borghaei H, et al. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39. 7. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813. 8. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2018; 378:1277-1290. 9. Armand P, et al. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:1428-1439. 10. Ferris RL, et al. *Oral Oncology* 2018 (81):45-51. 11. Sharma P, et al. *Lancet Oncol* 2017; 18:312-22. 12. Bedke J, et al. Oral presentation at German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) Annual Meeting 2017.

DIAMANTOVÍ PARTNEŘI



ZLATÍ PARTNEŘI



STŘÍBRNÍ PARTNEŘI



BRONZOVÍ PARTNEŘI



INZERENT

SANOFI GENZYME 

MEDIÁLNÍ PARTNER



Care Comm
we care...

Editorial

Vážení kolegyně, vážený kolego,

držíte v ruce Sborník abstrakt XLIV. ročníku Brněnských onkologických dnů (BOD), XXXIV. ročníku Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky (KNZP) a konference Laboratorní diagnostika v onkologii 2020 (LDO). Bohužel, v souvislosti s pandemií SARS-CoV-2 spojené s nemocí covid-19 byla narušena realizace prakticky všech odborných konferencí plánovaných v roce 2020 a nutné změny se nevyhnuly ani námi připravovanému kongresu. Vzhledem k horšící se epidemiologické situaci nakonec nebylo možné zorganizovat konferenci ani v náhradním podzimním termínu, a Brněnské onkologické dny se tak letos uskuteční celé v pozměněné formě, a to on-line v termínu 13.–15. 10. 2020. Součástí je edukační blok soustředěný na problematiku precizní onkologie a imunoterapie, samostatný blok je věnován nemoci covid-19 v diagnostice a léčbě onkologických pacientů a také novinkám v doporučených postupech léčby základních onkologických diagnóz.

V tomto sborníku jsou otištěny příspěvky dle původního odborného programu připravovaného na konferenci v tradičním jarním termínu. Rozsáhlý odborný program, v rámci kterého mělo být **v letošním roce prezentováno celkem 343 příspěvků**, z toho 183 formou vyzvaných přednášek, by nebyl možný, pokud by neexistovala práce jednotlivých autorů a jejich týmů, která často probíhá nad rámec zaměstnaneckých pracovních povinností. **Za tuto činnost a za zaslání příspěvků k prezentaci na BOD a KNZP patří všem autorům a spoluautorům naše poděkování.**

Udržet kvalitu sborníku je pro nás důležitou prioritou, neboť Sborník abstrakt BOD, KNZP a LDO je řádným **supplementem časopisu Klinická onkologie**, a současně se tak stává **indexovaným sborníkem v mezinárodní bibliografické databázi SCOPUS**. I v letošním roce je sborník sestaven z abstrakt, která byla připravena v souladu s předepsanou strukturou a rozsahem. Pokud ve sborníku nemůžete nalézt některá abstrakta přijatých příspěvků, znamená to, že je autoři nedodali do stanoveného termínu nebo nesplnili požadavky na rozsah či kvalitu.

Celý sborník abstrakt je možné si kdykoli stáhnout v elektronické podobě z internetových stránek konference **www.onkologickedny.cz** nebo časopisu Klinická onkologie **www.links.cz**. Jednotlivá abstrakta jsou rovněž dostupná v databázi tuzemských onkologických abstrakt na již uvedených stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP – **www.links.cz**.

Pro publikační účely lze **abstrakta citovat** následujícím způsobem, není-li v pokynech příslušného vydavatele uvedeno jinak:

Čápková L, Bařinová M, Poprach A. RENIS II – navazující klinický registr pacientů s karcinomem ledvin. Sborník abstrakt XLIV. brněnských onkologických dnů, XXXIV. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky a konference Laboratorní diagnostika v onkologii 2020. Klin Onkol 2020; 33 (Suppl 2): 2S65.

I v letošním roce **vyzýváme autory příspěvků** zveřejněných v tomto sborníku, aby zvážili možnost **dopracovat svůj příspěvek do podoby rukopisu pro časopis Klinická onkologie**, jehož prostřednictvím se výsledky jejich práce dostanou do bibliografické databáze **MEDLINE/PubMed**. Navíc časopis Klinická onkologie pravidelně oceňuje nejlepší publikované práce v kategoriích původní práce, přehledová práce a kazuistika. Potřebné instrukce pro přípravu a odeslání rukopisu do Klinické onkologie naleznete na stránkách ČOS ČLS JEP (www.links.cz). Články se zasílají elektronicky na adresu: <https://redakce.carecomm.cz/ko/login>.

Za pořadatele
editoři sborníku



prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
za organizační a programový výbor
BOD a KNZP
ředitel MOÚ



MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.
předsedkyně
programového výboru



prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
vědecký tajemník MOÚ
člen výkonné redakční rady časopisu
Klinická onkologie zodpovědný
za přípravu sborníku



MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
za programový výbor konference
Glio Meeting 2020
náměstek pro vědu a výzkum MOÚ



**doc. RNDr. Lenka Zdražilová
Dubská, Ph.D.**
za programový výbor konference
LDO 2020



Pro pacientky s HR+/HER2- mBC

DŮVĚRA ZALOŽENÁ NA SÍLE

Přípravek IBRANCE®
v kombinaci s letrozolem
prodloužil mPFS ve srovnání
se samotným letrozolem v 1. linii léčby
HR+/HER2- mBC o **13,1 měsíce**
na celkových **27,6 měsíce**
(n=666; HR=0,56; 95%CI: 0,46-0,69; p<0,0001)²

Jediným monitoringem vyžadovaným dle SPC
vždy u všech pacientek je pravidelná kontrola
krevního obrazu¹

*Na základě individuální odpovědi a zdravotního stavu každé
pacientky mohou být vyžadovány další kontroly¹

Přípravek IBRANCE® je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického HR+/HER2- karcinomu prsu:¹

- v kombinaci s AI

- v kombinaci s fulvestrantem u pacientek, které předtím užívaly HT

U pre- a peri-menopauzálních pacientek by měla být HT kombinována s agonistou LHRH

AI = inhibitor aromatázy; CI = interval spolehlivosti; HR = míra rizika; HR+/HER2- = pozitivní pro hormonální receptor, negativní pro receptor lidského epidermálního růstového faktoru; HT = hormonální terapie; LHRH = hormon uvolňující luteinizační hormon; mBC = metastatický karcinom prsu; mPFS = medián přežití bez progresu.

Literatura: 1. IBRANCE® – Souhrn údajů o přípravku (SPC). 2. Rugo HS, et al. Breast Cancer Research and Treatment (2019) 174:719–729.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: *IBRANCE® 125 mg, 100 mg, 75 mg tvrdé tobolky. IBRANCE® 125 mg, 100 mg, 75 mg potahované tablety. **Složení:** Palbociclibum odpovídající 125 mg, 100 mg, 75 mg palbociclibu v jedné tvrdé tobolce; pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy 93 mg, 74 mg resp. 56 mg; a další pomocné látky. Palbociclibum odpovídající 125 mg, 100 mg, 75 mg v jedné potahované tabletě; a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek Ibrance je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) a to v kombinaci s inhibitory aromatázy, nebo v kombinaci s fulvestrantem u žen, které předtím užívaly hormonální léčbu. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 125 mg palbociclibu jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů následovaná 7denní přestávkou v léčbě (režim 3/1), což představuje kompletní cyklus 28 dnů. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je přípustné snížení dávky na 100 mg nebo 75 mg jednou denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Dávky přípravků obsahujících třezalku** tečkovanou. **Zvláštní upozornění:** *U pre/perimenopauzálních žen, kterým je podáván přípravek Ibrance v kombinaci s inhibitory aromatázy, je nutná ablace ovarií nebo suprese agonistou LHRH. Palbociclib v kombinaci s fulvestrantem byl u pre/perimenopauzálních žen sledován pouze při současném podání LHRH agonisty. U pacientů léčených přípravkem IBRANCE v kombinaci s endokrinní léčbou se může vyskytnout těžké, život ohrožující nebo fatální ILD a/nebo pneumonitida. Přípravek Ibrance nesmí být podáván pacientům s viscerální krizí. U pacientů s neutropenií stupně 3 nebo 4 se doporučuje přerušit podávání dávky, snížení dávky nebo odložení zahájení léčebných cyklů. Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky a příznaky infekce, a léčit je vhodným způsobem. Podávat s opatrností u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. Vyhnout se souběžnému podávání se silnými induktory/inhibitory CYP3A **Interakce:** Silné inhibitory/induktory CYP3A. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Pacienti ve fertilním věku musí během užívání přípravku IBRANCE používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. U zvířat prokázána reprodukční toxicita. Není známo, zda se palbociclib vylučuje do lidského mateřského mléka, kojení má být během léčby přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Má minimální vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobovat únavu, proto je nutná zvýšená opatnost. **Nežádoucí účinky:** *Nejčastější (≥ 20 %) nežádoucí účinky jakéhokoli stupně hlášené u pacientů dostávajících palbociclib v randomizovaných klinických studiích byly neutropenie, infekce, leukopenie, únava, nauzea, stomatitida, anémie, průjem, alopecie a trombocytopenie. Nejčastější (≥ 2 %) nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie, leukopenie, infekce, anémie, zvýšená aspartátaminotransferáza (AST), únava a zvýšená alaninaminotransferáza (ALT). **Předávkování:** Může se objevit jak gastrointestinální toxicita (např. nauzea, zvracení), tak i hematologická toxicita (např. neutropenie) a je třeba poskytnout obecnou podpůrnou léčbu. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** 21 nebo 63 tvrdých tobolek v krabičce nebo 21 tvrdých tobolek v HDPE lahvičce. 21 nebo 63 potahovaných tablet v krabičce nebo kartonovém pouzdru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/16/1147/001-018. **Datum poslední revize textu:** 26.6.2020. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku. * Všímejte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Souhrnné informace o přípravku jsou k dispozici na adrese:

Pfizer PFE, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, tel.: 283 004 111, fax: 251 610 270, www.pfizer.cz.

Organizační a programový výbor BOD a KNZP v roce 2020

Organizační výbor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
předseda

doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.
Mgr. Pavel Kachlík
MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
PhDr. Jana Kocourková, MBA

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
MUDr. Milana Šachlová, CSc. et Ph.D.
MUDr. Jiří Šedo, Ph.D.

Programový výbor Brněnských onkologických dnů

MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.
předsedkyně

MUDr. Dagmar Adámková
Krákorová, Ph.D.
MUDr. Viera Bajčiová, CSc.
MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.
MUDr. Kristián Brat, Ph.D.
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.
MUDr. Ing. Jakub Cvek, Ph.D.
MUDr. Renata Červená
MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.
doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.
prof. MUDr. Miloslav Duda, DrSc.
prof. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.
doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., MBA
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D.
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.
MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.
doc. MUDr. Václav Jedlička, Ph.D.
prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.
MUDr. Jana Katolická, Ph.D.
MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.
MUDr. Markéta Palácová
MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D.
doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.
MUDr. Monika Schneiderová

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.
doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D.
prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
MUDr. Milana Šachlová, CSc. et Ph.D.
doc. MUDr. Roman Šefr, Ph.D.
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D.
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
doc. RNDr. Lenka Zdražilová
Dubská, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Programový výbor KNZP

PhDr. Jana Koucourková, MBA
předsedkyně

Mgr. Věra Andrášková
Jana Badurová
Ing. Jiří Bártl

Bc. Tatiana Ciprová
MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.
Mgr. Jaromíra Mojžíšová

Bc. Hana Píšová
prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
MUDr. Milana Šachlová, CSc. et Ph.D.

Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil



Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

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

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



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®: Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracil hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracil hydrochloridum). **INDIKACE****: V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální funkce, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávkování přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávkování jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: jsou povoleny 3 snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **KONTRAINDIKACE****: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ****: Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l nebo pokud má pacient zvýšenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita**: antiemetika. Léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno. Úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin**: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). **Pacienti s poruchou funkce ledvin** mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf; **pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin** by měli být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater**: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s vysoce středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie**: doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky**: laktosa. **INTERAKCE****: Opakem je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudinu). **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ****: Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE****: Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE****: může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY****: **Velmi časté**: Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. **Časté**: Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminémie, dysgezie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinémie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. **Méně časté**: Septický šok, střevní infekce, plísní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická sepsis, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatémie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalémie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxicita, dysestezie, hyperestezie, hypestezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, závrat, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, úsní diskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zvrženání, plísní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, kašel, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukní polyp, krvácení dásní, glossitida, periodontální nemoc, onemocnění zubů, rňání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxita, bilární dilatace, duřování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, diskomfort, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vztup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. Post-marketingové zkušenosti: hlášený případ intersticiálního plísního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI****: Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ****: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ****: Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 04/2020. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojseni> Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku.

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

Obsah

I. Onkologická prevence a screening

NÁKLADY NA LÉČBU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU A NÁKLADOVÁ EFEKTIVITA SCREENINGOVÉHO PROGRAMU V ČESKÉ REPUBLICE 2S20

NGO O., MÁJEK O., KOUŘIL J., SVOBODOVÁ I., KREJČÍ D., HEJDUK K., DUŠEK L.

II. Organizace a financování zdravotní péče

SLEDOVÁNÍ A PÉČE O ONKOLOGICKÉHO PACIENTA PO UKONČENÍ KURATIVNÍ LÉČBY 2S21

KISS I.

III. Pacientské organizace

SDÍLENÁ ZKUŠENOST PRO STOMIKY A PACIENTY CRC, HOVOŘÍME OTEVŘENĚ, MĚNÍME ŽIVOTY 2S22

ŘEDINOVÁ M.

INTENT – INDICATORS FOR PCCC BENCHMARKING 2S22

SAPOŽNIKOV O.

IV. Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika

RENIS II – NAVAZUJÍCÍ KLINICKÝ REGISTR PACIENTŮ S KARCINOMEM LEDVIN 2S23

ČÁPKOVÁ L., BAŘINOVÁ M., POPRACH A.

HOW TO SET UP CLINICAL REGISTRY 2S23

CHRÁPAVÁ M., BAŘINOVÁ M., BRABEC P.

NOVÝ PROJEKT PREVENCE ZAMĚŘENÝ NA ZHOUBNÉ NÁDORY PROSTATY JAKO NÁSLEDNÉ MALIGNITY U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ 2S23

KOUDELKOVÁ M., BABJUK M., ZACHOVAL R., PRAUSOVÁ J., MÁJEK O., HEJDUK K., PEHALOVÁ L., KREJČÍ D., MUŽÍK J., DUŠEK L.

INDIKÁTORY KVALITY ONKOLOGICKÝCH SCREENINGOVÝCH PROGRAMŮ – NOVÁ DATA O INTERVALOVÝCH KARCINOMECH 2S24

MÁJEK O., NGO O., HEJDUK K., DUŠEK L.

NOVÁ METODIKA SBĚRU DAT NOR – STAV IMPLEMENTACE A PRVNÍ VÝSLEDKY 2S24

MUŽÍK J., KLIMEŠ D., KREMEROVÁ R., DUŠEK L., ZVOLSKÝ M.

VYKAZOVÁNÍ ONKOLOGICKÝCH CZ-DRG MARKERŮ V DATECH ZA ROK 2019 2S24

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

LYNX – MODULÁRNÍ BIOINFORMATICKÝ NÁSTROJ S UŽIVATELSKÝM ROZHRANÍM PRO ANALÝZU NGS DAT U PACIENTŮ S HEMATOLOGICKÝMI MALIGNITAMI 2S25

REIGL T., NAVRKALOVÁ V., HYNŠT J., PORC J., PÁL K., HRON T., HALBHUBER Z., POSPÍŠILOVÁ Š., DARZENTAS N., PLEVOVÁ K.

ANALÝZA TRENDU ZTRACENÝCH LET POTENCIÁLNÍHO ŽIVOTA PRO ZHOUBNÉ NOVOTVARY ZA OBDOBÍ 2003–2017 2S25

TOMÁŠKOVÁ H., MIKLASOVÁ K.

SPOLUPRÁCA MEDZI KANYLAČNÝMI CENTRAMI – REGISTER DÁT 2S25

VERTAKOVA KRAKOVSKA B.

V. Vzdělávání, kvalita a bezpečnost v onkologické praxi

PÉČE O PACIENTA S PEG ANEB SPRÁVNÉ PEGOVÁNÍ 2S26

ABSOLONOVÁ P.

VLIV POUŽÍVÁNÍ DEZINFEKČÍ NA KONTAMINACI CYTOSTATIKY V NEMOCNIČNÍM PROSTŘEDÍ 2S26

BLÁHOVÁ L., DOLEŽALOVÁ L., KOZÁKOVÁ Š., KUTA J., BLÁHA L.

CYTOPROJEKT, PRAKTICKÁ ZKUŠENOST Z POHLEDU APLIKUJÍCÍ SESTRY 2S26

CIPROVÁ T.

ÚVOD DO DEKONTAMINACE CYTOTOXICKÝCH LÁTEK Z PRACOVNÍHO PROSTŘEDÍ – EXISTUJE UNIVERZÁLNÍ ČINIDLO PRO VŠECHNA CYTOSTATIKA? 2S27

DOLEŽALOVÁ L., BLÁHOVÁ L., KOZÁKOVÁ Š., BLÁHA L.

VÝZNAM ŘÍZENÉ POHYBOVÉ AKTIVITY U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ V NÁSLEDNÉ PÉČI 2S27

KAPOUNKOVÁ K., HRNČÍŘÍKOVÁ I., SVOBODOVÁ Z., MALÁ A., JANÍKOVÁ A., HADRABOVÁ M., ONDRAČKOVÁ A.

DESET LET CYTO MONITORINGU – NESTOJÍME NA JEDNOM MÍSTĚ 2S27

KOZÁKOVÁ Š., DOLEŽALOVÁ L., BLÁHOVÁ L., BLÁHA L.

JSME PŘIPRAVENI NA ZMĚNY LEGISLATIVY V MONITOROVÁNÍ KONTAMINACE CYTOTOXICKÝMI LÉČIVY? 2S28

KOZÁKOVÁ Š., DOLEŽALOVÁ L., BLÁKOVÁ L., BLÁHA L.

ONKOLOG JAKO STĚŽEJNÍ FAKTOR DEVASTACE PERIFERNÍHO ŽILNÍHO SYSTÉMU ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ? 2S28

MAŇÁSEK V.

CO JE NOVÉHO V LÉČBĚ NÁDOROVÉ BOLESTI 2S28

POCHOP L.

AKTUÁLNÍ SITUACE V PROBLEMATICE DLOUHODOBÝCH CENTRÁLNÍCH ŽILNÍCH VSTUPŮ V ONKOLOGICKÝCH CENTRECH V ČESKÉ REPUBLICE 2S28

SIROTEK L.

EXTRAVAZACE CYTOSTATIK A PÉČE O ONKOLOGICKÉ RÁNY 2S29

VOKURKA S., TŮMOVÁ M., OLACHOVÁ Z., KUTÁKOVÁ HAVRÁNKOVÁ J.

VI. Diagnostické metody v onkologii

68GA-DOTA-TOC PET/CT V DIAGNOSTICE NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ 2S30

BENCŠIKOVÁ B., ŘEHÁK Z., BUDINSKÝ M., KOZÁKOVÁ Š.

NÁDORY PRODUKUJÍCÍ G-CSF: PATOFYZIOLOGIE, DIAGNOSTIKA, MOŽNOSTI LÉČBY 2S30

BENCŠIKOVÁ B., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.

RADIOFARMAKA V KLINICKÉ PRAXI BENCŠIKOVÁ B.	2S30
ŠÍŘENÍ BAKTERIÍ REZISTENTNÍCH K ANTIBIOTIKŮM, IMPLIKACE V ONKOLOGII DOLEJSKÁ M.	2S31
68GA-DOTA-TOC – PRVNÍ ZKUŠENOSTI ĎULÍKOVÁ Z., KUČERA R.	2S31
PÉČE O PACIENTA PŘI VYŠETŘENÍ 68GA-DOTATOC ĎULÍKOVÁ Z., BUDÍNSKÝ M., KUČERA R.	2S31
VYŠETŘENÍ ACIDOBÁZICKÉ ROVNOVÁHY, ÚPRAVA VNITŘNÍHO PROSTŘEDÍ – KAZUISTIKY DVORSKY J., ŽÁK D., VYSKOČIL J.	2S31
TAJEMSTVÍ SPRÁVNÉ INDIKACE ZOBRAZOVACÍCH METOD U VYBRANÝCH DIAGNÓZ ANEB KDY NÁM JENOM RTG NESTAČÍ FANDÁK J.	2S32
PHI – PROSTATE HEALTH INDEX GREPLOVÁ K.	2S32
VLIV ABNORMÁLNÍ MORFOLOGIE LEUKOCYTŮ NA STANOVENÍ DIFERENCIÁLNÍHO ROZPOČTU LEUKOCYTŮ AUTOMATICKÝM HEMATOLOGICKÝM ANALYZÁTOREM KOŠTOVALOVÁ L., PILÁTOVÁ K.	2S32
LYMFOSCINTIGRAFIE K DETEKCI SENTINELOVÝCH UZLIN KOZEL Z.	2S32
POKROČILÉ MRI ZOBRAZOVACÍ TECHNIKY V NEUROONKOLOGII – CO VŠECHNO MŮŽEME O NÁDORU MOZKU ZJISTIT NEINVAZIVNĚ MALUCELLI A., PAJUELO D., BARTOŠ R., SAMEŠ M., HÁJEK M.	2S33
VYŠETŘENÍ DIHYDROPYRIMIDINDEHYDROGENÁZY (DPD) V PREDIKCI TOXICITY SPOJENÉ S PODÁNÍM FLUOROPYRIMIDINŮ; AKTUÁLNÍ KONCEPT MRKVICOVÁ M., VALÍK D.	2S33
DIAGNOSTIKA VZÁCNÝCH GENETICKÝCH ONEMOCNĚNÍ METODOU MASIVNÍHO PARALELNÍHO SEKVENOVÁNÍ PÍŠ T., PASZEKOVÁ H.	2S34
APLIKÁCIA ŠPECIFICKÝCH DNA SEKVENCIÍ PRI ROZPOZNÁVANÍ HEPATOCELULÁRNEHO KARCINÓMU PEČENE POTURNAYOVÁ A., BÁBELOVÁ A., MACKOVÁ K., KOPECKÁ K., ŠELC M., NÉMETHOVÁ V., RÁZGA F.	2S34
NALÉHAVÉ NÁLEZY V HEMATOLOGICKÉ LABORATORNÍ A KLINICKÉ DIAGNOSTICE ANEB KDY JE NUTNO ZPOZORNĚT A ZEJMÉNA UPOZORNIT ŘIHÁČEK M., NOVOSADOVÁ V., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., WAGNEROVÁ A., FĚDOROVÁ L., PILÁTOVÁ K., LAZECKÁ V., VALÍK D.	2S34
NEJISTOTA MĚŘENÍ V LABORATORNÍ MEDICÍNĚ SELINGEROVÁ I., PILÁTOVÁ K.	2S35
VYUŽITÍ RADIOFARMAK – AXUMIN VS. CHOLIN ŠUSTÁČKOVÁ B., ŠÍMOVÁ L., ŠKODA P.	2S35
CIRKULUJÍCÍ REGULAČNÍ T LYMFOCYTY A ODPOVĚĎ NA PRVNÍ LINII LÉČBY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU ANTI-VEGF TERAPIÍ ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., BENCŠIKOVÁ B., SELINGEROVÁ I., PILÁTOVÁ K., FĚDOROVÁ L., BUDÍNSKÁ E.	2S35

VII. Onkochirurgie, rekonstrukční chirurgie

PSEUDOMYXOM PERITONEA A JEHO LÉČBA BARTOŠKA P.	2S38
NOVÉ MOŽNOSTI POOPERAČNÍHO SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ PO RESEKCI METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU POMOCÍ CIRKULUJÍCÍ TUMOROVÉ DNA BENEŠOVÁ L., HÁLKOVÁ T., PTÁČKOVÁ R., MENCLOVÁ K., PUDIL J., RYSKA M., LEVÝ M., PAZDÍREK F., HOCH J., MINÁRIK M.	2S38
PERITONEÁLNÍ METASTÁZY KARCINOMU ŽALUDKU HOSKOVEC D.	2S38
SARKOMY VĚČNĚ ŽIVÉ KLEIN J., POSPÍŠKOVÁ M., ŠÍŠKOVÁ L., TOLMAČI B., DUŠKOVÁ Š.	2S39
PERITONEÁLNÍ METASTÁZY KARCINOMU OVARIA KLOS D., PILKA R., DZVINČUK P., LEMSTROVÁ R., DUCHOŇOVÁ-MOHELNÍKOVÁ B., MELICHAR B.	2S39
MALIGNÍ MEZOTELIOM PERITONEA LEVÝ M.	2S39
CYTOREDUKCE A INTRAPERITONEÁLNÍ CHEMOTERAPIE NÁDORŮ PERITONEA NĚMEC L., BARTOŠKA P., ANTOŠ F.	2S39
PERITONEÁLNÍ METASTÁZY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU NĚMEC L., ŠEFR R., TOMÁŠEK J.	2S40
REKONSTRUKCE PRSU A AUGMENTACE PRSNÍHO SVALU PŘENOSEM TUKOVÉ TKÁNĚ STREIT L., SCHNEIDEROVÁ M., KUBEK T., DRAŽAN L., VESELÝ J., ABUKHOVICH K., BERKEŠ A.	2S40
REKONSTRUKCE DEFEKTŮ JAZYKA A SPODINY ÚSTNÍ VOLNÝM LALOKEM PO ONKOLOGICKÝCH RESEKČÍCH STUPKA I., GÁL B., DVOŘÁK Z., HLOŽEK J.	2S40

VIII. Radioterapeutické metody

POZDNÍ KOMPLIKACE PO RADIOTERAPII BOBEK L.	2S42
JE MOŽNÉ ZLEPŠIT VÝSLEDKY TSEI (TOTAL SKIN ELECTRON IRRADIATION) U MYCOSIS FUNGOIDES? DOLEČKOVÁ M., CHOUROVÁ A., KRÁLOVÁ D., BERKOVSKÝ P., JANOVSKÝ V.	2S42
PRVNÍ ZKUŠENOSTI S POUŽITÍM MIAMI VÁLCE U PACIENTKY S KARCINOMEM DĚLOŽNÍHO ČÍPKU ODLOZHILIKOVÁ A., MARIANČÍKOVÁ L., SOVADINOVÁ Š., PRINC D., TOMKOVÁ D., ŠLAMPA P.	2S42
SIGRT – SLEDOVÁNÍ POVRCHU TĚLA PACIENTA ŠIMONÍČOVÁ L.	2S43

IX. Nežádoucí účinky protinádorové léčby

LYMFEDÉM – ČASTÁ KOMPLIKACE ONKOLOGICKÉ LÉČBY FIALOVÁ P., VAŠKŮ V.	2S44
TOXICITA CÍLENÉ BIOLOGICKÉ TERAPIE U STARŠÍCH NEMOCNÝCH JUREČKOVÁ A.	2S44

TOXICITA IMUNOTERAPIE U STARŠÍCH NEMOCNÝCH KUBALA E.	2S44
ZVLÁŠTNOSTI ONKOLOGICKÉ LÉČBY MLADÝCH NEMOCNÝCH OBERMANNOVÁ R.	2S44
ZVLÁŠTNOSTI ONKOLOGICKÉ LÉČBY GERIATRICKÝCH PACIENTŮ PALÁCOVÁ M.	2S45
JAK POSUZOVAT SENIORA PŘI PLÁNOVÁNÍ SYSTÉMOVÉ TERAPIE, ZEJMÉNA CHEMOTERAPIE? PALÁCOVÁ M.	2S45
AUTOIMUNITNÍ ENCEFALITIDA KOMPLIKUJÍCÍ LÉČBU NIVOLUMABEM U ADOLESCENTA S H3 K27M MUTOVANÝM GLIOMEM MOZKOVÉHO KMENE PAVELKA Z., VEJMĚLKOVÁ K., ŠENKYŘÍK J., NOSKOVÁ H., JEŽOVÁ M., ŠTĚRBA J.	2S45
KOŽNÍ TOXICITA TRAMETINIBU U DĚTÍ S GLIOMY PAVELKA Z., FRIČ D., VEJMĚLKOVÁ K., HONZÍKOVÁ K., ŠTĚRBA J.	2S46
VLIV ONKOLOGICKÉ LÉČBY NA SEXUÁLNÍ FUNKCE ŠRÁMKOVÁ T., ŠRÁMKOVÁ K.	2S46
VÝZNAM DODRŽENÍ PREMEDIKAČNÍHO SCHÉMATU PRO BEZPEČNÉ PODÁNÍ PROTINÁDOROVÉ LÉČBY NA PŘÍKLADU CETUXIMABU TOMÁŠEK J., KOZÁKOVÁ Š., CIPROVÁ T.	2S46
KARDIOVASKULÁRNÍ TOXICITA CÍLENÉ LÉČBY VYSKOČIL J., PETRÁKOVÁ K.	2S47

X. Paliativní péče a symptomatická léčba

PRŮLOMOVÁ BOLEST V KLINICKÉ ONKOLOGICKÉ PRAXI HOLUBEC L., VOKURKA S., ŠAFANDA M.	2S48
INTERVENČNÍ RADIOLOGIE V PALIATIVNÍ ONKOLOGII KRÍSTEK J.	2S48
PRAKTICKÝ LÉKAŘ? PALIATIVNÍ AMBULANCE? UŽ DOMÁCÍ HOSPIC? ANEB „KAM S NÍM?“ NAVRÁTILOVÁ P.	2S48
NEVERBÁLNÍ PRVKY V KOMUNIKACI ŠPATNÝCH ZPRÁV PLVAN J., KABELKA L.	2S48
MOBILNÍ SPECIALIZOVANÁ HOSPICOVÁ PÉČE O NEVYLÉČITELNĚ NEMOCNÉ SCHNEIDER M., KUDLOVÁ P., SNOPEK P.	2S49
AKUTNÍ STAVY V ONKOLOGICKÉ PALIATIVNÍ PÉČI – CO LZE A CO NELZE ZVLÁDNOUT DOMA SLÁMA O.	2S49
MINDFULNESS/VŠÍMAVOST V PALIATIVNÍ PÉČI – LÉČIVÝ EFEKT PŘÍTOMNÉHO OKAMŽIKU SVĚTLÁK M.	2S49

XI. Nutriční podpora v onkologii

VÝŽIVA – NEDÍLNÁ SOUČÁST PREVENCE ANDRÁŠKOVÁ V., ŽDÁRSKÁ H.	2S50
---	-------------

NEZBYTNOST NUTRIČNÍ INTERVENCE PRO ÚSPĚCH ONKOLOGICKÉ LÉČBY – KAZUISTIKY Z PRAXE MAŇÁSEK V., BEZDĚK K., ŠKROVINA M., JAROLÍMOVÁ P., VRÁNA D.	2S50
WHAT SHOULD AN ONCOLOGIST KNOW OF SARCOPENIA AND WHY RAUH S., TUČEK Š.	2S50
SARKOPENIE – REÁLNÝ STAV V KLINICKÉ PRAXI TUČEK Š.	2S51

XII. Ošetrovatelská péče a rehabilitace

TEJPOVÁNÍ V BŘÍŠNÍ CHIRURGII DRLÍKOVÁ K., ZACHOVÁ V.	2S52
ŘEŠENÍ EXTRAHAZÁTŮ PO CYTOTOXICKÉ LÉČBĚ V PRAXI - WORKSHOP HAŠKOVÁ L., SÝKOROVÁ Z.	2S52
PEČUJEME O PORT – JAK NA TO V DOMÁCÍ PÉČI SÝKOROVÁ Z., KOCOURKOVÁ J.	2S52
EXTRAHAZACE (PARAVAHAZACE) CYTOSTATIK – AKTUALIZOVANÉ DOPORUČENÍ (2020) PRO STANDARDNÍ PÉČI V RÁMCI ČESKÉ REPUBLIKY ZE SPOLUPRÁCE SEKCE PODPŮRNÉ LÉČBY ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI, ČESKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI, ONKOLOGICKÉ SEKCE ČESKÉ ASOCIACE SESTER A SPOLEČNOSTI PRO PORTY A PERMANENTNÍ KATÉTRY VOKURKA S., MAŇÁSEK V., NAVRÁTILOVÁ HRABÁNKOVÁ D., ŠÍPOVÁ S., ŠUSTKOVÁ Z., TURKOVÁ L., HAJNOVÁ FUKASOVÁ E., SÝKOROVÁ Z., KOZÁKOVÁ Š., WINTNEROVÁ J.	2S52
VŠE, CO POTŘEBUJETE VĚDĚT O OŠETŘOVÁNÍ PICC VYKOUKALOVÁ E., FLORIÁNOVÁ I., MACHOVÁ E., PETERKOVÁ K., DOLEŽELOVÁ R., VÍTKOVÁ M.	2S53

XIII. Psychosociální péče

PROBLEMATICKÉ KOMUNIKAČNÍ SITUACE V ONKOLOGII ALEXANDROVÁ R.	2S54
PSYCHOLOGICKÉ PROBLÉMY U VYLÉČENÝCH ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ ALEXANDROVÁ R.	2S54
TYPOLIE OSOBNOSTI V KONTEXTU PÉČE O ONKOLOGICKÉHO PACIENTA CACKOVÁ H.	2S54
POTŘEBY RODIN S ONKOLOGICKY LÉČENÝM DÍTĚTEM Z POHLEDU SOCIÁLNÍ KOORDINÁTKY DOLEŽALOVÁ K.	2S54
MOTIVACE A LEADERSHIP V TÝMU VZHLEDEM KE GENERAČNÍM ODLIŠNOSTEM SEHNALOVÁ A.	2S55
MOŽNOSTI PSYCHOSOCIÁLNÍ POMOCI ONKOLOGICKY NEMOCNÝM V ORDINACI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE SLAVÍKOVÁ Š.	2S55
JAK PRACOVAT S NADĚJÍ U POKROČILE ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH PACIENTŮ SLEZÁČKOVÁ A.	2S55

XIV. Hereditární nádorové syndromy

GENETICKÉ TESTOVÁNÍ PŘI PODEZŘENÍ NA DĚDIČNOU DISPOZICI K NÁDORŮM 2S56

FORETOVÁ L., NAVRÁTILOVÁ M., VALÍČKOVÁ A.

VYŠETŘENÍ METODOU MASIVNÍHO PARALELNÍHO SEKVENOVÁNÍ U DĚDIČNÝCH NÁDOROVÝCH SYNDROMŮ 2S56

MACHÁČKOVÁ E., FORETOVÁ L., VAŠÍČKOVÁ P., HÁZOVÁ J., ŠTAHLOVÁ HRABINCOVÁ E.

CESTA OD GYNEKOLOGICKÝCH MALIGNIT PO COWDENŮV SYNDROM – KAZUISTIKA 2S56

MOUKOVÁ L., FORETOVÁ L., SVOBODA M., ONDRAČKOVÁ A., NENUTIL R., CHOVANEC J., SKUTILOVÁ H.

MUTACE V GENU APC A SOUVISLOST NEJEN S FAP – KAZUISTIKY 2S57

RABA VOSMÍKOVÁ L., SCHWETZOVÁ D.

DOUBLE-HIT MUTACE U PACIENTKY S KARCINOMEM OVARIA A NEUROFIBROMATÓZOU 2S57

TRIZULJAK J., BLAHÁKOVÁ I., VRZALOVÁ Z., BEDNAŘÍKOVÁ M., GROCHOVÁ I., POSPÍŠILOVÁ Š., DOUBEK M.

XV. Nádory prsu

SYSTÉMOVÁ TERAPIE MOZKOVÝCH METASTÁZ U HER2+ KARCINOMU PRSU 2S58

BIELČIKOVÁ Z.

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S POUŽITÍM LOKALIZAČNÍCH JODOVÝCH ZRN 2S58

COUFAL O., SCHNEIDEROVÁ M., KOZÁKOVÁ Š., FABIAN P., ŘEHÁK Z.

PŘÍNOS PATOLOGA V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU V DOBĚ MOŽNOSTI GENOMOVÝCH VYŠETŘENÍ 2S58

FABIAN P.

SOUČASNÝ POHLED NA CHIRURGICKÉ ŘEŠENÍ DCIS 2S59

GATĚK J., DUDEŠEK B., DUBEN J.

VÝZNAM ABERANTNÍ AKTIVACE EPITEL-MEZENCHYMOVÉ TRANZICE V PROGRESI TRIPLE NEGATIVNÍCH KARCINOMŮ MLÉČNÉ ŽLÁZY 2S59

KOLEČKOVÁ M., EHLMANN J., BOUCHAL J., JANÍKOVÁ M., VOMÁČKOVÁ K., SVOBODA M., SLABÝ O., MELICHAR B., KOLÁŘ Z.

NOVÝ POHLED NA SYSTÉMOVOU LÉČBU KARCINOMU PRSU V ROCE 2020 2S59

PETÁKOVÁ K.

MAMMÁRNÍ DIAGNOSTIKA V ROCE 2019 A 2020 2S60

SCHNEIDEROVÁ M., RYBNÍČKOVÁ S., PROCHÁZKOVÁ M.

LÉČBA MOZKOVÝCH METASTÁZ U PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU – JAK JSME ÚSPĚŠNÍ? 2S60

ZIMOVJANOVA M., KOHLOVÁ T., BIELČIKOVÁ Z.

XVI. Nádory kůže a maligní melanom

DEVITALIZACE NÁDORŮ V PERSPEKTIVĚ SOUČASNÉ IMUNOONKOLOGIE 2S62

BÜCHLER T.

IMUNOTERAPIE – ZÁKLADNÍ METODA V LÉČBĚ KOŽNÍCH NÁDORŮ 2S62

LAKOMÝ R., POPRACH A., KAZDA T.

NIVOLUMABEM INDUKOVANÁ HEPATITIDA U PACIENTKY LÉČENÉ PRO MALIGNÍ MELANOM 2S62

ŠUSTR J., FIALA O., VOKURKA S., FÍNEK J., KULHÁNKOVÁ J., BALIHAR K., KIELBERGER L.

KONTROVERZE INGUINÁLNÍ EXENTERACE U MALIGNÍHO MELANOMU Z POHLEDU CHIRURGA 2S63

ŠUTA KIMLE K., ŠUK J., FRÝBA V., KOŽELSKÝ P., ULRYCH J.

MALIGNÍ MELANOM, EFEKT IMUNOTERAPIE S KOŽNÍ TOXICITOU I PŘI PŘERUŠENÍ LÉČBY – KAZUISTIKA 2S63

ZÁBOJNÍKOVÁ M., KOHOUTEK M., TOMKOVÁ H.

MALIGNÍ MELANOM – KAZUISTIKA 2S63

ZYCHÁČKOVÁ K.

XVII. Nádory jícnu a žaludku

ENDOSKOPICKÉ ŘEŠENÍ SLIZNIČNÍCH NEOPLAZIÍ V HORNÍM GASTROINTESTINÁLNÍM TRAKTU 2S65

DASTYCH M., KROUPA R.

REAL-WORLD OUTCOMES OF RAMUCIRUMAB/PACITAXEL THERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION (GEJ) ADENOCARCINOMA IN THE CZECH REPUBLIC – AN UNADJUSTED COMPARISON TO REGISTRATION PHASE 3 RAINBOW TRIAL RESULTS FOR THE NON-ASIAN POPULATION 2S65

HABĚTÍNEK V., MELICHAR B., OBERMANNOVÁ R., BROŽOVÁ L., HEJDUK K.

FLOT V LÉČBĚ OLIGOMETASTATICKÉHO KARCINOMU GASTROEZOFAGEÁLNÍ JUNKCE – KAZUISTIKA 2S65

LIBERKO M.

VITAMIN D A PROGNÓZA PACIENTŮ S DISEMINOVANÝM KARCINOMEM ŽALUDKU 2S66

OBERMANNOVÁ R., VALIK D., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., DEMLOVA R.

XVIII. Nádory tlustého střeva a konečníku

ROZSÁHLÝ TUMOR REKTA – PŘEKVAPUJÍCÍ ETIOLOGIE 2S67

BARKMANOVÁ J., MAŠEK T.

IMUNOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDORŮ GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU 2S67

BENCÍKOVÁ B.

SEKVENČNÍ TERAPIE BEVACIZUMABEM A AFLIBERCEPTEM V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU 2S67

BÜCHLER T.

MALIGNÍ MEZOTELIOM PERITONEA U MLADÉ ŽENY – KAZUISTIKA 2S68

DOKOUPÍLOVÁ M., POSPÍŠKOVÁ M.

POSTUP U PACIENTA PO RESEKCI REKTA S PET NEGATIVNÍMI JATERNÍMI METASTÁZAMI PO LÉČBĚ S ANTI-EGFR 2S68

EID M., OSTRŽÍKOVÁ L., KOŠÍKOVÁ I.

BETABLOKÁTORY U PACIENTŮ S MCRC LÉČENÝCH BEVACIZUMABEM 2S68

FIALA O., OSTAŠOV P., ŠOREJS O., LIŠKA V., BÜCHLER T., POPRACH A., FÍNEK J.

JAK POSTUPOVAT PŘI PŘEDOPERAČNÍ ANEMII U KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU GIMUNOVÁ O.	2S69
OPOŽDĚNÉ STANOVENÍ DIAGNÓZY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU – KAZUISTIKA GIMUNOVÁ O.	2S69
PLICNÍ METASTÁZY U PACIENTKY S PSEUDOMYXOMEM PERITONEA – KAZUISTIKA HOLEČKOVÁ P., HORÁK P., MAŠEK M., FANTA J.	2S69
MIKROBIOM NÁDORU KOLOREKTA A NÁDOROVÉ MUTÁCIE JAMÁRIK J., PUTEROVÁ J., ZWINSOVÁ B., BRYCHTOVÁ V., HRIVŇÁKOVÁ M., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., HRSTKA R., ŠEFR R., NENUTIL R., BUDINSKÁ E.	2S70
DIAGNOSTIKA A LÉČBA KARCINOMU REKTA SE SYNCHRONNÍMI METASTÁZAMI JATER KALA Z., PROCHÁZKA V.	2S70
ALGORITMUS LÉČBY KARCINOMU REKTA SE SYNCHRONNÍMI METASTÁZAMI KISS I.	2S71
PALIATIVNÍ ENDOSKOPICKÉ ŘEŠENÍ OBSTRUKČNÍHO IKTERU MALIGNÍHO CHARAKTERU NOVOTNÝ I., TRNA J.	2S71
KOMPLEXNÝ PREHĽAD LIEČBY KARCINÓMU ANU A ANÁLNEHO KANÁLA PÖRSÖK S.	2S71
THE EFFECT OF PERIOPERATIVE ANALGESIA ON CTCs LEVEL IN COLORECTAL CANCER PATIENTS REHULKOVA A., SROVNAL J., BERTA E., MICHALEK P., VECERA L., VRBKOVÁ J., HAJDUCH M.,	2S72
REGORAFENIB VE ČTVRTÉ LINII LÉČBY METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU ŠAFANDA M., LISNEROVÁ L., HOLUBEC L.	2S72
METASTATICKÝ KARCINOM REKTA – POHLED RADIOTERAPEUTA ŠLAMPA P., POSPÍŠIL P., BURKOŇ P.	2S72
„TARGETED“ NGS MLH1-DEFICIENTNÝCH KOLOREKTÁLNÝCH ADENOKARCINÓMOV S HYPERMETYLÁCIOU MLH1 A WILD TYPE BRAF/RAS JE EFEKTÍVNA STRATÉGIA NA IDENTIFIKÁCIU NÁDOROV S LIEČITEĽNÝMI ONKOGENNÝMI FÚZIAMI ŠVAJDLER M., PTÁKOVÁ N., DUŠEK M., DAUM O., MICHAL M.	2S73
METASTATICKÝ KARCINOM REKTA – POHLED KLINICKÉHO ONKOLOGA TOMÁŠEK J.	2S73
ENDOSKOPICKÉ ŘEŠENÍ DYSPLASTICKÝCH LÉZÍ A ČASNÝCH KARCINOMŮ V DOLNÍM GASTROINTESTINÁLNÍM TRAKTU TRNA J., NOVOTNÝ I., ŠACHLOVÁ M.	2S73
ZOBRAZOVACÍ METODY – METASTATICKÝ KARCINOM REKTA VÁLEK V.	2S74
MIKROBIOM PACIENTŮ S KARCINOMEM KOLOREKTA A JEHO KORELACE S KLINICKÝMI PROMĚNNÝMI ZWINSOVÁ B., HRIVŇÁKOVÁ M., BRYCHTOVÁ V., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., SMATANA S., BENCSIKOVÁ B., ŠEFR R., VÍDEŇSKÁ P., NENUTIL R., BUDINSKÁ E.	2S74

XIX. Nádory slinivky, jater a žlučových cest

KAZUISTIKA PACIENTA S LOKÁLNĚ POKROČILÝM ADENOKARCINOMEM PANKREATU BOŘILOVÁ S.	2S76
CHIRURGICKÁ LÉČBA SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ PANKREATU FRÝBA V., ULRYCH J., KOŽELSKÝ P., ŠUTA KIMLE K.	2S76
NOVÉ MOŽNOSTI V SYSTÉMOVÉ LÉČBĚ HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU HORVÁTHOVÁ B., TOMÁŠEK J.	2S76
SOUČASNÉ STANDARDY V LÉČBĚ NÁDORŮ ZAŽÍVACÍHO TRAKTU – HEPATOBILIÁRNÍ NÁDORY KISS I.	2S76
AMPULOM – MOŽNOSTI ŘEŠENÍ KROUPA R., KUNOVSKÝ L.,	2S77
CÍLENÁ LÉČBA SORAFENIBEM U PACIENTŮ S RECIDIVUJÍCÍM HEPATOCELULÁRNÍM KARCINOMEM PO TRANSPLANTACI JATER KUBALA E., ŽITŇANSKÁ L.	2S77
JAK DÁL V LÉČBĚ KARCINOMŮ SLINIVKY BŘIŠNÍ PETRUŽELKA L.	2S77
APLIKÁCIA ŠPECIFICKÝCH DNA SEKVENCIÍ PRI ROZPOZNÁVANÍ HEPATOCELULÁRNEHO KARCINÓMU PEČENE POTURNAYOVÁ A., BÁBELOVÁ A., MACKOVÁ K., KOPECKÁ K., ŠELC M., NÉMETHOVÁ V., RÁZGA F.	2S78
RELATIONSHIP BETWEEN PREOPERATIVE MENTAL STATES AND POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER ABDOMINAL SURGERY IN PATIENTS DIAGNOSED WITH PANCREATIC CANCER (A PROSPECTIVE STUDY – PRELIMINARY RESULTS) SKŘIVANOVÁ K., HLAWSA J., VÝLETA V., NEUDERTOVÁ H., ROBEK O., PROCHÁZKA V., KOKEŠOVÁ M., JARKOVSKÝ J., PEHALOVÁ L.	2S78
PROTONOVÁ RADIOTERAPIE POKROČILÉHO KARCINOMU PANKREATU – KDE JSOU LIMITY? VÍTEK P., KUBEŠ J., VONDRÁČEK V., ZAPLETAL R.	2S78
ÚČINEK KOMBINOVANÉ LÉČBY NEJČASTĚJI POUŽÍVANÝCH CYTOSTATIK A OLAPARIBU U BRCA NEMUTOVANÝCH A BRCA2 DEFICIENTNÍCH BUNĚČNÝCH LINIÍ PANKREATU ZEMÁNEK T., STROUHAL O., FLAŠAROVÁ D., KOLÁŘOVÁ K., MELICHAR B., MOHELNÍKOVÁ-DUCHOŇOVÁ	2S79

XX. Nádory skeletu a sarkomy

AKTUÁLNÍ DOPORUČENÍ PRO LÉČBU AGRESIVNÍ FIBROMATÓZY ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D., ŠIMŮNEK R., PAZOUREK L., MAHDAL M., KRÍSTEK J., STANDARA M., VESELÝ K., TUČEK Š., VAŠINA J., KOMÍNEK J.	2S80
TUMOR MALÉ PÁNVE JÍLEK J., KROLUPPER M.	2S80
MEZENCHYMÁLNÍ TUMORY S KINÁZOVÝMI FÚZEMI NTRK, RET A BRAF VČ. SARKOMŮ DÉLOHY MICHAL M.	2S80

ASSESSMENT OF IMMUNE RESPONSE FOLLOWING DENDRITIC CELL-BASED IMMUNOTHERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH RELAPSING SARCOMA	2S81
MŮDRY P., FÉDOROVÁ L., PILÁTOVÁ K., MERHAUTOVÁ J., VALÍK D., ČERNÁ D., MAZÁNEK P., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., ŠTĚRBA J., DEMLOVÁ R.	
KAZUISTIKA MULTIOKULÁRNÍHO HIGH GRADE SARKOMU S TVORBOU HEMORAGICKÝCH CYST – DIAGNOSTIKA, TERAPIE	2S81
RAISOVÁ G., POSPÍŠKOVÁ M.	

XXI. Nádory hlavy a krku

REKONSTRUKCE ČELISTÍ VASKULARIZOVANOU KOSTÍ	2S82
DVOŘÁK Z., PINK R., HEINZ P., MICHL P., TVRDÝ P.	
PERINEURÁLNÍ INVAZE DLAŽDICOBUNĚČNÉHO KARCINOMU HLAVY A KRKU	2S82
HURNÍK P., ŽIDLÍK V., ŽIAK D., SPORKOVÁ M., ŠTEMBÍREK J., ČERMÁKOVÁ Z., PUTNOVÁ B., BUCHTOVÁ M.	
MĚNÍCÍ SE PROFIL PACIENTA S KARCINOMEM OROFARYNGU A PROGNOSTICKÉ FAKTORY	2S82
KLOZAR J.	
VÝZNAM PET/CT U NÁDORŮ HLAVY A KRKU	2S83
KORANDA P., DOLEŽEL M.	
REIRRADIATION IN PATIENTS WITH LOCOREGIONAL RECURRENCE OF HEAD AND NECK CANCER – SINGLE INSTITUTION EXPERIENCE	2S83
MIKHAILOV A.V., VOROBYOV N.A., MARTYNOVA N.I., ANDREEV G.I.	
AKTUÁLNÍ KLINICKÝ VÝZNAM HPV POZITIVITY	2S83
PÁLA M.	
KOMBINACE SYSTÉMOVÉ LÉČBY A RADIOTERAPIE U LOKÁLNĚ POKROČILÝCH NÁDORŮ HLAVY A KRKU	2S84
VOŠMIK M.	
SOUČASNÁ ROLE IMUNOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDORŮ HLAVY A KRKU	2S84
VOŠMIK M.	

XXII. Nádory hrudníku, plic, průdušek a pleury

LÉČBA TYROZINKINÁZOVÝMI INHIBITORY CRIZOTINIBEM A ALECTINIBEM U PACIENTA S NSCLC PO TRANSPLANTACI LEDVINY NA IMUNOSUPRESIVNÍ TERAPII CYKLOSKOPORINEM	2S86
BÍLEK O., HOLÁNEK M., JUŘICA J., ŠTĚPÁNKOVÁ S., VAŠINA J., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.	
CRS A HITHOC PRO MALIGNÍ PLEURÁLNÍ MEZOTELIOM – KAZUISTIKY Z NAŠEHO PRACOVISTĚ	2S86
HORÁK P., HOLEČKOVÁ P., GREGOROVÁ J., MAŠEK M., FANTA J.	
LIEČBA PLŮCNEHO ADENOKARCINÓMU S TRANSLOKÁCIU GÉNU ROS1 CIELENOU LIEČBOU – KAZUISTIKA	2S86
CHOWANIECOVÁ G., ONDRUŠ D., BERŽINEC P., DZIAN A., KOŠTURIÁKOVÁ G., PLANK L.	
POSTAVENÍ IMUNOTERAPIE V LÉČEBNÉM ALGORITMU BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU	2S87
JAKUBÍKOVÁ L.	

ANTI-PD1 TERAPIE (NIVOLUMAB) V REÁLNÉ KLINICKÉ PRAXI – PRVNÍ ANALÝZA U NESKVAMÓZNÍHO NSCLC Z REGISTRU VILP	2S88
KULTAN J.	
PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ Z POHLEDU PATOLOGA VE VZTAHU K DOSTUPNOSTI MODERNÍ PNEUMOONKOLOGICKÉ LÉČBY	2S88
NĚMEJCOVÁ K.	
NUT STŘEDOČÁROVÉ KARCINOMY MEZIHRUDÍ – MOLEKULÁRNĚ-GENETICKÁ CHARAKTERISTIKA DVOU PŘÍPADŮ A PERSPEKTIVA NOVÉ TERAPIE	2S89
POLÍVKA J., PEŠEK M., VANĚČEK T., BAXA J., MUKENŠNÁBL P., RŮŽIČKOVÁ KIRCHNEROVÁ O.	
DYNAMIKA HLADINY CÍRKULUJÍCÍ NÁDOROVÉ DNA JAKO NÁSTROJ PRO VČASNOU PREDIKCI EFEKTU NECÍLENÉ LÉČBY NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC	2S89
PTÁČKOVÁ R., MINÁRIK M., PEŠEK M., BELŠÁNOVÁ B., SEMYAKINA A., HÁLKOVÁ T., SVATOŇ M., FIALA O., BENEŠOVÁ L.	
NEMALOBUNĚČNÝ KARCINOM (NSCLC) – DOSTUPNOST MODERNÍ PNEUMOONKOLOGICKÉ LÉČBY	2S89
SKŘIČKOVÁ J.	
NUT KARCINOM U 34LETÉ ŽENY	2S90
SOCHOR M., STEINBAUEROVÁ H., MICHAL M., JIRÁSEK T., BARTOŠ J.	
DOSTUPNOST RADIOTERAPIE KARCINOMU PLIC V KOMBINACI S DALŠÍMI TERAPEUTICKÝMI MODALITAMI	2S90
ZEMANOVÁ M.	

XXIII. Gynekologická onkologie

PROBLEMATIKA ROBOTICKÉ OPERATIVY KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA	2S92
FERANEC R., JELENEK G.	
ZMĚNY V TNM KLASIFIKACI KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA A KARCINOMU VAJEČNÍKU	2S92
KOLÁŘOVÁ H., NÁLEŽINSKÁ M.	
ZACHOVÁNÍ FERTILITY ONKOLOGICKÝCH PACIENTEK V PROGRAMU ASISTOVANÉ REPRODUKCE	2S92
MACHAČ Š., OTEVŘEL P.	
IMUNOTERAPIE U INOPERABILNÍHO HPV 16 POZITIVNÍHO KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA	2S92
MOUKOVÁ L., CHOVAŇEC J.	
PRAKTICKÉ RADY PRO PACIENTKY PO UKONČENÍ KURATIVNÍ LÉČBY Z POHLEDU ONKOGYNEKOLOGA	2S93
MOUKOVÁ L.	
TAJEMNÁ ZÁHADA GENERALIZOVANÉ LYMFADENOPATIE – KAZUISTIKA	2S93
MOUKOVÁ L., ZVARÍKOVÁ M., PRINC D., ŘEHÁK Z., RYBNÍČKOVÁ S., BABÁNKOVÁ I.	
IMUNOTERAPIE V ONKOGYNEKOLOGII	2S93
NÁLEŽINSKÁ M., NOVÁK P., CACEK T., CHOVAŇEC J.	
ZHOUBNÉ NÁDORY U ŽEN LÉČENÝCH ASISTOVANOU REPRODUKČÍ, ROLE LÉČBY NEPLODNOSTI A ROLE PŘÍČIN NEPLODNOSTI	2S94
NOVÁKOVÁ D., ŘEŽÁBEK K., VLČEK P.	
SOUČASNÝ STAV BIOLOGICKÉ LÉČBY KARCINOMU VAJEČNÍKU	2S94
ZVARÍKOVÁ M.	

XXIV. Uroonkologie

MODERNÍ LÉČEBNÉ MOŽNOSTI DISEMINOVANÉHO ČI LOKÁLNĚ POKROČILÉHO UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU 2S96
BÜCHLER T.

VÝSKYT KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE V ČESKÉ REPUBLICE 2S96
BŮŘILOVÁ P., BŮŘIL J., BROŽÁK M., PETRUŽELKA L., SOUMAROVÁ R., ODRÁŽKA K., FÍNEK J., BABJUK M.

SOUČASNÝ STANDARD LÉČBY METASTATICKÉHO RENÁLNÍHO KARCINOMU V PRVNÍ LINII 2S96
FÍNEK J.

EXPERIMENTÁLNÍ ANALÝZA INTERAKCE NÁDOROVÉHO PARENCHYMU A NÁDOROVÉHO STROMATU V KARCINOGENEZI MOČOVÉHO MĚCHÝŘE 2S97
HATINA J., KRIPNEROVÁ M., HOUFKOVÁ K., VOHRADSKÁ P., DOLEJŠOVÁ M., SOBOL M., FILIMONENKO V., ŠÁNA J., SLABÝ O., KUNCOVÁ J.

GIGANTICKÝ RECIDIVUJÍCÍ ANGIOMYOLIPOM PODKOVOVITÉ LEDVINY 2S97
HULOVÁ M., STANÍK M., MACÍK D., DOLEŽEL J.

BUNĚČNÁ LINIE INFLAMATORNÍHO MYOFIBROBLASTICKÉHO TUMORU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE – ODVOZENÍ A ZÁKLADNÍ CHARAKTERIZACE 2S97
KRIPNEROVÁ M., HOUFKOVÁ K., PEŠTA M., VOHRADSKÁ P., HES O., HORA M., KUNCOVÁ J., ŠÁNA J., SLABÝ O., HATINA J.

KAM SMĚŘUJE NEOADJUVANTNÍ LÉČBA UROTELIÁLNÍCH NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE? 2S98
MATOUŠKOVÁ M.

SEKVENCE V LÉČBĚ MCRPC U PACIENTŮ S RYCHLOU PROGRESÍ NA ARTA 2S98
MATOUŠKOVÁ M., BÜCHLER T., DONÁTOVÁ Z., SKÁLOVÁ J.

COEXPRESSION OF SKP2 AND SLUG PROTEINS IN AGGRESSIVE PROSTATE CANCER 2S98
MIČKOVÁ A., KHARAISHVILI G., KRAL M., GACHECHILADZE M., MISTRIK M., BOUCHAL J.

RYCHLÁ PROGRESE PO DOCETAXELU ČI ARTA PODANÝCH V RÁMCI HORMONÁLNĚ SENZITIVNÍHO METASTATICKÉHO KARCINOMU PROSTATY – CO DÁL? 2S99
NAVRÁTIL J.

VYUŽITÍ CISPLATINY U PACIENTŮ S CHRONICKOU RENÁLNÍ INSUFICIENCÍ – JE BENEFIT U NESEMINOMŮ STADIA I VYŠŠÍ NEŽ MOŽNÁ RIZIKA? 2S99
POKRIVČÁK T., LAKOMÝ R.

AKTUÁLNÍ MOŽNOSTI IMUNOTERAPIE V UROONKOLOGII 2S99
POPRACH A., LAKOMÝ R.

ROLE NEFREKTOMIE U PACIENTŮ S METASTATICKÝM RENÁLNÍM KARCINOMEM V DOBĚ CÍLENÉ LÉČBY A IMUNOTERAPIE, DATA Z ČESKÉ REPUBLIKY 2S99
POPRACH A., BÜCHLER T., CHLOUPKOVÁ R., LAKOMÝ R., MELICHAR B., FÍNEK J., KOPECKÝ J., FIALA O.

KONČÍ ÉRA „STARÉ IMUNOTERAPIE“? 2S100
POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M., ZÁBOJNÍKOVÁ M.

SEKVENCE LÉČBY METASTATICKÉHO KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY 2S100
RICHTER I., DVOŘÁK J., ŠÁMAL V., BARTOŠ J.

TRIMODÁLNÍ LÉČBA KARCINOMŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE 2S100
SOUMAROVÁ R.

NOVINKY V RADIODIAGNOSTICE U PACIENTŮ S UROGENITÁLNÍMI NÁDORY 2S101
STANDARA M.

PERIOPERAČNÍ VÝSLEDKY ROBOTICKY ASISTOVANÉ PARCIÁLNÍ NEFREKTOMIE 2S101
STANÍK M., MACÍK D., HULOVÁ M., ČAPÁK I., DOLEŽEL J.

ÚSKALÍ PET DIAGNOSTIKY NÁDORŮ V UROLOGII 2S101
VAŠINA J.

XXV. Neuroendokrinní a endokrinní nádory

LÉČBA MEDULÁRNÍHO KARCINOMU ŠTÍTNÉ ŽLÁZY 2S104
BRANČÍKOVÁ D.

ENDOKRINNÍ NÁDORY 2S104
JUREČKOVÁ A.

VYUŽITÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY 2S104
VOŠMIK M.

XXVI. Nádory nervového systému

ANALÝZA MIKRORNA U PACIENTŮ S MOZKOVÝMI METASTÁZAMI – NOVÉ POTENCIÁLNÍ DIAGNOSTICKÉ BIOMARKERY 2S105
AL TUKMACHI D., SIDOROVÁ S., VEČEŘA M., KOPKOVÁ A., ŠÁNA J., SMRČKA M., FADRUS P., KAZDA T., SLABÝ O.

GLIOMY LIMBICKÉHO A PARALIMBICKÉHO SYSTÉMU, TECHNIKA A VÝSLEDKY RESEKČÍ 2S105
BARTOŠ R.

CÍLENÁ STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE VÍCEČETNÝCH MOZKOVÝCH METASTÁZ 2S105
GARČIC J., POSPÍŠIL P., KAZDA T.

DÉLKA ŽIVOTA PACIENTŮ PO BIOPSII S DIAGNÓZOU GLIOBLASTOMA MULTIFORME – ZKUŠENOSTI NEUROONKOLOGICKÉHO CENTRA FN OLOMOUC 2S106
HALAJ M., KALITA O., ŠPORÍKOVÁ Z., TUČKOVÁ L., VAVERKA M., HRABÁLEK L., ČWIERTKA K., TROJANEC R., DRÁBEK J., HAJDÚCH M.

HISTOPATOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA DIFUZNÍCH GLIOMŮ – WHO 2016 A UPDATE KONSORCIA CIMPACT-NOW 2S106
HENDRYCH M., VALEKOVÁ H., KAZDA T., LAKOMÝ R., ŠÁNA J., JANČÁLEK R., SLABÝ O., HERMANOVÁ M.

18F-FET AND 18F-FLT PET/CT IN THE DIAGNOSIS OF LOW GRADE GLIOMA – A PILOT STUDY 2S106
HODOLIČ M., ŘEHÁK Z., VAŠINA J., JANČÁLEK R., MACKERLE Z., HENDRYCH M., HEJNOVÁ R., KAZDA T.

NEJDŮLEŽITĚJŠÍ NEUROONKOLOGICKÉ KLINICKÉ STUDIE PUBLIKOVANÉ V ROCE 2019 2S107
KAZDA T., LAKOMÝ R., POSPÍŠIL P., JANČÁLEK R., FADRUS P., ŠLAMPA P.

ÚLOHA CYTOTOXICKÝCH GAMMA-DELTA T BUNĚK NA TERAPEUTICKÉ REZISTENCI A RECIDIVĚ GLIOBLASTOMA MULTIFORME

KNIGHT A., PISKÁČEK M., KOHLOVÁ B., RYŠAVÁ G., JAKUBÁČ L., JURÁŇ V., KAZDA T., VYBÍHAL V., FADRUS P.

2S107

EXPRESNÍ ANALÝZA NEKLASICKÝCH IMUNOMODULAČNÍCH MOLEKUL HLA-E A HLA-F U GLIOBLASTOMU

KOPKOVÁ A., ŠÁNA J., SIEGL F., VODINSKÁ M., VEČEŘA M., KAZDA T., SLABÝ O., SMRČKA M., KŘEN L.

2S107

GLIOBLASTOM – FENOMÉN RYCHLÉ PROGRESE PŘED ZAHÁJENÍ ADJUVANTNÍ LÉČBY

LAKOMÝ R., KAZDA T., SELINGEROVÁ I., BELANOVÁ R., POPRACH A., SMRČKA M., JANČÁLEK R., ŠÁNA J., SLABÝ O., ŠLAMPÁ P.

2S108

NOVINKY V TERAPII GLIOMŮ V ÉRE PRECIZNÍ ONKOLOGIE, KDE JSME A KAM KRÁČÍME?

POLÍVKA JR. J., ŠVAJDLER JR. M., MARTÍNEK P., HOLUBEC L., POLÍVKA J.

2S108

JE MOŽNÉ VYLÉČIT PACIENTA S GLIOBLASTOMA MULTIFORME? DLE OSSZ ANO

POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.

2S108

TUMORIFORMNÁ DEMYELINIZÁCIA INICIÁLNE DIAGNOSTIKOVANÁ AKO GLIÓM

RYCHLÝ B., KARLÍK M., PUCHERTOVÁ M., FABIAN M., KALINA P.

2S109

ANAPLASTICKÝ OLIGODENDROGLIOM, DLOUHODOBÁ LÉČBA – KAZUISTIKA

ZYCHÁČKOVÁ K., KOHOUTEK M.

2S109

XXVII. Hematoonkologie

DEREGULACE DLOUHÝCH NEKÓDUJÍCÍCH RNA U MNOHOČETNÉHO MYELOMU A PLAZMOCELULÁRNÍ LEUKEMIE

BÚTOVÁ R., GREGOROVÁ J., ALMÁŠI M., BEZDĚKOVÁ R., ŠTORK M., POUR L., ŠEVČÍKOVÁ S.

2S110

CAR-T LYMFOCYTY – PRINCIP, MOŽNOSTI TERAPIE U HEMATOONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ, VLASTNÍ ZKUŠENOSTI

FOLBER F., MAYER J.

2S110

ANALÝZA EXOZOMÁLNÍCH MIRNA U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM A EXTRAMEDULÁRNÍM ONEMOCNĚNÍM

GREGOROVÁ J., BÍLY V., JEDLIČKOVÁ L., BÚTOVÁ R., RADOVÁ L., ALMÁŠI M., ŠTORK M., SLABÝ O., POUR L., ŠEVČÍKOVÁ S.

2S110

HEMATOONKOLOGICKÁ ONEMOCNĚNÍ – ZÁLUDNOSTI DIAGNOSTIKY (NEJEN) V ORDINACI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE

ŠMARDOVÁ L.

2S111

XXVIII. Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých

SPECIFIKA DĚTSKÝCH NÁDORŮ A ROZDÍLY OD ONKOLOGIE DOSPĚLÉHO VĚKU

BAJČIOVÁ V.

2S112

ZVLÁŠTNOSTI OŠETŘOVATELSKÉ PÉČE O DĚTSKÉ ONKOLOGICKÉ PACIENTY

PETLACHOVÁ M.

2S112

APLIKACE KONCEPTU PRECIZNÍ MEDICÍNY DO DĚTSKÉ ONKOLOGIE – KOMPLEXNÍ BIOLOGICKÁ CHARAKTERIZACE TUMORU U PACIENTŮ S VYSOCE RIZIKOVÝMI A REFRAKTERNÍMI SOLIDNÍMI NÁDORY

VESELÁ P., NOSKOVÁ H., CATELA IVKOVIC T., ADAMCOVÁ S., TRACHTOVÁ K., KÝR M., MERTA T., MŮDRY P., ŠTĚRBA J., SLABÝ O.

2S112

PROPOJENÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE U DĚTSKÝCH PACIENTŮ

ZITTERBARTOVÁ J.

2S113

XXIX. Vývoj nových léčiv, farmakoekonomika, klinická farmacie v onkologii

PŘÍPRAVA, VÝROBA A NEREGISTROVANÁ RADIOFARMAKA – NEKONEČNÝ PŘÍBĚH?

ADAM J., PECH L., ČEPA A.

2S114

VÝZKUM A VÝVOJ PET RADIOFARMAK VE SPOLUPRÁCI MOŮ A ÚJV ŘEŽ, A. S. – SOUČASNOST A BUDOUCNOST

ADAM J.

2S114

FARMAKOKINETIKA A DÁVKOVÁNÍ MONOKLONÁLNÍCH PROTILÁTEK

JUŘICA J.

2S114

PROTINÁDOROVÁ SOMATOBUNĚČNÁ IMUNOTERAPIE DENDRITICKÝMI BUŇKAMI

PILÁTOVÁ K., HLAVÁČKOVÁ E., SELINGEROVÁ I., MŮDRY P., MAZÁNEK P., FĚDOROVÁ L., DEMLOVÁ R., ŠTĚRBA J., VALÍK D., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.

2S115

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORY, IRAES A RIZIKO INFECÍ

RYCHLÍČKOVÁ J.

2S115

SOUČASNÉ TRENDY A POKROKY V PET RADIOFARMACÍCH V ČESKÉ REPUBLICE

ŘEHÁK Z., ADAM J., KOZÁKOVÁ Š., VAŠINA J., BUDINSKÝ M., HEJNOVÁ R.

2S115

XXX. Základní a aplikovaný výzkum v onkologii

VNITŘNÍ HETEROGENITA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU Z HISTOPATOLOGICKÉHO POHLEDU, KORELACE S IMUNITNÍ ODPOVĚDÍ A BAKTERIÁLNÍMI PATOGENY

BUDINSKÁ E., SANTA GUZMAN L., HRIVNÁKOVÁ M., BRYCHTOVÁ V., ZWINSOVÁ B., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., BENČIKOVÁ B., ŠEFR R., NENUTIL R., POPOVICI V.

2S117

MIKROSKOPICKÉ A NANOSKOPICKÉ ASPEKTY RADIAČNÍHO POŠKOZENÍ A REPARACE DNA – POTENCIÁLNÍ ROLE V RADIOREZISTENCI GLIOBLASTOMOVÝCH BUNĚK

FALK M., HAUSMANN M., KRASAVIN E.

2S117

ZMĚNY N-GLYKANOVÝCH PROFILŮ NÁDORŮ VAJEČNÍKŮ PACIENTEK SENZITIVNÍCH A REZISTENTNÍCH NA CHEMOTERAPEUTICKOU LÉČBU

HERNYCHOVÁ L., UHRÍK L., IHNÁTOVÁ I., LATTOVÁ E., NENUTIL R., NÁLEŽINSKÁ M., CHOVAŇEC J., VOJTĚŠEK B., VALÍK D., NOVOTNÝ M.

2S117

NANOMEDICÍNA PRO CÍLENOU LÉČBU NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ – VÝZNAM PROTEINOVÉ KORONY

KIZEK R., SEHNAL K., KEPINSKÁ M., FERNANDEZ C., BANÁŠ D., UHLÍŘOVÁ D., STAŇKOVÁ M., VŠETIČKOVÁ M., TÓTHOVÁ Z., RUTTKAY NEDECKÝ B.

2S118

STUDIUM KINETIKY INTERNALIZACE FERITINŮ DO BUNĚČNÝCH LINIÍ PRSŇÍHO KARCINOMU	2S118	MUTACE V GENU PIK3CA U PACIENTŮ S KARCINOMEM KOLOREKTA A PRSU V ČESKÉ REPUBLICE	2S124
KRATOCHVÍL Z., TESAŘOVÁ B., CHAROUSOVÁ M., PEKAŘÍK V., REX S., HEGER Z.		ŠIMOVÁ J., URBANOVSKÁ I., VAŇÁKOVÁ K., SMOLÍKOVÁ M., KONVALINKA D., ŽMOLÍKOVÁ J., PITRONOVÁ S., DVOŘÁČKOVÁ J., DRÁBEK J., UVÍROVÁ M.	
ALBENDAZOLE AND FENBENDAZOLE ACTIVATE P53 IN MDMX OVEREXPRESSING TUMOR CELLS	2S119	HYDROGELOVÉ NOSIČE PRO TRANSSKLERÁLNÍ DOPRAVU LÉČIV DO OČNÍHO BULBU PŘI LÉČBĚ RETINOBLASTOMU	2S124
MRKVOVÁ Z., ULDRIJAN S., POMBINHO A., BARTŮNĚK P., SLANINOVÁ I.		ŠIRC J., COCARTA A., HOBZOVÁ R., ŠVOJGR K., KODETOVÁ M., POCHOP P., UHLÍK J.	
KVANTITATIVNÍ ANALÝZA MRNA KÓDUJÍCÍ (SUB) IZOFORMY METALOTHIONEINŮ V BUŇKÁCH KARCINOMU PRSU PO APLIKACI CYTOSTATICKÝCH LÉČIV	2S119	KOKULTURA TRIPLE NEGATIVNÍ METASTATICKÉ NÁDOROVÉ LINIE PRSU S ENDOTELIÁLNÍMI BUŇKAMI ZAJIŠŤUJE VĚTŠÍ ODOLNOST VŮČI LÉČBĚ INHIBITORY TYROSINKINÁZ	2S124
PETRLÁK F., MICHÁLEK P., HEGER Z., ŠUBRTOVÁ H.		ŠMÍDOVÁ V., KWAK J., HEGER Z.	
REGULACE AKTIVITY PROTEINU P63	2S119	VLIV RNA INTERFERENCE NA EXPRESI GENŮ ZAPOJENÝCH DO METABOLIZMU SARKOSINU	2S125
POKORNÁ Z., HRABAL V., VYSLOUŽIL J., ZATLOUKALOVÁ P., BRYCHTOVÁ V., VOJTĚŠEK B., COATES P.		ŠUBRTOVÁ H., ŠPLÍCHAL Z., HEGER Z.	
AUTONOMNÍ NANOSYSTÉMY PRO DYNAMICKÝ TRANSPORT PROTEINŮ	2S120	ANALÝZA POTENCIÁLNÍCH NÁDOROVÝCH MARKERŮ KARCINOMU PROSTATY V MOČI	2S125
RESSNEROVÁ A., PUMERA M., REX S., MICHÁLKOVÁ H., NOVOTNÝ F., HEGER Z.		TÓTHOTOVÁ Z., UHLÍROVÁ D., STAŇKOVÁ M., VŠETIČKOVÁ M., RŮŽIČKA J., KIZEK R.	
EXPRESNÍ ANALÝZA CÍRKULÁRNÍCH RNA U PACIENTŮ S GLIOBLASTOMEM	2S120	STANOVENÍ SARKOSINU V ARTIFICIÁLNÍ A REÁLNÉ MOČI JAKO POTENCIÁLNÍHO MARKERU ZHOUBNÉHO NÁDORU PROSTATY	2S125
RUČKOVÁ M., VEČEŘA M., KOPKOVÁ A., ŠÁNA J., TRACHTOVÁ K., SMRČKA M., KAZDA T., HERMANOVÁ M., JANČÁLEK R., SLABÝ O.		UHLÍROVÁ D., TÓTHOVÁ Z., STAŇKOVÁ M., VŠETIČKOVÁ M., RUTTKAY NEDECKÝ B., KIZEK R.	
STŘÍBRNÉ NANOČÁSTICE MODIFIKOVANÉ ALBUMINEM S POTENCIONÁLNÍM PROTINÁDOROVÝM ÚČINKEM	2S121	SLEDOVANIE ALOSTÉRIKÝCH ZMIEN PROTEÍNU HDM2 U FOSFOMIMETICKÉHO MUTANTA S395D	2S126
RUTTKAY NEDECKÝ B., SEHNAL K., UHLÍROVÁ D., NOGUERA M., STAŇKOVÁ M., KEPINSKA M., KIZEK R.		UHRÍK L., HÁRONIKOVÁ L., WANG L., CHEN S., VOJTĚŠEK B., FÄHRAEUS R., HERNYCHOVÁ L., OLIVARES-ILLANA V.	
MODULAČNÝ ÚČINOK RASTLINNÝCH FUNKČNÝCH POTRAVIN ASOCIOVANÝ S REGULÁCIU EPIGENETICKÝCH MECHANIZMOV V MODELI MAMÁRNEJ KARCINOGENÉZY IN VIVO	2S121	STUDIUM VLIUVU ZVÝŠENÉ EXPRESE VYBRANÝCH DLOUHÝCH NEKÓDUJÍCÍCH RNA NA KLONOGENICITU GLIOBLASTOMOVÝCH BUŇEK	2S126
SAMEC M., KUBATKA P., JAŠEK K., KAJO K., KELLO M., MOJŽIŠ J., ADAMKOV M., LIŠKOVÁ A., ŽUBOR P., PÉČ M.		VEČEŘA M., LIPINA R., SMRČKA M., JANČÁLEK R., HENDRYCH M., HERMANOVÁ M., KŘEN L., ŠÁNA J., SLABÝ O.	
MOLEKULÁRNÍ HETEROGENITA KOLOREKTÁLNÍCH ADENOMŮ A JEJÍ KORELACE S VÝSKYTEM METACHRONNÍCH ADENOMŮ	2S121	VYUŽITÍ MOLEKULÁRNÍHO DOKOVÁNÍ PRO IDENTIFIKACI NOVÝCH ANTIESTROGENŮ A POPIS VZTAHŮ MEZI JEJICH STRUKTUROU A FUNKCÍ	2S126
SEMYAKINA A., PTÁČKOVÁ R., MINÁRIK M., HÁLKOVÁ T., SUCHÁNEK Š., TRABOULSI E., BROGYUK N., ZAVORAL M., BENEŠOVÁ L.		VOŇKA P., RÁROVÁ L., BAZGIER V., BERKA K., KVASNICA M., OKLEŠŤKOVÁ J., KUDOVÁ E., STRNAD M., HRSTKA R.	
TRANSKRIPTOMOVÉ PROFILOVÁNÍ MENINGIOMŮ – NOVÉ BIOMARKERY A PATOGENEZE ONEMOCNĚNÍ	2S122	STUDIUM DYNAMIKY VYLUČOVÁNÍ SARKOSINU A METALOTHIONEINU MOČÍ	2S127
SLAVÍK H., ŘEHULKOVÁ A., ZAVADIL KOKÁŠ F., SLAVKOVSKÝ R., BALIK V., SROVNAL J., ŠTEFANOVÁ H., BLUMOVÁ B., HAJDÚCH M.		VŠETIČKOVÁ M., STAŇKOVÁ M., UHLÍROVÁ D., TÓTHOVÁ Z., BANÁŠ D., RŮŽIČKA J., KIZEK R.	
DETEKCE DVOJÍ SPONTÁNNÍ NEOPLASTICKÉ PROLIFERACE U PLYNOVÉHO MĚCHÝŘE HALANČÍKŮ	2S122	BIOMIMETICKÉ PEPTIDOVÉ LIGANDY PRO CÍLENÍ TROPOMYOZINOVÝCH RECEPTOROVÝCH KINÁZ V NANOMEDICÍNĚ NEUROBLASTOMU	2S127
SOUČKOVÁ K., DYKOVÁ I., BLAŽEK R., ŽÁK J., BYSTRÝ V., JASÍK M., REICHARD M., SLABÝ O.		ŽIVOTSKÁ H., REX S., HADDAD Y., HEGER Z.	
STUDIUM EFEKTU KREATININU NA STANOVENÍ SARKOSINU V MOČI	2S122		
STAŇKOVÁ M., VŠETIČKOVÁ M., TÓTHOVÁ Z., UHLÍROVÁ D., NOGUERA M., KEPINSKA M., PARÁK T., RUTTKAY NEDECKÝ B., KIZEK R.			
FIBROBLASTOVÝ AKTIVAČNÍ PROTEIN – MOŽNÝ TERAPEUTICKÝ A DIAGNOSTICKÝ CÍL V MIKROPROSTŘEDÍ GLIOBLASTOMU	2S123		
ŠEDO A., BUŠEK P., KŘEPELA E., MATEU R., VANÍČKOVÁ Z., ŠÁCHA P., KONVALINKA J.			
REGULATION OF STRESS RESPONSE IN CANCER CELLS	2S123		
ŠIMONČÍK O., MÜLLER P., VANDOVÁ V., VOJTĚŠEK B., KRIVÁNKOVÁ K.			

XXXI. Integrativní přístupy v onkologii

VÝSLEDKY STUDIE – AKUPUNKTURA JAKO LÉČEBNÁ MODALITA AKUTNÍ TOXICITY V RADIOTERAPII NÁDORŮ HLAVY A KRKU	2S128
DYMÁČKOVÁ R., SLÁMA O., KAZDA T., SELINGEROVÁ I., SLÁVÍK M., ŠLAMPA P.	

XXXII. Varia (ostatní, jinde nezařazené příspěvky)

DOZIMETRIE PRACOVNÍKŮ PO ZAVEDENÍ PŘÍPRAVY RADIOFARMAKA 68GADOTATOC BUDINSKÝ M., ČÍPKOVÁ M., VYŠINSKÝ P.	2S129
LÉKY A DOPLŇKY STRAVY A JEJICH INTERFERENCE S LABORATORNÍMI STANOVENÍMI FĚDOROVÁ L.	2S129
WORKSHOP BBMRI HÁLOVÁ A., DUDOVÁ Z., GREPLOVÁ K., VALÍK D.	2S129
„TARGETING ZERO CAMPAIGN“ V PŘÍSTUPU KE KOMPLIKACÍM DLOUHODOBÝCH CENTRÁLNÍCH ŽILNÍCH VSTUPŮ – REALITA, NEBO MÝTUS? KUNDERLIK M., VERTAKOVÁ KRAKOVSKÁ B.	2S130
ZÁSADY HEMOTERAPIE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ LEJDAROVÁ H.	2S130
EVROPSKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST SISTER – DOHLÉDNĚME I ZA HRANICE NAŠÍ ZEMĚ (EONS JAKO PŘÍLEŽITOST) NOHAVOVÁ I., NEČASOVÁ A., POPELKOVÁ M.	2S130
POSUZOVÁNÍ PRACOVNÍ SCHOPNOSTI U PACIENTŮ PO ONKOLOGICKÉ LÉČBĚ PETROVÁ M.	2S130

KOUŘENÍ A ONKOLOGICKÁ LÉČBA POLÁŠEK V.	2S131
SPRÁVNÁ PÉČE O DRÉNY U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH PRÁŠEK M.	2S131
STARŠÍ A NEJSTARŠÍ ČLENOVÉ SOUČASNÝCH PRACOVNÍCH TÝMŮ – JEJICH OSOBITOST, PŘÍNOS A OČEKÁVÁNÍ SEHNALOVÁ A.	2S131
VÝSLEDKY DLOUHODOBÉ POHYBOVÉ INTERVENCE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ SVOBODOVÁ H., JANÍKOVÁ A., INTERNÍ M., MALÁ A.	2S131
MIKROBIOTA – POSTINFEKČNÍ SYNDROM, KLOSTRIDIOVÁ KOLITIDA ŠACHLOVÁ M.	2S132

XXXIII. Personalizovaný přístup v onkologii

PRECIZNÍ MEDICÍNA V ONKOLOGII – MINULOST, SOUČASNOST, BUDOUCNOST GRELL P.	2S133
DESIGN KLINICKÝCH STUDIÍ V ÉRE PERSONALIZOVANÉ MEDICÍNY HALÁMKOVÁ J., DEMLOVÁ R.	2S133

Články ve sborníku

JAK PRACOVAT S NADĚJÍ U POKROČILE ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH PACIENTŮ SLEZÁČKOVÁ A.	2S134
MINDFULNESS/VŠÍMAVOST V PALIATIVNÍ PÉČI – LÉČIVÝ EFEKT PŘÍTOMNÉHO OKAMŽIKU SVĚTLÁK M.	2S138



Přípravek LIBTAYO je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem kůže (mCSCC nebo laCSCC), kteří nejsou vhodní ke kurativní operaci či kurativnímu ozařování.¹

Inhibitor PD-1*¹

1. SPC Libtayo, datum revize textu 31. 7. 2020, www.sukl.cz

Zkrácená informace o přípravku

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: LIBTAYO 350 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Léčivá látka:** 1 ml koncentrátu obsahuje cemiplimabum 50 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje cemiplimabum 350 mg v 7 ml roztoku. **Indikace:** Přípravek LIBTAYO je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem kůže (mCSCC nebo laCSCC), kteří nejsou vhodní ke kurativní operaci či kurativnímu ozařování. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku LIBTAYO je 350 mg cemiplimabu, podávaná každé 3 týdny (Q3W) formou intravenózní infuze po dobu 30 minut. Stejnou infuzní linkou se nesmí současně podávat jiné léčivé přípravky. Léčba může pokračovat až do progresu onemocnění nebo do výskytu nepříjemné toxicity. **Úpravy dávky:** Snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být žádoucí odložení další dávky nebo přerušení podávání přípravku. Doporučené úpravy léčby nežádoucích účinků jsou uvedeny v SPC. **Zvláštní populace:** **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku LIBTAYO u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné informace. **Starší pacienti:** U starších pacientů není doporučena úprava dávkování. Expozice cemiplimabu je podobná ve všech věkových skupinách. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s poruchou funkce ledvin není doporučena úprava dávkování přípravku LIBTAYO. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici jen velmi omezené údaje. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebyl přípravek LIBTAYO studován. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Sledovatelnost: pro zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků, má být přehledně zaznamenán název podaného přípravku a číslo šarže. **Imunitné podmíněné nežádoucí účinky:** U cemiplimabu byly pozorovány závažné a fatální imunitné podmíněné nežádoucí účinky. Tyto imunitné podmíněné nežádoucí účinky mohou postihnout jakýkoliv orgánový systém. Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků se poprvé projevila během léčby cemiplimabem; nicméně imunitné podmíněné nežádoucí účinky se mohou objevit až po ukončení léčby cemiplimabem. U pacientů léčených cemiplimabem nebo jinými inhibitory PD-1/PD-L1 se mohou současně vyskytnout imunitné podmíněné nežádoucí účinky. Imunitné podmíněné nežádoucí účinky se mají zvládnout úpravou léčby cemiplimabem, hormonální substituční terapií (je-li klinicky indikována) a kortikosteroidy. Při podezření na imunitné podmíněné nežádoucí účinky se mají pacienti provést odpovídající vyšetření k potvrzení imunitně podmíněných nežádoucích účinků a k vyloučení dalších možných příčin, včetně infekce. V závislosti na závažnosti nežádoucího účinku má být další dávka cemiplimabu odložena nebo má být léčba trvale přerušena. Přehled imunitně podmíněných nežádoucích účinků je uveden v SPC. **Reakce spojené s podáním infuze:** Cemiplimab může způsobit těžké nebo život ohrožující reakce spojené s podáním infuze. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky reakcí spojených s podáním infuze a mají být léčeni úpravou terapie cemiplimabem a kortikosteroidy. V případě lehkých nebo středně těžkých reakcí spojených s podáním infuze má být podávání cemiplimabu přerušeno nebo se má snížit rychlost infuze. U těžkých (stupeň 3) nebo život ohrožujících (stupeň 4) reakcí má být infuze zastavena a léčba cemiplimabem má být trvale ukončena. **Pacienti vyřazení z klinických studií:** Pacienti, kteří měli aktivní infekce nebo imunokompromitovaní pacienti nebyli zařazeni do hlavní studie. Vzhledem k chybějícím údajům má být u této populace pacientů cemiplimab používán s opatrností po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika pro pacienta. **Karta pacienta:** Všichni lékaři předepisující přípravek LIBTAYO se musí seznámit s edukacími materiály a informovat pacienty o Kartě pacienta, která vysvětluje, co mají dělat v případě, že se u nich objeví jakýkoliv příznak imunitně podmíněných nežádoucích účinků a reakcí spojených s podáním infuze. Každý pacient podléhá od svého lékaře Kartě pacienta. **Interakce:** S cemiplimabem nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie (PK) lékových interakcí. Před zahájením léčby cemiplimabem je třeba se vyhnout použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů vzhledem k jejich možnému vlivu na farmakodynamické aktivity a účinnosti cemiplimabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby cemiplimabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby cemiplimabem a nejméně 4 měsíce po poslední dávce cemiplimabu používat účinnou antikoncepci. S cemiplimabem nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv na reprodukci zvířat. Údaje o podávání cemiplimabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly, že inhibice costy PD-1/PD-L1 může vést ke zvýšenému riziku imunitně zprostředkovaného odmítnutí vyvíjejícího se plodu s následkem úmrtí plodu, Cemiplimab je IgG4, který prochází placentární bariérou, a proto potenciálně může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Podávání cemiplimabu se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřeváží možné riziko. Není známo, zda se cemiplimab vylučuje do lidského mateřského mléka, riziko pro kojeného novorozence/kojence proto nelze vyloučit. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Cemiplimab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po léčbě cemiplimabem byla hlášena únava. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** průjem, vyrážka, prurit, únava; **Časté:** reakce spojené s podáním infuze, hypotyreóza, hypertyreóza, pneumonitida, stomatitida, artralgie, hepatitida, muskuloskeletální bolest, artritida, dyspnoe. U pacientů léčených inhibitory PD-1 byla hlášena reakce transplantovaného solidního orgánu. Léčba cemiplimabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko reakce. U těchto pacientů je nutné zvážit přínos léčby cemiplimabem oproti riziku možné organové reakce. U pacientů léčených jinými inhibitory PD-1/PD-L1 byly po uvedení přípravku na trh hlášeny v souvislosti s alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk případy reakce štepů proti hostiteli*. V souvislosti s léčbou cemiplimabem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). V případě známek a příznaků SJS nebo TEN odešlejte pacienta k vyšetření a terapii na specializované oddělení a upravte pacientovi léčbu*. **Předávání:** V případě předávání mají být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a zahájena příslušná symptomatická léčba. **Zvláštní opatření pro uchování:** **Neotevřená injekční lahvička:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Po otevření:** Po otevření se léčivý přípravek musí ihned naředit a použít pro infuzi. **Balení:** Přípravek LIBTAYO se dodává v 10ml číré injekční lahvičce ze skla třídy 1, s sedou chlorbutylovou zátkou Flurotec a těsnícím uzávěrem s odklápěcím víčkem. Krabička obsahuje 1 injekční lahvičku. **Registrační číslo:** EU/1/19/1376/001 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), Europa House, Harcourt Centre, Harcourt Street, Dublin 2, Irsko. **Datum poslední revize textu:** 31.7.2020. Přípravek je vydáván na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznámt s úplnou informací o přípravku. Další informace jsou k dispozici na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, nebo na www.sanofi.cz. *Všimněte si prosím změny v informacích o přípravku.

MAT-CZ-2000427-1.0-09/2020

SANOFI GENZYME  **REGENERON**

Sanofi and Regeneron are collaborating in the global development and commercialization for LIBTAYO® (cemiplimab).

I. Onkologická prevence a screening

NÁKLADY NA LÉČBU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU A NÁKLADOVÁ EFEKTIVITA SCREENINGOVÉHO PROGRAMU V ČESKÉ REPUBLICE

NGO O.¹, MÁJEK O.², KOUŘIL J.³, SVOBODOVÁ I.², KREJČÍ D.², HEJDUK K.², DUŠEK L.²

¹ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ² Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno; ³ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Brno, ³ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Brno

Screeningový program karcinomu tlustého střeva a konečníku prokazatelně snižuje populační zátěž tímto onemocněním. V ČR byl tento screeningový program zaveden od roku 2000 a podléhá pravidelnému monitoringu a evaluaci pro zajištění jeho kvality. Součástí hodnocení je i nákladová efektivita, která dává do vzájemné relace přínosy programu a jeho náklady. Cílem sdělení je prezentovat odhady nákladů na léčbu kolorektálního karcinomu (CRC) a následné hodnocení nákladové efektivity kolorektálního screeningu v ČR. Pro hodnocení byly využity údaje z Národního onkologického registru pro identifikaci pacientů s CRC (do roku 2017) a Národního registru hrazených zdravotních služeb (data od roku 2010 do 2018), který obsahuje veškerou vykázanou péči zdravotním pojišťovnám. V rámci studie byli identifikováni pacienti s diagnostikovaným CRC ve věku od 50 let a jejich průměrné roční náklady na léčbu dle stadií onemocnění v iniciální (rok od diagnózy), průběžné a terminální léčebné fázi (poslední rok života). Na základě celkového přežití pacientů s CRC byly odhadnuty i celoživotní náklady. Tyto údaje spolu s náklady screeningových vyšetření, definicí přirozeného průběhu onemocnění a screeningového procesu vstupovaly do Markovského modelu, prostřednictvím kterého byla srovnána situace bez přítomnosti screeningu vůči existujícímu zavedenému screeningovému programu. Průměrné roční náklady narůstají s diagnostikovaným pozdějším stadiem onemocnění a také závisí na léčebné fázi. Náklady na léčbu v I. stadiu dosahují v iniciální, průběžné a terminální fázi přibližně 209 000, 22 000 a 314 000 Kč a naopak ve IV. stadiu přibližně 651 000, 134 000 a 500 000 Kč. Celoživotní náklady jsou v I., II., III. a IV. stadiu 528 000, 613 000, 814 000 a 630 000 Kč – medián přežití je v uvedených stadiích 143, 93, 57 a 9 měsíců. Prostřednictvím Markovského modelu byl simulován vývoj zdravotních stavů a čerpaných nákladů v souvislosti se screeningem a péčí o pacienty s CRC. Z modelového hodnocení bylo prokázáno, že screeningový program má potenciál snižovat mortalitu na kolorektální karcinom o > 40 % a současně byl screeningový program vyhodnocen jako náklady šetřící. Předložená studie demonstruje jednoznačně nákladovou efektivitu a zároveň nákladovou úsporu pro screeningovou strategii nabízenou v ČR ve srovnání bez přítomnosti screeningu. Lze tedy rozhodně doporučit zachování existujících možností prevence a maximalizovat úsilí o zvyšování účasti cílové populace na nabízených preventivních vyšetřeních.

II. Organizace a financování zdravotní péče

SLEDOVÁNÍ A PÉČE O ONKOLOGICKÉHO PACIENTA PO UKONČENÍ KURATIVNÍ LÉČBY

KISS I.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Hlavními cíli Národního onkologického programu je snižování incidence a mortality nádorových onemocnění, prodloužení a zlepšení kvality života onkologicky nemocných. Úspěšnost onkologické léčby dlouhodobě stoupá v důsledku efektivity screeningových programů (záchyt časných stadií onemocnění), rozvíjející se mezioborové spolupráce, zlepšování diagnosticko-léčebných modalit (operační techniky, intervenční radiologické metody, radiochirurgické metody, cílená léčba a imunoterapie). Celkové přežití pacientů se solidními nádory se za posledních 10 let výrazně prodloužilo, a to u pacientů s časným i metastatickým onemocněním. Důsledkem těchto úspěchů je nárůst prevalence (počtu žijících pacientů s nádorovým onemocněním), a to zejména 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. V případech nádorů s nejčastější incidencí je diagnostika druhého nádoru téměř u 17 % případů. Nárůst prevalence pacientů s onkologickou diagnózou zohledňuje i nová organizace onkologické péče ukotvená ve věstníku, která vyžaduje novou formu spolupráce zapojených poskytovatelů zdravotních služeb i zdravotních pojišťoven. Síť Komplexního onkologického centra musí spolupracovat s regionálními pracovišti i s poskytovateli primární péče, kam patří i praktičtí lékaři. 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 včasný záchyt relapsu se záměrem prodloužení přežití, prevence a léčba dlouhodobých komplikací nádorové nemoci a protinádorové léčby. O převedení dispenzarizace k praktickému lékaři rozhoduje onkolog, který zná riziko recidivy a dlouhodobých komplikací u daného pacienta. Pro tyto účely byl vytvořen doporučený postup „Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře – péče o vybraná onkologická onemocnění“, který má sloužit jako pomocný materiál při sledování pacientů s nádorovým onemocněním v anamnéze a je volně dostupný ke stažení na adrese www.linkos.cz/files/standardy/DP---Pe---o-vybrana-onkologicka-onemocni-ni.pdf.

III. Pacientské organizace

SDÍLENÁ ZKUŠENOST PRO STOMIKY A PACIENTY CRC, HOVOŘÍME OTEVŘENĚ, MĚNÍME ŽIVOTY

ŘEDINOVÁ M.

České ILCO, z.s., Praha

Jsmo přesvědčeni, že je lépe o nás vědět a nepotřebovat, než nevědět a potřebovat. Proškolení dobrovolníci ILCO sdílejí své zkušenosti, předávají informace a zejména psychicky podporují nové pacienty a jejich blízké. Ukazují jim, že na problém nejsou sami. Mohou získat zkušenosti od těch, kteří již život s CRC, příp. se stomií zvládli. Hodně se věnujeme i prevenci. Hovoříme otevřeně, měníme životy. Prosím neváhejte o naši pacientskou organizaci informovat své pacienty. Dobrovolníci Českého ILCO, z.s., pomáhají od roku 1992 stomikům a lidem s onemocněním střev. Stále se setkáváme s tím, že veřejnost, ale ani odborníci o spolcích stomiků a o jejich potřebě a skvělé práci nevědí. Naše aktivity byly během 6 let dvakrát oceněny Světovou asociací stomiků. Jsme příkladem pro činnost spolků stomiků nejen v Evropě. Místopředseda Českého ILCO doc. RNDr. Pavel Kreml, CSc., získal v říjnu 2019 prestižní ocenění Křišťálový kamínek za svou 28letou dobrovolnickou práci ve prospěch stomiků. Předsedkyně Ing. Marie Ředinová získala Cenu ministra zdravotnictví 2019 za práci ve prospěch osob se zdravotním postižením. Veřejné ocenění je pro nás velkou odměnou. Dokládá, že ve vedení Českého ILCO pracují skvělí lidé. Stomici překonali život ohrožující nemoc, a proto dobře vědí, že zdraví není samozřejmostí. Naučili se se stomií žít a naučili se to i jejich nejbližší. Nikdy to není cesta jednoduchá. Navzdory nejlepší lékařské péči často stomika trápí myšlenky na nemoc a s ní související důsledky pro ně samé a pro jejich rodinu. V této situaci nabízejí pomoc pacientské organizace. Jsme přesvědčeni, že jen stomik opravdu rozumí druhému stomikovi. Také proto se stomici sdružují, vyměňují si zkušenosti, vzájemně se podporují, a to nejen na regionální, ale i na mezinárodní úrovni. Nabízíme video Zdraví v pohybu, jednoduché pohyby vhodné pro všechny, i pro nemocí oslabené osoby, pod vedením zkušené fyzioterapeutky cvičí stomici (www.youtube.com/watch?v=At6ld4pbn2l); brožuru Jak předcházet vzniku kýly; plakát k projektu Plaveme; informace o spolcích stomiků; přednášky a konzultace v Informačním centru pro stomiky a lidi s onemocněním střev, v roce 2019 jsme v centru evidovali 3 505 kontaktů s 545 osobami; ve 20 spolcích stomiků pomáhají dobrovolníci stomikům v jejich regionu, pořádají pravidelná setkání, přednášky, výlety, rekondiční pobyty. Být spolu a sdílet zkušenosti pomáhá s návratem do života. Kontakty na spolky stomiků najdete na www.ILCO.cz. Chcete pomoci založit spolek stomiků i při vaší nemoci? Rádi vám poradíme, jak na to.

INTENT – INDICATORS FOR PCCC BENCHMARKING

SAPOŽNIKOV O.¹

¹ Oddělení mezinárodních akreditací, MOÚ, Brno, ² INTENT Interreg projekt

Patient opinion collection in the field of oncology is of great value and gives the infrastructure and public service providers information of high significance, which could be, eventually, having positive effect on care improvement and care centeredness. The INTENT group carried out a survey targeting how relevant non-medical stakeholders understand their view on patient centeredness. Questionnaires were spread among cancer centres in four Central European countries (Czech Republic, Hungary, Slovenia, Italy). Stakeholders for the survey were oncologic patients and caregivers, who were presented with anonymous form of survey in their mother tongues. Over 1,500 questionnaires were collected and registered. Based on this survey, the INTENT group has developed specific indicators, which are to be used as a base for a hospital benchmarking online tool. The tool and the results could be later incorporated into specific action plans and partner improvement activities in the participating institutions, as well as in the five participating regions. Improvement activities and plan shall be built in cooperation with local stakeholders, such as policy makers on regional and national levels, NGO's and patient organizations. Currently, the INTENT group is planning international cooperation on education in the form of presentations and workshops on patient centred care.

IV. Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika

RENIS II – NAVAŽUJÍCÍ KLINICKÝ REGISTR PACIENTŮ S KARCINOMEM LEDVIN

ČÁPKOVÁ L.¹, BAŘINOVÁ M.¹, POPRACH A.²

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

Východiska: Klinický registr RENIS II zaměřený na sběr dat o pacientech s karcinomem ledvin bude vytvořen a veden pod záštitou České onkologické společnosti ČLS JEP. Registr bude navazovat na předchozí registr RENIS, který byl zahájen v roce 2009 a ukončen v roce 2017 a díky kterému vznikla řada publikací. **Soubor pacientů a metody:** Registr RENIS II bude představovat časově ohraničený neintervenciální poregistrační sběr dat zaměřující se na epidemiologická a klinická data pacientů s karcinomem ledvin a hodnocení průběhu a výsledků léčby sledovaných pacientů a případných sekvencí léčby. Na rozdíl od původního registru, který byl primárně orientován na léčbu pokročilého onemocnění a diseminovaných relapsů, budou do registru zařazováni všichni pacienti bez ohledu na klinické stadium. Sběr dat je plánován od roku 2020 po dobu 5 let. V původním registru RENIS bylo od zahájení sběru dat v roce 2009 zadáno 4 083 pacientů s diagnózou karcinomu ledvin, kteří byli léčeni nákladnou léčbou. Z toho více než dvojnásobek zaujímali muži. Průměrný věk pacientů při zahájení cílené léčby byl 64 let. Rozložení pohlaví i věková struktura odpovídala struktuře obyvatelstva ČR dle Národního onkologického registru. **Výsledky:** U 95 % pacientů zařazených do původního registru RENIS se jednalo o světloluněný karcinom. U 43 % pacientů byl primární nádor dobře či středně diferencovaný. V případě 44,1 % pacientů se jednalo o primárně metastatické onemocnění. Cílená léčba byla podávána převážně pacientům v dobrém fyzickém stavu. Nejčastěji používaným lékem byl sunitinib (72,9 %), everolimus (29,0 %), sorafenib (27,4 %) a pazopanib (17,9 %). Nejčteněji zaznamenanou sekvencí léčby u pacientů léčených alespoň ve dvou liniích bylo podání sunitinibu v první linii a následné podání everolimu ve druhé linii léčby. Medián celkového přežití od diagnózy byl 72,9 měsíce (95% IS 68,8–79,2 měsíce). Medián celkového přežití od zahájení první cílené léčby byl 27,1 měsíce (95% IS 25,8–28,6 měsíce). **Závěr:** Správně designované registry umožňují sbírat data o pacientech a vyhodnocovat úroveň léčby, která je aktuálně poskytována v reálné klinické praxi. Data získaná prostřednictvím registrů jsou často využívána členy odborných společností při tvorbě vědeckých publikací a národních guidelines. Primárním cílem navazujícího registru RENIS II bude sledování celkového počtu pacientů s diagnózou karcinomu ledvin v ČR a hodnocení efektivity sledované léčby a použitých léčebných režimů v reálné klinické praxi.

HOW TO SET UP CLINICAL REGISTRY

CHRÁPAVÁ M., BAŘINOVÁ M., BRABEC P.

Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Aim: "How to set up clinical registry" is a guidebook that aims to provide the reader with complex instructions why and how to design and create clinical registries, how to keep them alive and evaluate collected data. Institute of biostatistics and analyses along with health-care professionals wrote two guidebooks "How to set up clinical registry" in haemato-oncology, one focused on chronic lymphocytic leukaemia (CLL), the other on multiple myeloma (MM). However, these guidebooks are very general and can be used as guides to establish clinical registries in other diagnoses as well. Guidebook content: Guidebook is divided to several chapters to guide readers systematically and clearly through all the issues of planning and establishing a clinical registry. The main chapters refer to the following phases. Phase 1: What to do before start of the registry, Phase 2: How to create the registry, Phase 3: How to keep the registry alive, Phase 4: How to analyse collected data and Phase 5: What could be the impact of the results to clinical practice. **Conclusion:** Guidebook gives detailed and clear instructions how to set-up clinical registries, collect quality data and the ways of data evaluation to get the most out of them. The impacts of the results derived from clinical registries are real-world evidence of patients' outcomes, description of the natural history of the disease, determination of effectiveness, assessment of safety and harm, measurement of quality of care and provision of epidemiological data.

NOVÝ PROJEKT PREVENCE ZAMĚŘENÝ NA ZHOUBNÉ NÁDORY PROSTATY JAKO NÁSLEDNÉ MALIGNITY U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

KOUDELKOVÁ M.¹, BABJUK M.², ZACHOVAL R.³, PRAUSOVÁ J.⁴, MÁJEK O.¹, HEJDUK K.¹, PEHALOVÁ L.¹, KREJČÍ D.¹, MUŽÍK J.¹, DUŠEK L.¹

¹ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha, ² Urologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha, ³ Urologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha, ⁴ Onkologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Zhoubný novotvar (ZN) prostaty patří mezi nejčastější malignity u mužů a jeho incidence stoupá. V roce 2017 bylo nově diagnostikováno 7 875 mužů a průměrná meziroční změna trendu incidence v letech 2013–2017 je 2,3 %. Karcinom prostaty je častou malignitou po jiném předchozím novotvaru. V letech 2007–2016 byl ZN prostaty jako další primární nádor diagnostikován u 9 808 mužů. V roce 2016 zemřelo na následný ZN prostaty celkem 236 pacientů. Nejčastěji mu předcházela melanomový kožní nádor, ZN tlustého střeva a konečníku nebo ZN močového měchýře. Probíhající screeningový projekt je zaměřen na časný záchyt karcinomu prostaty vyšetřením hladiny prostatického specifického antigenu (PSA), a to u populace mužů 50–70 let, kteří jsou v dispenzární péči pro jiné onkologické onemocnění. Z průběžných výsledků pilotu víme, že zvýšená hladina PSA byla zjištěna u 10,4 % zařazených mužů. Tito pacienti byli odesláni na došetření k urologovi a polovině z nich byla následně provedena biopsie prostaty. Aktuálně čekáme na výsledky biopsií a doporučení léčby. Projekt si klade za cíl správné nastavení screeningu karcinomu prostaty (věk, screeningový interval atd.) a zajištění jeho implementace do systému zdravotní péče v ČR.

INDIKÁTORY KVALITY ONKOLOGICKÝCH SCREENINGOVÝCH PROGRAMŮ – NOVÁ DATA O INTERVALOVÝCH KARCINOMECH

MÁJEK O.¹, NGO O.², HEJDUK K.¹, DUŠEK L.¹

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

Programy screeningu zhoubných nádorů představují ověřený nástroj pro snižování populační mortality nebo incidence vybraných zhoubných nádorových onemocnění. V ČR jsou implementovány populační programy screeningu nádorů prsu, tlustého střeva a konečníku a děložního hrdla. Součástí těchto programů je systém informační podpory, který využívá Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) a akademických databází vedených Institutem biostatistiky a analýz LF MU (IBA). Cílem informační podpory je mimo jiné zajistit evaluaci a monitoring screeningových programů za účelem zajištění jejich kvality. Jedním z klíčových indikátorů kvality všech screeningových programů je míra intervalových karcinomů. Tento indikátor nás informuje o výskytu zhoubných nádorů u pacientů podstupujících screening s negativním výsledkem v průběhu časového období odpovídajícího screeningovému intervalu. Indikátor je úzce spjat se senzitivitou screeningových vyšetření a celého screeningového programu. Výpočet míry intervalových karcinomů vyžaduje kvalitní a propojená data onkologického registru a screeningového registru. Inovovaný NZIS splňuje tyto požadavky kombinací údajů Národního onkologického registru a Národního registru hrazených zdravotních služeb, který obsahuje informace o provedených screeningových a diagnostických vyšetřeních ve screeningovém programu, a poskytuje tak možnost komplexně hodnotit screeningový proces. Pro ověření tohoto principu byl ve studii hodnocen screening karcinomu prsu. Studie zahrnuje ženy ve věku od 45 let vyšetřené screeningovou mammografií v roce 2015. Za karcinom nalezený ve screeningovém programu byl považován nález u žen s doplňujícím vyšetřením do 6 měsíců a datem diagnózy do 1 roku od screeningové mammografie, další nálezy do 2 let od screeningové mammografie byly považovány za intervalové. V roce 2015 bylo v ČR vyšetřeno v rámci hrazených zdravotních služeb téměř 646 000 žen. U 56 604 žen bylo provedeno doplňující vyšetření (míra doplňujících vyšetření 8,8 %), u 3 794 žen byl ve screeningovém programu detekován karcinom prsu (detekční míra 5,9 na 1 000 žen). U 796 žen byl diagnostikován intervalový karcinom (míra intervalových karcinomů 1,2 na 1 000 žen), podíl intervalových karcinomů je tedy nižší než 20 %. Studie dokládá proveditelnost monitoringu screeningu prostřednictvím dat NZIS, což lze doložit i souladem s akademickou databází mammografického screeningu vedenou IBA ve spolupráci s Asociací mamodiagnostiků ČR. Analýza dále dokládá vysokou senzitivitu programu v ČR a jeho potenciál pro snižování úmrtnosti českých žen.

NOVÁ METODIKA SBĚRU DAT NOR – STAV IMPLEMENTACE A PRVNÍ VÝSLEDKY

MUŽÍK J., KLIMEŠ D., KREMEROVÁ R., DUŠEK L., ZVOLSÝ M.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Nová organizace a metodika sběru dat Národního onkologického registru (NOR) je platná pro novotvary diagnostikované od 1. 1. 2019. Hlavní změny oproti sběru dat do roku 2018 jsou následující: 1. údaje do NOR předává přímo poskytovatel zdravotních služeb; 2. rozsah sledovaných údajů byl výrazně zredukován (pouze údaje o pacientovi a o novotvaru v době stanovení diagnózy), údaje o léčbě a sledování pacienta jsou nahrazeny údaji dostupnými v rámci Národního zdravotnického informačního systému (Národní registr hrazených zdravotních služeb, údaje z Listu o prohlídce zemřelého); 3. údaje o nově zjištěném novotvaru předávají do NOR také pracoviště oborů patologie a cytologie v podobě standardního nálezu/zprávy, které jsou pro elektronickou formu hlášení doplněny o parametrizovaný zápis nálezu; 4. předávání údajů je postupně převáděno na výhradně elektronickou podobu, po přechodné období do zavedení potřebných změn na straně poskytovatelů je možné předávat údaje také v listinné podobě přímo na centrální pracoviště NOR při ÚZIS ČR. Hlásí se tyto diagnózy: 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 – a dále pozitivní biotické či cytologické nálezy e) D12 – nezhoubný novotvar tlustého střeva, konečníku, řitního kanálu a řiti; f) N87 – dysplazie hrdla děložního – diagnózy e) a f) předávají pouze pracoviště oborů patologie/cytologie po zavedení elektronického předávání. Aplikace NOR je již plně připravena pro elektronické předávání údajů. Údaje v rozsahu klinického hlášení je možné předávat přímým zápisem do formuláře v NOR nebo je možné údaje předat datovou dávkou pomocí datového rozhraní. Údaje o pozitivním nálezu nově zjištěného novotvaru na pracovišti oboru patologie/cytologie je možné předat datovou dávkou prostřednictvím samostatného datového rozhraní. Do aplikace pro sběr dat NOR jsou implementovány aktuální verze klasifikačních systémů: MKN-O-3.2 (reflektuje WHO klasifikace z let 2016 a 2017 pro hematologické a nádory CNS) a TNM 8. vydání. Pro zajištění potřebné kvality a úplnosti předávaných údajů je nově akreditován 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 poskytovatele zdravotních služeb.

VYKAZOVÁNÍ ONKOLOGICKÝCH CZ-DRG MARKERŮ V DATECH ZA ROK 2019

PAVLÍK T.¹, UHER M.¹, BORTLÍČEK Z.¹, BARTŮŇKOVÁ M.², DUŠEK L.²

¹ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Brno, ² Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Během vývoje klasifikačního systému CZ-DRG bylo zjištěno, že stávající kódování akutní lůžkové péče v onkologii neobsahuje dostatečný detail, který by umožňoval adekvátní rozlišení nákladově odlišných hospitalizačních případů. Z tohoto důvodu bylo v roce 2018 navrženo plošné kódování jedenácti signálních kódů, tzv. CZ-DRG markerů, pro diferenciaci a stadium onkologického onemocnění, a to se zahájením vykazování od 1. 1. 2019. Výsledný seznam CZ-DRG markerů, vč. pokynů pro vykazování, se stal součástí sdělení ČSÚ o aktualizaci systému IR-DRG pro rok 2019, které jsou závazné pro všechny poskytovatele akutní lůžkové péče. Cílem příspěvku je představit objem vykázaných onkologických CZ-DRG markerů za první pololetí 2019 a potenciál, který tyto informace představují. I přes všeobecnou počáteční skepsi výsledky ukazují, že se za první pololetí 2019 podařilo plošně v ČR nasbírat > 43 000 onkologických CZ-DRG markerů a že podíl CZ-DRG markerů s nespecifickým stadiem a stupněm diferenciace novotvaru je pouze 23, resp. 30 %.

LYNX – MODULÁRNÍ BIOINFORMATICKÝ NÁSTROJ S UŽIVATELSKÝM ROZHRANÍM PRO ANALÝZU NGS DAT U PACIENTŮ S HEMATOLOGICKÝMI MALIGNITAMI

REIGL T.¹, NAVRKALOVÁ V.¹, HYNŠT J.¹, PORC J.¹, PÁL K.², HRON T.³, HALBHUBER Z.³, POSPÍŠILOVÁ Š.¹, DARZENTAS N.⁴, PLEVOVÁ K.¹

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno; Department of Internal Medicine II, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Německo, ³ HPST, s.r.o., Praha, ⁴ Department of Internal Medicine II, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Německo

Východiska: Sekvenování nové generace (NGS) představuje v současnosti jednu z nejrychleji se rozšiřujících technologií, která nachází hojně uplatnění v medicíně a přidružených laboratorních oborech. Neustále se zvyšující dostupnost a široká škála aplikací posouvá využití NGS i do rutinních diagnostických laboratoří. Příprava vzorků pomocí hybridizačních metod (tzv. capture-based NGS) je oproti amplikonovému přístupu technicky jednodušší a umožňuje analýzu většího počtu markerů v jedné reakci. Výzvou pro diagnostické laboratoře však zůstává analýza a interpretace získaných dat. V naší laboratoři jsme zavedli komplexní capture-based NGS panel, pro který byl navržen bioinformatický nástroj LYNX (Lymphoid NGS) umožňující kromě analýzy dat také vizualizaci výsledků pro jejich snadnou interpretaci. Cílem je vytvořit uživatelské prostředí pro laboratorní pracovníky bez hlubších bioinformatických dovedností. **Metody:** Na platformě Agilent byl navržen a optimalizován laboratorní capture-based NGS panel, který umožňuje současnou analýzu vybraných genových mutací, změn v počtu kopií DNA a přestaveb antigenních receptorů. Vytvořeným panelem byla vyšetřena sada 63 retrospektivních vzorků od 49 pacientů s lymfoproliferativními onemocněními. Získaná NGS data byla využita pro návrh a optimalizaci bioinformatických postupů pro detekci a vizualizaci uvedených genetických aberací. **Výsledky:** Vytvořili jsme modulární bioinformatický nástroj pro analýzu capture-based NGS dat získaných pomocí nově zavedeného laboratorního panelu. Široké spektrum cílových oblastí panelu umožňuje současnou detekci genových mutací, změn v počtu kopií DNA a přestaveb antigenních receptorů, pro jejichž analýzu byly testovány jednotlivé moduly nástroje LYNX. Po úspěšné validaci celé bioinformatické platformy nyní intenzivně pracujeme na možnostech zobrazení výsledků formou interaktivních vizualizací v uživatelském rozhraní na základě požadavků odborníků. **Závěr:** Bioinformatický nástroj LYNX umožňuje komplexní analýzu dat z cíleného capture-based NGS panelu pro identifikaci genetických aberací u hematologických pacientů. Nadále probíhá tvorba uživatelského rozhraní pro jednoduché spuštění analýzy, vizualizaci výsledků a generování výsledkových zpráv splňujících požadavky rutinní diagnostiky. LYNX lze díky jeho modularitě pomocí drobných úprav výpočetních algoritmů přizpůsobit pro analýzu dalších diagnostických panelů, čímž je zajištěna jeho přenositelnost i do jiných diagnostických aplikací.

Podpořeno z programového projektu TAČR ZÉTA TJ02000133 a AZV NV19-03-0.

ANALÝZA TRENDU ZTRACENÝCH LET POTENCIÁLNÍHO ŽIVOTA PRO ZHOUBNÉ NOVOTVARY ZA OBDOBÍ 2003–2017

TOMÁŠKOVÁ H.¹, MIKLASOVÁ K.²

¹ Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě; LF OU, Ostrava, ² Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

Úvod: Cílem analýzy je vyhodnocení trendu PYLL (ztracené roky potenciálního života) pro celkové a specifické zhoubné novotvary (ZN). **Metodika:** Analýza vychází z počtu úmrtí na celkové ZN, ZN plic (C34 dle MKN-10), ZN tlustého střeva (C18), ZN prsu pro ženy (C50) a ZN prostaty pro muže (C61). Pro výpočet PYLL do 75. roku věku pro ZN za období 2003–2017 byla čerpána data z Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR na základě věkových skupin. Byl proveden výpočet absolutních PYLL dle pohlaví, dále přepočet na 100 000 obyvatel (Crude PYLL) a průměrné hodnoty (APYLL). Pro vyhodnocení trendu PYLL byla použita lineární regrese. Statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti 5 %. Pro zpracování byl použit program Stata verze 14. **Výsledky:** PYLL na 100 000 obyvatel/rok u celkových ZN za období 2003–2017 jsou v průměru statisticky významně vyšší u mužů než u žen (117 626, resp. 83 149 PYLL/100 000) ($p < 0,001$). U obou pohlaví je pozorován statisticky významný sestupný trend u celkových ZN a u mužů také u ZN plic (C34) ($p < 0,001$) a ZN prostaty (C61) ($p < 0,001$), u žen byl zjištěn klesající trend u ZN prsu (C50) ($p < 0,001$). U ZN tlustého střeva (C18) u obou pohlaví a u žen u ZN plic (C34) nebyl zjištěn významný trend. U mužů se na celkových PYLL podílely nejvíce PYLL pro ZN plic (26 %), u žen ZN prsu (16 %) a ZN plic (14 %). Průměrná hodnota PYLL na jednoho zemřelého (APYLL) byla u žen statisticky významně vyšší než u mužů (12,2, resp. 11,6), a to pravděpodobně vzhledem k vyšší hodnotě u ZN prsu (APYLL = 13,4). **Závěr:** Na klesajícím trendu PYLL pro celkové ZN se pravděpodobně podílí řada faktorů jak preventivních (snížení počtu kuřáků u mužů, screeningové programy apod.), tak také účinnější léčba.

SPOLUPRÁCA MEDZI KANYLAČNÝMI CENTRAMI – REGISTER DÁT

VERTAKOVA KRAKOVSKA B.

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Úvod: V súčasnosti sa vo svete kladie dôraz na komplexné prezentovanie dosiahnutých výsledkov, na vzájomné prepájanie centier a spoluprácu medzi odborníkmi na vnútroštátnej ako aj medzinárodnej úrovni. Prezentujem novovytvorenú jedinečnú aplikáciu, ktorá prináša unikátnu možnosť spolupráce dvoch krajín Slovenska a Česka v rámci kanylačných centier. Umožní jednoduché zhodnotenie situácie v oblasti zavádzania žilových vstupov v centrách a prinesie jedinečnú možnosť prezentovania výsledkov na celosvetovej úrovni. **Záver:** Prepojenie pracovísk pomôže zhromaždiť relevantné multicentrické dáta. Jednotlivým centráм umožní zjednodušenie práce, publikáciu výsledkov, prehľad o vlastných dátach a jednoduché spracovanie a vyhľadávanie dát.

V. Vzdělávání, kvalita a bezpečnost v onkologické praxi

PÉČE O PACIENTA S PEG ANEB SPRÁVNÉ PEGOVÁNÍ

ABSOLONOVÁ P.

Gastroenterologické oddělení, MOÚ, Brno

Perkutánní endoskopická gastrostomie (PEG) je tenká sonda, která se zavádí pomocí endoskopického přístroje (gastroskopu) a slouží k podání výživy. Ve svém sdělení se zaměřuji na závažné i nezávažné komplikace při a po zavedení PEG. Specifika při ošetřování PEG rozdělují na péči v prvních 10 dnech po zavedení a dále od 11. dne po zavedení PEG. Cílem je edukace zdravotnického personálu v oblasti prevence, rozpoznání komplikací a včasné intervence. V prvních 10 dnech po zavedení: v prvních 2 týdnech po zavedení se PEG převazuje denně; dodržujte čistotu v místě vpichu (po celou dobu zavedení) a u obou stran zevní silikonové destičky, sledujte okolí vpichu, zda není zarudlé, bolestivé, jestli nejsou zbytky výživy nebo žaludečních šťáv; předpokladem je samozřejmě kontrola dotažení zevního fixačního silikonového disku (aby vnitřní fixační disk doléhal na stěnu žaludku); k ošetření používáme dezinfekci např. Prontosan, sterilní krytí, fixaci; proplachujte sondu pravidelně, i pokud se nepoužívá – 1× za 24 hod převařenou vlažnou vodou, střídání místa bílé tlačky (prevence poškození výživové hadičky); nepoužívat jodové dezinfekční prostředky (možné poškození sondy PEG). Od 10. dne po zavedení až do zrušení PEG: není nutné krytí a podkládat obvazovým materiálem vůbec; PEG začneme zanořovat, otáčet (vytvoření gastrokutánního kanálu), povolit modrou fixační svorku, posunout zevní silikonovou destičku, zatlačit sondu asi 5 cm dovnitř (musí jít snadno) a pootočit o 360°; vrátit výživovou hadičku do původní polohy (možno sledovat dle centimetrů či značek na sondě), zafixovat zpět modrou fixační svorkou. Provádí se 2× týdně: po zavedení PEG direktní metodou je potřebné 14. den odstranit stehy; dodržujte čistotu v místě vpichu (po celou dobu zavedení) a u obou stran zevní silikonové destičky, sledujte okolí vpichu, zda není zarudlé, bolestivé, jestli nejsou zbytky výživy nebo žaludečních šťáv; pokud je okolí otvoru ve stěně břišní již zhojené (asi od 10. dne), je možno sprchovat vodou a mýdlem, místo zavedení vždy pečlivě osušte; ošetření případné infekce – dle ordinace lékaře; proplachujte sondu pravidelně, i pokud se nepoužívá – 1× za 24 hod převařenou vlažnou vodou, střídání místa bílé tlačky (prevence poškození výživové hadičky).

VLIV POUŽÍVÁNÍ DEZINFEKČÍ NA KONTAMINACI CYTOSTATIKY V NEMOCNIČNÍM PROSTŘEDÍ

BLÁHOVÁ L.¹, DOLEŽALOVÁ L.², KOZÁKOVÁ Š.³, KUTA J.⁴, BLÁHA L.⁵

¹ MU, Brno, ² Úsek přípravy cytostatikových látek, MOÚ, Brno, ³ Ústavní lékárna, MOÚ, Brno, ⁴ Laboratoře stopové analýzy, PŘF MU, Brno, ⁵ Environmentální toxikologie, PŘF MU, Brno

Východiska: V nemocnicích jsou rutinně používány různé dezinfekční plány k odstranění kontaminace patogenními organizmy. Vliv používaných dezinfekcí na osud cytotoxických látek (CL), která často kontaminují prostory nemocnic a představují významná zdravotní rizika pro zaměstnance, však nebyl doposud systematicky studován. Cílem studie bylo popsat změny v kontaminaci cytostatiky v konkrétní nemocnici po aplikaci různých dezinfekčních prostředků. **Materiál a metody:** Během let 2018–2019 jsme díky pravidelnému monitoringu CL získali informace o hladinách kontaminace podlah v různých částech nemocnic. V této studii jsme se zaměřili na možnosti snižování kontaminace CL v povrchové vrstvě podlah ve stacionářích Masarykova onkologického ústavu po aplikaci různých dezinfekcí. Koncentrace přítomných cytostatik byla stanovována ve standardizovaném stěru pomocí LC-MS/MS a ICP-MS. Kontrolní stěry byly získány po rutinním úklidu podlah na stacionářích a další opakované stěry byly provedeny po aplikaci desítek různých dezinfekcí s různými aktivními složkami. **Výsledky:** Účinky dezinfekcí byly testovány vůči CL, které jsou často nalézány ve vysokých koncentracích: cyklofosamid (počáteční průměrná kontaminace CP 300 pg/cm²), paclitaxel (PX, 1000 pg/cm²), fluorouracil (FU, 500 pg/cm²) a irinotecan (IRI, 150 pg/cm²). Nejlépe docházelo ke snížení původní kontaminace u FU, PX a IRI – poměrně účinné byly téměř všechny studované dezinfekční prostředky. Odstranění CL bylo obecně obtížné, cca 10 % původní kontaminace bylo stále přítomno i po opakovaném použití dezinfekčních prostředků. Obecně dezinfekce obsahující aktivní chlor byly nejúčinnější při odstranění kontaminace CL již po první aplikaci. Relativně účinné byly také dezinfekce obsahující peroxidy. Problematické bylo použití dezinfekcí s koncentrovanými alkoholy, které překvapivě zvyšovaly počáteční kontaminaci CL z povrchové ochranné vrstvy na podlaze. **Závěr:** Studie poskytla nové informace o účinnosti celé škály nejběžněji využívaných dezinfekcí na odstranění existující kontaminace CL v nemocničním prostředí. Nejúčinnějšími dezinfekcemi jsou prostředky na bázi aktivního chloru (prokázána degradace CL) nebo detergentů (účinné pouze k vymývání z povrchů bez degradace CL). Alkoholy naopak mobilizují starou zátěž z hlubších vrstev podlah. Získané výsledky by měli zohlednit nemocniční hygienici při vytváření dezinfekčních plánů s ohledem na snižování rizik karcinogenních a jinak nebezpečných léčiv přítomných v nemocničním prostředí. *Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR reg. č. NV18-09-00188.*

CYTOPROJEKT, PRAKTICKÁ ZKUŠENOST Z POHLEDU APLIKUJÍCÍ SESTRY

CIPROVÁ T.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Sdělení je přehledem požadavků kladených na teoretické vědomosti a praktické dovednosti sester, které jsou kompetentní k ošetrovatelské péči při aplikaci chemoterapie a odpovídají za minimalizaci kontaminace pracoviště cytotoxickými látkami. Shrnuje zásady zacházení s cytotoxickými léčivy, bezpečný transport, řešení mimořádných událostí, principy monitorování výskytu kontaminace cytotoxickými léčivy nejen v ambulantní části chemoterapeutického stacionáře, ale i na lůžkových odděleních, kde se aplikuje chemoterapie. Masarykův onkologický ústav je lídrem v oblasti prevence kontaminace. Výsledky

monitorování vedou k implementaci opatření s cílem kontaminaci snížit – ideálně eliminovat. Zásadním opatřením je dodržování pravidel bezpečnostního zónování pracoviště. Doporučené postupy vedou k tomu, že sestry pracují tak, aby nedocházelo ke kontaminaci pracovního prostředí cytostatiky (klávesnice počítače, telefony, infuzní pumpy a dávkovače apod.) Je nutné pravidelné proškolení zaměstnanců pracujících s cytotoxickými léčivými, ostatního nelékařského zdravotnického personálu, ale i zaměstnanců odpovědných za provádění úklidu. Monitoring kontaminace pracovního prostředí umožňuje praktické hodnocení bezpečnosti práce na pracovišti. Výsledek monitoringu pomáhá vedoucím pracovníkům hodnotit efektivitu používaných preventivních opatření, identifikovat zdroje kontaminace a hodnotit efektivnost nápravných opatření, které pak mají za následek minimalizaci kontaminace pracoviště.

ÚVOD DO DEKONTAMINACE CYTOTOXICKÝCH LÁTEK Z PRACOVNÍHO PROSTŘEDÍ – EXISTUJE UNIVERZÁLNÍ ČINIDLO PRO VŠECHNA CYTOSTATIKA?

DOLEŽALOVÁ L.¹, BLÁHOVÁ L.², KOZÁKOVÁ Š.³, BLÁHA L.²

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

Dekontaminace cytostatik (CL) je široce diskutované téma na poli profesní expozice. Odborná literatura nabízí mnoho odkazů na studie, které se zabývaly odstraněním CL z pracovního prostředí. Pozornost je věnována především alkoholovým prostředkům, kvartérním amoniovým solím, aldehydům a glukoprotaminu. Dle amerického lékopisu (USP General Chapter, 2017) je nezbytné pro odstranění CL z povrchu dodržet čtyři následující kroky: 1. deaktivaci; 2. dekontaminaci; 3. čištění; 4. dezinfekci. V rámci každodenní praxe nemocnic se kromě „cytotoxické“ dekontaminace řeší také dekontaminace „mikrobiologická“. Nezanedbatelnou roli při výběru konkrétního činidla hrají i negativní vlastnosti používaných prostředků (např. dráždění dýchacích cest, korozivní vliv na prostředí apod.). V příspěvku zazní nejčastěji používaná dezinfekční činidla v čistých prostorách připraven CL a v prostorách aplikace CL. Máme k dispozici „univerzální“ činidlo?

Výzkum je podporován grantem MZČR č. NV18-09-00188.

VÝZNAM ŘÍZENÉ POHYBOVÉ AKTIVITY U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ V NÁSLEDNÉ PÉČI

KAPOUNKOVÁ K.¹, HRNČÍŘÍKOVÁ I.¹, SVOBODOVÁ Z.¹, MALÁ A.¹, JANÍKOVÁ A.², HADRABOVÁ M.², ONDRAČKOVÁ A.³

¹ FSS MU, Brno, ² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ³ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Onkologická onemocnění a jejich léčení mají řadu vedlejších příznaků způsobených kardiální, neurální či pulmonální toxicitou. Projevy únavy, nevykonnosti, slabosti a námažové dušnosti, které mohou přetrvávat i roky po ukončení léčby, zhoršují kvalitu života pacientů. Studie potvrzují, že pohybová aktivita (PA) zvyšuje kardiorepirační zdatnost, svalovou sílu a stav fyzické a psychické pohody, což vede ke schopnosti pacienta provádět každodenní úkoly bez přílišné námahy. Účinky jsou zprostředkovány např. změnami cirkulujících hladin estrogenů, změnami sekrece adipokinů a redukcí chronického zánětu snížením hladin cytokinů. V současné době se uvažuje o mechanismu vzniku únavy na základě bludného kruhu mezi insuficientní PA a dekontinací. Při nevhodné zátěži hrozí na jedné straně chronické překračování adaptační kapacity a riziko kumulace únavy, na druhé straně v důsledku nedostatečného zatížení dochází k omezenému adaptačnímu procesu, který je podmínkou k udržení homeostázy organismu. Autonomní nervový systém (ANS) je řídicí soustavou, která reaguje na vnější a vnitřní podněty a zajišťuje celistvost organismu. Vysoká variabilita srdeční frekvence je znakem dobré adaptability systému. Na zvyšování variability SF (VSF) se podílí i pravidelná PA. Vstup VSF do řízení PA má za následek redukcí výskytu možných komplikací souvisejících s přetěžováním pacientů. **Metody:** Předepsaná PA musí být dostatečně intenzivní, aby překročila dolní hranice intenzity, frekvence a trvání potřebné k dosažení biologického účinku. Z toho vyplývá nutnost individuální preskripce PA. K testování tolerance zátěže jsou určena zátěžová vyšetření, která určí vrcholovou spotřebu kyslíku (peak VO₂). Měření složení těla pomocí bioelektrické impedance a hodnocení kvality života prostřednictvím dotazníku SEIQoL doplňuje základní informace o pacientovi. Pro oblast určení schopnosti adaptability a regenerace je vhodné vyšetření doplnit o zjištění aktivity ANS prostřednictvím VSF. **Výsledky a závěr:** Projekt řízené PA probíhá na Masarykově univerzitě ve spolupráci s Interní hematologickou a onkologickou klinikou Fakultní nemocnice Brno a Masarykovým onkologickým ústavem od roku 2014. Dosud vstoupilo do programu 136 hematooonkologických pacientů a 52 pacientek s karcinomem prsu. Výsledky jsou průběžně publikovány.

DESET LET CYTO MONITORINGU – NESTOJÍME NA JEDNOM MÍSTĚ

KOZÁKOVÁ Š.¹, DOLEŽALOVÁ L.², BLÁHOVÁ L.³, BLÁHA L.³

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

Přes 10 let pokračuje sledování kontaminace cytostatik (CL) v ČR. V letech 2006–2010 probíhal v Ústavní lékárně Masarykova onkologického ústavu (ÚL MOÚ) projekt CYTO, díky kterému jsme tuto problematiku začali řešit. Umíme monitorovat cyklofosamid, platinové deriváty, 5-fluorouracil a paclitaxel. Tyto vybrané analyty tvoří v ÚL MOÚ více než polovinu objemu všech připravovaných CL. Postupné rozšiřování metodiky zpřesňuje informace o úrovni pracovního rizika zdravotníků, kteří s CL manipulují (lékárníci, sestry, hygienici, lékaři pracovního lékařství). Stále se dá říci, že obecně jsou vyšší hodnoty kontaminace CL nalézány v prostorách aplikace CL (na odděleních nemocnic a ambulantních stacionářích) a v přípravných cytostatik. Ostatní prostory lékáren jsou kontaminovány méně. Monitoring kontaminace CL je v ČR dostupný všem pracovištím, která připravují, aplikují nebo jinak zacházejí s CL. Probíhá pod odbornou garancí MOÚ, koordinátorem je Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí (RECETOX) Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity. V rámci sdělení bude představen také mezinárodní projekt na sledování kontaminací CL.

Výzkum je podporován grantem MZČR číslo NV18-09-00188.

JSME PŘIPRAVENI NA ZMĚNY LEGISLATIVY V MONITOROVÁNÍ KONTAMINACE CYTOTOXICKÝMI LÉČIVY?

KOZÁKOVÁ Š.¹, DOLEŽALOVÁ L.², BLÁKOVÁ L.³, BLÁHA L.³

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

Na začátku roku 2019 schválil Evropský parlament změny „Carcinogens and Mutagens Directive“, na jejichž základě je v ČR připravována novela nařízení vlády č. 361/2007 Sb., která musí na tyto změny reagovat. Na základě četných prezentací výsledků Projektu monitorování kontaminace cytotoxickými léčivy začala i úzká spolupráce s Ministerstvem zdravotnictví ČR. Masarykův onkologický ústav, jako odborný garant, navrhl jednotné check listy, v rámci nichž budou hygieniky zmapována pracoviště aplikující a připravující cytostatika (např. počet příprav, úroveň používání ochranných osobních pomůcek, monitoring pracovního prostředí, manipulace s prádlem, odpady a další). O těchto check listech byla diskuze na pracovním jednání Společnosti pracovního lékařství ČR. Sesbírání výsledky by tedy měly být srovnatelné napříč celou ČR a na jejich základě, a ne od „stolu“, by měly být změny v legislativě ČR navrženy.

Výzkum je podporován grantem MZ ČR číslo NV18-09-00188.

ONKOLOG JAKO STĚŽEJNÍ FAKTOR DEVASTACE PERIFERNÍHO ŽILNÍHO SYSTÉMU ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ?

MAŇÁSEK V.

Onkologické oddělení, Nemocnice Nový Jičín

Téma zajištění adekvátního žilního vstupu v onkologii je velmi aktuální, neboť specifická protinádorová farmakoterapie je vedena dominantně parenterální formou. Periferní žilní systém je navíc v některých případech při dlouhodobé léčbě výrazně zatěžován. Opomeneme-li nutnost zajištění centrálního vstupu z důvodu aplikace léčiv, kdy je striktně doporučeno podání do centrálního řečiště s ohledem na pH, osmolaritu a chemickou strukturu léčiva, je ke zvážení komplexní rozvaha o výběru konkrétního vstupu s ohledem na délku a typ plánované terapie a s přihlédnutím k rizikovým faktorům ze strany pacienta. Onkolog často indikuje podání léčiv iritujících endotel anebo látek významně rizikových v případě rozvoje extravazace. Je nutno zdůraznit, že problematika žilních vstupů není v popředí jeho zájmu a obecně je onkolog podstatou své odbornosti lékařem spíše „neinvasivním“. Problematickou cévních vstupů se příliš nezabývají ani mezinárodní onkologická fóra, protože téma je mezioborové, a není tudíž jasně stanoveno, kdo je zodpovědný za indikaci, zavádění a ošetřování žilních vstupů. V rámci podpůrné terapie v onkologii je této problematice věnováno ještě méně pozornosti než nutriční péči, analgetice nebo psychickým aspektům nemocných s malignitami. Onkolog samozřejmě směřuje svou pozornost na neustálé vzdělávání a novinky v protinádorové léčbě, aby byl schopen udržet tempo s rychlým trendem vývoje nových léčiv. Nicméně existují národní i mezinárodní doporučení pro indikaci konkrétních druhů žilních přístupů v onkologii a jejich respektování je žádoucí, jelikož právě onkolog je lékařem, zodpovědným za indikaci rizikových léčiv a jejich působení na cévní systém pacienta. Měl by být tedy dostatečně informován a mít podmínky ke své práci nastaveny tak, aby se volba adekvátního žilního vstupu stala integrální součástí komplexní onkologické péče. Toho dosáhneme jediné dostatečnou pregraduální i postgraduální edukací, zavedením jasných rozhodovacích algoritmů a vytvářením cévních týmů na pracovištích.

CO JE NOVÉHO V LÉČBĚ NÁDOROVÉ BOLESTI

POCHOP L.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

V pokročilém stadiu onkologického onemocnění se může vyskytovat chronická bolest až u 90 % pacientů. Adekvátní zmírnění bolesti zůstává až u 40 % pacientů nedosaženo i přes rozšiřující se terapeutické možnosti a nové informace o jednotlivých typech bolesti. Na základě anamnézy jsme schopni vyhodnotit typ bolesti a dle toho navrhnout pacientovi vhodný postup. Nadále tomuto odvětví dominuje farmakoterapie. Mezi základní pravidla v péči o pacienta s onkologickou bolestí patří: 1. předcházet nevolnostem a zvracení u opioid naivních pacientů; 2. řešit zácpu – dříve byla pouze osmotická laxativa, ale dnes je k dispozici i perorální naloxegol či kombinovaný přípravek oxycodon s naloxonem; 3. při středně silné bolesti je třeba zvážit, zda nezačít ihned silnými opioidy; 4. každý zásah má svoji dynamiku; 5. využívat koanalgetika; 6. u neuropatické složky bolesti zařazujeme do medikace nejčastěji gabapentin a pregabalin; 7. psychické faktory bolesti ovlivňujeme antidepresivy (i v kombinaci); 8. v rámci léčby bolesti lze využít léčebné konopí; 9. myslet na průlomovou bolest a pacienta vybavit záchrannou medikací; 10. opioid v medikaci není důvodem k odebrání řidičského průkazu. Dobré zvládnutí základů analgetické terapie je předpokladem ke zmírnění bolesti. Nicméně až orientace v novinkách umožňuje maximální využití potenciálu analgetické farmakoterapie.

AKTUÁLNÍ SITUACE V PROBLEMATICE DLOUHODOBÝCH CENTRÁLNÍCH ŽILNÍCH VSTUPŮ V ONKOLOGICKÝCH CENTRECH V ČESKÉ REPUBLICE

SIROTEK L.

Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno

Úvod: Dlouhodobé žilní vstupy zažívají období neobyčejného rozvoje. Společnost pro porty a permanentní katetry pracuje na edukaci lékařského i nelékařského zdravotnického personálu a nabízí doporučené postupy pro volbu, implantaci i ošetřování dlouhodobých cévních vstupů. Máme k dispozici široké spektrum implantátů, které lze vybrat doslova na míru konkrétního pacienta. Ultrazvukové přístroje jsou dostupné napříč odbornostmi a nabídky kurzů vzdělávajících v sonografické technice plní e-mailové schránky. Moderní antiseptika a krycí materiály minimalizují infekční komplikace dlouhodobých žilních vstupů. **Závěr:** Prezentovány budou výsledky dotazníkové akce, která měla za cíl monitorovat pohled jednotlivých komplexních onkologických center na aktuální situaci v problematice dlouhodobých centrálních žilních vstupů v ČR.

EXTRAVAZACE CYTOSTATIK A PÉČE O ONKOLOGICKÉ RÁNY

VOKURKA S.¹, TŮMOVÁ M.², OLACHOVÁ Z.¹, KUTÁKOVÁ HAVRÁNKOVÁ J.¹

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika, LF UK a FN Plzeň, ² Dialog Jessenius o.p.s., Praha

Extravazace (paravazace) cytostatik jsou obávanou a významnou komplikací v oblasti onkologické péče, stejně tomu je také v problematice péče o rány onkologických pacientů, vč. ran souvisejících s extravazací. Jde o stále aktuální a s ohledem na možné následky velmi důležitá témata, kterým by se měla pravidelně věnovat i edukační a osvětová činnost, ať už organizovaná odbornými společnostmi, vzdělávacími institucemi, či v rámci např. jednoho z edukačních programů Dialog-Jessenius o.p.s. Ten pomohl mimo jiné i v případě přípravy edukačních karet s algoritmem postupu při extravazaci cytostatik podle doporučení dokumentu „Extravazace (paravazace) cytostatik – doporučení pro standardní péči v rámci České republiky ze spolupráce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti pro porty a permanentní katétr“, který byl publikován v časopise Klinická onkologie 6/2019 [1]. Dokument byl připraven pracovní skupinou složenou z lékařů a sester a v celku zahrnuje praktické a v běžné praxi realizovatelné kroky standardní prevence extravazací a jejich ošetřování. S nadsledem lze komplikované extravazace řadit také do skupiny pestré problematiky ran, kterým rovněž patří pozornost v edukačních aktivitách. Kromě klasických ran zahrnujících dekubity nebo pooperační rány je zde nutnost ošetřování i specifických ran z rozpadu nádorů a různě rozsáhlá poškození kůže v souvislosti s onkologickou léčbou, jako např. po radioterapii (radiodermatitida), po cílené terapii a chemoterapii (dermatitidy se suchostí, exfoliací a ragádami kůže, hand-foot syndrom, panaricium/paronychium), která vyžadují speciální péči, vč. využívání technik vlhkého hojení ran.

Literatura: [1] Vokurka S. Klin Onkol. 2019: 463–468.

VI. Diagnostické metody v onkologii

68GA-DOTA-TOC PET/CT V DIAGNOSTICE NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ

BENCSIKOVÁ B.¹, ŘEHÁK Z.², BUDINSKÝ M.³, KOZÁKOVÁ Š.⁴

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno, ³ Úsek přípravy a kontroly radiofarmak, MOÚ, Brno,

⁴ Ústavní lékárna, MOÚ, Brno

Společnou vlastností dobře diferencovaných NEN je exprese somatostatinových receptorů pěti podtypů (SSTR1–5). Pozitronové radiofarmakum 68Ga-DOTA-TOC představuje agonistu SSTR, který se skládá z peptidu a radionuklidu galia-68 navázaného přes azamakrocyklický chelator tetraextan (DOTA), jde o derivát octreotidu značený galiem-68 s vysokou afinitou k SSTR2 a doplňkovou afinitou k SSTR5. Vyšetření je indikováno u pacientů s GEP-NET, slouží ke zjištění primárního nádoru, rozsahu onemocnění před chirurgickým výkonem nebo lokální léčbou, upřesnění diagnostiky recidiv a rozsahu metastatického postižení u nových pacientů i pacientů v léčbě. Vyšetření PET/CT s 68Ga-DOTA-TOC proti konvenční (planární a SPECT) scintigrafii s 111In-pentetreotidem (OctreoScan) přináší řadu výhod – zrychluje celé vyšetření, které tak trvá přibližně 1,5 hod (akumulace 60 min, poté snímání 25 min). Naproti tomu OctreoScan vyžaduje akumulaci 4–5 hod s následným snímáním a opakovanými snímáními po 24 hod, někdy i 48 hod, často i s nutností použít laxativa. Lépe vizualizuje malé léze, lépe hodnotí ložiska zejména v játrech a skeletu, nabízí možnost kvantifikací, snižuje radiační zátěž pro pacienta (efektivní dávka 4,2 mSv proti 12 mSv z obvyklých aplikovaných aktivit radiofarmak bez příspěvku CT) a díky kratšímu poločasu rozpadu radionuklidu (68 min vs. 67 hod) snižuje radiační zátěž po vyšetření pro osoby v blízkosti pacienta (personál, rodinu).

NÁDORY PRODUKUJÍCÍ G-CSF: PATOFYZIOLOGIE, DIAGNOSTIKA, MOŽNOSTI LÉČBY

BENCSIKOVÁ B.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.²

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

Zhoubné nádory vytvářející G-CSF jsou vzácné. První zmínka o G-CSF produkujícím nádoru (GCSF-PT) je z roku 1974. Literatura uvádí tento typ nádoru vyskytující se v různých lokalitách. G-CSF je glykoprotein, který syntetizuje stromální buňky kostní dřeně a stimuluje proliferaci a maturaci progenitorových buněk v kostní dřeni a jejich diferenciaci v neutrofile, navíc má vliv na podporu funkční aktivity neutrofilů. Receptor G-CSF je součástí rodiny receptorových cytokinů a má vliv i na proces adheze. G-CSF produkovaný nádorem působí na rychlou progresi vlastního nádoru, proto má obecně špatnou prognózu. GCSF-PT způsobuje významnou periferní leukocytózu a stimuluje tvorbu neutrofilů v kostní dřeni. Incidence a histologický charakter těchto nádorů nejsou zcela jasné. Případy GCSF-PT se klasifikují podle výskytu prima a patologicky. Nejčastěji vznikají v plicích, močovém ústrojí, žaludku, duodenu a ezofagu. Popsaný je případ pacienta s GCSF-PT původem z jaterních buněk. Někdy vytváří hormony jako je AFP (α -fetoprotein), PTHrP C (parathyroid hormone-related protein C), HCG (β -human chorionic gonadotropin), antidiuretický hormon, erythropoetin. Diagnostická kritéria pro GCSF-PT jsou následující: 1. extrémní leukocytóza; 2. zvýšená aktivita G-CSF; 3. snížení počtu leukocytů po resekci nádoru nebo; 4. prokázání produkce G-CSF v nádoru. Existuje několik modelů progresu nádoru pod vlivem G-CSF. G-CSF působí na přežívání a aktivaci myeloidních supresorových buněk cestou STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3). Je známý vliv G-CSF na epitelialně mezenchymální tranzici (EMT) cestou rekrutování c-jun proto-onkogenu. Navíc je prokázáno, že G-CSF zvyšuje proliferaci a migraci nádorových buněk způsobem závislým na fosforylaci ERK1/2 a RSK1 a stimuluje nádorovou angiogenezi. Přesný mechanismus G-CSF dependentního autokrinního růstu a proliferace není známý. Klinické příznaky nádoru zahrnují teplotu bez příznaků infekce, laboratorně leukocytózu a vysoké sérové hladiny G-CSF. Paraneoplastické syndromy vedou ke vzniku anemie, hyperkalcemie, erytrocytózy, granulocytózy a trombocytózy. G-CSF produkující karcinom plic byl poprvé popsán v roce 1997. Dále jsou kazuistické zmínky nádorů produkujících G-CSF původem v močovém měchýři, děložním čípku, žlučníku a sarkomy. Extrémně vzácný je G-CSF produkující HCC. Tyto nádory se vyznačují rychlým růstem a mají špatnou prognózu. V klinické praxi je nutné myslet na tento typ nádoru v případě pacienta s kontinuálními febriliemi neznámé etiologie, leukocytózou bez evidentní infekční příčiny.

RADIOFARMAKA V KLINICKÉ PRAXI

BENCSIKOVÁ B.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Nukleární medicína hraje nezastupitelnou roli v diagnostice i léčbě onkologických onemocnění. Díky jejímu funkčně molekulárnímu zobrazení lze odhalit nádor v časném stadiu, kontrolovat efekt léčby a rozpoznat včas jeho recidivu. Nejčastěji používaným radiofarmakem pro vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) se stala fluorodeoxyglukóza (FDG) značená radioizotopem fluoru 18F. Další radionuklidy v onkologické diagnostice představují 99mTc, 111In, 123I nebo 131I. V Masarykově onkologickém ústavu jsme nově zavedli vyšetření 68Ga DOTATOC PET/CT v diagnostice dobře diferencovaných neuroendokrinních nádorů gastroenteropankreatického origa (GEP-NET). Významná je role nukleární medicíny nejen v diagnostice, ale i léčbě některých nádorů. Konkrétně v léčbě dobře diferencovaných nádorů zejména GEP-NET má významné postavení PRRT (peptide receptor radionuclide therapy), která je zatím dostupná pouze v zahraničí. Cílem je nabídnout tuto metodu i v našem ústavu.

ŠÍŘENÍ BAKTERIÍ REZISTENTNÍCH K ANTIBIOTIKŮM, IMPLIKACE V ONKOLOGII

DOLEJSKÁ M.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Celosvětové šíření bakterií rezistentních k antimikrobiálním látkám představuje jeden z nejvýznamnějších problémů současné medicíny. Narůstající výskyt multirezistentních bakterií, které odolávají několika antibiotikům současně, ohrožuje lidské zdraví. Zároveň dochází ke zvyšování bakteriální rezistence ke kriticky důležitým skupinám antibiotik, která se používají k léčbě závažných infekcí. Bakteriální infekce představují časté a závažné komplikace léčby imunokompromitovaných pacientů. U těchto pacientů je klíčová včasná diagnóza původce infekce a okamžité zahájení odpovídající antibiotické léčby. Infekce vyvolané rezistentními bakteriemi zvyšují nemocnost a úmrtnost těchto pacientů v důsledku omezených terapeutických možností. Onkologičtí pacienti v nemocnicích jsou běžně kolonizováni nebo infikováni významnými bakteriálními patogeny, které zahrnují zejména gramnegativní bakterie *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*. Tyto bakteriální druhy, které se šíří v nemocnicích, často vykazují rezistenci k antibiotikům poslední volby indikovaným pro léčbu život ohrožujících infekcí. Geny pro rezistenci k různým skupinám antibiotik jsou nesené mobilními genetickými elementy, které si mohou mezi sebou bakterie navzájem efektivně předávat, a způsobovat tak další šíření rezistence. V přednášce bude představena problematika antibiotické rezistence a její důsledky při léčbě bakteriálních infekcí onkologických pacientů.

68GA-DOTA-TOC – PRVNÍ ZKUŠENOSTI

ĎULÍKOVÁ Z.¹, KUČERA R.²

¹ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno, ² MOÚ, Brno

Pozitronová emisní tomografie (PET) je moderní a v mnoha směrech nepostradatelná metoda nukleární medicíny. Hnací silou metody PET je [¹⁸F] fluorodeoxyglukóza (FDG), díky níž je možno v těle identifikovat místa s nepřírovnalou zvýšenou, či naopak sníženou metabolickou aktivitou. FDG trpí určitou nespecifičností – zvýšený příjem vykazují také např. místa s probíhajícím zánětlivým procesem. Proto byla za posledních 20 let vyvíjena jiná, specifitější radiofarmaka. Nejvýraznějším novým prvkem na poli PET diagnostiky je gallium-68 (68Ga). Pravděpodobně nejvýznamnější aplikace je v tomto ohledu značení somatostatinových analogů – v PET období dlouho využívaného Octreoscanu (SPECT varianta vyšetření s ¹¹¹In) pro diagnostiku somatostatin pozitivních neuroendokrinních nádorů. Značených peptidů s 68Ga je několik typů. Pro zobrazení neuroendokrinních nádorů se využívá zejména radiofarmakum 68Ga-DOTA-TOC. Pro diagnostiku neuroendokrinních tumorů bylo dlouhou dobu standardem vyšetření pomocí somatostatinových receptorů značených ¹¹¹In. Nevýhody tohoto vyšetření (¹¹¹In-Octreoscan) jsou: dlouhá akumulací doba s nutností dvou- až třídního vyšetření; relativně vyšší radiální zátěž pro pacienta i jeho okolí související s delším poločasem rozpadu použitého india; horší prostorové rozlišení v souvislosti s použitou technologií SPECT a použitým radiofarmakem. Oddělení nukleární medicíny Masarykova onkologického ústavu bylo prvním pracovištěm v ČR, kde bylo aplikováno pacientovi 68Ga-DOTA-TOC. První vyšetření bylo provedeno 26. 6. 2019. Od července 2019 provádíme průměrně čtyři vyšetření na PET/CT pomocí 68Ga-DOTA-TOC měsíčně. Vyšetření pomocí 68Ga je jednoznačně budoucností pro PET/CT diagnostiku v určitých oblastech, kdy je vhodnějším radiofarmakem než FDG. Využití gallia pro rutinní PET diagnostiku musí ještě překonat několik překážek. Přes všechna zdokonalení, kterých bylo v technologii Ge-Ga generátorů dosaženo, vyžaduje produkt stále poměrně náročné další zpracování. Na našem oddělení máme prozatím zkušenost s 68Ga-DOTA-TOC a očekáváme, že dojde k postupnému nahrazení vyšetření Octreoscan pomocí ¹¹¹In (vyšetření je mnohem komfortnější pro pacienta a přesnější v diagnostickém zobrazení).

PÉČE O PACIENTA PŘI VYŠETŘENÍ 68GA-DOTATOC

ĎULÍKOVÁ Z.¹, BUDÍNSKÝ M.², KUČERA R.³

¹ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno, ² Úsek přípravy a kontroly radiofarmak, MOÚ, Brno, ³ MOÚ, Brno

Radiofarmakum 68Ga-DOTATOC představuje nejnovější PET radiofarmakum na Oddělení nukleární medicíny Masarykova onkologického ústavu. Nové radiofarmakum přináší novinky při přípravě a kontrole tohoto radiofarmaka, ale i v péči o pacienta před vyšetřením a v jeho průběhu. Metoda: V našem příspěvku se zabýváme aspekty spojenými s péčí o pacienta aplikovaného radiofarmakem 68Ga-DOTATOC. **Výsledky:** Na našem pracovišti bylo za období 07/2019–01/2020 vyšetřeno 38 pacientů. Vyšetření je pro pacienta časově komfortnější, má vyšší senzitivitu, lepší specifitu a nižší radiální zátěž o cca dvě třetiny. **Závěr:** 68Ga-DOTATOC představuje alternativu k dosud dlouhodobě využívanému vyšetření ¹¹¹In-Octreoscan metodou SPECT a přináší nové možnosti v diagnostice somatostatin pozitivních neuroendokrinních nádorů metodou PET.

VYŠETŘENÍ ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY, ÚPRAVA VNITŘNÍHO PROSTŘEDÍ – KAZUISTIKY

DVORSKY J., ŽÁK D., VYSKOČIL J.

Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno

Acidobazická rovnováha je dynamická rovnováha mezi tvorbou a vylučováním kyselých a zásaditých látek v organismu s cílem dosažení tzv. izohydrie, tedy stálosti koncentrace protonů v tělesných kompartmentech. Udržení pH v úzkém fyziologickém rozmezí 7,36–7,44 je nezbytné pro správnou funkci proteinových systémů, enzymů, membrán, a tudíž i pro správný průběh fyziologických procesů, metabolických drah apod. Opakované vyšetření stavu acidobazické rovnováhy je tak nedílnou součástí péče o kriticky nemocné. Klasické hodnocení založené na Hendersonově-Hasselbalchově disociační rovnici kyseliny uhlíkové (tzv. Astrup) je vhodné u komplikovaných případů doplnit analýzou dle Stewarta-Fencle, která pomáhá v diagnostice komplexních protichůdných metabolických poruch.

TAJEMSTVÍ SPRÁVNÉ INDIKACE ZOBRAZOVACÍCH METOD U VYBRANÝCH DIAGNÓZ ANEB KDY NÁM JENOM RTG NESTAČÍ

FANDÁK J.

Oddělení radiologie MOÚ, Brno

Zobrazovací metody nám poskytují množství vyšetření, abychom mohli správně stanovit diagnózu pacienta. Nezbytnou roli v diagnostice mají praktičtí lékaři, kteří v první linii provádějí základní diferenciální diagnostiku za čím dál větší pomoci zobrazovacích metod. V době, kdy se medicína zdokonaluje a vyvíjí každý den, je třeba mít povědomí o nových zobrazovacích modalitách využívaných v radiologii. Kromě klasického RTG snímku se k dispozici naskytá hned několik typů CT vyšetření. Mezi metody s nulovou radiační zátěží patří všem známé ultrazvukové vyšetření. Nakonec se nesmí opomenout vyšetření magnetickou rezonancí. Je velice důležité jednotlivá vyšetření volit správně, abychom jak pacienta, tak zdravotní systém nezatěžovali nadbytečnými vyšetřeními. V klinické praxi se často setkáváme s nesprávnými indikacemi k vyšetření zobrazovacími metodami. Příkladem jsou bolesti hlavy, bolesti krční páteře, fibroadenomy prsu nebo benigní léze jater. Cílem přednášky je poskytnout základní informace ohledně indikací jednotlivých metod prostřednictvím kazuistik z klinické praxe.

PHI – PROSTATE HEALTH INDEX

GREPLOVÁ K.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Úvod: Karcinom prostaty se řadí mezi nejčastější zhoubné nádory u mužů. V ČR je ročně nově diagnostikováno přibližně 7 000 pacientů se zhoubným novotvarem prostaty a přibližně 1 400 pacientů na tento nádor zemře. 71 % těchto nových pacientů s karcinomem prostaty je diagnostikováno v časném stadiu onemocnění (stadium 1 nebo 2), což významně zlepšuje prognózu pacientů a dosažitelné výsledky léčby [1]. Pro záchyt karcinomu prostaty se využívá kromě palpačního vyšetření prostaty per rectum stanovení prostatického specifického antigenu (PSA), volné frakce PSA (fPSA) a výpočet poměru volného a celkového PSA, ovšem specifita celkového PSA je nedostatečná a vede často k nadbytečným biopsiím prostaty. Pro zvýšení klinické specifity detekce karcinomu prostaty se používá stanovení izoformy (-2)proPSA a výpočet phi (prostate health index). Samotná hodnota (-2)proPSA se pro interpretaci nepoužívá, ale hodnocení se provádí vždy pomocí phi, který je vypočten z PSA, PSA volného a (-2)proPSA (2). Od ledna 2020 je stanovení phi součástí preventivního onkologického vyšetření klientů Ambulance preventivní onkologie Masarykova onkologického ústavu. Materiál a metody: V rámci této preventivní onkologické prohlídky je klientům starším 40 let odebrána krev do zkumavek Neutral (Sarstedt). Následuje koagulace 45 min, centrifugace (1 500 g, 15 °C, 20 min), separace séra a uložení alikvoty séra při -20 °C po dobu cca 3 dní. Sérové koncentrace PSA, fPSA a (-2)proPSA jsou stanoveny chemiluminiscenční metodou na analyzátoru Acces2 (Beckman Coulter). U metody PSA a fPSA se používá WHO kalibrace a u metody (-2)proPSA Hybritech kalibrace. Následně je vypočteno phi a poměr volného a celkového PSA. Čas laboratorní odezvy je 3 pracovní dny. Závěr: Phi se používá jako pomocník při rozlišení karcinomu prostaty od benigních prostatických stavů u mužů ve věku nad 50 let s celkovým PSA 1,6–7,8 µg/l a nálezy digitálního rektálního vyšetření, které nevzbuzují podezření na výskyt karcinomu. Při hodnotě phi 0–23 (WHO kalibrace) je pravděpodobnost karcinomu prostaty 2–17 %, při hodnotě 23–45 je pravděpodobnost 17,1–24,1 % a při hodnotách phi > 45 je pravděpodobnost karcinomu prostaty 35,8–52,2 % [2]. Zvýšení klinické specifity detekce karcinomu prostaty pomocí phi by mělo vést k zpřesnění indikací k biopsiím prostaty. Literatura: [1] Mužik J et al. Národní onkologický registr, ÚZIS ČR. [online]. Dostupné z: www.uroweb.cz/res/file/epidemiologie-zhoubneho-novotvaru-prostaty-v-ceske-republice-2019.pdf. [2] Beckman Coulter Access Hybritech p2PSA. Instruction for Use.

VLIV ABNORMÁLNÍ MORFOLOGIE LEUKOCYTŮ NA STANOVENÍ DIFERENCIÁLNÍHO ROZPOČTU LEUKOCYTŮ AUTOMATICKÝM HEMATOLOGICKÝM ANALYZÁTOREM

KOŠTOVALOVÁ L., PILÁTOVÁ K.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Automatizovaná hematologická analýza je nepostradatelnou součástí diagnostického procesu a přispívá k identifikaci onemocnění díky tomu, že udává přesné počty jednotlivých populací krevních buněk. Pokud jde o patologie leukocytů, je stanovení správné diagnózy složité a musí se při něm brát v úvahu veškeré informace, které získáme z krevního obrazu, mikroskopie, imunologické fenotypizace a dalších diagnostických testů. Je zásadní stanovit přesný počet, typ a stadium zralosti leukocytů. Analýza diferenciálního rozpočtu leukocytů na automatickém hematologickém analyzátoru sestává z cytochemické reakce buňky s fluorescenční reagencií a následné analýzy pomocí fluorescenční průtokové cytometrie. Analyzují se naměřené signály bočního rozptylu (SSC-Side Scatter), boční fluorescence (SFL-Side Fluorescence), přímého rozptylu (FSC-Forward scatter) a data se zobrazí pomocí dvojrozměrných scattergramů. Dle intenzity předního rozptylu se určí objem/velikost buňky. Boční rozptyl poskytuje informace o vnitřních strukturách buňky, jako jsou jádro a granula. Boční fluorescence potom identifikuje množství DNA a RNA v buňce. Měřicí kanál pro diferenciální rozpočet leukocytů udává relativní a absolutní počty základních leukocytárních populací a formou hlášek upozorňuje na výskyt či suspektní výskyt možných abnormalit. Při abnormální morfologii leukocytů však hematologický analyzátor v některých případech nedokáže spolehlivě rozdělit jednotlivé populace leukocytů či dochází k jejich chybnému rozdělení, z toho důvodu je nutná kontinuální kontrola výsledků a grafického zobrazení ve formě scattergramů pracovníkem obsluhujícím analyzátor. K morfologickým změnám bílých krvinek dochází z různých příčin jako např. u akutních infekcí, u otrav, u zhoubných nádorů, při krvácení a hemolýze nebo při intoxikaci některými léky. Změny morfologie leukocytů se týkají změn v utváření jádra, granularity a inkluzí v cytoplazmě.

LYMFOSCINTIGRAFIE K DETEKCI SENTINELOVÝCH UZLIN

KOZEL Z.

Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno

Úvod: Mezi základní biologické vlastnosti maligních nádorů patří metastazování do okolní tkáně. Zásadní význam v obraně organismu proti nádoru mají regionální lymfatické uzliny a cévy. Každá část našeho těla má svou spádovou lymfatickou oblast, kterou tvoří síť vzájemně propojených vlásečnic, které

odvádějí mízu z příslušného orgánu do nejbližší lymfatické uzliny. Z této uzliny vedou lymfatické spojky do dalších uzlin, do kterých přitéká míza až po primárním zachytu v sentinelové uzlině (dále jen SLU). Tyto uzliny se označují jako uzliny vyššího řádu. Lymfatickou cestou se mohou šířit nejen infekce, ale i zhoubné buňky. SLU je prvním místem v organizmu, kde přichází imunitní systém do kontaktu s buňkami primárního nádoru. **Metody:** Principem metody je nalezení lymfatické cesty od primárního nádoru k první lymfatické uzlině a její označení. Nalezení a následné odstranění SLU má význam také při rozhodování o ev. provedení lymfadenektomie (odstranění) spádových lymfatických uzlin. Umožňuje odhad postižení dalších spádových lymfatických uzlin. K vyšetření používáme ^{99m}Tc nanokoloid o aktivitě cca 100 MBq. **Výsledky:** V Masarykově onkologickém ústavu jsme provedli za 5leté období 4 469 lymfoscintigrafií sentinelové uzliny. Nejvíce vyšetření bylo provedeno u pacientů s nádorovým onemocněním prsu – cca dvě třetiny. **Závěr:** Samotné vyšetření lymfoscintigrafie sentinelové uzliny přímo nedetekuje metastatický proces, jako je tomu u většiny ostatních radionuklidových metod v onkologii, ale pouze určuje (detekuje) uzlinu, která by mohla být tímto procesem s velkou pravděpodobností postižena. V případě, že není v SLU prokázán metastatický proces, je málo pravděpodobné, že bude případně detekována metastáza v dalších uzlinách, a proto je možné se vyhnout radikální disekci celého lymfatického řetězce, a tím také i rozsáhlejšímu operačnímu výkonu na pacientovi. K provádění tohoto způsobu detekce SLU je zapotřebí multidisciplinární tým tvořený pracovníky oddělení nukleární medicíny, chirurgie, patologie a onkologie. Prezentace je formou posteru.

POKROČILÉ MRI ZOBRAZOVACÍ TECHNIKY V NEUROONKOLOGII – CO VŠECHNO MŮŽEME O NÁDORU MOZKU ZJISTIT NEINVAZIVNĚ

MALUCELLI A.¹, PAJUELO D.², BARTOŠ R.¹, SAMEŠ M.¹, HÁJEK M.²

¹ Neurochirurgická klinika Fakulty zdravotních studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a.s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o. z., ² IKEM, Praha

Úvod: Magnetická rezonance (MRI) je hlavní zobrazovací metodou v neuroonkologii a umožňuje detekci, charakterizaci a sledování nádorů lidského mozku. Klasické MRI zobrazení má ale relativně nízkou specifitu a často neumožňuje jistou diferenciální diagnózu mozkových lézí a rozlišení mezi recidivou tumoru a fyziologickou reakcí na radiochemoterapii (RCHT). V posledních letech se objevují v klinické praxi pokročilé metody MRI zobrazování, které umožňují přesnější neinvazivní diagnostiku mozkových nádorů – 1H-MR spektroskopické zobrazování (MRSI), zobrazování pomocí difuzního tensoru (DTI), T2 relaxometrie. Kombinace těchto metod otevírá nové možnosti ve sledování pacientů s onkologickým mozkovým onemocněním. **Cíl:** Cílem této práce je prezentovat zkušenosti autorů s využitím pokročilých MRI technik (MRSI, DTI, relaxometrie) u neuroonkologických pacientů bez či po RCHT a ukázat potenciální přínos těchto metod v diagnostice a sledování mozkových nádorů. **Metodika:** 68 pacientů s intrakraniální lézí a 60 zdravých kontrol bylo vyšetřeno v magnetickém poli 3T. 34 pacientů podstoupilo radiochemoterapii. Diagnóza byla nastavena histologií či dlouhodobým radiologickým sledováním podle McDonaldových kritérií. U 14 pacientů byla využita metoda MRI + MRSI navigovaných biopsií. **Výsledky:** Signifikantní rozdíly v relativních hodnotách MRSI, DTI a relaxometrií byly nalezeny v různých mozkových lézích a v odlišných oblastech stejné mozkové léze. Specifické tvary korelačních křivek mezi sledovanými hodnotami charakterizovaly odlišné histologické nálezy (bílá hmota infiltrovaná tumorem, nekrotický tumor, edema). Skupinová analýza dat ukázala signifikantní změny v intenzitách cholinových sloučenin (Cho) a poměru Cho ku kreatinu (Cho/Cr) mezi HGG a LGG, mezi HGG před a po RCHT i mezi rekurencí tumoru a radionekrózou. Individuálně však bylo možno stanovit práh pouze pro diferenciální diagnostiku mezi rekurencí tumoru a radionekrózou, a to pomocí interhemisferálního srovnání Cho. Samotná hodnota N-acetyl-aspartátu (NAA) nevykazovala signifikantní rozdíly v diferenciální diagnostice vyšetřovaných lézí. **Závěr:** Kombinací pokročilých metod MRI lze neinvazivně upřesnit diagnózu mozkových nádorových lézí a získat informace o charakteru léze, jejím skutečném rozsahu a směru proliferace. K lézím u pacientů s/bez RCHT je nutno přistupovat odlišně. Pro diferenciaci neléčených lézí je vhodné sledovat koncentrace Cho, Cr, laktát a jejich poměry, u léčených především Cho v porovnání s kontralaterální stranou. NAA vhodným parametrem není. *Podpořeno grantem 00023001IKEM.*

VYŠETŘENÍ DIHYDROPYRIMIDINDEHYDROGENÁZY (DPD) V PREDIKCI TOXICITY SPOJENÉ S PODÁNÍM FLUOROPYRIMIDINŮ; AKTUÁLNÍ KONCEPT

MRKVICOVÁ M., VALÍK D.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Fluoropyrimidiny jsou protinádorová léčiva široce používaná při léčbě rakoviny tlustého střeva, prsu, žaludku a kůže. Každý rok dostávají léčbu fluoropyrimidiny, zahrnující 5-fluorouracil (5-FU) a proléčiva kapecitabin a tegafur > 2 miliony pacientů na celém světě. Až u 30 % pacientů se objevují závažné nežádoucí účinky (grade ≥ 3), vč. průjmů, stomatitidy, mukozitidy a myelosuprese. Pro přibližně 1 % pacientů je toxicita fatální. K toxicitě může dojít již v prvním léčebném cyklu (časný nástup), což podporuje důležitost optimalizace počáteční dávky léčiva na základě personalizovaného přístupu před zahájením léčby. Enzym dihydropyrimidin dehydrogenáza (DPD), kódovaný genem *DPYD*, se účastní katabolismu (iniciální hydrogenace) pyrimidinů. Podílí se také na degradaci strukturně podobných sloučenin, kam patří fluoropyrimidinová protinádorová léčiva, jako je 5-FU či kapecitabin. Deficit enzymu DPD zvyšuje riziko toxicity vyvolané fluoropyrimidinem. Aktivita enzymu DPD je u celkové populace velmi variabilní a nejméně 3–5 % jedinců vykazuje nízkou nebo nedostatečnou aktivitu DPD a 0,1–0,2 % má úplnou deficienci enzymu DPD. Snížená katalytická aktivita enzymu DPD je způsobena bodovými či sestřihovými mutacemi, velkými deletcemi a inzercemi nebo sníženou expresí genu *DPYD*. Četnost mutací v naší populaci je popisována mezi 1 a 5,8 %. Pro identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem těžké toxicity je doporučena genotypizace zejména variant *DPYD**2A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3. Dále je doporučováno stanovení fenotypové aktivity DPD. Aktivita DPD závisí také na lékových interakcích. Byly popsány klinicky významné interakce mezi brivudinem (protivirový lék k léčbě pásového oparu nebo planých neštovic) a fluoropyrimidiny vznikající v důsledku inhibice DPD brivudinem a vedoucí k dramatickému zvýšení plazmatických koncentrací fluorouracilu nebo jiných fluoropyrimidinů, a tedy k souvisejícímu zvýšení toxicity. Po této lékové interakci (brivudin a kapecitabin) byly v Evropě hlášeny čtyři případy končící úmrtím. V nedávné době byla vydána aktualizovaná doporučení ohledně dávkování fluoropyrimidinů (kapecitabin, fluorouracil a tegafur) jak na mezinárodní (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium – CPIC), tak na národních úrovních (ČR – SÚKL, Nizozemsko – DPWG, Francie – RNPxG, Itálie – AIOM-SIF). Dle publikovaných prací a doporučení může provedení vyšetření DPD před zahájením léčby vést k významnému snížení rizika toxicity při zachování účinnosti léčby, jsou-li dávky léčiva upraveny dle výsledku vyšetření. *Práce byla podpořena MŠMT projektem LM2018125.*

DIAGNOSTIKA VZÁCNÝCH GENETICKÝCH ONEMOCNĚNÍ METODOU MASIVNÍHO PARALELNÍHO SEKVENOVÁNÍ

PÍŠ T., PASZEKOVÁ H.

GHC GENETICS, s.r.o., Praha

Úvod: Metoda masivně paralelního sekvenování (next generation sequencing – NGS) umožňuje efektivnější, rychlejší a ekonomičtější diagnostiku v oblasti klinické genetiky. Pomocí NGS mohou být identifikovány genetické varianty (DNA predispozice) přispívající ke vzniku závažných onemocnění, resp. k onkogenezi, nádorové progresi či metastazování. Karcinom prsu patří u žen mezi nejčastější rakovinné onemocnění, které nejčastěji manifestuje mezi 50. a 60. rokem života, avšak v případě dědičných predispozic se může vyvinout mnohem dříve. Za hereditární formu karcinomu prsu a ovarií (HBOC), který představuje 5–10 % případů, jsou nejčastěji zodpovědné mutace v genech BRCA1,2 a PALB2. Hereditární retinoblastom je zhoubný nádor oka způsobený mutacemi v genu RB1, z nichž jedna je germinální a druhá somatická. Gen RB1 má tumor-supresorovou funkci, při jejíž poruše může v sítnici oka dojít k nekontrolovatelnému dělení buněk. Jedná se o autozomálně dominantně dědičné onemocnění postihující zejména děti do 6 let věku. Cowdenův syndrom je autozomálně dominantní dědičný syndrom charakterizovaný mnohočetnými hamartomy na různých částech těla, ale také zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu, štítné žlázy, dělohy a dalších typů karcinomu. Za onemocnění je zodpovědná mutace v tumor-supresorovém genu PTEN. Jedná se o vzácný dědičný syndrom s prevalencí přibližně 1 : 200 000. **Metodika:** NGS, platforma NextSeq (Illumina), SeqCap EZ Custom design (Roche), Q30 = 93,15 %, PF = 92,81 %, PCRdup. = 14 %, On-target = 85 %, Coverage > 30 99,85 %. **Výsledky:** Molekulárně-genetické vyšetření HBOC u pacientky prokázalo patogenní variantu c.5468-1G>A (rs80358048) BRCA1 genu v heterozygotním stavu. Dále byla u pacientky zaznamenána patogenní varianta c.1642C>T (rs200389141) v heterozygotním stavu v genu BLM. Vyšetření genu RB1 u pacienta odhalilo přítomnost patogenní varianty c.1333C>T (rs3092891) v heterozygotním stavu, jež vytváří předčasný terminační kodon a vede ke ztrátě řádné funkce proteinu. Pomocí Sangerova sekvenování bylo poté zjištěno, že rodiče probanda nejsou nositeli této patogenní varianty a u postiženého jedince se mutace objevila de novo. U probandy s klinickým obrazem Cowdenova syndromu byla v genu PTEN prokázána kauzální mutace c.170delT (p.Leu57Trpfs*42) v heterozygotním stavu. **Závěr:** Na základě molekulárně-genetické analýzy byli detekovány kauzální mutace u tří kazuistik, a tak bylo možné vypracovat preventivní a léčebné strategie pro pacienty s různými hereditárními onkologickými onemocněními a pro jejich rodiny.

APLIKÁCIA ŠPECIFICKÝCH DNA SEKVENCÍ PRI ROZPOZNÁVANÍ HEPATOCELULÁRNEHO KARCINÓMU PEČENE

POTURNAYOVÁ A.¹, BÁBELOVÁ A.², MACKOVÁ K.¹, KOPECKÁ K.², ŠELC M.², NÉMETHOVÁ V.³, RÁZGA F.³

¹ Centrum Biovied SAV, Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky, Bratislava, ² Biomedicínske centrum SAV, Ústav experimentálnej onkológie, Bratislava,

³ LF UK, Bratislava; Selecta Biotech SE, Bratislava

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je jedným z najbežnejších onkologických ochorení s vysokou mierou úmrtnosti. Neskorá diagnóza a zlá prognóza sú stále hlavnou príčinou, pretože liečebné terapie sú účinné len v skorom štádiu HCC. Včasná diagnostika je rozhodujúca pre priaznivú prognózu, pretože možnosti liečebných terapií, ako je lokálna rádiófrekvenčná ablácia a chirurgický zákrok (transplantácia pečene a resekcia pečene), majú oveľa vyššiu účinnosť vo veľmi skorom štádiu HCC v porovnaní s neskoršími štádiami. Transplantácia pečene môže byť najlepšou voľbou pre HCC s nízkym rizikom recidívy ako liečba 2. línie ale len v prípade relapsu alebo zlyhania pečene po resekcii pečene a ablačnej liečbe. Pacienti v neskorších štádiách HCC môžu dostávať paliatívnu liečbu, ako sú chemoembolizácia a inhibítory kinázy, zatiaľ čo u pacientov v terminálnom štádiu ide len o podpornú starostlivosť. Avšak recidíva nádoru po perkutánnej ablácii alebo resekcii pečene môže byť problémom aj v skorých štádiách HCC. Pravdepodobnosť HCC recidívy po 5 rokoch je po resekcii pečene približne 80 % a po ablácii pečene 62 %. Navyše, paliatívna liečba v stredne pokročilých a pokročilých štádiách má často nepriaznivý výsledok buď kvôli vedľajším účinkom liekov alebo rezistencii na lieky. Na základe týchto zistení sú možnosti liečby HCC stále brzdené mnohými prekážkami. Rozvoj včasných diagnostických nástrojov a nových terapeutických prístupov bude preto rozhodujúci pre zlepšenie miery prežitia a kvality života pacienta. Pri liečbe HCC sa predpokladá, že aplikáciou aptamérov sa dosiahne lepší výsledok ako pri terapii na báze protilátok, ako napr. v prípade neúčinnnej liečby testovaného lieku codrituzumabu. Aptamér, ktorý sa špecificky viaže na HCC bunky môže uľahčiť objavenie nového biomarkera pre včasnú diagnózu HCC. Testovanie aptamérov v in vitro aj in vivo štúdiách ukázalo ich potenciál na terapeutické a diagnostické použitie. Teranostické nanoplatformy sú sľubným prístupom na prekonanie obmedzení konvenčnej terapie a diagnostiky rakoviny.

Práca bola podporená agentúrami APVV-16-0579 a VEGA 2/0113/15.

NALÉHAVÉ NÁLEZY V HEMATOLOGICKÉ LABORATORNÍ A KLINICKÉ DIAGNOSTICE ANEB KDY JE NUTNO ZPOZORNĚT A ZEJMÉNA UPOZORNIT

ŘIHÁČEK M., NOVOSADOVÁ V., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., WAGNEROVÁ A., FĚDOROVÁ L., PILÁTOVÁ K., LAZECKÁ V., VALÍK D.

Oddělení laboratorní medicíny, MOU, Brno

Onemocnění (nejen onkologické) se v naprosté většině případů projeví (byť mírnou) poruchou celkového stavu organismu (homeostázy). Mimo narušení základních fyziologických parametrů homeostázy (např. krevní tlak, tělesná teplota, tělesná hmotnost atd.), které jsou monitorovány a hodnoceny během klinického vyšetření, sem patří také změny vnitřního prostředí. Laboratorní diagnostika má ve vyšetřovacím algoritmu onemocnění či jeho projevů a dopadů na organismus zásadní význam. Základní vstupní laboratorní vyšetření pacienta zahrnuje většinou krevní obraz, koagulace a biochemické vyšetření. Tato vyšetření mohou být dále rozšířena či opakována dle potřeby k diagnostice a sledování onemocnění. Narušení normálního stavu a funkce krevních elementů a krevního srážení (hemostázy) bývá velmi častým (a v některých případech velmi významným) projevem nejen hematologického základního onemocnění. V některých případech může odrážet jeho aktuální stav či mít významný dopad na jeho bezprostřední průběh. Jedním z důležitých úkolů hematologů obecně je stanovit, do jaké míry je ještě porucha krevního obrazu či hemostázy projev onemocnění, který sleduje jeho průběh, a kdy již lze tuto poruchu považovat za „hematologickou diagnózu“ per se, kterou je nutno cíleně dále diagnostikovat, sledovat a případně léčit. Například anemie může být chronickým

projevem onkologicky nemocného pacienta, avšak má také širokou diferenciální diagnostiku od poruch vstřebávání železa či stavu po chemoterapii, až po sekundárně vzniklý myelodysplastický syndrom a akutní leukemii, přičemž nelze opomenout i chronické či akutní krevní ztráty. Poruchy hemostázy, např. ve smyslu prodloužení koagulačních časů, mohou souviset s infekčním, onkologickým či jiným onemocněním, případně s antikoagulační léčbou pacienta. Patologické hodnoty koagulačních testů však mohou rovněž u těchto onemocnění upozornit na rozvíjející se diseminovanou intravaskulární koagulopatii, případně na současný primární či sekundární deficit koagulačních faktorů, který může vyžadovat okamžitou léčbu, zejména u krvácejících pacientů. Úlohou pracovníků v hematologické laboratoři je rozpoznat klinicky významné laboratorní nálezy a upozornit na ně ošetřující personál pacienta v době dostatečné pro poskytnutí léčby adekvátní k závažnosti nálezu a klinickému stavu pacienta. Kromě zavedeného systému hlášení patologických výsledků laboratoří je rovněž nutné, aby každý laboratorní pracovník rozpoznal nálezy, které vyžadují okamžitou pozornost ošetřujícího lékaře, případně spolupracujícího lékaře specialisty hematologa (tzv. red flags).

NEJISTOTA MĚŘENÍ V LABORATORNÍ MEDICÍNĚ

SELINGEROVÁ I., PILÁTOVÁ K.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Cílem každého kvantitativního měření je, aby výsledek měření dané veličiny co nejvěrněji kopíroval skutečnou hodnotu. Sebelepší měřicí mechanismus však nedokáže chybovou složku měření eliminovat kompletně. Výsledek každého měření by tedy neměl být chápán pouze jako jeden bod, ale jako interval, v kterém je možné s určitou pravděpodobností očekávat skutečnou hodnotu dané veličiny. Šířku tohoto intervalu určuje parametr označovaný jako nejistota. Pro její vyhodnocení je zapotřebí podrobně porozumět celému procesu měření dané veličiny a určit vlivy, které zatěžují výsledek šumem. Ačkoli je následující matematický výpočet pouze rutinní záležitostí a existuje mnoho doporučení odborných společností a kalkulátorů, bývá často v rámci klinických laboratoří problematický. Pochopit interpretaci nejistoty je důležité zejména pro její následné použití, ať už z pohledu laboratoře, nebo klinické praxe. V prvé řadě je třeba si uvědomit rozdíl mezi chybou a nejistotou měření. Chyba je definována jako rozdíl mezi konkrétní hodnotou měření a skutečnou hodnotou. Na druhé straně nejistota charakterizuje rozptýlení hodnot, které je možné a odůvodněné pokládat za výsledek měření. Velikost nejistoty je tak mimo jiné odrazem kvality měřicího procesu v dané laboratoři. V éře personalizované medicíny hraje správné použití laboratorních měření zásadní roli. Při srovnávání výsledku měření s referenčními hranicemi nebo rozhodovacími limity je nutné uvažovat také hodnotu příslušné nejistoty. V okolí (myšleno před i za) těchto klinicky významných hodnot se nachází tzv. šedá zóna, jejíž šířka koreluje právě s nejistotou. V případě, že výsledek měření padne do této šedé zóny, není možné daný výsledek objektivně označit jako pozitivní/negativní či normální/patologický.

VYUŽITÍ RADIOFARMAK – AXUMIN VS. CHOLIN

ŠUSTÁČKOVÁ B., ŠÍMOVÁ L., ŠKODA P.

Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno

V průměru u 40 % pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii nebo radioterapii, dochází k opakovanému zvyšování prostatického specifického antigenu (PSA). Stoupající hladina PSA obvykle předchází metastatické progresi a je definována v současných klinických pokynech jako biochemicky rekurentní rakovina prostaty (BCR). Určení umístění progresu je rozhodující jak pro definování fáze, tak prognózu onemocnění, stejně tak jako optimální volbu terapie. K diagnostice pacientů s karcinomem prostaty využíváme pozitronovou emisní tomografii (PET). Jedná se o neinvazivní zobrazovací metodu, která je založena na biodistribuci různých pozitronových radiofarmak v těle. Díky vazebným schopnostem nosné účinné látky označené příslušným radionuklidem se zcela zřetelně zobrazí a identifikuje postižené místo. Na oddělení nukleární medicíny v současné době využíváme k vyšetření těchto pacientů dvě radiofarmaka, 18F-fluorocholin (FCH) a 18F-fluciclovin (FACBC), tzv. Axumin. K primární diagnostice metastáz karcinomu prostaty lze používat radiofarmakum 18F-fluoromethylcholin, které není specificky určené pouze k diagnostice rakovinných buněk v kostní tkáni u karcinomu prostaty, ale využívá se také k detekci lézí hepatocelulárního karcinomu. K diagnostice recidiv či diseminací u kurativně léčených pacientů s karcinomem prostaty využíváme radiofarmakum FACBC. Vyšetření probíhá na základě zvýšených hladin PSA v krvi po primární kurativní léčbě. Radiofarmakum FACBC je přípravek vysoce citlivý a specifický, s afinitou k nádorovým buňkám karcinomu prostaty mimo oblast skeletu, s velmi vysokou rozlišovací schopností PET vyšetření. FACBC je oproti 18F-fluoromethylcholinu vhodný ke specifickému zobrazování nádorových buněk karcinomu prostaty. Do budoucna je možné, že tato dvě dosavadní radiofarmaka budou nahrazena 68Ga-PSMA PET.

CIRKULUJÍCÍ REGULAČNÍ T LYMFOCYTY A ODPOVĚĚ NA PRVNÍ LINII LÉČBY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU ANTI-VEGF TERAPIÍ

ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.¹, BENCSIKOVÁ B.², SELINGEROVÁ I.¹, PILÁTOVÁ K.¹, FĚDOROVÁ L.¹, BUDINSKÁ E.³

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

In a prospective study with long-term follow-up, we analyzed circulating T-cell subsets in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in the context of primary tumor sidedness, KRAS status, and clinical outcome. Our primary goal was to investigate whether baseline levels of circulating T cell subsets serve as a potential biomarker of clinical outcome of mCRC patients treated with an anti-VEGF-based regimen. The study group consisted of 36 patients with colorectal adenocarcinoma who started 1st-line chemotherapy with bevacizumab for metastatic disease. We quantified T cell subsets including Tregs and CD8+ T cells in the peripheral blood prior to therapy initiation. Clinical outcome was evaluated as progression-free survival (PFS) and overall survival (OS): 1. mCRC patients with KRAS wt tumors had higher proportions of circulating CD8+ cytotoxic T-cells among all T-cells but also higher measures of T regulatory (Treg) cells such as absolute count and a higher proportion of Tregs in the CD4+ subset; 2. a low proportion of circulating Tregs among CD4+ cells, and a high CD8: Treg ratio at initiation of VEGF-targeting therapy, were associated with favorable clinical outcome; 3. in a subset of patients with primarily right-sided

mCRC, superior PFS and OS were observed when the CD8: Treg ratio was high. The baseline level of circulating immune cells predicts clinical outcome of 1st-line treatment with the anti-VEGF angio/immunomodulatory agent bevacizumab. Circulating immune biomarkers, namely the CD8: Treg ratio, identified patients in the right-sided mCRC subgroup with favorable outcome following treatment with 1st-line anti-VEGF treatment.

References: [1] Bencsiková et al. BMC Cancer 2019; 19(1): 687.

Podpořeno: MZ ČR (AZV 16-31966A a DRO 00209805).



Zásah dvou CINV mechanismů jedinou dávkou
Zajištění účinné pětidenní prevence CINV

Jedna tobolka Dvojitý účinek 5 dní prevence¹⁻⁵

Akynzeo[®]

300 mg/0,5 mg
netupitant/palonosetron

PREVENTION MADE SIMPLE

CINV – chemoterapií
vyvolaná nauzea a zvracení

Literatura: 1. Aapro M et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1328-33. 2. Hesketh PJ et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-46. 3. Gralla RJ et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1333-39. 4. Rojas C et al. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5;722:26-37. 5. Aktuální souhrn údajů o přípravku.

AKYNZEO: S: Netupitantum 300 mg a palonosetroni hydrochloridum ekvivalentní 0,5 mg palonosetronum v 1 tobolce. I: Přípravek Akynzeo je indikován u dospělých k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na cisplatině a k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. D: Jedna tobolka přibližně jednu hodinu před zahájením každého cyklu chemoterapie. Tobolku spolknout celou, s jídlem nebo bez jídla. Doporučenou p.o. dávku dexamethasonu při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit přibližně o 50 %. Podávání pacientům v konečném stadiu renálního onemocnění vyžadujícím hemodialýzu se nedoporučuje. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. KI: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. ZU: Sledovat pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce, výskyt příznaků podobných serotoninovému syndromu. Je třeba dbát opatrnosti při souběžném používání léčivých přípravků prodlužujících QT interval nebo u pacientů, kteří mají prodloužený QT interval. Akynzeo obsahuje sorbitol a sacharózu, může obsahovat stopy sójového lecitinu. IT: Souběžné užití přípravku a induktoru CYP3A4 může vést ke snížení účinnosti. Akynzeo může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, metabolizovaných CYP3A4. Při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit dávku dexamethasonu, expozice docetaxelu a etoposidu je zvýšena. Je třeba zohlednit potenciální účinky zvýšených plazmatických koncentrací léčiv metabolizovaných CYP3A4. Podání se silnými inhibitory CYP3A4 (ketokonazol) s opatrností, se silnými induktory CYP3A4 (rifampicin) je třeba se vyhnout. Podání se substrátem UGT2B7 (zidovudin, kys. valproová, morfin) a substráty P-gp (dabigatran, kolchicin, digoxin) s opatrností. TL: Ženy ve fertilním věku nesmí být těhotné ani nesmí otěhotnět během léčby přípravkem. U všech žen před menopauzou je nutné před léčbou provést těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přerušeno. NÚ: Časté: bolest hlavy, zácpa, únava. B: Tobolka 1 x 300 mg/0,5 mg. Držitel registračního rozhodnutí: Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Irsko. Datum poslední revize textu SPC: 29. 5. 2020. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

VII. Onkochirurgie, rekonstrukční chirurgie

PSEUDOMYXOM PERITONEA A JEHO LÉČBA

BARTOŠKA P.

Chirurgická klinika, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Pseudomyxom peritonea (PMP) je vzácné nádorové onemocnění s různým stupněm malignity, charakterizované produkcí mucinu a gelatinózních hmot. Jeho vznik je často spojován s rupturou mucinózních nádorů appendixu a ostatních hlenotvorných nádorů trávicího traktu či ovaria. PMP se vyskytuje v dutině břišní volně nebo vázané na peritoneum břišní stěny či orgány dutiny břišní. Výskyt PMP se odhaduje přibližně na jednoho pacienta na jeden milion obyvatel za rok. PMP se obvykle dělí dle histologického nálezu do tří skupin – low grade (LG), high grade (HG) a HG s výskytem buněk pečetního prstene. Klinický obraz závisí na rozsahu onemocnění. U asymptomatických pacientů se klinický nálezní projevuje jen břišním diskomfortem, u rozsáhlého postižení dutiny břišní se rozvíjí typický nálezní projev PMP, tzv. syndrom rosolovitého břicha („jelly belly“ syndrom). Diagnostika, kromě histologické verifikace, spočívá ve stanovení rozsahu onemocnění pomocí tzv. předoperačního PCI (peritoneal carcinoma index). PCI je obvykle určováno na základě výsledků zobrazovacích metod, zejména CT. V léčbě PMP je používána Sugarbakerova metoda maximální cytoredukce (CRS) + HIPEC (hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy), ev. EPIC (early postoperative intraperitoneal chemotherapy). Od roku 1999 do roku 2018 bylo na naší klinice operováno 73 pacientů s PMP (39 mužů a 34 žen) průměrného věku 50,6, resp. 56,4 let. Opakovaný výkon podstoupilo 18 pacientů (14 mužů a 4 ženy). Průměrný věk v této skupině byl u mužů 48,8, u žen 47 let. Celkem bylo provedeno 96 operací. U 29 (39,7 %) pacientů se vyskytoval HG PMP, u 44 (60,3 %) pak byl diagnostikován LG PMP. Morbidita činila 27,3 %, mortalita 5,4 %. Průměrné celkové přežití pro LG PMP bylo v našem souboru 139,5 měsíce, pro HG PMP pak 71,5 měsíce. Medián přežití celého souboru je 86 měsíců, z toho 72 měsíců pro pacienty s HG PMP, pro LG PMP nebylo mediánu dosaženo. Závěr: Literární i naše výsledky jsou srovnatelné, potvrzují vysokou efektivitu této metody u nás i ve světě. Jde o statisticky velmi významné prodloužení celkového přežití s akceptabilní mortalitou i morbiditou. U vybraných pacientů výsledky potvrzují tuto metodu jako zlatý standard pro léčbu PMP.

NOVÉ MOŽNOSTI POOPERAČNÍHO SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ PO RESEKCI METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU POMOCÍ CÍRKULUJÍCÍ TUMOROVÉ DNA

BENEŠOVÁ L.¹, HÁLKOVÁ T.¹, PTÁČKOVÁ R.¹, MENCLOVÁ K.², PUDIL J.², RYSKA M.², LEVÝ M.³, PAZDÍREK F.⁴, HOCH J.⁴, MINÁRIK M.⁵

¹ Genomac výzkumný ústav, s.r.o., Praha, ² Chirurgická klinika, 2. LF UK a ÚVN Praha, ³ Chirurgická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha,

⁴ Chirurgická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha, ⁵ Genomac výzkumný ústav, s.r.o., Praha; Elphogene, s.r.o., Praha

Východiska: Jednou z nejvýznamnějších aplikací detekce cirkulující nádorové DNA (ctDNA) v periferní krvi u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) je pooperační follow-up. Hlavní výhodou je minimální invazivita, možnost častého opakování a sledování skutečného rozsahu tumorové masy v těle pacienta. To je důležité zejména při hodnocení radikality chirurgické léčby a při včasné zachytu progresu nebo recidivy onemocnění. **Materiál a metody:** Do multicentrické studie zahrnující tři chirurgická pracoviště bylo zařazeno celkem 47 pacientů s mCRC s předoperačním pozitivním zachytem ctDNA. Standardní pooperační sledování pomocí zobrazovacích technik (CT, MRI) a stanovení nádorových markerů (CEA, CA 19-9) bylo doplněno vzorkováním ctDNA týden po operaci a v následných přibližně 3měsíčních intervalech. Přítomnost ctDNA byla korelována s radikality chirurgické léčby a rekurencí onemocnění. **Výsledky:** U sledovaných pacientů korelovala resekce R0 s pooperační negativitou ctDNA ve 26 z 28 případů (92 %). Ve zbývajících případech operací R0, které vykazovaly pozitivní ctDNA, byla u obou pacientů diagnostikována recidiva onemocnění po 6 měsících. U 7 pacientů, kteří podstoupili resekci R1, byly po chirurgickém zákroku detekovány čtyři pozitivní ctDNA (4/7, 57 %), které byly spojeny s potvrzením časně recidivy onemocnění (3, 3, 4 a 7 měsíců) na rozdíl od tří pacientů s negativní ctDNA (3/7, 43 %), u kterých byl interval do rekurence delší (7 a 22 měsíců, 1× rekurence v době sledování zatím nenastala). U všech 15 pacientů podstupujících resekci R2 byla pooperační ctDNA pozitivní (15/15, 100 %). Ve 22 případech rekurence byla pozitivita ctDNA detekována 22× (22/22, 100 %) ve srovnání se 16 zachyty rekurence zobrazovacími metodami (16/22, 73 %) a s 15 případy zvýšených hladin nádorových markerů (15/22, 68 %). **Závěr:** Detekce ctDNA u pacientů s mCRC je potenciálním nástrojem pro dlouhodobé sledování a včasnou detekci rekurence onemocnění a pro potvrzení radikality chirurgické léčby.

Podpořeno grantem MZ ČR 15-27939A.

PERITONEÁLNÍ METASTÁZY KARCINOMU ŽALUDKU

HOSKOVEC D.

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

Úvod: Peritoneální metastázy u karcinomu žaludku se vyskytují cca ve 20 % v době diagnózy a jsou přítomny u poloviny pacientů s recidivou. U poloviny těchto pacientů je recidiva přítomna pouze na peritoneu. Prevence a terapie peritoneálního rozsevu může přispět ke zlepšení léčebných výsledků karcinomu žaludku. **Metodika:** Přehled možností hypertermické intraoperační chemoterapie (HIPEC) a PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) a jejich možné zařazení do léčebného algoritmu karcinomu žaludku na základě posledních literárních dat. **Výsledky:** HIPEC se v léčbě karcinomu žaludku může uplatnit ve čtyřech indikacích: profylaktický (adjuvantní) HIPEC – u pokročilého karcinomu žaludku jako prevence peritoneálního rozsevu; terapeutický HIPEC – u limitované peritoneální karcinomatózy (PCI max. 10–13); paliativní HIPEC – při pokročilé karcinomatóze, především ovlivnění tvorby ascitu; neadjuvantní HIPEC – při nálezu pokročilé karcinomatózy k redukci nálezu a možné budoucí radikální operaci. V posledních dvou indikacích může být HIPEC nahrazen PIPAC (obě metody lze použít opakovaně). **Závěr:** HIPEC i PIPAC jsou komplementární metody k prevenci a terapii peritoneálního rozsevu. Mají potenciál prodloužit dobu přežití i zlepšit kvalitu života. U určitého procenta nemocných lze předpokládat i možnost úplného vyléčení (v kombinaci s dalšími onkologickými postupy).

SARKOMY VĚČNĚ ŽIVÉ

KLEIN J.¹, POSPIŠKOVÁ M.², ŠIŠKOVÁ L.³, TOLMÁČI B.⁴, DUŠKOVÁ Š.⁴

¹ Chirurgické oddělení, Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně, ² Onkologické oddělení, Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně, ³ Plicní oddělení, Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně, ⁴ Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně

Sarkomy dutiny břišní a retroperitonea mohou dorůst obřích rozměrů, neboť jejich symptomatologie bývá zpočátku chudá a velmi nespecifická. Pouze chirurgické odstranění má kurativní potenciál. Bohužel, kompletní resekce není vždy možná, v některých sestavách dosahuje pouze 39 %, u řady případů je nutná sekundární intervence (mezi 45 a 82 %). U negeneralizovaných pacientů je lokoregionální recidiva hlavním prognostickým parametrem. U generalizovaných nádorů pak možnost a kompletnost metastazektomie. Indukční i adjuvantní léčba mají povětšinou limitovaný efekt. Autoři si dovoluují prezentovat konsekvence mezioborové spolupráce na vybraných kazuistikách lokálně pokročilých, recidivujících, falešně recidivujících, metastatických či duplicitou se komplikujících extraskelálních mezenchymálních novotvarů.

PERITONEÁLNÍ METASTÁZY KARCINOMU OVARIA

KLOS D.¹, PILKA R.², DZVINČUK P.², LEMSTROVÁ R.³, DUCHOŇOVÁ-MOHELNÍKOVÁ B.⁴, MELICHAR B.⁴

¹ I. chirurgická klinika, FN Olomouc, ² Porodnicko-gynekologická klinika, LF UP a FN Olomouc, ³ Onkologická klinika, FN Olomouc, ⁴ Onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc

Epiteliální ovariální karcinomy představují jednu z nejčastějších příčin úmrtí na nádorová onemocnění u žen. Více než polovina bývá diagnostikována v pokročilém stadiu. Důvodem bývá zpravidla lokoregionální šíření s tvorbou peritoneální karcinomatózy. V léčbě se uplatňuje zejména systémová chemoterapie v kombinaci s chirurgickým cytoredukčním výkonem. Nicméně peritoneum je velmi špatně dostupné konvenční chemoterapií kvůli plazma-peritoneální bariéře. Proto intraperitoneální podání chemoterapie může zlepšit výsledky přežívání eliminací reziduální mikroskopické peritoneální chemoterapie. Kombinace intravenózního a intraperitoneálního podání může snížit plazmatickou toxicitu a zvýšit efektivitu cytostatika během hypertermie. Řada odborníků celosvětově tedy zkoumá efekt cytoredukční chirurgie (CRS) a hypertermické intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) pro primární i recidivující ovariální karcinomy. Tato metoda se na základě výsledků posledních randomizovaných studií ukazuje jako slibná metoda, která je schopna pozitivně ovlivnit celkové přežívání nemocných (OS) a prodloužit také období bez choroby (DFS). I když zatím není tato metoda součástí standardních guidelines a je předmětem řady dalších klinických studií, měla by být indikace zvažována u žen v případech významného nádorového rezidua po neoadjuvantní chemoterapii, neboť právě tato skupina žen může při únosném riziku morbiditu a mortality profitovat z komplexního onko-gynekologicko-chirurgického resekčního výkonu doplněného o HIPEC jako prevenci lokoregionálních recidiv.

MALIGNÍ MEZOTELIOM PERITONEA

LEVÝ M.

Chirurgická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Maligní mezoteliom je vysoce maligní onemocnění. Objevuje se nejčastěji na serózách pleury, dále na peritoneu, perikardu a tunice vaginalis varlete. Peritoneální varianta (MPM) zahrnuje 10–15 % všech mezoteliomů. Prokázaným rizikovým faktorem je expozice azbestu. Dle NOR je celková incidence mezoteliomu u mužů 24 a u žen 14 na 100 000 obyvatel za rok (2011), to by odpovídalo při předpokladu 10–15 % z tohoto počtu pro peritoneální variantu třem novým případům u mužů a 1–2 případům u žen za rok. Obvykle je maligní peritoneální mezoteliom charakterizován stovkami až tisíci nádorovými noduly různé velikosti a konzistence, které mohou splývat do rozsáhlých nádorových infiltrátů nahrazujících omentum, obkružujících střevní kličky nebo mohou invadovat do okolních orgánů. Histologické vyšetření rozlišuje tři subtypy: epiteloidní, sakromatoidní a smíšený. Obecně platí, že horší prognózu mají pacienti se sarkomatoidní formou. Symptomatologie není specifická, k nejčastějším příznakům patří tlak v břiše a jeho zvětšování, ztráta hmotnosti, dušnost a bolest břicha či bolest na hrudi. Diagnosticky se uplatňují zobrazovací metody (CT) a bioptické vyšetření. Dosud neexistují žádná všeobecně uznávaná doporučení radikální léčby MPM. V minulosti byla prognóza pacientů s mezoteliomem špatná, přežívání bylo do 1 roku. V dnešní době, pokud je pacient vhodným kandidátem radikální kombinované léčby, se medián přežívání pohybuje mezi 3 a 5 lety. U vybraných pacientů je doporučována kombinovaná léčba cytoreduktivní chirurgie (CRS) a hypertermické perioperační chemoterapie (HIPEC), chemoterapie samotná vykazuje nedostatečnou účinnost. Obecně by měli být k radikálnímu řešení indikováni pacienti s difúzní formou MPM, bez extraperitoneálních ložisek, v dobrém celkovém stavu, takoví, u nichž předpokládáme dosažení maximální cytoredukce. Systémová chemoterapie zůstává jedinou léčebnou možností u pacientů, kteří nemohou být indikováni k CRS a HIPEC. U vybraných pacientů plánovaných nebo podstupujících CRS a HIPEC může být tento přístup kombinovaný se systémovou chemoterapií v neoadjuvantním nebo adjuvantním podání, nicméně jejich přínos není jasný. Dosud neexistují žádná doporučení týkající se sledování pacientů s MPM po radikálním operačním výkonu. Existující guidelines pro pleurální formu (např. ESMO) zmiňují potřebu sledování, její frekvenci a metody vyšetřování ale blíže nespecifikují. Vzhledem k absenci specifických sérových markerů lze doporučit z běžně dostupných jen CA 125 a mezotelin. Ze zobrazovacích metod pak UZ břicha, CT břicha a malé pánve či MRI.

CYTOREDUKCE A INTRAPERITONEÁLNÍ CHEMOTERAPIE NÁDORŮ PERITONEA

NĚMEC L.¹, BARTOŠKA P.², ANTOŠ F.²

¹ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ² Chirurgická klinika, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Peritoneální nádory, jejichž incidence je relativně vzácná, byly dlouhodobě považovány za nádory inkurabilní, s infaustní prognózou. Od 80. let 20. století, kdy byla na základě prací Paula Sugarbakera z Washingtonu v USA zavedena do klinické praxe cytoredukční chirurgie s intraperitoneální chemoterapií, tento

názor ale doznává zásadních změn. Vybraným pacientům s primárními i sekundárními peritoneálními nádory může tento přístup nejen zvýšit kvalitu života, ale prodloužit období bez progresu onemocnění i celkové přežití. Podle PSOGI (The Peritoneal Surface Oncology Group International) se nyní cytoredukce s intraperitoneální chemoterapií považuje za standardní terapeutickou metodu v léčbě pseudomyxomu peritonea, peritoneálního mezoteliomu a malého a středního rozsevu peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu. Probíhající klinické studie ověřují uplatnění zmíněných metod v léčbě peritoneálních metastáz karcinomů žaludečního a ovariálního.

PERITONEÁLNÍ METASTÁZY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

NĚMEC L.¹, ŠEFR R.¹, TOMÁŠEK J.²

¹ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Kolorektální karcinom (CRC) je nejčastější malignitou trávicího traktu. Incidence synchronního výskytu peritoneálních metastáz se u CRC udává okolo 5–10 %, u dalších 4–19 % se peritoneální metastázy objeví metachronně, u 4–8 % pacientů ve IV. stadiu CRC je peritoneum dokonce prvním a jediným místem výskytu metastáz. Medián přežití se u neléčených nemocných s peritoneálními metastázami CRC pohybuje kolem 6 měsíců, při léčbě paliativní systémovou chemoterapií se může prodloužit až na 20 měsíců. Po dlouhá léta byli nemocní s peritoneálními metastázami kolorektálního karcinomu léčeni chirurgicky pouze v případě závažné klinické symptomatologie nebo při komplikacích, tento pohled se ale v posledních 15 letech změnil – ukazuje se, že asi u 25 % pacientů s peritoneálními metastázami CRC může cytoredukce v kombinaci s intraperitoneální chemoterapií prodloužit medián přežití až na více než 40 měsíců při akceptovatelné pooperační morbiditě i mortalitě, tato léčebná metoda se proto stala součástí terapeutických protokolů v mnoha zemích světa. Jako zcela zásadní se zde přitom jeví přístup chirurgický – makroskopická cytoredukce; úloha hypertermické intraperitoneální chemoterapie (HIPEC), resp. volba optimálního chemoterapeutika pro intraperitoneální podání je v případě léčby peritoneální karcinomy kolorektálního origa stále diskutována.

REKONSTRUKCE PRSU A AUGMENTACE PRSNÍHO SVALU PŘENOSEM TUKOVÉ TKÁNĚ

STREIT L.¹, SCHNEIDEROVÁ M.², KUBEK T.¹, DRAŽAN L.¹, VESELÝ J.¹, ABUKHOVICH K.³, BERKEŠ A.³

¹ Klinika plastické a estetické chirurgie, LF MU a FN v sv. Anny v Brně, ² Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, ³ LF MU, Brno

Východiska: Důvodem pro vývoj nových technik rekonstrukce prsu jsou komplikace spojené s použitím silikonových implantátů a rozsah výkonu u autologních rekonstrukcí. Hledají se alternativní rekonstrukční postupy s důrazem na miniinvasivitu, bezpečnost a dostupnost operace. Nadějnou strategií je přenos autologní tukové tkáně. Cílem přednášky je představit výsledky rekonstrukce prsu založené na augmentaci m. pectoralis přenosem tukové tkáně v injekční formě. **Soubor pacientů a metody:** Augmentace prsního svalu tukem je nedílnou součástí kombinovaných rekonstrukčních postupů, které na našem pracovišti používáme od roku 2013. Přenos tuku do m. pectoralis byl kombinován s lalokem latissimus dorsi při sekundární rekonstrukci prsou u 24 pacientek a dále s kaudálně stopkovaným dermálním lalokem při okamžité rekonstrukci prsu u 18 pacientek. Pomocí ultrazvuku a magnetické rezonance byla vyhodnocována tloušťka m. pectoralis po aplikaci tuku a také obsah tukových nekróz. Ve skupině okamžitých rekonstrukcí tukem byla prospektivně vyhodnocována kvalita života pomocí standardizovaného dotazníku BREAST-Q. **Výsledky:** Při průměrném objemu 140 ml aplikovaného tuku do m. pectoralis jsme na magnetické rezonanci pozorovali signifikantní navýšení tloušťky a objemu mm. pectoralis. Výskyt tukových depozit, resp. tukových nekróz v prsním svalu byl minimální, u dvou pacientek jsme detekovali tukové depozity, resp. tukovou nekrózu, pod m. pectoralis velikosti 3,5 × 3 cm a 3,5 × 2 cm. Ve skupině okamžitých rekonstrukcí tukem byla kvalita života žen po rekonstrukci signifikantně vyšší ve srovnání se stavem před operací, ale také v porovnání s údaji uváděnými v literatuře pro jiné rekonstrukční techniky. **Závěr:** Augmentace prsního svalu tukem představuje vysoce perspektivní techniku nahrazení chybějícího objemu při rekonstrukci prsu. Objem je rekonstruován výhradně pomocí vlastní tkáně, bez komplikací spojených s použitím silikonových prsních implantátů, miniinvasivně a s minimálním počtem chirurgických komplikací ve srovnání s použitím přenosu laloku.

REKONSTRUKCE DEFEKTŮ JAZYKA A SPODINY ÚSTNÍ VOLNÝM LALOKEM PO ONKOLOGICKÝCH RESEKČÍCH

STUPKA I.¹, GÁL B.², DVOŘÁK Z.¹, HLOŽEK J.²

¹ Klinika plastické a estetické chirurgie, LF MU a FN v sv. Anny v Brně, ² Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, LF MU a FN v sv. Anny v Brně

U pacientů s karcinomem jazyka a spodiny ústní po radikální resekci, zejména v počátečních stádiích (stadium I a II) se 5leté přežití pohybuje mezi 50 a 70 %. Má-li být resekce bezpečná a dostatečná, s negativními okraji, vzniká zpravidla rozsáhlejší defekt. Jednou z možností rekonstrukce je mikrochirurgický přenos fasciokutánního laloku z předloktí. Je vhodný k rekonstrukci defektů po parciální glosektomii, hemiglosektomii, resekci spodiny jazyka, resekci spodiny dutiny ústní a jejich kombinací. Tento způsob rekonstrukce pomáhá udržovat jak anatomické poměry, tak funkci jazyka. Je tak zachována okluze, pacient může polykat i mluvit. Tím se příliš nesnižuje kvalita života pacienta i po těchto rozsáhlých onkologických resekcích. Dlouhodobá úspěšnost přežití mikrochirurgicky přenesených laloků za posledních 30 let u našich onkologických pacientů je 97 %, což snižuje riziko neúspěchu tohoto náročnějšího, ale pro pacienta přínosnějšího způsobu rekonstrukce.



JEDINÁ IMUNOTERAPIE SCHVÁLENÁ PRO PACIENTY S NSCLC STADIA III PO CHEMORADIOTERAPII¹

IMFINZI STATISTICKY VÝZNAMNĚ PRODLUŽUJE OS I PFS VE SROVNÁNÍ S PLACEBEM^{2,3}

» Při léčbě IMFINZI přežívá 3 roky 57 % pacientů^{*2}

» IMFINZI prodlužuje PFS o 11,6 měsíců oproti placebu³

NOVĚ SCHVÁLENO TAKÉ K LÉČBĚ 1. LINIE ES-SCLC V KOMBINACI S CIS/KARBO-PLATINOU A ETOPOSIDEM^{1,4}

PŘÍPRAVEK IMFINZI JE INDIKOVÁN PRO:

NSCLC st. III

Léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po konkomitantní chemoradiační léčbě na bázi platiny.

ES-SCLC

První linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC) v kombinaci s etoposidem a karboplatinou nebo cisplatinou.

*Oproti 43,5 % pacientů v rameni s placebem

NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; ES-SCLC – pokročilý (extenzivní) stadium malobuněčného karcinomu plic; OS – celková doba přežití;

PFS – doba přežití bez progresi onemocnění; PD-L1 – ligand receptoru programované buněčné smrti

REFERENCE: 1. IMFINZI. Souhrn údajů o přípravku. 2. Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. Three-year overall survival with durvalumab after chemotherapy in stage III NSCLC-update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* 2020;15:288–93. 3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342–2350. 4. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASPIAN Investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929–1939.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMFINZI® 50 mg/ml – koncentrát pro infuzní roztok

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jeden ml koncentráty pro infuzní roztok obsahuje durvalumabum 50 mg. Jedna injekční lahvička s 2,4 ml koncentráty obsahuje durvalumabum 120 mg. Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentráty obsahuje durvalumabum 500 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek IMFINZI v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiační léčbě na bázi platiny. Přípravek IMFINZI v kombinaci s etoposidem a buďto s karboplatinou nebo s cisplatinou, je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC). Dávování a způsob podání: Doporučená dávka přípravku IMFINZI v monoterapii (lokálně pokročilý NSCLC) je 10 mg/kg podaná jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 2 týdny až do progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců. Doporučená dávka přípravku IMFINZI v kombinaci s chemoterapií (ES-SCLC) je 1500 mg každé 3 týdny (21 dní) ve 4 cyklech, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii. Přípravek IMFINZI se podává jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny až do progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Doporučuje se pokračovat v léčbě klinicky stabilizovaných pacientů s počátečními projevy progresi onemocnění až do potvrzení progresi onemocnění. Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být žádoucí pozdržení další dávky nebo přerušování podávání přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Imunitně podmíněná pneumonitida U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytlá imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Radiční pneumonitida je často pozorována u pacientů podstupujících radioterapii plic a klinický obraz pneumonitidy a radiční pneumonitidy je velmi podobný. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy nebo radiční pneumonitidy. Suspektní pneumonitida má být potvrzena radiograficky a mají být vyloučeny jiné infekce a další etiologie související s onemocněním. Imunitně podmíněná hepatitida U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytlá imunitně podmíněná hepatitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Před používáním přípravku IMFINZI a pravidelně během léčby mají být pacienti sledováni na abnormální výsledky jaterních testů a podle potřeby v závislosti na klinickém stavu. Imunitně podmíněná kolitida U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytlá imunitně podmíněná kolitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Pacienti mají být sledováni na známky a příznaky kolitidy nebo průjmu. Imunitně podmíněná endokrinopatie – Imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a zánět štítné žlázy U pacientů léčených přípravkem IMFINZI, se objevila imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a zánět štítné žlázy. Hypotyreóza může být pokračováním hypertyreózy. Pacienti mají být sledováni na abnormální výsledky testů funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického stavu. Imunitně podmíněná insuficience nadledvin U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytlá imunitně podmíněná nedostatečnost nadledvin. Pacienti mají být sledováni na klinické příznaky a projevy diabetes mellitus 1. typu. Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytlá imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu. Pacienti mají být sledováni na klinické příznaky a projevy diabetes mellitus 1. typu. Imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytlá imunitně podmíněná hypofyzitida nebo hypopituitarismus. Pacienti mají být sledováni na klinické příznaky a projevy diabetes mellitus 1. typu. Imunitně podmíněná nefritida U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytlá imunitně podmíněná nefritida vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Pacienti mají být sledováni na abnormální výsledky testů funkce ledvin před léčbou a pravidelně během léčby přípravkem IMFINZI. Imunitně podmíněná vyrážka U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytlá imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a bez jasné alternativní příčiny. Pacienti mají být sledováni na známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy. Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky Vzhledem k mechanismu účinku přípravku IMFINZI se mohou vyskytnout další možné imunitně podmíněné nežádoucí účinky. Následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem IMFINZI v monoterapii: myasthenia gravis, myokarditida, myozitida, polymyozitida a pankreatitida. U pacientů léčených přípravkem IMFINZI v monoterapii byly pozorovány následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky: meningitida (vzácně), encefalitida a Guillainův Barrého syndrom s neznámou frekvencí. Pacienti mají být monitorováni na známky a příznaky. Reakce související s podáním infuze Pacienti mají být sledováni na známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním infuze. U pacientů léčených přípravkem IMFINZI byly hlášeny závažné nežádoucí účinky související s podáním infuze. **Interakce:** Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv před zahájením léčby durvalumabem, kromě fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentní), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti durvalumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby durvalumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Tehotenství a kojení: Ženy ve fertilním věku mají během léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Ženám se doporučuje přerušit kojení v průběhu léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky. **Nežádoucí účinky:** Podávání přípravku IMFINZI je nejčastěji spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po vysazení přípravku IMFINZI. Bezpečnost přípravku IMFINZI v monoterapii je odvozena od souhrnných údajů u 3006 pacientů a několika typů nádorů. Přípravek IMFINZI byl podáván v dávkách 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 20 mg/kg každé 4 týdny. Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky byly kašel/produktivní kašel (21,5 %), průjem (16,3 %), vyrážka (16,0 %), pyrexie (13,8 %), infekce horních cest dýchacích (13,5 %), bolest břicha (12,7 %), svědění (10,8 %) a hypotyreóza (10,1 %). Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií je odvozena od údajů u 265 pacientů s SCLC. Přípravek IMFINZI byl podáván v dávkách 1500 mg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií, po které následovala monoterapie každé 4 týdny. Nejčastější (> 20 %) nežádoucí účinky byly neutropenie (48,7 %), anémie (38,5 %), nauzea (33,6 %), únava (32,1 %), alopecie (31,3 %), trombocytopenie (21,1 %) a leukopenie (20,0 %). **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** Neotevřená injekční lahvička: 3 roky. Naladěný roztok: Pokud není léčivý přípravek použit okamžitě, byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku po natečení až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě do 25 °C od okamžiku propnutí injekční lahvičky do zahájení podávání přípravku. **Balení přípravku:** 2,4 ml, resp. 10 ml koncentráty v injekční lahvičce. Balení po 1 lahvičce. Držitel rozhodnutí o registraci: AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/18/1322/001-002. **Datum revize textu SPC:** 27. 8. 2020. **Referenční číslo dokumentu:** 27082020API. Výdeř léčivého přípravku vázan na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

Registovaná ochranná známka IMFINZI je majetkem AstraZeneca plc. I © AstraZeneca 2020
 AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz

VIII. Radioterapeutické metody

POZDNÍ KOMPLIKACE PO RADIOTERAPII

BOBEK L.

Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Součástí léčby ionizujícím zářením je rozvoj jak akutních, tak pozdních komplikací po skončení léčby. Akutní změny nastávají v průběhu několika dní až málo měsíců od ukončení léčby zářením a stejnou rychlostí většinou i odeznívají. Nejcitlivější jsou rychle proliferující tkáně (epitely, hematopoetická tkáň), jejichž citlivost je dána rychlostí doplňování kmenových a následně diferencovaných buněk. Jde zejména o kožní a slizniční projevy jako epilace a deskvamace epitelů se svými důsledky a hematologická cytopenie. Pozdní reakce jsou způsobeny úbytkem kmenových buněk ve tkáních s pomalým obratem při pokusu o dělení. Tyto reakce přetrvávají dlouhodobě nebo i trvale a znamenají pro pacienty nejvíce obtěžující potíže po léčbě zářením. Z histologického hlediska jde zejména o fibrózu a malacii až atrofii tkání jako kožní atrofii, podkožní a svalovou fibrózu, osteopenii, malacii parenchymatózních orgánů, gracilitu cév, lymfedémy, neuropatické projevy. Velmi pozdní účinky nastupují v řádu let (obvykle pět až desítky let) a jsou způsobeny mutacemi dělicích se buněk, které unikly apoptóze a dávají vzniknout sekundárním nádorům. Toleranční dávky orgánů na akutní a pozdní reakce jsou známy a jejich zohlednění je nedílnou součástí tvorby ozařovacího plánu. Závažnější akutní reakce jsou při vyšších jednotlivých dávkách a hyperfrakcionačních schématech (RT vícekrát denně), pozdní reakce jsou výraznější u vyšších celkových dávek. Vznik mutací má naopak stochastický charakter – i jediný foton může vyvolat závažnou mutaci. Jejich pravděpodobnost pak roste s celkovou absorbovanou dávkou. Významnou roli hraje i objemový faktor a typ funkčního zapojení orgánu: sériový – mícha nebo paralelní – většina parenchymatózních orgánů. Budou prezentovány nejčastější reakce spojené s radioterapií, jejich výskyt a projevy, které mohou pacienty přivádět do ambulancí praktických lékařů.

JE MOŽNÉ ZLEPŠIT VÝSLEDKY TSEI (TOTAL SKIN ELECTRON IRRADIATION) U MYCOSIS FUNGOIDES?

DOLEČKOVÁ M., CHOUROVÁ A., KRÁLOVÁ D., BERKOVSKÝ P., JANOVSKÝ V.

Nemocnice České Budějovice, a.s.

Úvod: Radioterapie zůstává jednou z nejefektivnějších léčebných strategií u časných i pokročilejších kožních forem MF, onemocnění často postihuje velké plochy kůže a je potřebné ozařit kůži celého těla. Optimální je použít svazek elektronového záření, kterým dodáme dávku do kůže a nepoškodíme zdravé tkáně hlouběji pod kůží. MF i přes významnou radiosenzitivitu maligních T lymfocytů často recidivuje. **Metody:** Zlepšit výsledky léčby u TSEI je možné na několika úrovních: 1. výhodné je použít TSEI u časného onemocnění, kdy výsledky jsou lepší a dlouhodobější. S pokročilostí stadia MF se snižuje remise onemocnění a její trvání; 2. v současné době je stále standardem dávka 30–36 Gy. Tyto dávky přinášejí nejlepší léčebné výsledky. Low-dose TSEI s celkovou dávkou 10–12 Gy nebo ≤ 30 Gy mají nižší procento remisí a kratší dobu trvání v závislosti na výšce dávky; 3. další možností je zajistit co nejvíce homogenní dávku na povrchu kůže. Homogenitu dávky nám zlepší: rotační TSEI technika (100 % dávky na povrchu), dosycení poddávkováných míst a reziduálních ložisek MF a naopak stínění akralních oblastí s vyšší dávkou v průběhu TSEI. Publikovaná data 10letých výsledků ukazují na 10–20% zlepšení progression-free survival v případě patch treatment; 4. TSEI navozenou remisi často prodlouží podávaná systémová léčba – jako konzolidační léčba. V ČR je nejčastěji používán Roferon A, Bexaroten a low dose MTX; 5. Na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. se používá technika rotační, ev. i statická TSEI, dávka pro frakci 10 Gy/týden. Poiradiační erytém se objevil ve 100 % a často si vynutil, většinou kolem 2. týdne ozařování, přerušení na jeden či více týdnů, plánovaná dávka byla 30–36 Gy. Od roku 2014 plánujeme TSEI v týdenních blocích, tzv. timing, tj. první týden se ozařuje, druhý týden je pauza. Tímto timingem se vyhneme vynucenému nepravidelnému přerušování TSEI, protože poiradiační nežádoucí časné účinky jsou mírné a zcela minimální v < 20 –30 %. Důvodem je radiosenzitivita maligních lymfocytů a jejich malá schopnost reparace ze subletálního poškození, a naopak pauza v léčbě umožní reparaci zdravé tkáně; 6. není vhodné podcenit péči o kůži, neboť následná sepe je potom častá, a i často smrtelná. Nejčastějším patogenem je *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), kolonizuje kůži u pacientů s MF. Systémová ATB přinesla klinické zlepšení u 58 % pacientů a došlo i ke snížení absolutního počtu CD4+ buněk. Současně s ATB je vhodné u pacienta použít „whirlpool“ terapii, doporučován je kompletně „Duvic regimen“. **Závěr:** Navržená léčebná strategie dává naději na efektivnější léčbu u našich pacientů.

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S POUŽITÍM MIAMI VÁLCE U PACIENTKY S KARCINOMEM DĚLOŽNÍHO ČÍPKU

ODLOZHILIKOVÁ A.¹, MARIANČÍKOVÁ L.¹, SOVADINOVÁ Š.², PRINC D.², TOMKOVÁ D.³, ŠLAMPÁ P.²¹ Oddělení radiologické fyziky, MOÚ, Brno, ² Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ³ Oddělení zevní radioterapie, MOÚ, Brno

V roce 2019 byl na zmodernizovaném pracovišti brachyterapie zaveden do klinické praxe nový typ aplikátoru. Jedná se o Miami válec, výrobce Nucletron. Tento aplikátor byl navržen k léčbě karcinomu děložního čípku, děložního těla, pochvy a ev. konečníku. Aplikátor obsahuje šest laterálních jehel, které jsou rovnoměrně rozmístěny pod povrchem válce. Součástí sady jsou tři nitroděložní trubice s odlišným zakřivením, které dovolují přizpůsobit se tvaru dělohy. Vaginální válec má průměr 30 mm a volitelná pouzdra 35 a 40 mm. To umožňuje univerzální použití dle prostoru v pochvě. Tento aplikátor umožňuje díky laterálním jehlám po obvodu ozaření lézí lokalizovaných ve stěně pochvy, ev. propagujících se i za ni, které nejsou dávkově dosažitelné z běžných uterovaginálních aplikátorů a nejsou indikovány k intersticiální aplikaci. Prezentovaná pacientka se léčila v Masarykově onkologickém ústavu pro dg. carcinoma cervicis uteri, cT3a (infiltrace více než 2/3 délky pochvy) N+ (suspektní patologické uzliny v pávni dle CT) M0, FIGO IIIA. Gynekologem byla popsána infiltrace přední stěny poševní k introitu, dle vaginálního UZ byl tumor lokalizovaný v čípku děložním, podrústal vaginální epitel, neinfiltroval stěnu močového měchýře. Pacientka absolvovala kurativní zevní radioterapii na oblast pánve a třísel v dávce 45 Gy po 1,8 Gy, konkomitantně byla podána systémová léčba (konkomitantní CHT/RT). Po ukončení měla následovat uterovaginální aplikace brachyterapie (BRT). Vzhledem k rozsahu onemocnění (vstupnímu

i regredovanému před zahájením BRT dle snímků MRI porovnávající velikost prevaginální porce tumoru v sagitálních řezech před zahájením konkomitantní CHT/RT a po jejím ukončení, resp. před zahájením BRT) byla aplikace s použitím klasického uterovaginálního aplikátoru (Fletcher) obtížně realizovatelná. Plánování a ověřování léčby vycházelo z RTG snímků. Bylo nezbytné použít rentgenkontrastní značky (markery), které jsou kompatibilní s jednotlivými jehlami a intrauterinní sondou. Použití markerů zaručí identifikaci poloh zdroje, vč. určení nejdistančnější možné pozice. Na příkladu naší pacientky ozářené v prosinci 2019 předvádíme klinický plán vypracovaný v plánovacím systému Oncentra, na kterém jsou vidět výhody použití tohoto aplikátoru Miami válec v klinické praxi.

SIGRT – SLEDOVÁNÍ POVRCHU TĚLA PACIENTA

ŠIMONIČOVÁ L.

Oddělení zevní radioterapie, MOÚ, Brno

Ke kontrole správnosti polohy pacienta se čím dál častěji využívá zobrazovacích modalit, potom hovoříme o radioterapii řízené obrazem (image guided radiotherapy – IGRT). Klinika radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu v Brně je nově vybavena systémem Catalyst firmy C-RAD, který umožňuje sledovat povrch těla pacienta (surface image guided radiation therapy – SIGRT) před zahájením ozařování i v jeho průběhu. Systém pracuje ve viditelné části elektromagnetického spektra, nevyužívá ionizujícího záření, a jeho použití tak pro pacienta neznamena další radiační zátěž. Systém Catalyst snímá obraz a srovnává s obrazem referenčním (typicky kontura těla z plánovacího CT). Radiologický asistent tak vidí odchylky v poloze pacienta od žádané ozařovací polohy, současně je zpět na pacienta promítán barevný obraz, ve kterém jsou nevyhovující oblasti zvýrazněny červenou (pozitivní odchylky) nebo žlutou (negativní odchylky) barvou, což polohování pacienta usnadňuje. Kontrola polohy pacienta probíhá nejen před zahájením ozařování, ale i v jeho průběhu. Catalyst kontinuálně snímá povrch pacienta a kontroluje stálost polohy, v případě náhlé změny polohy (např. zakašláni) dojde k překročení zadaných tolerancí a pozastavení záření. Zařazení SIGRT do radioterapeutických postupů umožní snadnější a přesnější polohování pacientů, zvýšení bezpečnosti pacientů během ozařování a může vést rovněž k redukci přídatných dávek ze zobrazovacích systémů.

IX. Nežádoucí účinky protinádorové léčby

LYMFEDÉM – ČASTÁ KOMPLIKACE ONKOLOGICKÉ LÉČBY

FIALOVÁ P.¹, VAŠKŮ V.²

¹ I. dermatovenerologická klinika, FN u sv. Anny v Brně; MOÚ, Brno, ² I. dermatovenerologická klinika, FN u sv. Anny v Brně

Lymfedém je závažné, chronicky probíhající onemocnění. Definován je jako vysokoproteinový otok způsobený zmenšenou transportní a proteolytickou kapacitou lymfatického systému v postižené oblasti (nejčastěji na končetinách). Důsledkem je hromadění proteinů a tekutiny v intersticiu s následnými chronickými zánětlivými reakcemi a fibrotizací. Klinicky se manifestuje jako jedno- nebo oboustranný, většinou asymetrický chronický otok, bledý, chladný, zpočátku měkký, posléze tuhý, s fibrotizovaným podkožím. Dle etiologie se lymfedém dělí na primární (vrozený) a sekundární (získaný). Častou příčinou sekundárního lymfedému bývá onkologická léčba, zejména radikální onkochirurgické zákroky a radioterapie. Neléčený lymfedém vede k závažným komplikacím – k omezení hybnosti končetin, k bolesti, k recidivujícím kožním infekcím typu erysipelu, které výrazně snižují kvalitu života postižených jedinců. Je proto nutné pacienty ohrožené lymfedémem o možnosti jeho vzniku informovat a zajistit jim adekvátní lymfologickou péči.

TOXICITA CÍLENÉ BIOLOGICKÉ TERAPIE U STARŠÍCH NEMOCNÝCH

JUREČKOVÁ A.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Zavedení cílené biologické léčby vedlo k dramatické změně v průběhu nejrušnějších typů nádorů a od té doby se epocha personalizované medicíny stále vyvíjí. Starší nemocní ve věku > 70 let představují velkou a značně heterogenní část léčené populace s diagnózou malignity. V návaznosti na celkový stav a další faktory, např. komorbiditu, je lze rozdělit na fit nemocné, bez výraznějších omezení a kontraindikací onkologické terapie, pacienty zranitelné, potenciálně rizikové stran případné toxicity léčby, a pacienty křehké s limitovanými terapeutickými možnostmi. Další úskalí představuje skutečnost, že tito nemocní jsou často zařazováni do klinických studií jen v omezeném počtu a předpokladem zařazení je fit stav. Mnohdy tedy nemáme k dispozici spolehlivé údaje o účinnosti a toxicitě léčby u těchto pacientů, ze kterých bychom v běžné klinické praxi mohli vycházet. Jeví se však, že i starší nemocní mají obdobnou toleranci a efektivitu cílené onkologické léčby jako mladší nemocní, s vyšším podílem specifických nežádoucích účinků. Prezentace si klade za cíl seznámit posluchače se specifiky biologické léčby u starších nemocných, s důrazem na její toxicitu. Vzhledem k širokému spektru dostupných biologických preparátů budou vybrány běžně používané léky v rámci terapie karcinomu prsu, prostaty, nádorů plicních a štítné žlázy.

TOXICITA IMUNOTERAPIE U STARŠÍCH NEMOCNÝCH

KUBALA E.

Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Starší dospělí ve věku > 65 let představují rostoucí většinu pacientů s diagnózou rakoviny. Věk sám o sobě vyjádřený prožitými lety není schopen vyjádřit celkový stav pacienta, jeho fyzickou kondici a nevyjadřuje přesně biologický věk nemocného. Nelze podle něho pacienta zařadit, nebo vyřadit z léčby. Přesné stanovení komplexního geriatrického hodnocení CGA umožňuje správně stanovit, jakou léčbu jsme schopni poskytnout bez rizika zhoršení prognózy nemocného způsobené léčbou. Imunoterapie významně změnila současnou mapu léčby karcinomů. Představuje svojí účinností a relativně nižší toxicitou proti chemoterapii velmi přitažlivou léčbu. V našem sdělení se pokusíme o odpověď na následující otázky. Jak bychom měli definovat vhodného pacienta pro imunoterapii a jak při tom využít komplexní geriatrické hodnocení a zda jej nahradí komplexní imunitní hodnocení? Do jaké míry ovlivňuje zvyšující se věk a s tím spojený výskyt chronických onemocnění možnost podání imunoterapie? Máme dostatek důkazů pro nevhodnost imunoterapie u starších pacientů? Vyskytuje se u starších pacientů stejná toxicita imunoterapie jako u ostatní populace? Odpovědi na tyto otázky podložené klinickými zkušenostmi se jen obtížně získávají. Ačkoli pacienti s věkem > 65 let tvoří významné skupiny pacientů v mnoha studiích s imunoterapií, chybí často podrobná analýza vedlejších účinků starších pacientů. Kromě toho v důkladném hodnocení toxicity imunoterapie je nedostatečně popsán specifický vliv stárnutí na kvalitu života a funkční stav nemocného a jeho organismu (tj. imunosenescence). Jak stav imunitního systému starších pacientů ovlivňuje výsledky imunoterapie a její toxicity? Do jaké míry souvisí věk nemocného se schopností odpovídat na imunoterapii na bázi celulární nebo humorální imunoterapie. V průběhu stárnutí dochází ke kvantitativním a kvalitativním změnám v populacích lymfocytů. Dochází ke snížení lymfocytové rezervy. S rostoucím věkem se snižuje počet naivních CD4+ a CD8+ T buněk. Tak se snižuje počet regulačních a paměťových T lymfocytů. Na výsledcích studií používajících imunoterapii v léčbě melanomu, NSCLC, močového měchýře a dalších tumorů se prokázalo, že starší nemocní s dobrým celkovým stavem mají prospěch z léčby inhibitory kontrolních bodů imunitního systému. Toxicita nemusí být odlišná od mladších pacientů, pokud není narušena integrita organismu nemocného procesem stárnutí. Je potřeba dále zkoumat vztah mezi markery imunosenescence starších pacientů léčených imunoterapií a výsledky léčby a určit vliv tohoto vztahu na biologický, funkční a pacientem vnímaný stav.

ZVLÁŠTNOSTI ONKOLOGICKÉ LÉČBY MLADÝCH NEMOCNÝCH

OBERMANNOVÁ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Díky screeningu klesá incidence i mortalita kolorektálního karcinomu, avšak ve skupině pacientů ve věku < 50 let dochází k opačnému efektu. Recentní data z databáze SEER ukázala, že mezi roky 1992 a 2013 došlo ke kontinuálnímu vzestupu počtu případů kolorektálního karcinomu ve skupině mladých pacientů, a to

o 1,5 % ročně u mužů a 1,6 % u žen, s alarmujícím nárůstem ve skupině pacientů od 20 do 29 let (u mužů o 5,2 %/rok, u žen 5,6 %/rok). Ačkoli jsou mladí pacienti obecně zdravější a mají nižší výskyt přidružených onemocnění, průběh nádorové choroby není obecně lepší, což reflektuje nejen odlišnou nádorovou biologii, ale i větší rozsah onemocnění v době stanovení diagnózy. Přestože se léčba mladých pacientů řídí stejnými léčebnými guidelines, je třeba zdůraznit specifika, která zahrnují širokou škálu aspektů od problematiky fertility, odlišné toxicity léčby s důrazem na rizika pozdní toxicity, dopad na prognózu až po psychosociální důsledky terapie. Cílem přednášky je podat přehled problematiky diagnostiky a léčby mladých nemocných, zdůraznit odlišnosti a specifika, která řešíme v době aktivní léčby, ale i následně v rámci sledování, vše ve vzájemné spolupráci s praktickým lékařem. Praktický lékař je součástí týmu, který pečuje o mladého pacienta v průběhu léčby, ale zejména pak v období sledování, kde je aktivní v diagnostice pozdních nežádoucích účinků proběhlé terapie a řešení psychosociálních problémů.

ZVLÁŠTNOSTI ONKOLOGICKÉ LÉČBY GERIATRICKÝCH PACIENTŮ

PALÁCOVÁ M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Více než 60 % nádorů vzniká u pacientů starších 65 let. S přibývajícím věkem stoupá i počet komorbidit. Biologie nádorů a jejich odpověď na terapii se může lišit v různém věku. Naše léčebné rozhodnutí by mělo být dále ovlivněno předpokládanou délkou života, fyziologickým stavem pacienta, jeho komorbiditami a také postojem pacienta k terapii. Především u adjuvantní indikace onkologické léčby je podstatným faktorem ovlivňujícím naše rozhodnutí předpokládaná doba života. Skupina starých nemocných je v klinických studiích zastoupena pouze minoritně, a tudíž chybí v mnoha situacích tzv. evidence-based doklad o přínosu terapie pro pacienta. Staří nemocní jsou z hlediska věku děleni do tří věkových skupin – skupina mladých nemocných ve věku 65–75 let, skupina starých pacientů ve věku 76–85 let a na skupinu nejstarších nemocných > 85 let věku. Správné posouzení pacienta by mělo vést k indikaci efektivní a bezpečné onkologické terapie. Samotný chronologický věk není spolehlivý k posouzení předpokládané doby života, ke stanovení funkčních rezerv a k posouzení procentuálního výskytu možných komplikací. Více než polovinu nemocných starších 70 let lze klasifikovat funkčně jako „staré dospělé“ a lze je léčit standardními léčebnými postupy. U druhé poloviny vzhledem k jejich celkovému stavu, množství a závažnosti komorbidit potřebujeme více „komplexní pohled“ a tady bychom si měli pomoci tzv. vyhodnocovacími testy. Komplexní geriatrické ohodnocení (CGA) zahrnuje posouzení kognitivních funkcí (demence, delirium, deprese), dále hodnotí performance status, funkční stav, výskyt pádů, nutriční stav, komorbidity, sociálněekonomickou situaci, polyfarmacii a psychosociální stav. Cílem CGA je predikce funkčního věku onkologického pacienta. Nevýhodou tohoto testu je jeho náročnost nejen pro samotného pacienta, ale i časová náročnost pro zdravotnický personál. Proto se v posledních letech objevují další testy k posouzení funkčního věku starého onkologického pacienta, které jsou jednodušší k realizaci nejen pro samotného pacienta, ale podstatně časově méně náročné i pro personál. Mezi nejčastěji používané patří IADL, G8. Toxicita CHT je u starších nemocných vyšší ve srovnání s mladšími. Lze ji predikovat na základě CRASH testu. Nové léčebné metody – především imunoterapie – nemá prokázaný vyšší výskyt toxicity u starších nemocných. U cílené terapie je u některých preparátů toxicita vyšší, doposud prediktivní test neexistuje.

JAK POSUZOVAT SENIORA PŘI PLÁNOVÁNÍ SYSTÉMOVÉ TERAPIE, ZEJMÉNA CHEMOTERAPIE?

PALÁCOVÁ M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

S přibývajícím věkem stoupá i počet komorbidit. Biologie nádorů a jejich odpověď na terapii se může lišit v různém věku. Naše léčebné rozhodnutí by mělo být dále ovlivněno předpokládanou délkou života, fyziologickým stavem pacienta, jeho komorbiditami a také postojem pacienta k terapii. Především u adjuvantní indikace onkologické léčby je podstatným faktorem ovlivňujícím naše rozhodnutí předpokládaná doba života. Skupina starých nemocných je v klinických studiích zastoupena pouze minoritně, a tudíž chybí v mnoha situacích tzv. evidence-based doklad o přínosu terapie pro pacienta. Správné posouzení pacienta by mělo vést k indikaci efektivní a bezpečné onkologické terapie. Samotný chronologický věk není spolehlivý k posouzení předpokládané doby života, ke stanovení funkčních rezerv a k posouzení procentuálního výskytu možných komplikací. Více než polovinu nemocných starších 70 let lze klasifikovat funkčně jako „staré dospělé“ a lze je léčit standardními léčebnými postupy. U druhé poloviny vzhledem k jejich celkovému stavu, množství a závažnosti komorbidit potřebujeme více „komplexní pohled“ a tady bychom si měli pomoci tzv. vyhodnocovacími testy, kterých je několik, jsou různé časově náročné. Komplexní geriatrické ohodnocení (CGA), které je ale náročné na čas, zahrnuje posouzení kognitivních funkcí (demence, delirium, deprese), dále hodnotí performance status, funkční stav, výskyt pádů, nutriční stav, komorbidity, sociálněekonomickou situaci, polyfarmacii a psychosociální stav. Vyšší věk je spojen se změnami ve farmakodynamice i farmakokinetice CHT, které zvyšují riziko toxicity. V rámci farmakodynamiky dochází k redukci reparace poškození DNA. Farmakokinetické změny zahrnují pokles v GFR a objemu distribuce hydrosolubních látek. V důsledku věku dochází také k poklesu aktivity cytochromu P450. Byl vyvinut MAX2 index, na jehož základě lze stanovit individuální riziko toxicity CHT (Extermann). Dalším možným nástrojem, jak zjistit toxicitu CHT, je CRASH skóre. V tomto modelu jsou nejlepšími faktory pro hematologickou toxicitu hodnota diastolického TK, IADL, hodnota LDH a typ CHT. Pro nehematologickou toxicitu jsou nejlepšími parametry performance status, kognitivní funkce, nutriční stav a typ CHT. Problémem posledně jmenovaného je jeho náročnost na čas. Součástí rozhodovacího algoritmu by měla být samozřejmě i předpokládaná doba života, která může být u určitého procenta starších nemocných jedním z důvodů, které ovlivní samotné podání adjuvantní CHT.

AUTOIMUNITNÍ ENCEFALITIDA KOMPLIKUJÍCÍ LÉČBU NIVOLUMABEM U ADOLESCENTA S H3 K27M MUTOVANÝM GLIOMEM MOZKOVÉHO KMENE

PAVELKA Z.¹, VEJMĚLKOVÁ K.¹, ŠENKYŘÍK J.², NOSKOVÁ H.³, JEŽOVÁ M.⁴, ŠTĚRBA J.¹

¹ Klinika dětské onkologie, LF MU a FN Brno, ² Interní gastroenterologická klinika, LF MU a FN Brno, ³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ⁴ FN Brno; LF MU Brno

Úvod: Prognóza H3 K27M mutovaných gliomů střední čáry je fatální s obvyklým OS do 12 měsíců od diagnózy. Pacienti jsou kandidáty nových experimentálních postupů, tumory s vysokou mutační náloží mohou odpovídat na léčbu checkpoint inhibitory (nivolumab). Imunoterapie však přináší signifikantní riziko

autoimunitní toxicity, vzácnou komplikací je autoimunitní encefalitida. **Popis případu:** Adolescent s krátkou anamnézou kmenových příznaků, na MRI typický obraz difúzního gliomu pontu (DIPG). Z otevřené biopsie v lednu 2018 prokázán H3 K27M mutovaný gliom (diffuse midline glioma G4 dle WHO 2016). Po obvyklé radioterapii s TMZ byla na základě průkazu vysoké mutační nálože nádoru indikována imunoterapie nivolumabem. Tumor byl iniciálně FLT-PET/MRI akumulující. V srpnu 2018 je na kontrolním vyšetření popsána metabolická kompletní regrese. V září 2019 dochází k zhoršení neurologického nálezu, kontrolní MRI popisuje nově plošné infiltráty mozku zejména ve FLAIR/T2 zobrazení, vlastní tumor kmene bez progresu. Z moku vyloučena neuroinfekce i diseminace nádoru, přítomen zánětlivý neinfekční nálezu, oligoklonální pásy, intratekální syntéza imunoglobulinů. **Závěr:** Autoimunitní encefalitida při nivolumabu. Nivolumab ukončen, podáváno několik linií imunosupresivní léčby (kortikoidy, plazmaferéza, cyklofosfamid). V průběhu jara 2019 již dochází i k progresi základní nemoci, exitus v červnu 2019 (OS 17 měsíců). **Závěr:** U správně indikovaných pacientů s HGG může imunoterapie přinášet lepší léčebný efekt než konvenční léčba. Podmínkou je znalost nádorové biologie a imunologického profilu tumoru. Autoimunitní nežádoucí účinky imunoterapie představují nový závažný klinický problém.

KOŽNÍ TOXICITA TRAMETINIBU U DĚTÍ S GLIOMY

PAVELKA Z.¹, FRIČ D.², VEJMĚLKOVÁ K.¹, HONZÍKOVÁ K.³, ŠTĚRBA J.¹

¹ Klinika dětské onkologie, LF MU a FN Brno, ² FN Brno; LF MU Brno, ³ Dětské kožní oddělení Pediatrické kliniky, LF MU a FN Brno

Úvod: Trametinib je používán v léčbě gliomů s prokázanou aktivací MAPK dráhy v dalších liniích léčby po selhání konvenční terapie. Podání je prováděno kožní toxicitou. V léčbě kožních projevů se dle typu kombinuje příslušná topická léčba, v některých případech i systémová léčba (antibiotika u bakteriálních infekčních projevů, výjimečně systémové kortikoidy u ekzematózní dermatitidy stupně III a IV). **Soubor pacientů:** Prezentujeme data pacientů Kliniky dětské onkologie LF MU a FN Brno. V období 2015–2019 jsme léčili monoterapií trametinibem 15 dětí s CNS tumory s potvrzenou nebo předpokládanou aktivací MAPK dráhy, soubor tvořilo 7 (47 %) chlapců a 8 (53 %) dívek. Incidence kožní toxicity trametinibu v souboru je 100 %, celkový počet zaznamenaných událostí byl 50. U pacientů se kumulovaly různé typy kožních projevů u téhož pacienta, docházelo k opakování kožní toxicity stejného typu po různých obdobích klidu. Jednotlivé typy kožních projevů se vyskytly s četností případů: ekzematózní dermatitida 15, paronychia/panaritida 12, akneiformní exantém 9, folikulitida/furunkulóza 6, cheilitida 3, mykotická dermatitida 2, změna barvy vlasů 2, vypadávání vlasů 1. Zaznamenali jsme jedenáct událostí stupně III a žádnou událost stupně IV závažnosti dle CTCAE. K dočasnému přerušení nebo redukci dávek trametinibu jsme přistoupili v osmi případech. V žádném případě kožní toxicita nevedla k úplnému ukončení terapie trametinibem. U infekčních kožních projevů (paronychia, akneiformní exantém, folikulitida) se kultivačně vždy prokázal zlatý stafylokok. **Závěr:** Kožní toxicita trametinibu u dětí představuje signifikantní klinický problém. Správnou profylaxi a léčbou projevů dle vypracovaných algoritmů ve spolupráci s dermatologem lze předejít ukončení terapie z důvodu závažného stupně toxicity.

VLIV ONKOLOGICKÉ LÉČBY NA SEXUÁLNÍ FUNKCE

ŠRÁMKOVÁ T.¹, ŠRÁMKOVÁ K.²

¹ Sexuologické oddělení, FN Brno, ² Urologické oddělení, FN u sv. Anny v Brně

Komplexní onkologická léčba ovlivňuje sexuální funkce. Erekcí/lubrikaci zhoršuje chirurgická léčba spolu s radioterapií vlivem změny anatomických poměrů, vznikem pooperačních jizev, poškozením nervových a cévních struktur. Chemoterapie a hormonální terapie snižují libido. Orgasmus/ejakulaci narušuje chirurgická léčba spolu s farmakoterapií. Erotogenní zóny jsou poškozeny jizvami po chirurgických operacích a radioterapii. Bolestivá erekce se objevuje jako důsledek chirurgické léčby a radioterapie. Na sexualitu onkologicky nemocného negativně působí únava, deprese, úzkost, bolest, fyzické omezení, sociální izolace, nedostatečná komunikace s partnerem, změna vzhledu, ztráta sebevědomí a sexuální atraktivita. Do Ambulance onkologické sexuologie Fakultní nemocnice Brno přicházejí nejvíce pacienti po léčbě kolorektálního a prostatického karcinomu. Sexuální dysfunkce (SD) po resekci rekta byly považovány za nutnou daň onkologické radikalitě. Vysoký výskyt SD byl spojován s amputací rekta. I přes nástup technik šetřících nervové struktury a zavedení totální mezorektální excize nelze dosud spolehlivě zabránit alespoň přechodným poruchám erekce, zejména pokud jde o tumory lokálně pokročilé či nepříznivě uložené. Nejčastějším sexuálním problémem mužů s kolorektálním karcinomem je erektilní dysfunkce (ED). U většiny mužů léčba karcinomem prostaty nepříznivě ovlivňuje kvalitu sexuálního života, po radikální prostatektomii (RP) přicházejí nejčastěji pro ED. Definujeme ji jako neschopnost dosáhnout a udržet ztopoření dostatečné k realizaci uspokojivého sexuálního styku. Menší pozornost je věnována dalším SD – ztrátě libida, dysfunkci ejakulace (suchý orgasmus) a také inkontinenci a zkrácení penisu, jež zhoršují kvalitu sexuálního života mužů s karcinomem prostaty. U mužů s kolorektálním karcinomem i karcinomem prostaty je indikována včasná penilní rehabilitace, spočívající v denním podání 5 mg tadalafilu co nejdříve po operaci, nejčastěji používanou strategií je denní užívání tadalafilu po dobu 12–18 měsíců po operaci. V léčbě ED používáme inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5i), topický či intrakavernózní prostaglandin E1. Pacient obnovuje sexuální život v průměru za 3 měsíce po operaci. PDE5i mohou zlepšit funkci cévního endotelu a elasticitu tepen, což představuje lékový potenciál pro ED spojenou s fibrózou penisu po RP. Objevují se studie, ve kterých byl sledován efekt penilní rehabilitace pomocí rázové vlny nízké intenzity. Navzdory tomu v současné době tři čtvrtiny mužů s ED po RP profitují z intrakavernózní léčby PGE1. Apelujeme na včasné zahájení léčby SD u onkologických pacientů.

VÝZNAM DODRŽENÍ PREMEDIKAČNÍHO SCHÉMATU PRO BEZPEČNÉ PODÁNÍ PROTINÁDOROVÉ LÉČBY NA PŘÍKLADU CETUXIMABU

TOMÁŠEK J.¹, KOZÁKOVÁ Š.², CIPROVÁ T.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Ústavní lékárna, MOÚ, Brno

Protinádorová systémová farmakoterapie je běžně prováděna nejrůznějšími nežádoucími účinky. Vznik některých nežádoucích účinků omezuje vhodnou premedikací. Dobrým příkladem, který ukazuje důležitost dodržení premedikačního schématu, je infuzní reakce spojená s podáním cetuximabu. Infuzní

reakce nejsou závislé na dávce, obvykle nelze predikovat jejich vznik a nemají vztah k účinnosti léčby. Po ukončení léčby se obvykle zcela upraví. Mezi nejčastější symptomy patří kožní a slizniční projevy (flush, exantém, svědění), respirační příznaky (spastické fenomény), hypotenze, nauzea, zvracení, průjem a křeče. Alergická reakce může přejít k anafylaktické velmi rychle. Prevencí je správná premedikace a management podání infuze, zejména v její rychlosti, která musí být dodržena. Premedikační schéma pro prevenci infuzní reakce je uvedeno také v Modré knize ČOS: 1. večer před aplikací cetuximabu: dexamethazon 8 mg tbl. p.o. Pokud zapomene, tak podat ráno dexamethazon 8 mg i.v. min. 1 hod před podáním infuze (optimálně 3–4 hod předem); 2. premedikace v den aplikace cetuximabu: dexamethazon 8 mg i.v. (lze i p.o.), min. 1 hod před zahájením infuze. H1 antihistaminika: např. bisulepin (Dithiaden), nejlépe i.v. nebo i. m. 1 mg, příp. 2 mg p.o. nebo jiný antagonist H1 receptoru, např. levocetirizin (Analergerin, Xyzal) 5 mg tbl. H2 antagonist: např. ranitidin (Ranisan) 75 mg p.o. nebo 50 mg i.v. nebo jiný antagonist H2 receptoru – famotidin (Famosan). COX2 inhibitor: např. nimesulid 100 mg p.o. Při kontraindikaci COX2 inhibitoru je vhodné podat paracetamol v dávce 500 mg p.o. (cyklooxygenáza 2 je enzym, který se podílí na syntéze prostaglandinů a prostacyklinu, působků, které hrají hlavní roli v patogenezi alergické reakce). Pokud první dvě infuze proběhly bez nežádoucích reakcí, lze premedikaci redukovat. Zdůraznit je nutné především význam dodržení času podání kortikoidů před aplikací cetuximabu. Při zkrácení intervalu se účinek kortikoidů výrazně snižuje, což je dáno mechanismem jejich účinku. V Masarykově onkologickém ústavu používáme k monitoraci podání všech složek režimu intravenózní protinádorové léčby nemocniční informační systém Grey Fox. Každá složka režimu vč. premedikace je označena čárovým kódem nebo rfid čipem a při podání je automaticky zaznamenáno kdo a v jakém čase jednotlivé části režimu pacientovi podal. Každý rok je v našem centru léčeno cetuximabem > 110 pacientů. Po úpravě premedikačního schématu před 2 lety jsme nezaznamenali žádnou infuzní reakci G3/4.

KARDIOVASKULÁRNÍ TOXICITA CÍLENÉ LÉČBY

VYSKOČIL J.¹, PETRÁKOVÁ K.²

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

Incidence novotvarů narůstá, ale zlepšující se léčebné možnosti prodlužují přežívání pacientů a rakovina se stává chronickým onemocněním. Velkým přispěvkem je právě cílená léčba. Nežádoucí účinky této terapie jsou odlišné od těch pozorovaných při konvenční cytostatické léčbě a až na výjimky nebývají tak dramaticky vyjádřené. Ale i cílená léčba negativně ovlivňuje kardiovaskulární (KV) aparát, a tím i přežití. V kumulativní incidenci kardiotoxicity dokonce předčí klasickou léčbu. Nejobávanejším projevem je rozvoj srdečního selhání, historicky typicky při antiHER2 terapii. Mezi další projevy kardiotoxicity patří terapií indikovaná či akcelerovaná arteriální hypertenze (AH). Mezi cílené léky, které přispívají k indukci/rozvoji AH, patří inhibitory angiogeneze (bevacizumab, aflibercept či TKI), ale i klasická cílená léčba v podobě hormonální terapie. Dalším negativním působením cílené terapie na KV aparát je trombembolizmus (TEN). TEN jako projev KV toxicity vidáme často u terapie tamoxifenem a vysoké riziko trombembolizmu mají pacienti na antiangiogenní terapii. V neposlední řadě se na rozvoji SS podílí i ICHS, k níž přispívá i rozvoj dyslipidemie u pacientek s inhibitory aromatáz. V poslední době se stále častěji objevují důkazy o kardiotoxickém, často fatálním, působení moderní imunoterapie, jehož projevy mají řadu podob od arytmií až po myokarditidu s fatálními důsledky. Dlouhodobě přežívající pacienti představují rizikovou skupinu pro rozvoj KV onemocnění a je třeba myslet na to, že ani necytostatická léčba není bez KV rizika.

X. Paliativní péče a symptomatická léčba

PRŮLOMOVÁ BOLEST V KLINICKÉ ONKOLOGICKÉ PRAXI

HOLUBEC L.¹, VOKURKA S.², ŠAFANDA M.³

¹ Nemocnice Na Homolce, Praha, ² Onkologická a radioterapeutická klinika, FN a LF UK, Plzeň, ³ Onkologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Východiska: Pomocí dotazníku zmapovat reálnou situaci v diagnostice a přístupu k řešení průlomové bolesti (PB) v klinické praxi onkologických pracovišť. **Metodika:** Byl využit nástroj „anketa“ na webu České onkologické společnosti www.linkos.cz pro výběr předem formulovaných odpovědí v kombinaci s nástrojem Google Forms pro volné otázky a psané odpovědi. **Výsledky:** Na jednotlivé otázky/ankety odpovědělo 58–100 respondentů-lékařů. S výskytem PB u onkologických pacientů se běžně setkává > 50 % lékařů. U nemocných s chronickou nádorovou bolestí (CHNB) se na případné ataky PB aktivně ptá při každé kontrole 86 % lékařů, aktivně po PB nepátrá pouze 6 % lékařů. Celkem 60 % lékařů zahajuje léčbu PB na základě vlastních zkušeností pomocí rychle působícího transukózního fentanyl (TMF). Celkem 33 % lékařů uvedlo, že při výskytu metastáz do skeletu se u většiny nemocných objeví ataky PB. Od diagnózy atak PB zahajuje okamžitě vhodnou léčbu 80 % lékařů, nejčastěji pomocí TMF. Opiáty na svém pracovišti vůbec nepředepisuje necelých 5 % lékařů. Ataky PB řeší jiným způsobem než preskripcí silných opioidů. Rescue medikací (předepsání jednoho balení nejmenší síly rychle působícího opioidu pacientům s opioidy léčenou základní onkologickou bolestí) u PB považuje 77 % lékařů za vhodný způsob možnosti zaléčení atak PB. Celkem 9 % lékařů považuje tuto možnost léčby za příliš nákladnou. **Závěr:** Výsledky pilotní studie o výskytu a léčbě PB ukazují, že většina lékařů aktivně monitoruje možný výskyt PB u svých onkologicky nemocných s CHNB. Ataky PB jsou lékaři schopni léčit na základě vlastních zkušeností, většinou za využití TMF.

INTERVENČNÍ RADIOLOGIE V PALIATIVNÍ ONKOLOGII

KŘÍSTEK J.

Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

V posledních asi 20 letech se vyprofilovala subspecializace intervenční radiologie (IR) zaměřená na terapeutické zákroky u onkologických pacientů, tzv. intervenční onkologie, která pokrývá široké spektrum zákroků od diagnostických biopsií až po modifikační, paliativní či kurativní zákroky. Značná část aktivit v onkologických centrech je zaměřena na paliativní intervence, kde je cílem zachování co možná nejvyšší kvality života pacienta: zachování průchodnosti GIT, urotraktu a jiných anatomických duktů implantací stentů a dilatacemi stenóz, zavedení nefrostomie apod.; eliminace tenzního ascitu a recidivujícího fluidothoraxu perkutánními drény; stabilizace a prevence fraktur axiálního skeletu (cementoplastika, kyfoplastika, perkutánní osteosyntézy); ablace nebo debulking objemných tumorů (ablace mikrovlnná, radiofrekvenční, kryoablace, elektroporace, chemoembolizace, radioembolizace); zástava krvácení z inoperabilních nádorů (embolizace, implantace stentů a stentgraftů); terapie bolesti (ablace, neurolyzy nociceptivních ganglií a nervů, stabilizace skeletu apod.); drenáže a sanace patologických kolekcí tekutin zavedením drénů. Zcela zásadně záleží na spolupráci IR s klinickým onkologem, algeziologem, chirurgem a dalšími odbornostmi v rámci mezioborových indikačních komisí.

PRAKTICKÝ LÉKAŘ? PALIATIVNÍ AMBULANCE? UŽ DOMÁCÍ HOSPIC? ANEB „KAM S NÍM?“

NAVRÁTILOVÁ P.

Mobilní hospic Ondrášek, o.p.s., Ostrava

Východiska: Přestože se v současné době povědomí praktických lékařů a nemocničních specialistů o mobilní specializované paliativní péči (domácím hospici) s probíhající osvětou zvyšuje, stále se setkáváme se špatným načasováním předání pacientů do paliativní péče. Častým důvodem bývají jednak různé přetrvávající mýty (jak na straně pacienta a rodiny, tak na straně lékaře) a současně přenechání rozhodnutí do plné kompetence rodiny, která není vždy schopna adekvátně zhodnotit závažnost zdravotního stavu pacienta. Při nedostatečné komunikaci lékaře s pacientem a jeho rodinou, stejně tak při nedostatečné komunikaci vzájemně mezi samotnými lékaři-specialisty, praktickými lékaři a paliatry a bez současného společného plánování následné péče u pacienta s pokročilým nádorovým onemocněním (ale i jakýmkoli jiným chronickým nevyhládivitelným onemocněním) je pak běžnou praxí nalézat tyto pacienty ať už zcela mimo zdravotnický systém, netušíci, na koho se mají v případě potíží obrátit, a často končící na lékařských pohotovostních službách. Nebo ve zcela opačném případě tito pacienti obcházejí veškeré existující speciality s výsledkem úzce zaměřených doporučení, bez komplexního pojetí péče a ztrácející se v množství doporučených došetření, režimových opatření a medikace. Završením celé složité situace pak často bývá přivolání rychlé záchranné služby a následná akutní hospitalizace pacienta v nemocničním zařízení. Důvodem nemusí být ani reálné náhlé klinické zhoršení stavu ve smyslu bolesti, dušnosti, nevolnosti a zvracení, delirantních stavů, ale stačí i další přirozené celkové zhoršení slabosti, snížení příjmu per os (v komplexním kontextu vývoje nemoci). **Cíl:** Ke zlepšení by mohlo dojít společnou koordinací péče, včasným odesláním či alespoň konzultací praktického lékaře či nemocničního specialisty s týmem paliativní ambulance, které již na mnoha místech ČR fungují a jsou připraveny ke vzájemné spolupráci.

NEVERBÁLNÍ PRVKY V KOMUNIKACI ŠPATNÝCH ZPRÁV

PLVAN J.¹, KABELKA L.²

¹ Domácí hospic sv. Zdislavy, Třebíč, ² Diecézní charita Brno

Téma „sdělování špatných zpráv“ je každodenní náplní lékařů většiny klinických oborů a v dnešním moderním pojetí týmové a multidisciplinární medicíny je klíčové i pro sestry většiny oborů. Není snadné – připravenost v lidské, emoční a hodnotové rovině, dovednostmi, dostupností kvalitního tréninku

a v neposlední řadě také eticky i svojí pestrobarevností z hlediska cílů, motivací a časového zařazení do velmi různých fází života s nevléčitelnou nemocí. Hodinový workshop neskýtá didakticky příležitost pokrýt celou komplexnost tématu, a proto jsme vybrali oblast „primární“ přípravy. Tou je neverbální komunikace hrající v oblasti předávání špatných zpráv roli platformy. Platformy, která rozhoduje o výsledku. A tím jediným správným je důvěra, vzájemná, podporující další proces podpory a léčby. Na krátkých scénkách a jejich rozboru budeme vést dialog o výrazových prostředcích, tempu a intonaci, nastavení prostoru ke komunikaci, autenticitě a otevřenosti.

MOBILNÍ SPECIALIZOVANÁ HOSPICOVÁ PÉČE O NEVYLÉČITELNĚ NEMOCNÉ

SCHNEIDER M., KUDLOVÁ P., SNOPEK P.

Ústav zdravotnických věd, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Úvod: Každý člověk má mít možnost volby prostředí, ve kterém si přeje prožít závěr svého života. O indikaci mobilní specializované hospicové a paliativní péče, která umožňuje klientovi strávit poslední období života v jeho domácím prostředí v kruhu blízkých, rozhoduje praktický lékař společně s lékařem paliativního týmu. Ve Zlínském kraji působí v současné době pět mobilních zařízení, jedním z nich je Zdravotní ústav paliativní a hospicové péče PAHOP (dále PAHOP, z. ú.), který má jasně stanovená kritéria pro přijetí klientů. **Cíl:** Cílem bylo zjistit, zda příjem klienta do mobilní hospicové péče koresponduje s kritériálními požadavky nezbytnými pro přijetí nemocného do mobilní hospicové péče uvedenými v doporučeném postupu pro všeobecné praktické lékaře.

Metody a výsledky: Sběr dat byl proveden technikou retrospektivní obsahové analýzy zdravotnické dokumentace PAHOP za období 2017–2019. Sledována byla vybraná kritéria u 156 ošetřovaných a zemřelých klientů v období 2017–2019, a to sociodemografické údaje klientů (věk, pohlaví, bydliště, rodinný stav, pracovní zařazení), informace o povaze onemocnění (onkologická diagnóza, metastatická invaze) a délka poskytované hospicové péče. Dále byly sledovány a analyzovány zdravotní podmínky (diagnóza, prognóza, funkční zdatnost – pomocí Palliative Performance Scale (PPS), výskyt závažných symptomů – pomocí Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) a Mini-Suffering State Examination (MSSE) z pohledu zdravotníka nebo pečující osoby nebo klienta aj.). **Závěr:** Příjem klienta do mobilní hospicové péče koresponduje s předepsanými guidelines.

AKUTNÍ STAVY V ONKOLOGICKÉ PALIATIVNÍ PÉČI – CO LZE A CO NELZE ZVLÁDNOUT DOMA

SLÁMA O.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Pokročilá stadia nádorových onemocnění se vyznačují výraznou „nestabilitou“ klinického stavu. Akutní zhoršení spojená s progresí základního onemocnění nebo souvisejícími komplikacemi u pacientů v domácím prostředí vyžadují rychlé zhodnocení stavu, vyjasnění celkového kontextu a cílů léčby a péče a často velmi intenzivní léčebnou intervenci. Důležitým tématem je rozhodování o „místu péče“, tedy rozhodnutí, zda je stav bezpečně zvládnutelný v domácím prostředí, resp. v ordinaci praktického lékaře, nebo je nutný převoz do nemocnice. Ve sdělení budou prezentovány nejčastější akutní klinické stavy – zhoršení bolesti, dušnosti, nevolnosti a zvracení, psychomotorické agitovanosti a deliria, vstup pacienta do finální fáze – umírání. Budou diskutovány podmínky, za kterých lze tyto klinické situace na náležité odborné úrovni a bezpečně pro pacienta a jeho blízké řešit v domácím prostředí. V rámci prezentace budou nabídnuty praktické paliativní „tipy a triky“ k řešení těchto klinických situací. Budou zhodnoceny možnosti a limity současného systému domácí ošetrovatelské péče (home care) a mobilní specializované paliativní péče při řešení akutních stavů v onkologické paliativní péči.

MINDFULNESS/VŠÍMAVOST V PALIATIVNÍ PÉČI – LÉČIVÝ EFEKT PŘÍTOMNÉHO OKAMŽIKU

SVĚTLÁK M.

Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU, Brno

Paliativní péče je multidisciplinární přístup, jehož cílem je zlepšení kvality života pacientů a jejich rodin, které čelí život ohrožujícím onemocněním, a to prostřednictvím prevence a mírnění jejich utrpení. Abychom mohli lidem účinně s utrpením pomáhat, je třeba dobře chápat jeho podstatu, dynamiku a to, jak vzniká. Výzkum účinku přístupů založených na mindfulness/všímavosti opakovaně dokládá, že jde o velmi efektivní nástroj v pomoci pacientům v modulování a mírnění jejich utrpení spojeného s nemocí. Prostřednictvím tréninku schopnosti záměrně věnovat pozornost tomu, co se děje v přítomném okamžiku, a to bez posuzování, hodnocení a očekávání, získáváme hluboký vhled do dynamiky utrpení a následně také svobodu nad tím, jak budeme na strasti života reagovat. Rozvíjení naší schopnosti být v přítomném okamžiku představuje jeden ze základních pilířů podpory životní spokojenosti a duševního zdraví a intervence založené na mindfulness/všímavosti by měly být nedílnou součástí komplexní onkologické a paliativní péče.

XI. Nutriční podpora v onkologii

VÝŽIVA – NEDÍLNÁ SOUČÁST PREVENCE

ANDRÁŠKOVÁ V., ŽDÁRSKÁ H.

Úsek léčebné výživy, MOÚ, Brno

Výživa je významnou součástí oblasti primární prevence onkologického onemocnění. Samotná výživa nemá prokázaný účinek přímo zabránit vzniku onemocnění nebo již vzniklé onemocnění vyléčit. Výživa je však nedílnou součástí zdravého životního stylu zařazeného do skupiny faktorů zevního prostředí, které mají do určité míry (přibližně z jedné třetiny) vliv na vznik a rozvoj onkologického onemocnění. Výživa člověka je velmi komplexní a odlišit a definovat konkrétní prvek výživy, který má potenciál podílet se na prevenci vzniku a tlumení rozvoje nádorů, je velmi obtížně proveditelné. Výzkumy v této oblasti jsou limitované etickými konsekvencemi. Často užívané typy studií jsou epidemiologické studie, které se obtížněji aplikují na jedince, a intervenční studie, které zpravidla prezentují úzký výběr populace. V souvislosti s prevencí onkologického onemocnění a výživy se nejčastěji uvádí antioxidantní látky, látky protektivní povahy. Mezi tyto látky se řadí zejména některé vitaminy, stopové prvky a fytochemikálie, které jsou často obsaženy v ovoci, zelenině a celozrnných obilovinách. Důležité je zmínit, že nadměrný přísun těchto prvků (abúzus, nadužívání) nevede ke zvýšenému profylaktickému účinku, ale mnohdy má opačný efekt nebo jiný nežádoucí negativní účinek na zdraví. Dále pak se jeví jako pravděpodobné, že ochranný antioxidantní efekt není dán jediným prvkem (makroživinou, mikroživinou), ale spíše souborem více účinků různých mikroživin a makroživin. To potvrzuje již výše uvedené, že výživa člověka je komplexní a není vhodné používat pro zajištění nutriční potřeby organismu extrémní restriktivní stravovací doporučení. V rámci workshopu se pokusíme zprostředkovat základní vhled na stravu a její složky nutné pro správné fungování organismu. Zkusíme pojmenovat některé z mýtů, které o výživě panují. A interaktivní formou pojmenujeme u některých konkrétních druhů potravin jejich přínos pro zdraví člověka.

NEZBYTNOST NUTRIČNÍ INTERVENCE PRO ÚSPĚCH ONKOLOGICKÉ LÉČBY – KAZUISTIKY Z PRAXE

MAŇÁSEK V., BEZDĚK K., ŠKROVINA M., JAROLÍMOVÁ P., VRÁNA D.

Onkologické oddělení, Nemocnice Nový Jičín

Příčiny podvýživy v onkologii jsou komplexní povahy a hrubě orientačně lze rozlišovat mezi malnutricí primární a sekundární. Primární malnutrice vzniká důsledkem působení faktorů vedoucích k anorexii (neurální, hormonální a humorální signály ovlivňující hypothalamus) a kachexii (proinflammatorní cytokiny, ubiquitin-proteazomová proteolýza, heat shock proteiny a další). Podvýživa způsobená nepříznivou lokalizací nádoru a/nebo rozvíjející se důsledkem nežádoucích účinků protinádorové terapie (chirurgie, chemoterapie, radioterapie) je označována za malnutrici sekundární. V průběhu časové osy protinádorové strategie jsme schopni definovat klíčová období léčby, ve kterých je patný stěžejní efekt nutriční intervence. Překládáme dvě kazuistiky pacientů, na kterých demonstrujeme význam nutriční podpory pro úspěch protinádorové terapie. V první kazuistice uvádíme průběh léčby pacienta s generalizovanou malignitou, kdy kombinací enterální a parenterální nutriční podpory bylo možné zahájit protinádorovou léčbu navzdory zdánlivě infaustní prognóze (ileózní stav) a nemocný podstoupil efektivní chemoterapii v kombinaci s podáním biologik. Druhá kazuistika vyzdvihuje význam adekvátní nutriční podpory v období, kdy pacientka absolvovala radikální konkomitantní radiochemoterapii nádoru rekta s následným rozvojem komplikací před chirurgickou intervencí. Podání kombinace enterální a doplňkové parenterální výživy usnadnilo výsledný efekt léčby. Podmínkou optimálního komplexního přístupu k nemocnému je kolektivní mezioborová spolupráce, jejíž součástí je zařazení nutriční intervence coby formy léčby, působící synchronně s vybranou protinádorovou léčebnou modalitou.

WHAT SHOULD AN ONCOLOGIST KNOW OF SARCOPENIA AND WHY

RAUH S.¹, TUČEK Š.²

¹ Centre Hospitalier Emile Mayrisch, Luxembourg, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Sarcopenia awareness is necessary for healthcare professionals dealing with cancer. Sarcopenia is a loss of skeletal muscle mass. Its onset is common in ageing process and brings a loss of muscle function. In malignant diseases, sarcopenia occurs more often even in younger age. The loss of skeletal muscle is very unfortunate for the patients as it brings many disadvantages and problems. In oncology the awareness of sarcopenia increased over past couple of years. Sarcopenia is a loss of active metabolic tissue. It increases toxicity of anticancer chemotherapy, decreases response to it and is again enhanced by chemotherapy. Sarcopenia has been proven a negative predictive marker for survival in some solid cancers. Sarcopenia in oncology is caused by several factors, among many inflammation, immobility, increased metabolic demands and decreased nutrients intake. Sarcopenia may occur in skinny patients as well as in obese. Sarcopenic obesity is even more unfortunate for its bearer as it often remains unrecognized and untreated. A sarcopenic obese patient is even more likely to become immobile than a skinny patient. Diagnosis of sarcopenia may not be easy. It requires an assessment of body composition. A common tool may be BIA, an analysis of muscle mass and quality on CT scan, functional tests and clinical assessment. In a real practice, sometimes the latter one is the only available. Treatment of sarcopenia in cancer requires a broad and multidisciplinary approach. A causal anticancer treatment is necessary. Some treatments like targeted drugs may worsen the situation and more research is necessary in this field. It may be necessary to suppress the disease and treatment accompanying inflammation, to increase nutrients intake and a resistance physical exercise.

References: [1] Bozzetti F. *Ann Oncol* 2017; 28(9): 2107–2118. [2] Blauwhoff-Buskermolen S et al. *J Clin Oncol* 2016; 34(12): 1339–1344. [3] Rier HN et al. *Oncologist* 2016; 21(11): 1396–1409.

SARKOPENIE – REÁLNÝ STAV V KLINICKÉ PRAXI

TUČEK Š.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Sarkopenie je úbytek svalové hmoty. Svalová hmota je metabolicky aktivní a je prokázáno, že pacienti s úbytkem svaloviny jsou při diagnostice a léčbě nádorového onemocnění zatíženi větším množstvím komplikací, hojení je horší nebo nemusí probíhat vůbec a toxicita protinádorové léčby je významně vyšší než u jedinců s dostatkem svaloviny. Je několik nástrojů ke zjištění tělesného složení a sarkopenie, ale žádný se v běžné klinické praxi nepoužívá. Dostupné funkční svalové testy jsou orientační a relativní, bioimpedanční analýza je relativně drahá a diagnostika z CT snímků je v ČR v současnosti úplně nedostupná. V běžné klinické praxi tak zůstává neúčinnějšími nástroji klinické vyšetření a anamnestické údaje, které vedou k vyslovení diagnózy sarkopenie s určitou pravděpodobností, která v klinické praxi stačí k účinné intervenci. Klinický odhad při vyšetření pohledem a pohybem může i běžně fungovat u hubených pacientů, sarkopenie může být zakryta u obézních pacientů tukovou hmotou. Právě sarkopenická obezita může být velmi riziková, vždyť pacienti jsou ohroženi veškerými komplikacemi sarkopenie, často ani zkušený personál u nich sarkopenii neodhalí a komplikace z imobilizace hrozí o to víc, že tito pacienti musí nosit velkou zátěž tukové metabolicky neaktivní tkáně, kterou nejsou schopni v nemoci využít. Sarkopenii lze odhadnout anamnesticky, pokud na ni budeme myslet. V případě zhubnutí při aktivním nádorovém onemocnění, které je provázeno systémovým zánětem, je úbytek svaloviny pravděpodobný. Již v tomto okamžiku před jakoukoli objektivizací tělesného složení, které může a nemusí být dostupné, je namístě zahájit léčbu sarkopenie – samozřejmě kauzální protinádorovou léčbou, veškerou možnou podporou k omezení systémové zánětlivé odpovědi, dodáním dostatku proteinů v potravě a aktivním tělesným pohybem, zejména cvičením rezistenčního typu.

XII. Ošetřovatelská péče a rehabilitace

TEJPOVÁNÍ V BŘIŠNÍ CHIRURGII

DRLÍKOVÁ K.¹, ZACHOVÁ V.²

¹ FN Motol, Praha, ² VFN v Praze

Tejpování jako pomocná terapie při hojení chirurgické rány a pooperačních stavů. Práce s jizvou. Tejpování jako moderní způsob podpory potíží pohybového aparátu se stal inspirací pro využití v chirurgii. V první řadě se ho dá využít k podpoře toku lymfy u otoků. Dále jako opora ke snížení tahu na operační ránu u obézních a reoperovaných pacientů. Tím se podporuje hojení operační rány a předchází vzniku sekundárních komplikací. Další pole působnosti je práce s „letitou“ jizvou – její uvolnění, a tím zlepšení komfortu pacienta. V neposlední řadě nám může tejpování pomoci při opoře břišní stěny ať už v preventivní oblasti (po operaci parastomálních kýl) nebo při potřebě změnit konfiguraci břišní stěny – její tvar. Je to doposud neprobádaná oblast a jen čas a vlastní zkušenosti nám ukážou, zda si najde tejpování místo v chirurgické praxi.

ŘEŠENÍ EXTRAHAZÁTŮ PO CYTOTOXICKÉ LÉČBĚ V PRAXI - WORKSHOP

HAŠKOVÁ L.¹, SÝKOROVÁ Z.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² MOÚ, Brno

Extravazát je nechtěný únik cytotoxického léčiva mimo cílovou aplikační žílu do okolní tkáně. Zákeřnost extravazátu spočívá v jeho opožděném rozvoji 7.–10. den od aplikace léčiva. V této době již pacient není přítomen ve zdravotnickém zařízení. Rána, která vznikne tímto způsobem, vyžaduje specifické ošetření, velmi snadno se infikuje a délka hojení trvá týdny až měsíce. Důležitá je multioborová spolupráce při ošetřování rány a správná edukace pacienta. Workshop popisuje příčiny a prevenci vzniku extravazátu s důrazem na výběr správného místa a žíly k zavedení periferního i.v. vstupu, použití bezpečných cévních vstupů, kterými jsou port a PICC k aplikaci chemoterapie a cílené léčby. Součástí prezentace jsou kazuistiky, které popisují jednotlivé kroky při ošetřování rány vzniklé jako následek extravazátu, vč. použitých terapeutických krytí. Ukazuje možnosti záznamu ošetření v elektronické dokumentaci, vč. vkládání fotodokumentace, které dokládají nezpochybnitelnou kontinuální péči o vzniklou ránu. Dále podává informace o možnostech edukace pacienta (ověření toho „co pacient ví“) – plánování kontrol a později i ošetření. Sledování výskytu extravazátu je trvalým a dlouhodobým předmětem našeho zájmu. Účastníci workshopu budou seznámeni se statistickými výstupy a analýzou za několik předchozích období (let), kdy tato data monitorujeme.

PEČUJEME O PORT – JAK NA TO V DOMÁCÍ PÉČI

SÝKOROVÁ Z., KOCOURKOVÁ J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Workshop je určen pro sestry domácí péče, které u pacienta v podmínkách jeho domácnosti zajišťují péči o port. Workshop obsahuje informace, jak získat kompetenci k ošetřování portu, shrnuje zásady péče o port a aplikace do portu v domácím prostředí, naučí detekovat možné nežádoucí příznaky. V domácí péči je kladen důraz na zachování aseptiky při zavádění portové jehly, na péči o hygienu rukou před výkonem i po něm, na použití transparentních krycích materiálů, které umožňují optickou kontrolu okolí vpichu jehly do portové komůrky a garantují antibakteriální ochranu až 7 dní. Pro aplikace portem vícekrát denně je praktické zajistit koncový kónus bezjehlovým vstupem s dezinfekční krytkou. Péči o bezchybnou funkci portu zajišťujeme správným a včasným proplachováním systému. Proplach portu provádíme stylem start–stop, min. 10 ml fyziologického roztoku. Proplach následuje po každé aplikaci léčiv, odběru krve, aplikaci výživy, kontrastní látky nebo podání transfuzního derivátu. Pokud port není používán k léčbě, musí být rovněž proplachován, a to v intervalu 4–6 týdnů (max. 8 týdnů). V domácí péči (pokud nebudeme ředit léky) je výhodné používat jednorázové předplněné injekční stříkačky s fyziologickým roztokem o obsahu 10 ccm. V rámci workshopu budeme také trénovat komunikaci a správné pokládání otázek pacientovi s cílem co nejdříve detekovat nežádoucí příznaky spojené s používáním portu a motivovat pacienta ke spolupráci v péči o port.

EXTRAHAZACE (PARAHAZACE) CYTOSTATIK – AKTUALIZOVANÉ DOPORUČENÍ (2020) PRO STANDARDNÍ PÉČI V RÁMCI ČESKÉ REPUBLIKY ZE SPOLUPRÁCE SEKCE PODPŮRNÉ LÉČBY ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI, ČESKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI, ONKOLOGICKÉ SEKCE ČESKÉ ASOCIACE SESTER A SPOLEČNOSTI PRO PORTY A PERMANENTNÍ KATÉTRY

VOKURKA S.¹, MAŇÁSEK V.², NAVRÁTILOVÁ HRABÁNKOVÁ D.³, ŠÍPOVÁ S.¹, ŠUSTKOVÁ Z.⁴, TURKOVÁ L.⁵, HAJNOVÁ FUKASOVÁ E.⁶, SÝKOROVÁ Z.⁷, KOZÁKOVÁ Š.⁸, WINTNEROVÁ J.⁹

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika, LF UK a FN Plzeň, ² Komplexní onkologické centrum Nový Jičín, ³ Interní klinika – hematologie, VFN v Praze,

⁴ Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno, ⁵ Interní hematologická klinika, FN Královské Vinohrady, Praha, ⁶ Klinika onkologická, FN Ostrava,

⁷ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ⁸ Nemocniční lékárna, FN Brno, ⁹ Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol, Praha

Extravazace (paravazace) cytostatik jsou velmi významnou komplikací při léčbě onkologických pacientů. Pracovní skupina autorů z odborných skupin připravila doporučení standardní péče, které je základním souhrnem doporučených postupů pro denní praxi, definovaným na základě poznatků z dlouhodobé, ověřené, prokázané praxe nebo ze shodných názorů zástupců odborných skupin. Preventivní opatření jsou zásadním opatřením a zahrnují včasné zvážení indikace

dlouhodobých žilních vstupů, volbu místa vpichu, kontrolu žilní linky před každou aplikací cytostatika a edukaci pacienta. Řešení extravazace především zahrnuje aplikace antidot (DMSO, hyaluronidáza, dexrazoxan) a aplikace suchého chladu nebo tepla podle typu cytostatika. Nejsou doporučovány kortikoidy s.c., vlhké teplo nebo chlazení, komprese. Doporučené postupy přispívají k redukci rizika a následků extravazace. Rozsah doporučených intervencí může být individuálně na pracovištích rozšiřován.

VŠE, CO POTŘEBUJETE VĚDĚT O OŠETŘOVÁNÍ PICC

VYKOUKALOVÁ E.¹, FLORIÁNOVÁ I.², MACHOVÁ E.², PETERKOVÁ K.², DOLEŽELOVÁ R.², VÍTKOVÁ M.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Masarykův onkologický ústav, Brno

Periferně implantovaný centrální katetr (PICC) zaváděný za přímé ultrazvukové navigace nebo pod SKIA kontrolou zajišťuje střednědobý přístup do centrálního žilního systému po dobu 3–12 měsíců. Pro mnoho pacientů je právě tento vstup zásadní při jejich léčbě. Klíčovou úlohou v rámci udržení správné funkce katétru a prevence především septických komplikací je kvalitní ošetřovatelská péče, edukace zdravotnického personálu, pacientů a rodinných příslušníků. Workshop je vhodný pro všechny, kteří pečují o tyto pacienty a chtějí si prakticky vyzkoušet převaz, proplach a edukaci PICC podle standardizované ošetřovatelské péče Masarykova onkologického ústavu vycházející z nejnovějších poznatků a doporučených postupů.

XIII. Psychosociální péče

PROBLEMATICKÉ KOMUNIKAČNÍ SITUACE V ONKOLOGII

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, často v kontextu velkého strachu z nemoci, bolesti, ze ztráty a možné smrti. Formou aktivní diskuze se pokusíme zmapovat, pojmenovat a pochopit komunikační problémy, se kterými se ve své praxi potýkáme, a zkusíme si uvědomit, jak souvisí s pacientovým i naším prožíváním a myšlením. Ukážeme si, jak s citlivými tématy zacházet a jak najít v komunikaci větší jistotu a sebedoporu.

PSYCHOLOGICKÉ PROBLÉMY U VYLÉČENÝCH ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

ALEXANDROVÁ R.

Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

Přednáška mapuje nejčastěji přetrvávající psychické problémy již uzdravených onkologických pacientů. Většina z nich napne veškeré své síly k uzdravení s očekáváním, že po uzdravení z onkologického onemocnění navážou ve svém životě na dobu před onemocněním. Bohužel jsou však konfrontováni v nové realitě s nečekanými problémy, ať již psychickými, nebo po nemoci přetrvávajícími fyzickými, nastávají i problémy v blízkých vztazích. Otevírají se opět emoce, strach z návratu onemocnění, deprese, úzkosti, panika, stavy podobné posttraumatické reakci apod. Pacienti mají problémy s vnímáním vlastní sebehodnoty, objevují se obavy, strach z návratu do zaměstnání. Na podkladě kazuistik se pokusíme ukázat možný proces psychické rekonvalescence, který může vést ke zlepšení kvality a hledání nového smyslu života vyléčených pacientů.

TYPOLOGIE OSOBNOSTI V KONTEXTU PÉČE O ONKOLOGICKÉHO PACIENTA

ČACKOVÁ H.

Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

Zážitkový interaktivní workshop pro nelékařské zdravotnické pracovníky, který si klade za cíl usnadnit účastníkům orientaci v základních strukturách osobnosti a přiblížit praktické důsledky různosti lidských povah pro komunikaci a vzájemné pochopení. K jednotlivým specifickým typům osobnosti se pokusíme přiblížit především cestou sebepoznání. Účastníci budou mít příležitost pomoci krátkých dotazníků a dalších psychologických technik poodhalit taje vlastní struktury osobnosti, uvažovat o svých silných a slabších stránkách. Další část pak bude zaměřena na porozumění zádrhelům v mezilidské komunikaci a spolupráci, které mohou snadno vznikat dokonce i při dobré vůli na obou stranách, právě důsledkem různosti vnímání, prožívání, hodnot apod. Zaměříme se především na praktické situace vznikající při každodenním chodu zdravotnických pracovníků pečujících o onkologické pacienty. Práce ve workshopu předpokládá aktivní spolupráci účastníků.

POTŘEBY RODIN S ONKOLOGICKY LÉČENÝM DÍTĚTEM Z POHLEDU SOCIÁLNÍ KOORDINÁTKY

DOLEŽALOVÁ K.

Nadační fond dětské onkologie KRTEK, Brno

Práce sociální koordinátorky na oddělení dětské onkologie je rozdělena na náplň práce sociálního pracovníka, tedy komunikaci s rodinou léčeného dítěte, a na sociální poradenství. Péče sociální koordinátorky v žádném případě nenahrazuje péči lékařů a zdravotnického týmu. Podílí se však na zkvalitnění průběhu léčby a pobytu v nemocnici a návratu do běžného života. Vystupuje jako člen týmu odborníků působících na Klinice dětské onkologie FN Brno. Diagnóza onkologického onemocnění je stále pro většinu populace něčím, co je spojováno se smrtí, přestože vývoj medicíny zaznamenal v tomto odvětví velký pokrok. Potřeba diskuze na toto téma je vnímána zejména ve vztahu k prarodičům a starší generaci. Dopady onkologické léčby na rodinu dítěte jsou stejné jako potřeby rodin rozmanité. Pomoc vychází z jejich individuálně určených potřeb a liší se zejména podle fáze léčby, ve které se dítě nachází. V průběhu léčby dítěte vnímá rodina potřebu své úlohy jako partnera v péči o dítě. Čím víc se dají očekávat dlouhodobé komplikace nebo trvalé postižení, tím víc je důležité posilování spolupráce a pomoci. Vzhledem k tomu, že onkologické onemocnění dítěte je velká zátěž pro všechny členy rodiny, může se stát, že se objeví sociální a vztahové problémy v rodině, které doposud nebyly vidět. Potřeba pochopení sociálního zázemí je vnímána zejména u neúplných rodin a je zde nezbytná interdisciplinární spolupráce. Další potřebou je resocializace uzdravených dětí a mládeže. Resocializační pobyty jsou zaměřeny na zlepšení komunikace a vztahů, které jsou obvykle po náročné onkologické léčbě oslabeny. Vlivem životní změny spojené s celým průběhem onkologické léčby dochází u rodičů ke změně životních hodnot, potřebě smysluplné práce pro druhé lidi a k prosociálnímu chování, kdy přenáší své prožití zátěžové situace do konkrétního jednání. Potřeby se mění ve všech životních oblastech rodiny – manželství a vztah se životním partnerem, práce a zaměstnání, vztahy s druhými lidmi, plány do budoucna, vztah k vlastním dětem, vztah k sourozencům, volný čas a zájmy.

MOTIVACE A LEADERSHIP V TÝMU VZHLEDEM KE GENERAČNÍM ODLIŠNOSTEM

SEHNALOVÁ A.

a.sense, s.r.o., Praha

Podle poznatků z praxe není jednoduché oslovit zaměstnance v současných pracovních týmech tak, abychom je dokázali jednotně namotivovat, podněcovat k přijímání změn, nových nároků na obsah práce i její kvalitu apod. Stále častěji také zjišťujeme, že nevystačíme s dosavadními úspěšnými styly vedení týmů a základní postupy leadershipu napříč pracovními týmy příliš nefungují. Proč tomu tak je? Tento blok se zaměří na odlišnosti jednotlivých generací v pracovních týmech s ohledem na změny v očekávání příslušníků těchto generací. Pojmenujeme si vnitřní motivátory a jejich odlišné uplatnění v pracovním procesu. Na tomto základě zmapujeme vývoj motivačních činitelů současnosti a jejich uplatnění v moderním leadershipu, ve vedení a řízení současných týmů. Z toho vyplýne i potřebná změna ve stylech vedení týmů a důvody, proč tomu tak je.

MOŽNOSTI PSYCHOSOCIÁLNÍ POMOCI ONKOLOGICKY NEMOCNÝM V ORDINACI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE

SLAVÍKOVÁ Š.

Amelie, z.s., Praha

Většina onkologicky nemocných se léčí ambulantně. Komplexní onkologická a hematologická centra obvykle nemají v ambulantních týmech psychologa nebo sociálního pracovníka nebo jsou jeho kapacity velmi omezené. Onkologicky nemocní nejrůznějších diagnóz mají různou závažnost onemocnění a také náročnost a intenzitu léčby a to vše přináší různou míru zatížení v oblasti psychicky na nemocného i blízké a odlišné sociální dopady. Každý nemocný má také jiné startovací podmínky dle situace, v jaké ho onemocnění postihne. Cílem příspěvku je upozornit praktické lékaře na nejhroženější skupiny onkologicky nemocných s vysokou potřebou psychosociální pomoci ve všech fázích onemocnění. Jedná se zejména o: osoby se souběžnou vážnou zdravotní diagnózou (např. psychiatrický pacient); osoby osaměle žijící (bez rodiny či s rodinou v nějakém konfliktu); rodiče osaměle pečující o nezaopatřené děti; osoba pečující o partnera či rodiče; osoby s nižším příjmem (bez práce, důchodci) či vysokými závazky (hypotéka, dluhová problematika); rodina se členem cizincem. Zároveň je cílem připomenout brožuru Amelie pro praktické lékaře www.amelie-zs.cz/pomoc-pro-zivot-s-rakovinou/brozury-amelie/zdravotne-socialni-pece-u-onkologicky-a-jinak-dlouhodobe-nemocnych-pro-prakticke-lekare, kterou většina praktických lékařů v loňském roce obdržela, a ukázat, jak s ní pracovat. Psycholog, sociální pracovník, nutriční terapeut, trenér paměti a další mohou být dobrými pomocníky při co nejlepším zvládnutí léčby i při návratu zpět do běžného života. Jen je třeba, aby se potřebný nemocný o nich dozvěděl včas. Mnohdy se stává, že kvůli absenci dílčí podpory se problémy nakupí a jsou poté hůře řešitelné. Mezi nejčastější situace, které potřebují onkologicky nemocní řešit, patří: strach z návratu onemocnění a nízké sebevědomí; invalidní důchody a jiné sociální dávky v léčbě, po léčbě i v paliativní péči; návrat do zaměstnání; role v osobním i pracovním životě; partnerské vztahy a sexualita; nutriční podpora; rekonvalescence a změna životního stylu; zdravotní a sociální služby a služby hospicové péče; odvolání, námitky, odškodnění a jiné sociálněprávní informace; možnosti podpory patientské organizace a nadací. Příspěvek bude také obsahovat příklady dobré praxe v podobě krátkých kazuistik.

JAK PRACOVAT S NADĚJÍ U POKROČILE ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH PACIENTŮ

SLEZÁČKOVÁ A.

FF MU, Brno

Naděje pacienta úzce souvisí s jeho duševním zdravím, jež je významnou složkou kvality života. V kontextu léčby závažného onemocnění lze nahlížet na naději jako na očekávání budoucího pozitivního výsledku, který je osobně hodnotný a reálně dosažitelný. Výzkumy dokládají, že osoby s vyšší mírou naděje vykazují lepší adaptaci, nižší hladinu stresu, méně trpí úzkostí a depresí a udržují si aktivní přístup k řešení problémů. Pro posouzení a ovlivnění míry naděje u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním vznikly dotazníkové a intervenční metody, jejichž efekt byl empiricky ověřen. Zjišťovány byly také zdroje a konkrétní obsahy pacientových nadějí, jež se mění v závislosti na životní situaci a závažnosti onemocnění. Opakovaně bylo zjištěno, že naděje pacientů s pokročilým onemocněním se netýkají výhradně vyléčení z nemoci, ale jsou směřovány spíše do psychosociální oblasti kvality života. Mezi hlavní zdroje naděje patří existence vztahu s blízkou osobou, možnost dosažení dílčích smysluplných životních cílů, kladně hodnocený prožitý život, pocit vlastní hodnoty a spirituální podpora. Naopak negativní vliv na naději má pocit osamělosti, přetrvávající bolest a snížené sebehodnocení. Ukazuje se také, že pacientova naděje je do velké míry ovlivněna kvalitou komunikace s lékaři a ostatními zdravotnickými pracovníky. V rozhovoru o nepříznivé prognóze pacienti nejvíce oceňují empatický dialog, v němž je upřímnost a jasnost sdělení vyvážena povzbuzením, které ponechává prostor pro naději. Znalost obsahu nadějí, přání a životních hodnot pacienta může významně přispět k rozhodování o optimální péči v závěru života.

XIV. Hereditární nádorové syndromy

GENETICKÉ TESTOVÁNÍ PŘI PODEZŘENÍ NA DĚDIČNOU DISPOZICI K NÁDORŮM

FORETOVÁ L., NAVRÁTILOVÁ M., VALÍČKOVÁ A.

Oddělení epidemiologie a genetiky národů, MOÚ, Brno

Přibližně 5–10 % nádorových onemocnění je způsobeno vrozenou dispozicí, u nádorů ovarií se může jednat až o 20 %. Většinou se jedná o monogenní příčinu dispozice způsobenou zděděnou patogenní mutací v tumor supresorovém genu, DNA reparačním genu, méně často v onkogenu. Tato mutace je přítomna ve všech buňkách organismu, u autozomálně dominantní dědičnosti je přenosná na 50 % potomků bez rozdílu pohlaví. Penetrance, klinický projev mutace, je variabilní, ovlivněna jak pohlavím, tak dalšími genetickými i negenetickými faktory. U některých vzácných syndromů je dědičnost autozomálně recesivní, nádory se vyskytují především u sourozenců, nikoli v předchozích generacích. Nejčastějšími testovanými syndromy jsou dědičné formy nádorů prsu a ovarií a dědičné formy nádorů kolorekta a dělohy. Každý typ nádorového onemocnění se může vyskytovat dědičně i sporadicky. U některých typů nádorů ještě nejsou geny vysokého rizika známy. Dosud je známo více než 200 různých dědičných nádorových syndromů. V případě rizikové osobní a rodinné anamnézy odesílá lékař pacienta ke genetické konzultaci. Genetik určí, zda je možné testování, jakých genů, u koho v rodině začít. Vysvětluje výsledky testování a navrhuje další testování v rodině i preventivní péči. Vyšetření vysoce rizikových genů je nutné provádět s genetickou poradnou před i po testování. Ke genetickému testování musí pacient vždy podepsat informovaný souhlas. Navržené genetické testování se provádí z genomické DNA v akreditovaných laboratořích molekulární genetiky, pomocí nejmodernějších vyšetřovacích metod. Jedná se o metody k vyhledávání mutací nebo metody přímého Sangerova sekvenování nebo sekvenování nové generace (masivní paralelní sekvenování – MPS). Pozitivní výsledek musí být vždy potvrzen na dalším nezávisle izolovaném vzorku genomické DNA. Doporučení k indikaci genetického poradenství jsou: 1. karcinomy ovarií v jakémkoli věku nebo opakovaně karcinomy prsu v rodině, bilaterální karcinomy prsu, vícečetné nádory nebo nádory prsu v mladém věku < 45 let; 2. opakovaně nádory kolorekta/dělohy v rodině, vícečetné nádory, metachronní nádory, nádory kolorekta nebo dělohy < 40 let; 3. opakovaný výskyt jakýchkoli nádorů v rodině, kdy je podezření na možnou dědičnou příčinu (melanomy, mnohočetné bazaliomy, difúzní nádory žaludku, nádory ledvin, syndromy), vzácné typy nádorů, vícečetné malignity, časný výskyt; 4. premaligní rizikové stavy jako polypóza kolorekta i v dětském věku, polypóza žaludku. Potvrzení dědičné dispozice je důležité pro specializovanou preventivní péči u pacientů i u zdravých rizikových příbuzných.

VYŠETŘENÍ METODOU MASIVNÍHO PARALELNÍHO SEKVENOVÁNÍ U DĚDIČNÝCH NÁDOROVÝCH SYNDROMŮ

MACHÁČKOVÁ E., FORETOVÁ L., VAŠÍČKOVÁ P., HÁZOVÁ J., ŠTAHLOVÁ HRABINCOVÁ E.

Oddělení epidemiologie a genetiky národů, MOÚ, Brno

Úvod: Dědičná predispozice k nádoru prsu/ovaria je nejčastěji diagnostikovaným nádorovým syndromem dospělého věku. NCCN doporučení (2019) pro testování a následnou primární a sekundární prevenci zahrnuje geny: ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, EPCAM, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, NF1, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53. Vyšetřovaná skupina: Vzorky DNA izolované z periferní krve od 1 263 probandů indikovaných k vyšetření dědičné predispozice k nádoru prsu/ovaria. Postup vyšetření: V letech 2014–2018 komerční TruSight Cancer panel (Illumina) – 216 rodin. Od roku 2016 po současnost SeqCap EZ Target Enrichment (Roche) – CZEANCA panel (Soukupová et al, 2018) – 1 047 rodin s HBC/HBOC syndromem. **Výsledky a diskuze:** Záchyt patogenních mutací (Class-5) u HBC/HBOC indikace dle doporučení NCCN byl 263 mutací. V 61 % byl nález v genech BRCA1 (85) a BRCA2 (75), zbývající část tvořily záchyty v genech CHEK2 (30), PALB2 (11), RAD51C (10), BRIP1 (10), ATM (10), NBN (9); TP53 (5), BARD1 (4); PTEN (5), RAD51D (3), STK11 (2) MSH2 (2) a PMS2 (2). S výjimkou genu PTEN a STK11 se jedná o geny reparačních drah. Bylo odhaleno několik původně neočekávaných autozomálně dominantních syndromů a byly vytipovány frekvenčně četnější záchyty v jiných kandidátních genech: EXO1 (10), FANCM (10); ERCC2 (11), ERCC3 (7), RECQL (6), BLM (6). Především nálezy v genech reparační dvousřbovicových zlomů DNA (DSB) jsou do budoucna potenciálním cílem pro léčbu PARP inhibitory u BRCA negativních tumorů s defektem homologní rekombinace. V našem souboru jsou to kromě výše uvedených také opakované nálezy patogenních mutací v genech RAD54L, XRCC2, RAD50, RAD52 a další. Časté jsou záchyty patogenních mutací v genech autozomálně recesivních nádorových syndromů dětského věku (10–15 %), kde v současné době nebylo stanoveno riziko onkologického onemocnění pro heterozygotní nosiče mutací. **Závěr:** Multigenové panelové testování umožňuje rychlé potvrzení a příp. upřesnění diagnózy s možností cílené prevence u osob v riziku z postižených rodin. Dochází k navýšení záchytu nejen u genů vysokého nebo středního rizika s definovaným doporučením pro léčebná a preventivní opatření, ale i u jiných potenciálně rizikových mutací, kde je potřeba sledovat vývoj poznatků v budoucnu v rámci výzkumu.

Práce byla podpořena granty MZ ČR – RVO MOÚ 00209080 a AZV 16-29959A.

CESTA OD GYNEKOLOGICKÝCH MALIGNIT PO COWDENŮV SYNDROM – KAZUISTIKA

MOUKOVÁ L.¹, FORETOVÁ L.², SVOBODA M.³, ONDRAČKOVÁ A.³, NENUTIL R.⁴, CHOVANEC J.¹, SKUTILOVÁ H.⁵

¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ² Oddělení epidemiologie a genetiky národů, MOÚ, Brno, ³ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ⁴ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno, ⁵ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Mladá žena narozená v roce 1988, v anamnéze prodělala v roce 2006 totální thyreoidektomii pro uzlovitou strumu. V roce 2007 jí byl diagnostikován karcinom ovarií s následným fertilitu zachovávajícím výkonem na žádost pacientky (FIGO IA). V roce 2010 zjištěn karcinom těla děložního s provedením hysterektomie (FIGO IA). Pacientka dlouhodobě v dispenzární péči onkogynekologické ambulance Masarykova onkologického ústavu. Dle genetického testování prokázána BRCA1 mutace /c.827C>G/p.Thr276Arg. V roce 2016 provedena operace tumoru mozku – diagnostikován Lhermitte Duclos syndrom (dyplastický gangliocytom mozečku), který je velice vzácný a bývá spojován s Cowdenovým syndromem. V roce 2017 pacientka podstoupila profylaktickou bilaterální

mastektomii se zavedením prsních implantátů. Dle specifického genetického testování byl Cowdenův syndrom potvrzen. Byla zjištěna heterozygotní mutace v genu PTEN/c.548dupA/p.Asn184GluX6, frameshift mutace. Cowdenův syndrom je autozomálně dominantní s vysokým rizikem benigních i maligních nádorů štítné žlázy, prsu, endometria, tlustého střeva. Dále byla u pacientky zjištěna mutace v genu CHEK2/c.470>C/p.Ile157Thr, která může zvyšovat riziko nádorů prsu. Pacientka je toho času v dobré fyzické i duševní kondici. Je v intenzivní dispenzární péči Masarykova onkologického ústavu.

MUTACE V GENU APC A SOUVISLOST NEJEN S FAP – KAZUISTIKY

RABA VOSMÍKOVÁ L., SCHWETZOVÁ D.

GHC GENETICS, s.r.o., Praha

Cíl: Cílem příspěvku je představit kazuistiky týkající se familiární adenomatózní polypózy (FAP) v souvislosti s mutací v genu APC. **Úvod:** FAP je autozomálně dominantně dědičný syndrom asociovaný s kolorektálním karcinomem charakterizovaný tvorbou stovek i více adenomatózních polypů v tlustém střevě a konečníku. Polypy se u klasické formy FAP začínají tvořit již v dětském věku, ve věku 35 let má polypy až 95 % osob a k rozvoji kolorektálního karcinomu dojde prakticky u 100 % nosičů mutace do 50 let věku. Příčinou onemocnění jsou zárodečné mutace v genu APC (5q22.2). Znalost molekulárně genetické podstaty onemocnění umožňuje v rodinách s výskytem FAP prediktivní testování na úrovni DNA. **Kazuistika 1:** U probandky ve věku 38 let diagnostikován kolorektální karcinom. Rodina bez onkologické zátěže. Metodou NGS nalezena patogenní mutace c.2991T>G v genu APC (p.Tyr997Ter) v heterozygotním stavu. Mutace byla prediktivním testováním potvrzena i u dvou dětí probandky. **Kazuistika 2:** Prediktivním testováním u 42leté probandky potvrzena přítomnost patogenní mutace c.481C>T (p.Gln161Ter) v genu APC v heterozygotním stavu. Dříve prokázána u její matky, která prodělala adenokarcinom Vaterské papily ve 44 letech, karcinom vaječníků ve 46 letech a karcinom prsu v 68 letech. **Kazuistika 3:** Probandkou je 48letá zdravá žena s prokázanou pravděpodobně patogenní variantou c.3920T>A (p.Ile1307Lys) v genu APC v heterozygotním stavu. Probandka byla geneticky vyšetřena z důvodu výskytu nádorových onemocnění v rodině. **Závěr:** V uvedených případech byla prostřednictvím genetického poradenství zjištěna příčina vzniku nádorového onemocnění. Prokázáním kauzální mutace byla jasně definována hereditární nádorová predispozice, a tak bylo umožněno prediktivní genetické testování příbuzných v riziku. U nositelů mutace genu APC tak může být včas zahájeno preventivní sledování a zajištěna včasná diagnostika případného nádorového onemocnění. Genetické poradenství představuje nedílnou součást komplexní péče o pacienty s FAP a jejich rodiny.

DOUBLE-HIT MUTACE U PACIENTKY S KARCINOMEM OVARIA A NEUROFIBROMATÓZOU

TRIZULJAK J.¹, BLAHÁKOVÁ I.², VRZALOVÁ Z.², BEDNAŘÍKOVÁ M.¹, GROCHOVÁ I.³, POSPÍŠILOVÁ Š.², DOUBEK M.²

¹Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno, ²Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno; CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ³Centrum prenatální diagnostiky, s.r.o., Brno; Cytogenetická laboratoř, s.r.o., Brno

Úvod: Neurofibromatóza I. typu (m. Recklinghausen) je multisystémové, autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované přítomností skvrn café-au-lait, Lischových nodulů duhovky a neurofibromů. Pacienti s touto nemocí mají zvýšené riziko vzniku zhoubných i nezhoubných nádorů. Z nádorů jsou nejčastější tumory CNS (neurinom, gliom, meningiom, neuroblastom), neuroendokrinní nádory, karcinom prsu, leukemie a Wilmsův tumor ledviny. Karcinom ovaria je u pacientů s neurofibromatózou poměrně vzácným úkazem. Pacienti: 33letá pacientka se dostavila ke genetickému vyšetření z důvodu nádorové duplicity – karcinomu vaječniku a neuroendokrinního nádoru appendixu. Již v dětství byla stanovena klinická diagnóza m. Recklinghausen, nebyla však verifikována geneticky. Neurofibromatóza byla dle rodinné anamnézy přítomna též u sestry a u otce, který zemřel na karcinom žlučových cest ve 39 letech. **Metodika:** Provedli jsme masivně paralelní sekvenování u probandky panelem BRONCO určeným pro záchyt germinálních variant v genech souvisejících s rakovinným bujením. Dále byla metodou MLPA provedena analýza variant v počtu kopií (CNV) v genech BRCA1, BRCA2 a NF1. **Výsledky:** U probandky nebyla metodou NGS nalezena kauzální mutace v genu NF1. Vzhledem k trvajícím klinickým podezřením byla provedena analýza MLPA, kde byla detekována heterozygotní delece exonů 23–47 v genu NF1 o velikosti ~ 110 kb. U probandky byla dále metodou NGS nalezena patogenní varianta c.335C>A v genu ESR2. Gen ESR2 kóduje estrogenový receptor β, jehož snížená exprese byla pozorována u mnohých nádorových onemocnění, vč. karcinomu ovarii. U sestry probandky jsme pomocí Sangerova sekvenování neprokázali familiární mutaci v genu ESR2. Jak však bylo možné předpokládat dle klinických projevů, detekovali jsme u ní multiexonovou delecí v genu NF1, čímž jsme potvrdili diagnózu neurofibromatózy. **Závěr:** U probandky jsme detekovali dvojité zásahy v genech zvyšujících riziko nádorového onemocnění – jednak multiexonovou delecí v genu NF1, jednak patogenní nonsense variantu c.335C>A v genu ESR2 pro estrogenový receptor. Předpokládáme kombinovaný vliv těchto variant na vznik nádorové multiplicity u probandky v mladém věku. *Tato kazuistika vznikla za podpory Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky v rámci projektu CEITEC 2020 (LQ1601) a Masarykovy univerzity (grant MUNI/A/1395/2019).*

XV. Nádory prsu

SYSTÉMOVÁ TERAPIE MOZKOVÝCH METASTÁZ U HER2+ KARCINOMU PRSU

BIELČIKOVÁ Z.

Onkologická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Diseminovaný HER2+ karcinom prsu je spojen s 50% rizikem vzniku mozkových (CNS) metastáz. Stávající adjuvantní anti-HER2 léčba riziko CNS postižení neredukuje, paliativní anti-HER2 léčba (trastuzumab, lapatinib, T-DM1) dosahuje nízkého počtu léčebných odpovědí. Přežívání pacientek ovlivňuje jejich výkonnostní stav a věk, počet mozkových metastáz, stejně jako rozsah diseminace mimo CNS. Nové molekuly, jakými jsou trastuzumab deruxtecan, margetuximab, tucatinib a neratinib v kombinaci s chemoterapií nebo vysokodávkovaný trastuzumab kombinovaný s pertuzumabem, zlepšují prognózu těchto pacientek. Tucatinib je selektivní inhibitor HER2 dokládající efekt na úrovni CNS jak preklinicky, tak klinicky ve studiích fáze I a II. Ve studii HER2CLIMB byl kombinován s trastuzumabem a capecitabinem po třech liniích anti-HER2 léčby. Do studie mohly být zařazeny také pacientky s dříve léčenými stabilními CNS metastázami (n = 118), ženy s progredujícími dříve léčenými CNS ložisky omezené velikosti (n = 36) nebo nově diagnostikovanými ložisky CNS (n = 44) nevyžadujícími lokální ošetření. Benefit léčby byl prokázán u těchto žen jak v parametru PFS (HR 0,46), tak v parametru OS (HR 0,58). Pertuzumab kombinovaný s vysokodávkovým trastuzumabem je další slibnou léčbou žen s metastázami CNS po radioterapii. Klinického benefitu (regrese nebo stabilizace postižení CNS trvající min. 6 měsíců) dosáhlo ve studii PATRICIA 19/37 (51 %) žen. NALA je studie fáze III testující kombinaci neratinib + capecitabin oproti kombinaci lapatinib + capecitabin. Celkem 69 % pacientek bylo předlčeno 2 liniemi, 31 % pacientek ≥ 3 liniemi paliativní anti-HER2 léčby. Sledovaným parametrem u pacientek se stabilizovaným postižením CNS bylo procento případů indikovaných k intervenci pro centrální symptomatologii, které dosáhlo 22,8 vs. 29,2 %. NEFERT-T je další studie fáze II kombinující neratinib s paklitaxelem u nepředlčených HER2+ žen. Kumulativní incidence progresí v CNS po 2letém sledování byla u 10,1 vs. 20,2 % žen léčených v kontrolním rameni trastuzumabem a taxolem (HR 0,45). Ve studii TBCRC 022 byl sledován počet objektivních odpovědí u 37 žen léčených systémově neratinibem s capecitabinem (a nepředlčených kombinací lapatinib + capecitabin) pro progredující, lokálně ošetřené postižení CNS. Objektivní odpověď na léčbu dosáhlo 18 žen (ORR 49 %), mPFS dosáhl 5,5 měsíce. Pokroky v systémové léčbě CNS metastáz u pacientek s HER2+ karcinomem prsu zvyšují počet léčebných odpovědí, přestože nejlepší výsledky dosahují k hranici 50 %. Prevence postižení CNS zůstává neuspokojenou výzvou.

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S POUŽITÍM LOKALIZAČNÍCH JODOVÝCH ZRN

COUFAL O.¹, SCHNEIDEROVÁ M.², KOZÁKOVÁ Š.³, FABIAN P.⁴, ŘEHÁK Z.⁵

¹ Oddělení mamokutánní a onkoplastické chirurgie, MOÚ, Brno, ² Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, ³ Ústavní lékárna, MOÚ, Brno, ⁴ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno, ⁵ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno

Operace nehmavných lézí zaujímají mezi chirurgickými výkony pro karcinom prsu stále vyšší podíl. Jedná se nejen o časně zachycené klinicky něm primární nádory, ale i o operace nehmavných, předem označených uzlin, nejčastěji v rámci tzv. cílené axilární disekce. Existuje řada způsobů, jak nehmavné léze lokalizovat – značka na kůži zakreslená radiologem, peroperační použití ultrasonografu chirurgem, Frankův vodič, aplikace uhlíku, použití hydroklipů, injekční aplikace izotopů, ev. novější sofistikované metody, jako je lokalizace pomocí radaru. V posledních letech se do praxe prosazuje lokalizace pomocí magnetických či jodových zrn, tyto dvě poslední zmíněné metody získaly od roku 2019 v ČR úhradu zdravotními pojišťovnami. Cílem příspěvku je seznámit odbornou veřejnost o prvních zkušenostech s použitím jodových zrn ADVANTAGE I-125, která jsme jako první v rámci ČR začali používat v Masarykově onkologickém ústavu. Zrna používáme od října 2019 k lokalizaci primárních lézí i lymfatických uzlin. K zavedení metody bylo třeba učinit určitá opatření jako oznámení Státnímu úřadu pro jadernou bezpečnost, zajištění patřičného nakládání se zdrojem ionizujícího záření (stíněné kontejnery pro uchovávání, transport a likvidaci) a měření expozice pracovníků prostřednictvím prstových dozimetrů. Zrna jsou dodávána přímo v aplikační jehle a zaváděna do nehmavných lézí radiologem zpravidla pod ultrasonografickou kontrolou. Jejich aktivita je peroperačně detekována chirurgem pomocí gamma-sondy. Přítomnost zrna v resekátu je ověřena radiograficky. Následuje vyhledání zrna v resekátu patologem, rovněž pomocí gamma-sondy, a jeho uložení do likvidačního boxu. Z pohledu chirurga je tato metoda velmi praktická, dosud jsme ji použili v mnoha desítkách případů, zrno bylo vždy úspěšně detekováno. V porovnání s ostatními lokalizačními metodami zaznamenáváme řadu výhod. Potenciální nevýhodou metody je ionizující záření, dle dosavadního vyhodnocení údajů jsou však absorbované dávky pod rozlišovací schopností prstových dozimetrů. V příspěvku budou prezentovány aktuální klinické údaje.

PŘÍNOS PATOLOGA V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU V DOBĚ MOŽNOSTI GENOMOVÝCH VYŠETŘENÍ

FABIAN P.

Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

V roce 2019 vyšla nová WHO klasifikace nádorů prsu. Kromě kosmetických přeskupení a přejmenování jednotek je nově uveden koncept neuroendokrinních nádorů prsu s konceptem ostatních NET/NEC, i když parametry pro klasifikaci G1 vs. G2 jsou odlišné od NET gastroenteropankreatických. Nově je zavedena jednotka mucinózní cystadenokarcinom (velmi vzácný) a definitivně zrušen koncept medulárního karcinomu, který je zmiňován jen jako morfologická varianta mezi invazivními karcinomy NOS. Oproti tomu stanovení tumor infiltrujících lymfocytů, zejména u high grade nádorů, je zdůrazněno jako důležitý faktor a je definována dobrá metodika k jejich kvantifikaci [1], byť klinická využitelnost není zatím jednoznačně potvrzena. Zatímco problematika stanovení a interpretace ER, PR a Her-2 je vyřešena (jediným problémem zůstává preanalytická fáze), neexistuje mezinárodní konsenzus na stanovení proliferace aktivní indexem Ki-67. Žádná literárně uváděná hraniční hodnota Ki-67 tak nemá v reálné praxi význam, jediný správný přístup je validace lokální metodiky stanovení Ki-67 ve vztahu k ostatním parametrům (Nottingham grading, ER, Her-2, N+, délka přežití atd.) a nastavení vlastních hraničních hodnot. Genomické testy

stratifikující dle rizika relapsu časný ER+Her2– karcinom prsu jsou v klinické praxi stále více používány. Existují levné alternativy (založené na parametrech stanovených při histopatologickém vyšetření) s prakticky totožnou výpovědní hodnotou, např. <https://path.upmc.edu/onlineTools/mageequations.html>. Mechanismy primární i získané rezistence k terapii (zejména hormonální), klonální selekce pod vlivem léčby, heterogenita nádoru a darwinovský pohled na vývoj nádoru spolu s rozvojem molekulárních metodik, které umožňují tyto děje v klinické praxi sledovat, nám dávají novou naději na individualizaci terapie nejen v (neo)adjuvanci, ale i v podmínkách léčby pokročilého onemocnění.

Literatura: [1] Salgado et al, 2014.

SOUČASNÝ POHLED NA CHIRURGICKÉ ŘEŠENÍ DCIS

GATĚK J., DUDEŠEK B., DUBEN J.

EUC Klinika Zlín, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Duktální karcinom in situ (DCIS) stále vyvolává diskuzi o rozsahu léčení, protože narůstající počet diagnostikovaných případů nesnižuje počet invazivního karcinomu a úmrtnost na karcinom po diagnóze DCIS je nízká. S rozvojem screeningu a vyšším podílem vyšetřených žen dramaticky narůstá podíl DCIS a v USA dosahuje až 20 %, u nás přesahuje 10 %. Přestože chirurgická léčba zajišťuje výborné přežití, s ohledem na různost rozsahu onemocnění se otevírají otázky, zda nedochází mnohdy k overdiagnosis a overtreatment. S narůstajícím počtem diagnostikovaných případů se zvyšuje také podíl málo objemových nálezů. U minimálních nálezů, jako např. negativní nálezy u chirurgického výkonu po vakuové biopsii, je otázka, zda má následovat vyšetření axilárních uzlin a adjuvantní terapie. Ačkoli studie dokládají, že po adjuvantní terapii dochází k poklesu počtu lokálních recidiv, neovlivňuje délku přežití a může způsobit potenciální morbiditu. Chirurgická terapie zahrnuje celou škálu možných výkonů v závislosti na rozsahu onemocnění. Na prsu převažují konzervativní výkony nad mastektomií. Cílem konzervativních výkonů je dosáhnout volných okrajů, což u DCIS představuje vzdálenost 2 mm linie řezu od okraje nádoru. Pokud není možné zajistit volné okraje, je indikována mastektomie. V centru diskuze je také význam kontralaterální profylaktické mastektomie u DCIS. U čistého DCIS není doporučována biopsie sentinelové uzliny. Avšak v případě podezření na mikroinvazi je biopsie sentinelové uzliny indikována. Riziko mikroinvaze vzrůstá u high grade DCIS, rozsáhlé plochy mikrokalcifikací, patrné radiologické a klinické masy. DCIS vykazuje mnohé nejasnosti v původu, diagnóze a léčení, které bude vyžadovat další studie.

VÝZNAM ABERANTNÍ AKTIVACE EPELO-MEZENCHYMOVÉ TRANZICE V PROGRESI TRIPLE NEGATIVNÍCH KARCINOMŮ MLÉČNÉ ŽLÁZY

KOLEČKOVÁ M.¹, EHRMANN J.¹, BOUCHAL J.¹, JANÍKOVÁ M.¹, VOMÁČKOVÁ K.², SVOBODA M.³, SLABÝ O.⁴, MELICHAR B.⁵, KOLÁŘ Z.⁶

¹ Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc, ² I. chirurgická klinika, LF UP a FN Olomouc, ³ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ⁴ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ⁵ Onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc, ⁶ Oddělení rehabilitace, FN Olomouc

Východiska: Triple negativní karcinomy prsu (TNBC) jsou považovány za morfologicky a geneticky heterogenní skupinu karcinomů prsu s obtížně predikovatelným biologickým chováním a odpovědí na terapii. Epitelo-mezenchymová tranzice (EMT) je dynamický proces, při kterém nádorové buňky ztrácí typické vlastnosti epitelu a nabývají charakteristiku buněk mezenchymu. Aberantní průběh EMT může vést k akceleraci metastatického rozsevu buněk karcinomu. Cílem naší práce bylo pokusit se identifikovat změny exprese některých mikroRNA (miRNA) v kontextu se změnami morfologie buněk uvnitř každé nádorové buněčné populace, které mohou souviset s procesem EMT. **Materiál a metody:** Ke stanovení exprese miRNA ve vztahu k morfologické heterogenitě uvnitř jednotlivých TNBC jsme sestavili soubor 25 neoadjuvantní terapií neovlivněných TNBC. Pro interpretaci výsledků jsme užívali metody deskriptivní (histologická typizace a morfologická analýza), morfometrické, molekulárně biologické (mikrodisekce nádorových a nenádorových morfologií, izolace a purifikace RNA, mikročipová analýza) a bioinformatické. Prokázány změny exprese vybraných miRNA v závislosti na morfologii buněk uvnitř TNBC byly posléze verifikovány pomocí in situ hybridizace a kvantitativní real-time PCR na rozšířeném souboru 70 TNBC. **Výsledky:** Většina nádorů byla u našeho souboru TNBC reprezentována invazivními karcinomy NST s medulárními rysy, charakterizovanými poměrně dobrým ohraničením, přítomností centrální nekrózy či fibrózy, tendencí k vřetenobuněčné a/nebo světlobuněčné transformaci nádorových buněk i různě intenzivní infiltrací TILs v nádorovém parenchymu/stromatu a v okolí invazivních částí nádorů. Vřetenobuněčná transformace nádorových buněk, která může být projevem EMT, byla zjištěna u 45,7 % případů. U buněk s touto morfologií jsme sledovali změny exprese vybraných miRNA, u kterých je účast v procesu EMT očekávána. Tato morfologie měla specifickou miRNA expresní signaturu, která ji odlišovala od jiných morfologií – snížení exprese miRNA-143-3p a miRNA-205-5p, zvýšení exprese miRNA-185-5p a miRNA-155-5p. Pokusili jsme se vyhledat existující data o cílových genech těchto miRNA. **Závěr:** Naše výsledky dokazují, že změny exprese miRNA reflektují morfologickou heterogenitu uvnitř TNBC a potenciálně souvisí s invazivní a metastatickou schopností buněk TNBC, která může být procesem EMT ovlivňována.

NOVÝ POHLED NA SYSTÉMOVOU LÉČBU KARCINOMU PRSU V ROCE 2020

PETŘÁKOVÁ K.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Postupem času se mění pohled na systémovou léčbu pacientek s karcinomem prsu. Mladé pacientky (≤ 35 let) mají horší prognózu, věk by však neměl být jediným kritériem pro rozhodování o léčbě a měl by být zvažován v kontextu klinickopatologických charakteristik nádoru. U mladých bezdětných pacientek by se nemělo zapomínat na informaci o možnostech prezervace fertility. Zahájení indikované systémové adjuvantní léčby u všech pacientek by mělo být do 3–6 týdnů od operace, další prodloužování zhoršuje prognózu těchto pacientek. Stejně tak neoadjuvantní chemoterapie by měla být zahájena do 2–4 týdnů. Pomocné systémy k určení adjuvantní chemoterapie (CHT) jsou PREDICT Plus, NPI a Adjuvant! Online. Z genomových testů mají prospektivní data MammaPrint a Oncotype DX. Neměly by však být použity u speciálních podtypů jako je low grade enkapsulovaný papilární karcinom, solidní papilární karcinom a invazivní

tubulární karcinom. Vzhledem k velice dobré prognóze by tyto nádory měly být léčeny pouze lokální léčbou. Pouze lokální léčbou by měly být léčeny i speciální podtypy TNBC, jako je adenoidně cystický karcinom prsu, sekretorický karcinom prsu nebo časná stadia T1a N0. Podle výsledků EBCTCG více než polovina HR+ karcinomů prsu relabuje po 5 letech od operace, zejména u pacientek s vyšším rizikem (větší nádor, N+). U těchto pacientek je proto vhodné zvážit prodlouženou (> 5 let) adjuvantní hormonální léčbu (HT). Adjuvantní klinické studie s prodlouženou HT prokázaly benefit v parametru celkového přežití (OS). Podle publikovaných dat pouze 50 % pacientek dodrží doporučenou délku podávání adjuvantní HT. Podle práce z Kolumbijské univerzity mají pacientky se špatnou adherencí k léčbě, které dostaly pouze 60–70 % plánované dávky, signifikantně nižší celkové OS. Hlavním důvodem k ukončení léčby je muskuloskeletární bolest. K možností jejího nefarmakologického ovlivnění patří i cvičení a akupunktura. U premenopauzálních pacientek (≤ 35 let) není zcela jasná role samotné adjuvantní ovariální suprese + HT bez systémové CHT. Vzhledem k horší prognóze této skupiny pacientek však lze tento způsob léčby zvážit. Stejně tak v neoadjuvanci u indikovaných pacientek. Reziduální nemoc po NACHT je terapeutickým problémem. Predispozici k nedosažení kompletní patologické remise je heterogenita nádoru, hlavně u pacientek HER+. Reziduální nádor vykazuje často mezenchymální znaky. Přítomnost tumor infiltrujících lymfocytů v reziduálním nádoru je asociovaná s lepší prognózou a lepším OS.

MAMMÁRNÍ DIAGNOSTIKA V ROCE 2019 A 2020

SCHNEIDEROVÁ M., RYBNÍČKOVÁ S., PROCHÁZKOVÁ M.

¹ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Mammární diagnostika není jen mammografický screening. Zahrnuje komplexní diagnostiku předoperační, péči o pacientky po léčbě karcinomu prsu, sledování žen s vysokým rizikem karcinomu prsu. Vedle snahy zlepšovat všechny dané úkoly musí reagovat na nové potřeby klinických oborů a pružně se přizpůsobit novým přístupům. Hlavní novinky, úkoly a témata k diskuzi mammární diagnostiky 2019/2020 jsou: 1. nový algoritmus vyšetření a značení patologických axilárních uzlin. Nový přístup k ošetření axily s metauzlinami, s možností provedení SNB (TAD) i u axily s původním meta postižením při regresi po NCHT; 2. MRI prsu v indikaci sledování efektu NCHT – MRI považována za metodu volby, nutné větší využití MRI v této indikaci. Nové MRI techniky (difúzní zobrazení) umožňují se značnou přesností odlišit fibrózní změny u kompletní regrese a málo se sytící reziduum karcinomu. Lze hodnotit i časný efekt NCHT (responder/nonresponder), provedení MRI po druhé i první sérii; 3. je nutný MRI screening žen s vysokým rizikem karcinomu prsu po provedené profylaktické operaci prsů? Nejspíše ne. Před ukončením MRI screeningu je nutné provést jednu pooperační MRI k vyloučení rezidia mléčné žlázy. Pokud je reziduum patrné, je nutné v MRI screeningu pokračovat; 4. gadolinium – není žádána další restrikce v použití gadoliniových kontrastních látek. Studie neprokázaly patologie způsobené depozity gadolinia v mozku; 5. mammografická tomosyntéza – dosáhla mammografie svého diagnostického vrcholu? V mammografickém screeningu se diskutují dva problémy – overdiagnosis (detekce nízkostupňových malignit, málo- nebo neohrožující život ženy) a stálý počet intervalových karcinomů (agresivní, život ohrožující nádory). Situaci neovlivnily ani nové mammografické techniky jako mammografická tomosyntéza – není snížení intervalových karcinomů, lehce zvýšena jen detekce nízkostupňových malignit; 6. overdiagnosis – lze eliminovat detekci nízkostupňových malignit, které ženu ohrožují málo nebo vůbec? Pokud se jejich detekci nelze vyhnout, je čas zvážit, zda je možné tyto léze ponechat in situ a provádět jen kontroly? Je diagnostika schopná včas detekovat progresi? 7. umělá inteligence (AI) v mammodiagnostice – především pro mammografický screening (velké počty vyšetření). AI upozorní na určitý rys mammografického obrazu (kondenzace, kalcifikace), nebude tak radiologem opomenut a bude vyhodnocen; 8. breast implants associated-anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) – 2016 WHO začlenilo jako předběžnou novou entitu v klasifikaci lymfomů, byla vypracována doporučení NCCN pro diagnostiku a léčbu BIA-ALCL. Většina případů je u texturovaných implantátů, nebyl u hladkého implantátu.

LÉČBA MOZKOVÝCH METASTÁZ U PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU – JAK JSME ÚSPĚŠNÍ?

ZIMOVJANOVA M., KOHLOVÁ T., BIELČIKOVÁ Z.

Onkologická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Oblast CNS je častou lokalizací, ve které dochází k manifestaci metastáz u pacientek s karcinodem prsu. U HER pozitivního onemocnění dochází k metastazování až u 50 % nemocných, u TNBC v 25–50 %, také data pacientek s karcinodem prsu a s přítomností germinální BRCA1/2 mutace prokazují postižení CNS až 50 %. Méně častý je výskyt mozkových metastáz u hormonálně pozitivního onemocnění v 10–15 %, nicméně nádory s prokázanou PI3K mutací mohou metastazovat do mozku až u 30 % pacientek. S přibývajícími léčebnými možnostmi stoupá počet nemocných, u kterých je systémové karcinom prsu kontrolován a CNS je jedinou nebo první lokalizací metastatického onemocnění. Teoretickým vysvětlením této situace může být existence hematoencefalické bariéry a možný eflux cytostatik endotelem mozkových cév. Prognóza pacientek s postižením CNS se u jednotlivých podtypů karcinomu prsu liší. Takzvaný diagnosticky specifický index (graded prognostic assessment – GPA) na podkladě vyhodnocení výkonnostního stavu a věku nemocné, subtypu nádoru, počtu mozkových metastáz a rozsahu diseminace mimo CNS umožňuje určit předpokládanou dobu přežití u konkrétní nemocné. Materiál a metody: Na pracovišti Onkologické kliniky VFN jsme v letech 2015–2019 diagnostikovali a léčili 70 nemocných s karcinodem prsu, které v průběhu svého onemocnění vyvinuly metastázy v CNS. V retrospektivním vyhodnocení tohoto souboru jsou popsány základní charakteristiky onemocnění, histologie, imunohistochemické parametry, věk pacientek, doba od diagnózy karcinomu prsu k postižení CNS, počet a lokalizace metastáz a dále jednotlivé systémové a lokální terapeutické možnosti, které jsme v této klinické situaci pro naše nemocné využili. Závěr: Pacientky s mozkovými metastázami karcinomu prsu mají obecně špatnou prognózu, která se ale liší dle jednotlivých subtypů onemocnění. Vyhodnocení prognózy za pomoci indexu GPA umožňuje individualizovat a optimalizovat léčbu nemocných s touto diagnózou. Zatím nemáme k dispozici efektivní možnosti, které by výskyt metastáz karcinomu prsu v CNS snížily či jejich vzniku zcela zabránily.

CÍLENÁ TERAPIE PRO POSTMENOPAUZÁLNÍ ŽENY A MUŽE S HR+/HER2- POKROČILÝM KARCINOMEM PRSU S PIK3CA MUTACÍ, U KTERÝCH DOŠLO K PROGRESI NA PŘEDCHOZÍ HORMONÁLNÍ LÉČBĚ



PIQRAY®
(alpelisib) tablety

NOVĚ REGISTROVÁN

Indikace:

Přípravek Piqray je indikován v kombinaci s fulvestrantem k léčbě postmenopauzálních žen a mužů, s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s PIK3CA mutací, s progresí onemocnění po předchozí hormonální terapii v podobě monoterapie.

Zkrácená informace

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8.

Piqray® potahované tablety

Složení: Léčivá látka: alpelisibum. **Indikace:** Přípravek Piqray je indikován v kombinaci s fulvestrantem k léčbě postmenopauzálních žen a mužů, s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s PIK3CA mutací, s progresí onemocnění po předchozí hormonální terapii v podobě monoterapie. Přípravek Piqray se má užívat okamžitě po jídle, v přibližně stejnou dobu každý den. Maximální doporučená denní dávka přípravku Piqray je 300 mg. Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Piqray, lze ji užít okamžitě po jídle do 9 hodin od doby obvyklého podání. Po více než 9 hodinách má být dávka pro daný den vynechána. Následující den se přípravek Piqray užije v obvyklém čase. Pokud pacient po užití dávky přípravku Piqray zvrací, nemá v ten den užít další dávku a má pokračovat v obvyklém dávkovacím schématu následující den v obvyklou dobu. Přípravek Piqray má být užíván v kombinaci s fulvestrantem. Doporučená dávka fulvestrantu je 500 mg intramuskulárně v den 1, 15 a 29 a poté jednou měsíčně. Přečtěte si prosím Souhrn údajů o přípravku pro fulvestrant. Léčba má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud nenastane nepřijatelná toxicita. Pro zlepšení snášenlivosti mohou být nezbytné úpravy dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba přípravkem Piqray má být trvale ukončena a nemá být znovu zahájena u pacientů se závažnými hypersenzitivními reakcemi. Ve spojitosti s alpelisibem byly hlášeny případy závažných kožních reakcí. Léčba přípravkem Piqray nemá být zahájena u pacientů, kteří mají závažné kožní reakce v anamnéze. Pokud se během léčby přípravkem Piqray objeví známky nebo symptomy, ukazující na závažné kožní reakce, je nutné léčbu přerušit, dokud není stanovena etiologie reakce. Pokud jsou potvrzeny závažné kožní reakce, má být léčba přípravkem Piqray trvale ukončena. U pacientů léčených přípravkem Piqray byly hlášeny případy závažné hyperglykémie, včetně ketoacidózy. Doporučuje se v průběhu prvních 4 týdnů vlastní sledování pacientem (selfmonitoring), pokud je klinicky indikováno. U pacientů, kteří mají nové nebo zhoršující se respirační příznaky nebo je u nich podezření na vznik pneumonitidy, má být léčba přípravkem Piqray ihned přerušena a pacienti mají být vyšetřeni s ohledem na pneumonitidu. U všech pacientů s potvrzenou pneumonitidou má být léčba přípravkem Piqray trvale ukončena. Během léčby přípravkem Piqray byly hlášeny závažné následky jako je dehydratace a akutní selhání ledvin, které byly vhodnou terapií zvládnuty. Dle závažnosti průjmu může být nutné přerušit léčbu přípravkem Piqray, snížit dávku, nebo ukončit léčbu. Pacienti mají být poučeni, aby užívali léky proti průjmu, zvýšili příjem tekutin a informovali svého lékaře, pokud se u nich během léčby přípravkem Piqray průjem vyskytne. Je třeba opatrnosti při souběžném nebo následném užívání přípravku Piqray a bisfosfonátů nebo denosumabu. Léčba přípravkem Piqray nemá být zahájena u pacientů s trvajícím osteonekrózou čelisti při předchozí či současné léčbě bisfosfonáty/denosumabem. Pacienti mají být upozorněni, aby během léčby přípravkem Piqray neprodleně nahlásili jakékoli nové nebo zhoršující se komplikace v dutině ústní (jako je uvolňování zubů, bolest nebo otok, nehojící se afty nebo hnisavé projevy). **Interakce:** Při současném podávání inhibitoru BCRP (např. eltrombopag, lapatinib, pantoprazol) se doporučuje opatrnost a sledování toxicity. Alpelisib lze užívat společně s látkami snižujícími tvorbu kyselin, pokud je alpelisib užíván ihned po jídle. Doporučuje se opatrnost, pokud je přípravek Piqray užíván v kombinaci se substráty CYP3A4, které také mají delší na čas závislý inhibiční a indukční potenciál na CYP3A4, který ovlivňuje jejich vlastní metabolismus (např. rifampicin, ribociclib, encorafenib). Hodnocení *in vitro* ukázala, že farmakologická aktivita substrátů CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem jako je warfarin může být snížena indukčními účinky alpelisibu na CYP2C9. Citlivé substráty CYP2B6 (např. bupropion) nebo substráty CYP2B6 s úzkým terapeutickým oknem mají být v kombinaci s přípravkem Piqray používány s opatrností, jelikož alpelisib může snižovat klinickou účinnost takovýchto léčivých přípravků. Těhotenství a kojení: Těhotné ženy, nebo ženy, které mohou otěhotnět nebo kojí, nemají přípravek užívat. Ženy v reprodukčním věku mají být poučeny, že studie na zvířatech a mechanismus účinku ukázaly, že alpelisib může poškodit vyvíjející se plod. Ženy v reprodukčním věku mají během léčby přípravkem Piqray a alespoň 1 týden po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci metodu (např. dvoubariérová metoda) a má jim být před zahájením léčby přípravkem Piqray proveden těhotenský test. Mužští pacienti, jejichž sexuální partnerky jsou těhotné nebo mohou otěhotnět, mají během léčby přípravkem Piqray a alespoň 1 týden po ukončení léčby při pohlavním styku používat kondom. Vzhledem k možnosti vzniku závažných nežádoucích účinků u kojeného dítěte, se doporučuje, aby ženy během léčby a alespoň 1 týden po poslední dávce přípravku Piqray nekojily. Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů: Přípravek Piqray má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni, aby byli opatrní, pokud při řízení nebo obsluze strojů pocítí příznaky únavy nebo rozmazané vidění vlivem léčby přípravkem Piqray. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce močových cest, anémie, snížený počet lymfocytů, snížený počet trombocytů, zvýšená koncentrace glukózy v plazmě, snížená koncentrace glukózy v plazmě, snížená chuť k jídlu, hypokalcémie, snížený hořčík, bolest hlavy, dysgezie, průjem, nauzea, stomatitida, zvracení, abdominální bolest, dyspepsie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, únava, zánět sliznice, periferní edém, pyrexie, suchá sliznice, snížení hmotnosti, zvýšený kreatinin v krvi, zvýšená gama-glutamyltransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená lipáza, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), snížený albumin. Časté: hypersenzitivita, dehydratace, insomnie, rozmazané vidění, suché oko, hypertenze, lymfedém, pneumonitida, bolest zubů, gingivitida, bolest dásní, cheilitida, erytém, dermatitida, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, multifórní erytém, svalové křeče, myalgie, osteonekróza čelisti, akutní poškození ledvin, edém, zvýšený glykovaný hemoglobin. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* Podmínky uchovávání: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 150 mg potahované tablety, 50+200 mg potahované tablety, 200 mg potahované tablety. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Reg. číslo: EU/1/20/1455/001, EU/1/20/1455/004, EU/1/20/1455/007. Datum registrace: 27.7.2020. Datum poslední revize textu SPC: 27.7.2020. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.

XVI. Nádory kůže a maligní melanom

DEVITALIZACE NÁDORŮ V PERSPEKTIVĚ SOUČASNÉ IMUNOONKOLOGIE

BÜCHLERT.

Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Kompletní devaskularizace nádoru (devitalizace) je chirurgická technika spočívající v úplném přerušení veškeré aferentní a eferentní vaskulatury tumoru, který je ponechán in situ. V některých zvířecích modelech devaskularizace nádoru indukuje imunitní odpovědi vedoucí k regresi vzdálených metastáz a protektivní protinádorové imunitě. Tyto studie naznačují, že protektivní imunita po ischemické destrukci primárního nádoru je závislá na T lymfocytech a vyskytuje se převážně u vysoce imunogenních malignit, např. chemicky a virově indukovaných nádorů. Koncept, že devaskularizace tumoru může vyvolat imunitní odpovědi vedoucí k protinádorové imunitě, byl poprvé publikován Lewisem a Aptekmanem. Další experimenty ukázaly, že protektivní imunita vzniklá tímto postupem je omezena na vysoce imunogenní nádory indukované 3-methylcholanthrenem nebo na nádorové buněčné linie, které prošly podstatným pasážováním. V ČR byl koncept devitalizace nádoru rozvíjen chirurgem Karlem Fortýnem. Byl vyvinut experimentální zvířecí model pro devaskularizaci nádoru (spontánních melanomů u miniprasete) a v roce 2001 byla provedena studie fáze I pro pacienty s metastatickými solidními nádory. Ač devitalizace nádorů není validní metodou pro použití u lidí, někdy se používá ve veterinární medicíně. Imunitní následky uměle indukované nádorové ischemie nicméně zůstávají do velké míry neprozkoumány a nedávný pokrok v nádorové imunologii a imunoterapii by mohl vést k opětovnému zájmu o tuto metodu.

IMUNOTERAPIE – ZÁKLADNÍ METODA V LÉČBĚ KOŽNÍCH NÁDORŮ

LAKOMÝ R.¹, POPRACH A.¹, KAZDA T.²

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

Východiska: Moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory (anti-CTLA-4, anti-PD-1/L1 protilátky) se stala základní léčebnou metodou u řady onkologických diagnóz. Za dynamickým rozvojem stojí nepochybně pozitivní výsledky léčby u pokročilého maligního melanomu. Díky ipilimumabu jsme pochopili princip účinku checkpoint inhibitorů, fenomén pseudoprogrese, jsme svědky dlouhodobých roky trvajících kontrol onemocnění, setkáváme se s novými typy imunitně podmíněných vedlejších účinků. Imunoterapie se stala středem zájmu výzkumných týmů na celém světě se snahou objevit léčebné prediktory, a tím maximálně využít její potenciál. Současně se hledají ideální sekvence a kombinace s dalšími metodami, jako je cílená léčba, chemoterapie, radioterapie. Díky úspěchům u melanomu má léčba u této diagnózy určitý náskok. Již léta používáme ipilimumab a anti-PD-1 protilátky v monoterapii. Běžným standardem pro léčbu metastatického onemocnění bude brzy podávání kombinace ipilimumabu a nivolumabu a také užití nivolumabu či pembrolizumabu v adjuvanci. Na základě výsledků recentních klinických studií je vysoce pravděpodobné, že se možnosti imunoterapie u melanomu rozšíří i do neoadjuvantní oblasti. Imunoterapie kožních nádorů není ale jen otázkou melanomu. V EU jsou již registrovány protilátky avelumab (anti-PD-L1) pro léčbu metastatického karcinomu z Merkelových buněk a cemiplimab (anti-PD-1) pro inkurabilní lokálně pokročilý a metastatický spinocelulární karcinom kůže. **Cíl:** V přednášce budou shrnuty výsledky základních registračních studií u melanomu – léčba pokročilých stadií onemocnění a adjuvance. Budou také prezentovány možnosti imunoterapie u nemelanomových kožních nádorů. **Závěr:** Zavedení moderní imunoterapie znamenalo průlom v léčbě kožních nádorů. Svoji efektivitou imunoterapie překonala dosud velmi málo účinnou chemoterapii, a je tak díky tomu vedle cílené léčby základní léčebnou metodou. K jejím hlavním kladům patří především naděje na dlouhodobou kontrolu onemocnění a možná i vyléčení. K negativům snad patří jen riziko autoimunitně podmíněných vedlejších účinků. I přes pokrok, který imunoterapie v léčbě onkologických onemocnění přinesla, je třeba myslet na to, že léčba nádorů je multidisciplinární, stejně jako řešení vedlejších účinků.

NIVOLUMABEM INDUKOVANÁ HEPATITIDA U PACIENTKY LÉČENÉ PRO MALIGNÍ MELANOM

ŠUSTR J.¹, FIALA O.¹, VOKURKA S.¹, FÍNEK J.¹, KULHÁNKOVÁ J.¹, BALIHAR K.², KIELBERGER L.²

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika, LF UK a FN Plzeň, ² I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Východiska: Nivolumab je stále poměrně novou léčebnou modalitou, kterou v dnešní době využíváme k léčbě mnoha maligních onemocnění, jako např. karcinom ledviny, uroteliální karcinom, karcinom plic a v neposlední řadě pak také maligní melanom. Přes svoje výborné léčebné výsledky s sebou přináší řadu nežádoucích účinků. Většina jeho nežádoucích účinků je dobře zvládnutelných a nevyžadují trvalé ukončení léčby. Ve zde popsané kazuistice vidíme případ poměrně vzácné těžké hepatopatie, která nereagovala na běžnou imunosupresivní léčbu a vedla k trvalému ukončení léčby nivolumabem. Popis případu: 67letá pacientka léčená od května 2017 pro maligní melanom levého lýtky nejprve opakovanými excizemi, následně pak pro progresi v září 2018 provedena izolovaná hypertermická perfuze LDK, pro další progresi pak byla v březnu 2019 zahájena imunoterapie nivolumabem. Celkově bylo podáno sedm cyklů nivolumabu s uspokojivou tolerancí. Po sedmém cyklu léčby byla pacientka hospitalizována pro rozvoj nebolešivého ikteru. V laboratoři byla zjištěna významná elevace jaterních testů – AST 13,34 ukat/l, ALT 21,77 ukat/l, GMT 20,88 ukat/l, bilirubin 235 umol/l. Byla vyloučena dietní chyba, nová medikace, metastatické postižení jater, infekční etiologie i autoimunitní onemocnění. Následně byla dle platných doporučení zahájena terapie methylprednisolonem intravenózně v dávce 2 mg/kg/den jako léčba první volby při imunoterapii indukované hepatitidy. I přes léčbu hodnoty jaterních testů nadále progredovaly, proto byla postupně léčba eskalována o mykofenolát mofetil a následně i takrolimus, po jehož přidání začaly hodnoty testů s mírnými výkyvy setrvale klesat, až se s odstupem času téměř normalizovaly. Léčba nivolumabem byla u pacientky pro závažnost nežádoucího účinku trvale ukončena. **Závěr:** Těžká

hepatopatie spojená s léčbou nivolumabem je poměrně vzácným nežádoucím účinkem, který může být potenciálně až život ohrožující. V první řadě je nutné vyloučení jiné etiologie jaterního poškození. Lékem první volby u těžké hepatopatie indukované nivolumabem jsou kortikosteroidy. V případě, že nedojde k léčebné odpovědi do několika dní, volíme extenzi léčby o další imunosupresivum, přičemž v druhé linii se nejčastěji užívá mykofenolát mofetil, v další linii pak může být užito s dobrým efektem takrolimus.

KONTROVERZE INGUINÁLNÍ EXENTERACE U MALIGNÍHO MELANOMU Z POHLEDU CHIRURGA

ŠUTA KIMLE K., ŠUK J., FRÝBA V., KOŽELSKÝ P., ULRYCH J.

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

V rámci léčby a stagingu onemocnění u maligního melanomu lze pozorovat vývoj směrem k méně radikálním výkonům. Standardem se stala biopsie sentinelové uzliny, která výrazně snížila počet provedení rozsáhlých exenterací spádových uzlin. Je známo, že celkové přežití je lepší u pacientů s elektivní inguinální disekcí než u terapeutické inguinální disekce, nicméně stále se vedou diskuze ohledně nutnosti doplnění exenterace při mikrometastatickém nebo postižení uzliny izolovanými tumorózními buňkami. Radikální disekce spádových uzlin s sebou přináší větší zátěž pro nemocného a v některých případech nižší kvalitu života po operaci. Inguinální exenterace má vyšší procento komplikací a je zatížena signifikantně vyšší morbiditou než axilární disekce, mezi komplikace patří zejména rané komplikace, prodloužená doba hojení a lymfédém. Tato fakta nás vedla ke zpracování prezentace, v níž se budeme zabývat kontroverzemi, které jsou neustále předmětem diskuzí v managementu maligního melanomu. V dalším bodě přednášky se budeme zabývat komplikacemi inguinální exenterace a možnostmi jejich ovlivnění jak peroperačně, tak v pooperačním období. V rámci prezentace představíme soubor nemocných odoperovaných na našem pracovišti.

MALIGNÍ MELANOM, EFEKT IMUNOTERAPIE S KOŽNÍ TOXICITOU I PŘI PŘERUŠENÍ LÉČBY – KAZUISTIKA

ZÁBOJNÍKOVÁ M.¹, KOHOUTEK M.², TOMKOVÁ H.³

¹ Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně, ² Onkologické oddělení, Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně, ³ Kožní oddělení, Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně

Východiska: Maligní melanom s generalizací je agresivní onemocnění s přežitím 6–9 měsíců v době paliativní chemoterapie. S nástupem cílené léčby a imunoterapie se přežití prodloužilo z měsíců na roky. Popis případu: 45letý pacient v roce 2013 extirpace na pravém lýtku – pT3bpN0(0/3SLN)M0, s reexcizí a odběrem sentinelové uzliny v pravé i levé inguině – s invazí do lumen cév, po adjuvantní chemoterapii DTIC + Multiferon do března 2014. Následně opakované relapsy v pravém tříse květen 2014, prosinec 2014. Další relaps na kůži bérce vpravo v březnu 2015, v červenci 2015, v lednu 2016 + vyšší S100 a dle přestřetí 26. 2. 2016 PET CT s aktivitou v pravém tříse, v LU pánev I. dx., proto byla zahájena imunoterapie ipilimumabem od 3. 3. do 5. 5. 2016 (4x). Po skončení v červnu 2016 další relaps v pravém tříse s exstirpací a kontrolní CT vyšetření 16. 9. 2016 s nálezem patologické uzliny vpravo nad třísem velikosti 73 × 58 × 48 mm a další dorzálně, proto byla podána žádost o schválení léčebného přípravku pembrolizumab v dávce 2 mg/kg každé 3 týdny. Po schválení od 18. 10. 2016 zahájena léčba pembrolizumabem po čtyřech sériích negativizace S100 + regrese uzlin, po deváté sérii depigmentace na hřbetě rukou, na šíji a hrudi a po devatenácté sérii v březnu 2018 herpetické vezikuly v dutině ústní i na hrudníku a zádech. Provedena probatorní excize dne 23. 3. 2018 s nálezem diagnózy bulózní pemfigoid. Zavedena léčba ATB Doxyhexal 100 mg 2x denně a lokální terapie Belogent + tria tekutý pudr, nasazen p.o. kortikoidy prednison 30 mg, léčba přerušena. Nadále regrese dle CT, v lednu 2019 elevace S100 a dle CT vyšetření progresu LU v tříse, proto požádáno při snížení kortikoidů na 5 mg denně prednison o možnost pokračování v léčbě a po schválení od 15. 2. 2019 znovuzahájena léčba pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny s poklesem S100 po dvou aplikacích a dle CT vyšetření s regresí a nadále stabilizace kožní depigmentace. **Závěr:** Generalizovaný maligní melanom od roku 2016 léčen imunoterapií pembrolizumabem s parciálním efektem a výbornou kvalitou života. V průběhu léčby s kožní toxicitou a s nutností léčby kortikoidy a s ročním přerušением léčby. Po progresi a znovuzahájení léčby opět s další regresí. Pacient žije od generalizace již 40 měsíců a vše díky multioborové spolupráci s dermatology.

MALIGNÍ MELANOM – KAZUISTIKA

ZYCHÁČKOVÁ K.

Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně

Pacient ve věku 62 let s maligním melanomem nohy vpravo v oblasti malíku, s komorbiditami (DM 2. typu na inzulínu s polyneuropatií, hypertenze, psoriáza). Dne 20. 8. 2014 provedena amputace V. prstu vpravo + SLNB. Histologicky potvrzen ulcerovaný amelanotický nodulární maligní melanom prorůstající do podkoží, Clark V, Breslow 10 mm s angioinvasí. Hodnoceno jako pT4bpN0M0 G3, B-raf bez mutace. Doplněno PET/CT bez známek generalizace. Následně adjuvantní imunoterapie. Ukončeno předčasně v červenci 2015 pro recidivu v pravém tříse s nutností exstirpace uzliny. Histologicky uzlina spotřebována metastázou maligního melanomu. Dále sledován. V lednu 2017 doplněno PET/CT pro nejasný nález na RTG plic – zjištěny mnohočetné metastázy plic, metastázy mozku a hypodenzní ložisko pravého femuru. Dle MRI mozku potvrzeno jedno ložisko parietooccipitálně, proto bylo indikováno stereotaktické ozáření metastázy mozku na gama noži v Nemocnici Na Homolce. V dubnu 2017 paliativní RT na oblast metastázy diafýzy femuru vpravo. Pac. KI 90 %, ale komorbidní, v krevním obraze trombopenie stupně III a hepatopatie v.s. při cirhóze jater. V té době již dlouholetá abstinence alkoholu. Nesplňující tedy indikační kritéria pro podání imunoterapie. Zvolena dispenzarizace po dohodě s pacientem. V únoru 2018 progresu metastáz plic, jiné patologické změny nezachyceny. Klinicky suchý kašel. RTG femuru beze změn, ale na MRI mozku nově ložisko F-P. V červenci 2018 stereotaktická RT frontálně vpravo Leksellovým gama nožem v dávce 23 Gy. Pacient stále s dobrým výkonnostním stavem, PS 1, v laboratoři trombocyty 65 – trombopenie stupeň II a jaterní testy se zlepšením. Podána žádost na VZP o schválení Keytrudy (nejméně hepatotoxická) – zamítnuto pro nesplnění indikačních kritérií. Pacient se rozhodl pro léčbu jako samoplátce. Od 19. 6. 2018 do 4. 9. 2018 aplikována terapie Keytruda. Po čtvrté sérii ukončeno pro kolitis s nutností kortikoidů po dobu

cca 6 týdnů. Na MRI mozku další regrese nálezu. Na CT plic a břicha regrese metastáz plic až úplné vymizení. Klinicky pacient zcela asymptomatický, dále zvolena dispenzarizace. V červnu 2019 se na MRI mozku vlevo objevilo nové sytící se ložisko, mediálně od okcipitálního rohu. Dne 8. 7. 2019 stereotaktická RT Leksellovým gama nožem na metastatická ložiska okcipitálně l. sin. v Nemocnici Na Homolce. Poslední přehled v prosinci 2019 na MRI mozku regrese, bez nových lézí. Na CT plic a břicha bez progresu. Poslední kontrola v únoru 2020, pacient stále KI 90 %, trombopenie a jaterní testy stacionární. **Závěr:** Přestože pacient nesplňoval indikační kritéria, dosáhli jsme díky této léčbě stabilizace nemoci, a tedy prodloužení přežití a udržení kvality života pacienta.

XVII. Nádory jícnu a žaludku

ENDOSKOPICKÉ ŘEŠENÍ SLIZNIČNÍCH NEOPLAZIÍ V HORNÍM GASTROINTESTINÁLNÍM TRAKTU

DASTYCH M., KROUPA R.

Interní gastroenterologická klinika, LF MU a FN Brno

V jícnu a žaludku nalézáme různé typy slizničních neoplazií, které mají menší či větší maligní potenciál. Endoskopické vyšetření je zásadní pro jejich detekci, diagnostiku a terapii. Diagnostika vyžaduje histologickou verifikaci kleštovou biopsií nebo vyšetřením celé resekované léze, což může být zároveň terapeutickým výkonem. Endoskopicky odstranitelné jsou obecně všechny léze omezené na slizniční vrstvu, limitující může být plocha postižení nebo nepříznivé struktury (např. varixy jícnu). Slizniční lokalizace se týká všech benigních epitelových neoplazií. U maligních neoplazií (adenokarcinom, spinocelulární karcinom) je pro kurativní endoskopickou resekci nutné její omezení na slizniční vrstvu. Invaze do submukózy je vždy zatížena rizikem lymfatických metastáz. Pravděpodobnost metastazování se zvyšuje s hloubkou invaze. V určitých situacích (polymorbidní pacient, dobře diferencovaný karcinom omezený na horní třetinu submukózy Sm1, negativní resekcí okraje) lze endoskopické odstranění považovat v kombinaci např. s radioterapií za dostatečné. Také získání validní histologie po endoskopickém resekcím výkonu může přispět ke správné strategii léčby. Resekce polypoidních lézí se provádí pomocí polypektomické kličky a elektrokoagulace. K odstraňování plochých neoplazií slouží metody endoskopické mukózní resekce (EMR) a endoskopické submukózní disekce (ESD). Při EMR je řez v submukóze prováděn kličkou. ESD odstraňuje lézi preparací v submukóze nožem a je technicky i časově náročnější. K odstranění sliznice lze využít i radiofrekvenční ablaci či APC. U Barrettova jícnu je nález dysplastického epitelu a nodularit indikací k odstranění prominujících lézí pomocí slizniční resekce a sliznice pomocí radiofrekvenční ablace. Nález časného karcinomu jícnu řešitelného endoskopicky je spíše vzácný, v tomto případě slouží endoskopie většinou k diagnostice. Benigní léze typu papilomu, hyperplastického a zánětlivého polypu jícnu mohou být resekovány endoskopicky. V žaludku jsou epitelální polypy tvořeny adenomy, fundickými žlázami a hyperplasticko-zánětlivou reakcí. Tyto léze jsou endoskopicky odstranitelné. Polypoidní formace mohou být také podmíněny neuroendokrinními buňkami (NET), lokalizovanou infiltrací (xantomy, lymfoidní proliferace) a intramurálními nádory (GIST, leiomyom, fibroidní zánětlivý polyp). V těchto případech o možnostech endoskopického odstranění rozhoduje endosonografické vyšetření. Nález časného karcinomu žaludku odstranitelného endoskopicky je v naší geografické oblasti vzácný. Podmínkou je omezení infiltrace na mukózu.

REAL-WORLD OUTCOMES OF RAMUCIRUMAB/PACLITAXEL THERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION (GEJ) ADENOCARCINOMA IN THE CZECH REPUBLIC – AN UNADJUSTED COMPARISON TO REGISTRATION PHASE 3 RAINBOW TRIAL RESULTS FOR THE NON-ASIAN POPULATION

HABĚTÍNEK V.¹, MELICHAR B.², OBERMANNOVÁ R.³, BROŽOVÁ L.⁴, HEJDUK K.⁴

¹ Eli Lilly and Company, Prague, ² Department of Oncology, Palacky University Medical School and Teaching Hospital, Olomouc, ³ Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, ⁴ Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno

Background: In the Czech Republic, real-world clinical practice data collection is a condition required for temporary drug reimbursement. The Health Insurance Bureau in collaboration with The Institute of Biostatistics and Analysis from Masaryk University Brno, initiated the 'CYRAMZA VILP' patient registry focusing on ramucirumab in combination with paclitaxel for the treatment of advanced gastric or GEJ adenocarcinoma and conducted an independent assessment of real-world evidence for this treatment regimen. Here we report the analysis of outcomes based on registry data collected between February 1st 2018 and May 15th 2019 in light of the results from non-Asian patients in the registration trial, RAINBOW (NCT01170663). **Methods:** Adult patients with advanced gastric or GEJ adenocarcinoma progressing after prior platinum and/or fluoropyrimidine-based chemotherapy and ECOG performance status 0–1, meeting criteria for reimbursement of ramucirumab/paclitaxel combination in the Czech Republic were included in the registry. The primary endpoint was progression free survival (PFS). Secondary endpoints included overall survival (OS), objective response, and safety. Data from the registry were summarized by descriptive statistics and frequency tables. Kaplan-Meier analysis was used to assess clinical time-to-event endpoints. A one-sample log-rank test ($\alpha = 0.05$) was used to compare PFS from patients in the registry to the non-Asian patients in the RAINBOW trial. **Results:** This interim analysis included data from 85 patients treated in routine clinical practice in 13 comprehensive cancer centers. The median PFS was similar between the registry and non-Asian patients in the RAINBOW trial (4.2 months [95% CI: 3.2–6.6] vs. 4.2 months [95% CI: 3.9–4.9]; $p = 0.67$). Median OS in the registry was 10.7 months [95% CI: 6.3 – not reached] vs. 8.5 months [95% CI: 7.4–9.8] in the non-Asian patients of RAINBOW. Adverse events were reported in 5 out of 85 patients in the registry. **Conclusions:** Current real-world data indicate that reimbursed treatment of advanced gastric or GEJ adenocarcinoma with ramucirumab/paclitaxel in the Czech Republic is effective, and treatment outcomes are consistent with the efficacy reported for non-Asian patients in the RAINBOW trial. The low frequency of reported adverse events may be due to spontaneous and non-obligatory reporting of safety data in this retrospective non-interventional patient registry.

FLOT V LÉČBĚ OLIGOMETASTATICKÉHO KARCINOMU GASTROEZOFAGEÁLNÍ JUNKCE – KAZUISTIKA

LIBERKO M.

Radioterapeutická a onkologická klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Východiska: Standardem v léčbě adenokarcinomu distálního jícnu, gastroezofageální junkce a karcinomu žaludku je perioperační chemoterapie FLOT. Nicméně jsou k dispozici data prokazující účinnost tohoto režimu i u oligometastatického onemocnění. Prospektivní studie fáze II AIO-FLOT3 prokázala benefit stran přežívání bez progresu (PFS) a celkového přežívání (OS) u pacientů, kteří byli léčeni kombinací systémové chemoterapie FLOT s následnou resekci primárního nádoru, tak metastatických ložisek, proti pacientům, u kterých resekce nebyla provedena. V současné době probíhá nábor pacientů do

randomizované multicentrické studie fáze III AIO-FLOT5 srovnávající chemoterapii samotnou s chemoterapií následovanou chirurgickou resekcí u pacientů s oligometastatickým karcinomem žaludku a gastroezofageální junkce. Další možností léčby oligometastatického onemocnění je stereotaktická radioterapie. Dle EANO guidelines v případě limitovaného počtu metastatických ložisek v CNS v úvahu připadá jak neurochirurgická extirpace, tak stereotaktická radioterapie např. Leksellovým gama nožem. **Popis případu:** Kazuistika popisuje případ 63leté pacientky s anamnézou dysfagických potíží a hmotnostním úbytkem 12 kg v průběhu 3 měsíců. Gastroskopicky byl diagnostikován objemný stenozující tumor gastroezofageální junkce (GEJ). Histologicky se jednalo o nádor vykazující jak složky dlaždicobuněčného karcinomu, tak adenokarcinomu. Stagingové CT potvrdilo objemný tumor GEJ a solitární jaterní metastázu, tj. oligometastatické onemocnění. Pacientka byla multidisciplinárním týmem (MDT) indikována k chemoterapii režimem FLOT. Pacientka následně prodělala resekci primárního nádoru a resekci solitární jaterní metastázy. Pooperačně byl zahájen FLOT, který ale vzhledem ke špatné toleranci byl ukončen po prvním cyklu. V průběhu dispenzarizace došlo k objevení se neurologické symptomatologie a MRI mozku prokázala dvě metastatická ložiska v CNS. Ložiska byla ošetřena extirpací, resp. stereotaktickou radioterapií. V současné době je pacientka dispenzarizována bez známek recidivy základního onemocnění dle re-stagingového CT hrudníku, břicha a pánve. Rovněž MRI mozku je s nálezem CR. **Závěr:** Přibývá důkazů, že oligometastatické onemocnění neznamená automaticky paliativní přístup k pacientovi a že kombinace systémové terapie (chemoterapie), chirurgického výkonu a radioterapie (vč. stereotaktické) může být u části pacientů potenciálně kurabilní s možností navození dlouhodobé léčebné odpovědi.

VITAMIN D A PROGNÓZA PACIENTŮ S DISEMINOVANÝM KARCINOMEM ŽALUDKU

OBERMANNOVÁ R.¹, VALIK D.², ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.², DEMLOVA R.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² RECAMO, MOÚ, Brno

Východiska: Význam hladiny vitamínu D nejen v etiopatogenezi, ale i ovlivnění průběhu onemocnění byl zkoumán u řady nádorových onemocnění vč. karcinomu žaludku. Data u kolorektálního karcinomu prokázala, že hladina 25-OHD ovlivňuje prognózu u pacientů léčených paliativní chemoterapií a cílenou léčbou. Pacienti s nízkou hladinou 25-OHD mají horší celkové přežití. **Cíl:** Cílem naší analýzy bylo retrospektivně zhodnotit preterapeutické hladiny 25-OHD a určit, zda nízké hladiny vitamínu D ovlivňují prognózu pacientů s metastatickým karcinomem žaludku. **Metody:** Preterapeutické plazmatické hladiny cirkulujícího 25-OHD byly analyzovány u 655 pacientů léčených v mezinárodní randomizované multicentrické studii fáze III EXPAND. Všichni pacienti byli léčeni kombinací kapecitabin + cisplatina ± cetuximab. Cut-off pro nízkou či vysokou hladinu byl měřen za použití distribuce 25-OHD hladin a Martin gale reziduálních křivek. Celkové přežití bylo hodnoceno pomocí Kaplan-Meierovy metody a srovnání křivek přežití bylo změřeno pomocí log-rank testu. K analýze asociace nízkých hladin 25-OHD a celkového přežití byl použit Cox proporcionální hazard regresivní model. **Výsledky:** V naší kohortě pacientů neměly hladiny cirkulujícího 25-OHD vliv na celkové přežití pacientů léčených první linií paliativní chemobioterapie ± cetuximab, nebyla prokázána ani interference cetuximabu s nízkými hladinami vitamínu D. Nicméně většina léčených pacientů měla deficientní hladiny vitamínu D, což limituje výsledky naší analýzy. Na kongresu budeme publikovat updatovaná data vlivu geografické polohy na hladiny vitamínu D a celkové přežití pacientů.

XVIII. Nádory tlustého střeva a konečníku

ROZSÁHLÝ TUMOR REKTA – PŘEKVAPUJÍCÍ ETIOLOGIE

BARKMANOVÁ J.¹, MAŠEK T.²

¹ Onkologická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze, ² Centrum chirurgie střevních onemocnění, Nemocnice Milosrdných sester sv. Karla Boromejského v Praze

Úvod: Pacienti s defekačními obtížemi nebo s krvácením z GIT bývají v první době vyšetřeni gastroenterologem nebo chirurgem. Všechny nálezy pacienta by měly být zhodnoceny multidisciplinárním týmem, který doporučí posloupnost terapeutických modalit dle charakteru a rozsahu onemocnění. Popis případu: 31letý pacient byl odeslán pro 2týdenní krvácení z konečníku do koloproktologické ambulance. V osobní anamnéze neměl nic pozoruhodného, byl kuřák, pracoval jako sociální pracovník. Otec pacienta byl léčen pro polypózu tlustého střeva kolem 50. roku věku a absolvoval 2x polypektomii. Při endoskopii byl na polovině obvodu patrný rozsáhlý tumor spíše měkké konsistence, velikosti 7 × 7 cm, nasadající těsně na svěrač, od anu do 9 cm téměř cirkulárně exulcerovaná infiltrace stěny rekta. Endosonograficky také podezření na tumor rekta rozsahu T3 N0, s infiltrací horního okraje svěrače. Histologicky popsány jen zánětlivé změny. Na CT břicha a malé pánve i magnetické rezonanci pánve nález nízkého tumoru rekta T3 s metastázami do uzlin mezorektálních a mezosigmatických. Vzhledem k negativní biopsii multidisciplinární seminář zamítl možnost neoadjuvantní léčby nebo operace bez řádné verifikace procesu. Druhá histologie byla uzavřena jako chronický transmuralní zánět rekta nejasné etiologie. Při podrobnější osobní anamnéze bylo zjištěno, že pacient je homosexuál. Pro podezření na venerologickou etiologii tumoru byl pacient odeslán na dermatovenerologickou ambulanci VFN v Praze. Ze střeva z rekta byly prokázány Lymphogranuloma venereum, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis. Ve smyslu Neisseria gonorrhoe, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum a sérologie na syfilis a HIV byl nález negativní. Uzavřeno jako Lymphogranuloma venereum. **Terapie a výsledky vyšetření:** Pacientovi byl aplikován Doxyhexal 100 mg tbl každých 12 hodin po dobu 4 týdnů. Po léčbě nález výrazně ustoupil, těsně za svěračem bylo ještě zánětlivé reziduum zaujímající plochu 30 × 30 mm. Po 2 měsících v anu ještě několik reziduálních polypózních útvarů. Koloskopická kontrola po 5 měsících byla již bez patologických změn, histologicky bez zánětu. Celková doba léčby trvala 5,5 měsíce se zhojením afekce v rektu ad integrum. **Závěr:** Kazuistika dokazuje nutnost multidisciplinárního přístupu k patologickým afekcím v rektu. Histologická verifikace je nezbytná. Nutný je i důraz na podrobnou osobní a epidemiologickou anamnézu. Doporučením neoadjuvantní chemoradioterapie nebo operace pouze na základě sugestivních výsledků zobrazovacích vyšetření bychom pacienta výrazně poškodili.

IMUNOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDORŮ GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU

BENCŠIKOVÁ B.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Imunoterapie v léčbě nádorů GIT přinesla v poslední době některé významné výsledky. Různé studie fáze I–III prokázaly pouze mírné až neuspokojivé objektivní léčebné odpovědi (ORR) v rozmezí 10–25 %. Malé podskupiny karcinomů kolorekta, které jsou DNA mismatch repair deficientní (dMMR) neboli MSI-H nádory, mají evidentní benefit z léčby ICI (immune checkpoint inhibitors). Významným výsledkem je účinek atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem v léčbě hepatocelulárních karcinomů v první linii. Nivolumab a pembrolizumab má data pro léčbu druhé linie pokročilého HCC a pro MSI-H nádory po selhání předchozí terapie, pembrolizumab pro léčbu metastatického nebo pokročilého karcinomu žaludku a jícnu u PD-L1 pozitivních nádorů. I přes některé úspěchy pouze malé procento pacientů s GI nádory odpovídá na léčbu imunoterapií. Chybí efektivní biomarkery. Zkouší se různé kombinace s chemoterapií, antiangiogenní léčbou anti-VEGF a jině.

SEKVENČNÍ TERAPIE BEVACIZUMABEM A AFLIBERCEPTEM V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

BÜCHLERT.

Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Úvod: Bevacizumab a aflibercept jsou v současné době základem antiangiogenní terapie metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC). Cílem této studie bylo zjistit výsledky pacientů s mCRC léčených sekvencí bevacizumab–aflibercept v klinické praxi v reálném světě. **Pacienti a metody:** Retrospektivně byla analyzována data z národního klinického registru cílených terapií pro mCRC. Celkově bylo 366 pacientů s validními údaji, kteří byli léčeni v první linii bevacizumabem s chemoterapií a následně afliberceptem s chemoterapií. **Výsledky:** Medián kumulativního přežití bez progresu (PFS) od začátku režimu obsahujícího bevacizumab do progresu na afliberceptu byl 18,2 měsíce (95% CI 26,6–37,5 měsíce). Medián PFS pro bevacizumab a aflibercept byl 10,6 měsíce (95% CI 9,5–11,7 měsíce) a 5,6 měsíce (95% CI 5,1–6,1 měsíce). Delší PFS na afliberceptu bylo spojeno s metachronním metastatickým onemocněním a delším PFS na bevacizumabu. Medián celkového přežití (OS) od začátku první linie bevacizumabu byl 32,0 měsíce (95% CI 26,6–37,5 měsíce). Přítomnost metastatického onemocnění v době diagnózy korelovala s horším OS. **Závěr:** Pacienti léčení afliberceptem v klinické praxi v reálném světě dosáhli podobných výsledků přežití jako pacienti léčení v randomizovaných studiích. Kumulativní údaje o přežití poskytují údaje pro nastavení budoucích studií u mCRC a umožňují nepřímé srovnání s jinými léčebnými sekvencemi používanými v léčbě této malignity.

MALIGNÍ MEZOTELIOM PERITONEA U MLADÉ ŽENY – KAZUISTIKA

DOKOUPILOVÁ M.¹, POSPÍŠKOVÁ M.²

¹ Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně, ² Onkologické oddělení, Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně

Maligní mezoteliom je nádor vycházející z mezotelových buněk serózních blan, nejčastěji postihuje pleuru. Peritoneální varianta tvoří přibližně 10–15 % všech mezoteliomů. Prokázaným rizikovým faktorem je expozice azbestu. Jsou popsány i vzácné případy, kdy došlo k vývoji maligního mezoteliomu z benigní mezoteliální proliferace. Prognóza pacientů s mezoteliomem je špatná, medián OS se pohybuje kolem 1 roku. Kazuistika: 31letá pacientka bez komorbidit byla od dubna 2012 došetřována pro bolesti v pravém podbřišku. V květnu 2012 provedena diagnostická LSK s nálezem adheze střevních klíčků a ascitu, cytologicky hodnoceno jako atypická papilární hyperplasie mezotelu. Na CT břicha a MP v listopadu 2012 pouze ascites. V prosinci 2012 byla pro elevaci TUM CA 125 provedena LSK s nálezem miliární karcinomatózy peritonea DB a MP. HV opět atypická mezoteliální proliferace. V dubnu 2013 na CT břicha patologická rezistence 6 × 4 cm. Provedena extirpace, HV epitelioidní maligní mezoteliom G1. V říjnu 2013 provedena cytoredukční operace s HIPEC v Nemocnici Na Bulovce, následně dispenzarizace. Na CT břicha v březnu 2014 dvě cystické léze v DB. V květnu 2014 opět indikována cytoredukce a HIPEC. Pooperační průběh komplikován clostridiovou enterokolitidou a adjuvantní CHT zahájena od října 2014 CBDCA AUC7 3 weekly. Pro protrahovanou trombopenii stupně III dávka redukována a následně prodloužen interval podání na 4 týdny. Po šesté sérii PD. VZP zažádána o úhradu pemetrexedu. Od června 2015 do února 2016 aplikováno šest sérií Alimty s neutropenií stupně III–IV s nutností aplikace GSF. Dle CT břicha v březnu 2016 PD. Od července 2016 druhá linie CHT paklitaxel weekly. Léčba dobře tolerována maximálně s neuropatií stupně I. Po 69. aplikaci kožní toxicita – dermatologem hodnoceno jako livedo reticularis, nelze vyloučit paraneoplastickou etiologii, terapie ukončena. Na restagingovém CT v únoru 2018 progresse ascitu, ostatní nález stacionární. Od dubna 2018 třetí linie irinotekan weekly s intraperitoneální aplikací cisDDP každé 4 týdny. Po druhé sérii redukce ascitu, intraperitoneální aplikace riziková, cDDP podávána s irinotekanem i.v. Na CT v říjnu 2018 PR, dále jen irinotekan weekly. Nyní pacientka po 42. aplikaci ve velmi dobrém výkonostním stavu, pokračuje v léčbě s dobrou tolerancí, na CT SD. Závěr: Maligní mezoteliom peritonea patří mezi raritní onemocnění. K jeho léčbě nejsou dosud vypracovány standardní doporučené postupy. U pacientů bez extraperitoneálního postižení se jeví nejlepší volbou kombinace cytoredukční chirurgie a HIPEC, kdy medián přežívání se pohybuje mezi 3 a 5 lety, to ostatně dokládá i případ naší pacientky, která od zahájení léčby přežívá více než 6 let.

POSTUP U PACIENTA PO RESEKCI REKTA S PET NEGATIVNÍMI JATERNÍMI METASTÁZAMI PO LÉČBĚ S ANTI-EGFR

EID M.¹, OSTŘÍŽKOVÁ L.¹, KOSÍKOVÁ I.²

¹ Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno, ² Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, LF MU a FN Brno

Východiska: Přibližně 22 % pacientů s kolorektálním karcinomem je iniciálně diagnostikováno s metastatickým onemocněním, dalších 50 % progreduje do stadia IV ze stadií časnějších. Sekvenční léčba dnes vede ke dlouhodobé stabilizaci onemocnění s mediánem přežívání přesahujícím 30 měsíců. I u metastatického onemocnění je nutné zvažovat potenciálně kurativní postup. **Popis případu:** Kazuistika prezentuje případ 63letého pacienta s RAS nemutovaným obturujícím karcinomem orálního rekta ve 14 cm od anu s rozsáhlým jaterním postižením, který po vyvedení derivační stomie absolvoval celkem 12 cyklů paliativní terapie v režimu FOLFOX s anti-EGFR protilátkou panitumumabem. Toto biologikum zapříčinilo kožní a oční toxicitu a vedlo ke zhoršení pacientovy kvality života. Kombinační léčba však vedla dle PET/MRI přehodnocení ke kompletní metabolické a významné morfologické regresi mnohočetných jaterních metastáz v obou lalocích a k částečné metabolické a morfologické regresi primárního nádoru. Vstupně elevovaná hodnota CEA 93 µg/l se znormalizovala. Pacient byl prezentován na multidisciplinárním tumorboardu a indikován k resekcímu výkonu na rektu. Radioterapie nebyla indikována. V listopadu 2019 pacient podstoupil laparoskopickou resekci rekta s parciální mezorektální excizí s vyvedením axiální ileostomie. Resekát byl zhodnocen jako adenokarcinom stupně II, ypT3ypN1(3/17), resekční okraje negativní, se zachycenou angioinvasí a perineurální invazí, kvalita PME 1. Následně jsme rozhodovali o dalším postupu stran PET negativních mnohočetných jaterních metastáz. Důvodů pro absenci akumulace radiofarmaka v těchto lézích po předchozí terapii je hned několik. PET/MRI bylo u našeho pacienta provedeno 15 dní po poslední aplikaci chemoterapie, a metabolismus nádorových buněk tak mohl být stále utlumen. Výpadek mohl být zapříčiněn i nekrozou po chemoterapii. 5-fluorouracil a oxaliplatin mohou navíc způsobit steatózu nebo sinusoidální obstrukci, což může vést ke ztížení diagnostiky lézí. Pro rizikovost pacienta a dobrý klinický stav jsme se rozhodli pokračovat v udržovací terapii s 5-fluorouracilem, leukovorinem a panitumumabem na další 3 měsíce. **Závěr:** Systémová chemoterapie a biologická léčba s anti-EGFR protilátkou vedly u pacienta s levostranným karcinomem a nemutovaným stavem genu RAS k výrazné léčebné odpovědi s následným radikálním výkonem v oblasti primárního nádoru. Jak ale postupovat u PET negativních metastáz, není zcela zřejmé. Nutný je individuální přístup, zvážení všech benefitů, rizik a multidisciplinární diskuze.

BETABLOKÁTORY U PACIENTŮ S MCRC LÉČENÝCH BEVACIZUMABEM

FIALA O.¹, OSTAŠOV P.², ŠOREJS O.¹, LIŠKA V.³, BÜCHLER T.⁴, POPRACH A.⁵, FÍNEK J.¹

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika, LF UK a FN Plzeň, ² Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni, ³ Chirurgická klinika, LF UK a FN Plzeň,

⁴ Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ⁵ Klinika komplexní onkologické péče, MOU, Brno

Úvod: Beta-adrenergní signalizace hraje důležitou roli v několika procesech, které mají význam pro vznik a progresi různých nádorových onemocnění. Mezi tyto procesy patří i angiogeneze. Vliv použití betablokátorů na prognózu pacientů s rakovinou léčených antiangiogenními látkami není jasný a z klinického pohledu byl dosud velmi málo zkoumán. Cílem této studie bylo zhodnotit souvislost mezi užíváním betablokátorů a efektem léčby kombinací chemoterapie a bevacizumabu u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC). **Metody:** Do retrospektivní studie bylo zařazeno celkem 514 pacientů s mCRC, kteří byli v letech 2005–2019 léčeni kombinací chemoterapie a bevacizumabu na Onkologické a radioterapeutické klinice FN Plzeň. Byla hodnocena souvislost přežití bez progresse (PFS) a celkového přežití (OS) s užíváním betablokátorů a dalších běžných antihypertenziv. Klinická data byla získána z dostupné zdravotnické dokumentace, ke statistickému zpracování byly použity standardní metody. **Výsledky:** Z běžně užívaných antihypertenziv byl signifikantní dopad na přežití pozorován pouze u betablokátorů. Mediány PFS a OS u pacientů užívajících betablokátory činily 11,40 a 26,8 měsíce vs. 8,30 a 21,0 měsíce u pacientů, kteří betablokátory neužívali (p = 0,006 a p = 0,009). V Coxově vícerozměrném modelu bylo užití betablokátorů významným

a nezávislým faktorem predikujícím PFS (HR 0,76; $p = 0,021$) i OS (HR 0,730; $p = 0,020$). **Závěr:** Výsledky této studie ukazují významnou souvislost mezi užitím betablokátorů a příznivým efektem léčby založené na kombinaci chemoterapie a bevacizumabu. Jedná se o první studii tohoto druhu provedenou na klinicky relevantním souboru pacientů, která nasvědčuje tomu, že by betablokátoři mohli být preferovaným typem antihypertenziv u pacientů s mCRC, kteří jsou léčeni tímto typem cílené léčby.

JAK POSTUPOVAT PŘI PŘEDOPERAČNÍ ANEMII U KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

GIMUNOVÁ O.

Centrální operační sály, FN Brno

Východiska: Cílem ERAS (enhanced recovery after surgery) doporučení je zajistit optimální perioperační péči, na které se kromě chirurgů podílejí i odborníci jiných medicínských oborů. Předoperační anémie u kolorektálního karcinomu je významným rizikovým faktorem. Zvyšuje pooperační morbiditu i mortalitu. Snaha o korekci anémie má dle ERAS probíhat již před operačním výkonem. Nové intravenózní preparáty železa mají minimum nežádoucích reakcí a celkem rychle mohou nastolit před operačním výkonem zlepšenou hodnotu hemoglobinu u anémie z nedostatku železa a u anemií při chronických onemocněních. Krevním transfuzím je dle ERAS doporučeno se vyhnout. Při operačním výkonu však dochází k masivnímu uvolnění nádorových buněk do oběhu. Železo potřebují všechny buňky. Na vzniku mikrometastáz se podílejí nádorové kmenové buňky, které jsou na železe extrémně závislé. Tyto buňky jsou hodně plastické, a proto si musí udržovat vyšší hladiny reaktivních kyslíkových radikálů. Železo ke vzniku radikálů významně přispívá a je důležité pro metabolismus těchto buněk. Závislost kmenových nádorových buněk na železe je předmětem laboratorního výzkumu. Nabízí se však otázka, zda je horší pro onkologické pacienty s kolorektálním karcinomem předoperační anémie nebo suplementace železa, která dle posledních animálních výzkumů přispívá ke vzniku mikrometastáz. Migrastatika do klinické praxe zatím uvedena nebyla. Na druhé straně již existuje řada studií a metaanalýz, které poukazují na vliv železa při vzniku kolorektálního karcinomu. A kolorektální karcinom se téměř nevyskytuje u stamilionů hinduistické indické populace, která je převážně vegetariánská a nekonzumuje hovězí maso s vysokým obsahem železa. **Cíl:** V současné době neexistují klinické studie, které by potvrdily negativní účinek intravenózních preparátů železa ve smyslu podpoře rozvoje mikrometastáz při léčbě předoperační anémie u pacientů s kolorektálním karcinomem. Tato skutečnost je známa jen po podání krevních transfuzí. Nezbývá než čekat na výsledky studií a metaanalýz po předoperační suplementaci železa při léčbě předoperační anémie u pacientů s kolorektálním karcinomem.

Literatura: [1] ERAS recommendations – guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery 2018.

OPOŽDĚNÉ STANOVENÍ DIAGNÓZY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU – KAZUISTIKA

GIMUNOVÁ O.

Centrální operační sály, FN Brno

Východiska: Kolorektální karcinom je druhým nejčastějším nádorem u mužů hned po nádoru prostaty a u žen po nádoru prsu. Úmrtnost na kolorektální karcinom stoupá pomaleji než jeho incidence. Na tento pozitivní trend má pravděpodobně vliv zahájení screeningových programů. Mnohé pacienty dovede k lékaři až přítomnost krve na stolici či krvavý výtok z konečníku. U některých pacientů s kolorektálním karcinomem však dochází k odchodu hlenu bez viditelné krvavé příměsi. U mužů tento stav urychluje diagnózu kolorektálního karcinomu, ale u žen je situace složitější. Ženy mohou předpokládat, že se jedná o vaginální výtok, a proto navštíví nejdříve gynekologa. Tím pádem se může zanedbat správné a rychlé stanovení diagnózy. **Popis případu:** Pacientka, ročník 1955, do března roku 2018 se cítila zdravá, pracující důchodkyně. Březen 2018 – první návštěva gynekologa pro hlenový výtok, vaginální infekce nepotvrzena. Květen 2018 – druhá návštěva gynekologa pro hlenový výtok. Červenec 2018 – gynekologická laparoskopie s nálezem karcinomatózy peritonea, susp. origo v GIT, dne 30. 7. 2018 chirurgická laparotomie, při které prokázán ascites, karcinomatóza peritonea, omentum a povrch levého ovaria prostoupeno meta procesem. Histologicky se jednalo o excize z omenta a levého ovaria o adenokarcinom intestinálního typu. Kazuistika uveřejněna se souhlasem pacientky, nejedná se o pacientku z FN Brno. **Cíl:** Sdělovací prostředky často upozorňují na screeningové programy na kolorektální karcinom, vyšetření na okultní krvácení doporučují opakovaně i praktičtí lékaři. V dnešní době je většina obyvatel ČR informována o tom, že krvácení z konečníku může znamenat i první příznak kolorektálního karcinomu, ale makroskopicky čistě hlenový výtok mnozí lidé často považují za bezvýznamnou záležitost. S takovými pacienty jsem se setkala i ve FN Brno. Byla by vhodná osvěta ze strany onkologů i ohledně hlenového výtoku z konečníku.

PLICNÍ METASTÁZY U PACIENTKY S PSEUDOMYXOMEM PERITONEA – KAZUISTIKA

HOLEČKOVÁ P.¹, HORÁK P.², MAŠEK M.³, FANTA J.²

¹ Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha, ² Chirurgická klinika, Nemocnice Na Bulovce, Praha, ³ Radiodiagnostická klinika, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Východiska: Pseudomyxom peritonea je vzácný syndrom projevující se výskytem gelatinózních hmot v dutině břišní. Jeho nejčastějšími příčinami jsou ruptura mukokély appendixu a dobře diferencované adenokarcinomy appendixu. Nejčastěji bývá postiženo velké omentum, podbrániční prostory, malá pánev. Plicní metastázy jsou u pseudomyxomu velmi vzácné. V literatuře lze najít jen několik prací referujících o tomto postižení. **Materiál a metody:** Kazuistické sdělení. Doplníme přehledem dostupné literatury. Kromě popisu léčebného postupu zdůrazníme i úskalí histopatologické diagnostiky. **Výsledky:** Nemocná byla původně na gynekologickém pracovišti s nálezem pseudomyxomu peritonea. Po exploraci a biopsii byla předána na naše pracoviště, kde byl proveden cytoredukční výkon a intraperitoneální hypertermická laváž cytostatikem (HIPEC). Následovalo osm cyklů chemoterapie. S odstupem 4 let pacientka podstoupila second look operaci s odstraněním dvou ložisek v malé pánvi a HIPEC. Za další rok se při sledování objevila dvě drobná ložiska v plicích – po jednom v dolním laloku oboustranně. Ložiska byla postupně chirurgicky odstraněna a po delší diferenciální diagnostice byl nález uzavřen jako metastázy pseudomyxomu. Následovala další léčba chemoterapií komplikovaná selháváním jater. Nemocná je dosud naživu, 7 let od první

operace. V posledních 3 měsících se u ní objevila nová plicní ložiska. Další léčba je limitovaná jaterním postižením. **Závěr:** Postižení plic a pleury je u pacientů s pseudomymoxomem peritonea velmi vzácné. Pokud pacient splňuje indikační kritéria pro resekci plicních metastáz, tedy resekabilitu, vyřešení primárního ložiska a funkční a interní únosnost k operačnímu výkonu, provádí se metastazektomie – nejčastěji klínovitá resekce plic a mediastinální lymfadenektomie či sampling mediastinálních uzlin.

MIKROBIOM NÁDORU KOLOREKTA A NÁDOROVÉ MUTÁCIE

JAMÁRIK J.¹, PUTEROVÁ J.², ZWINSOVÁ B.², BRYCHTOVÁ V.³, HRIVŇÁKOVÁ M.², ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.³, HRSTKA R.³, ŠEFR R.⁴, NENUTIL R.⁵, BUDINSKÁ E.²

¹ RECETOX, PŘF MU, Brno, ² MOÚ, Brno, ³ RECAMO, MOÚ, Brno, ⁴ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ⁵ Oddělení patologické onkologie, MOÚ, Brno

Východiská: Vysoká heterogenita kolorektálního karcinomu (CRC) způsobuje komplikace při volbě vhodných léčebných strategií, a to aj napřík už využívaným molekulárním markerem. V současnosti se za podstatný zdroj této heterogenity považuje interakce črevného mikrobiomu s mikroprostředím nádoru. Působení črevnej mikroflóry závisí na množstve faktorov, preto je trendom snaha o pochopenie jeho pôsobenia ako celku. Cieľom nášho výskumu bolo zistiť, či vybrané nádorové mutácie a s nimi súvisiace zmeny v molekulárnych procesoch preferenčne korelujú s výskytom konkrétnych bakteriálnych druhov na nádore a v stolici pacientov s kolorektálnym karcinómom. **Materiál a metódy:** Analyzovali sme 233 pacientov s CRC štádia I–IV zo štúdie Střevobiom. Zloženie mikrobiómu zo sterov z nádorov bolo analyzované pomocou sekvenačnej analýzy génu pre 16S rRNA na prístroji Illumina MiSeq. Obdržané sekvencie boli bioinformaticky spracované a taxonomicky alokované za použitia software QIIME. Z nádorového tkaniva z FFPE blokov bola vyizolovaná DNA a s pomocou SureSelect XT HS Reagent Kitu a ClearSeq Comprehensive Cancer Target Enrichment kitu priravená sekvenačná knižnica panelu 151 onkogénov. Sekvenácia prebehla na prístroji Illumina NextSeq500. Vzťah medzi mutačným statusom každého génu a zložením črevného mikrobiómu bol regresne modelovaný. **Výsledky:** Naprieč celým spektrom mutácií bol pozorovaný trend poklesu abundancie baktérií v súvislosti s mutovaným fenotypom, napr. u kmeňov *Lentisphaerae* (–1,37x; p = 0,008, BRAFm; –2,59x; p < 0,001, ERBB4m), *Tenericutes* (–1,09x; p < 0,001, ERBB4m), *Actinobacteria* (–1,13x; p = 0,013, HRASm) a *Spirochaetae* (–0,22x; p < 0,001, IDH2m). Signifikantný nárast abundancie na úrovni kmeňa bol pozorovaný u *Proteobacteria* v súvislosti s mutovanou formou génu PDGFRB (1,45x; p = 0,019). V mikroprostredí BRAF mutantných nádorov bola ďalej zaznamenaná zvýšená abundancia rodu *Catenibacterium* (p = 0,011) a pokles rodu *Allisonella* (–0,35; p = 0,007). Mutantná forma génu KRAS nebola na úrovni mikroprostredia nádoru významne asociovaná so žiadnou zmenou abundancie. **Záver:** Naša štúdia ukázala, že bakteriálne zloženie je závislé na mutačnom statuse nádoru kolorekta. Aj naprieč poklesu diverzity možno v súvislosti s mutačným statusom ochorenia pozorovať nárast abundancie určitých taxónov. Spomedzi génov, ktorých mutačný status je v súčasnosti používaný v klinickej praxi pre predikciu liečby u CRC (KRAS, BRAF) len mutačný status BRAF bol asociovaný s bakteriálnymi zmenami. To môže byť v dôsledku relatívne veľkej molekulárnej heterogenity KRAS nádorov.

DIAGNOSTIKA A LÉČBA KARCINOMU REKTA SE SYNCHRONNÍMI METASTÁZAMI JATER

KALA Z., PROCHÁZKA V.

Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Asi 20 % pacientů s diagnostikovaným karcinomem rekta je postiženo synchronními jaterními metastázami. Resekce primárního tumoru a metastáz zůstává jediným potenciálně kurativním způsobem léčby. Léčebný plán závisí na kvalitním stagingu, v němž hrají hlavní úlohu zobrazovací vyšetření. Optimální postup k léčbě těchto pacientů není jednoznačně stanoven. Zcela nezbytné je projednat strategii léčby komisionálně a stanovit terapeutický plán multidisciplinárním konsenzem u jednotlivých pacientů individuálně. Obstrukce trávicího traktu ohrožující jeho průchodnost si může vynutit akutní řešení formou derivační stomie. Vždy je vhodné provedení stomie zvážit ještě před zahájením chemoterapie. Krvácení z primárního tumoru způsobující anemii nebývá považováno za důvod k upřednostnění primární resekce origa. Většinou se daří zvládnout krevními převody a v průběhu podávané chemoterapie zpravidla ustává. Základním požadavkem na chirurga je provedení radikální resekce. U jaterních ložisek je kompletní odstranění s bezpečným lemem zdravé tkáně podmíněno zachováním dostatečného objemu funkčního jaterního parenchymu (FLR). Resekční okraj 1 mm zdravé tkáně považován za dostatečný, 20–25 % ponechaného plně funkčního jaterního parenchymu je dostatečné u mladých pacientů. Po prodělané chemoterapii se navyšuje na 40 % ponechané jaterní tkáně, což může být pro chirurgický výkon výrazně limitující. U menších metastatických ložisek uložených v hloubi parenchymu proto s výhodou užíváme možnosti kombinace s radiofrekvenční ablací (RFA). Radikální R0 resekce rekta je možná při dosažení negativního distální a cirkumferentního resekčního okraje a adekvátní lymfadenektomie. Případnou možnost, či nemožnost dosažení R0 resekce je možné předjímat na základě MRI rekta dle vzdálenosti hranice tumoru a fascia recti či susp. metastatické uzliny v mezorektu od fascia recti, povázky obklopující mezorektum s tukem a uzlinami. V těchto případech je nutná neoadjuvantní CHRT před resekci za účelem dosažení downsizingu a downstagingu tumoru. Je tedy nutné počítat v léčebném schématu i se zařazením neoadjuvantní CHRT na oblast rekta. V rámci komplexního zhodnocení na základě moderních zobrazovacích stagingových metod (CT hrudníku, CT břicha a jater, MRI rekta), onkomarkerů a klinického obrazu rozdělujeme pacienty s potenciálně resekovatelným primárním nádorem i potenciálně resekovatelnými jaterními metastázami jater do čtyř schematických léčebných skupin: 1. pacienti s malým tumorem rekta bez nutnosti RT či RCHT a se snadno resekovatelnými metastázami jater; 2. pacienti s tumorem rekta vyžadující neoadjuvantní RT či RCHT se snadno resekovatelnými metastázami jater; 3. pacienti s malým tumorem rekta bez nutnosti RT či RCHT s potencionálně resekovatelnými metastázami jater; 4. pacienti s tumorem rekta vyžadující RT či RCHT a s potencionálně resekovatelnými metastázami jater. U všech uvedených skupin, snad jen s výjimkou některých pacientů ve skupině jedna, je iniciální metodou léčby u potencionálně resekovatelného metastazujícího karcinomu rekta systémová chemo(bio)terapie. Ve skupině jedna je možné primárně doporučit simultánní resekci origa i dceřiných nádorů. Ve skupině dva je před operační léčbou kromě systémové léčby nutná i neoadjuvance. U vlastní operace je možné jak primární, tak i sekundární nádory odstranit opět simultánně. Ve skupině tři je akcentována systémová chemo-bio-terapie s nutností naplánování technicky pokročilé resekci jater. Ta často předchází odstranění primárního tumoru, jde tedy o přístup liver first. Ve skupině čtyři jsou nejpokročilejší nádory. Zde je kromě systémové chemo-bio-terapie nutné vřadit i neoadjuvantní RT či RCHT. Simultánní odstranění není indikováno, plánují se dva komplexní výkony na játrech i na rektu. Strategie je určována individuálně.

ALGORITMUS LÉČBY KARCINOMU REKTA SE SYNCHRONNÍMI METASTÁZAMI

KISS I.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Kolorektální karcinom patří mezi nejčastější nádory zažívacího traktu. Nádory rekta představují asi jednu třetinu případů. Incidence adenokarcinomu rekta byla v ČR 2 000 případů, z toho 20 % bylo diagnostikováno jako primárně metastatické onemocnění – synchronní metastatické onemocnění. Téměř 40 % těchto pacientů má generalizaci pouze do jater – oligometastatické postižení. Před stanovením léčby je nutností stanovení klinického stadia: 1. vyloučení metastáz (cM) – CT hrudníku, CT břicha a pánve (alternativou PET/CT či PET/MRI); 2. rozsah nádoru rekta (cT, cN) – MRI rekta, EUS rekta. Většina pacientů, tj. téměř 80 %, má v případě metastatického onemocnění současně lokálně pokročilý nález v oblasti primárního nádoru, tj. cT3 nebo cT4. Pro celkovou strategii léčby primárně metastatického adenokarcinomu rekta bude tedy důležitý rozsah primárního nádoru (operabilní vs. lokálně pokročilý) stejně jako rozsah metastatického onemocnění (iniciálně resekabilní, potenciálně resekabilní, neresekabilní). Z této charakteristiky definujeme čtyři klinické situace, které budou mít odlišný scénář v rámci individualizace léčebné strategie: 1. resekabilní primární nádor a resekabilní metastázy; 2. resekabilní primární nádor a neresekabilní metastázy; 3. neresekabilní primární nádor a resekabilní metastázy; 4. neresekabilní primární nádor a neresekabilní metastázy. Jednotlivé klinické situace na modelových kauzistikách budou demonstrovány a diskutovány v jednotlivých přednáškách v rámci bloku multidisciplinární přístup k léčbě metastatického karcinomu rekta.

PALIATIVNÍ ENDOSKOPICKÉ ŘEŠENÍ OBSTRUKČNÍHO IKTERU MALIGNÍHO CHARAKTERU

NOVOTNÝ I.¹, TRNA J.²

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

² Gastroenterologické oddělení, MOÚ, Brno

K paliativnímu endoskopickému řešení obstrukčního ikteru přistupujeme, pokud konstrukce biliointerální spojky není možná nebo představuje pro pacienta neúměrné riziko. Možnosti i metoda endoskopického paliativního řešení obstrukčního ikteru podmíněného maligním onemocněním závisí zejména na: a) lokalizaci stenotického úseku; b) průchodnosti výtokové části žaludku a duodena, která rozhoduje o proveditelnosti transpapilární drenáže. Pokud je endoskopicky dosažitelné ústí žlučového, je možno překlenout stenotický úsek extrahepatálního žlučového: a) plastovým duodenobiliárním drénem; b) některým typem expandibilního metalického stentu. O typu použitého drénu/stentu rozhoduje očekávaná délka dožití, očekávaná komplikovanost výkonu, riziko uzavření lumen duodena. Plastové drény mají významně kratší životnost, ale snadněji se vyměňují, metalické nekryté stenty nelze extrahovat, částečně kryté a kryté lze vyměnit. V případě neprůchodnosti duodena je pak alternativou perkutánní transhepatální drenáže konstrukce bilioduodenální spojky apozicním metalickým krytým stentem za endosonografické a skioskopické kontroly, současně je možno zajistit pasáž duodenem metalickým stentem. Obstrukci na úrovni junky pravého a levého d. hepaticus je možno řešit transpapilární drenáží obou jaterních laloků za použití plastových drénů nebo metalických nekrytých nebo částečně krytých stentů do pravého i levého d. hepaticus. Alternativní metodou je transgastrická transhepatální drenáž provedená za endosonografické a skioskopické kontroly se zavedením metalického stentu z pravého a levého jaterního laloku s vyvedením do žaludku jako biliogastrická drenáž nebo svedením druhého metalického stentu z jaterního hilu do duodena. Životnost všech drénů je časově omezena a jejich funkčnost musí být periodicky kontrolována (klinicky i laboratorně). Pacient musí být poučen o příznacích obstrukce drénů a vznikající cholangitidy (tmavá moč, světlá stolice, ikterus sklér a kůže, febrilie) s nutností neodkladné kontroly s výměnou nebo zprůchodněním drénu. Obturovaný drén je nutno neodkladně vyměnit/zprůchodnit, v případě cholangitidy nestačí antibiotická léčba, při stagnaci infikované žluči hrozí ascendentní intrahepatální infekce s rizikem sepse a vzniku jaterních abscesů. Proto má zásadní význam operativní komunikace ošetřujícího lékaře s endoskopickým týmem.

Literatura: [1] Dumonceau JM et al. Endoscopy 2018; 50: 910–930.

KOMPLEXNÝ PREHĽAD LIEČBY KARCINÓMU ANU A ANÁLNEHO KANÁLA

PÖRSÖK S.

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

Spinocelulárny karcinóm anu a análneho kanála (SCCA) je zriedkavá malignita, ktorá tvorí približne 2–4 % všetkých malignít tráviaceho traktu. Jej ročná incidencia sa pohybuje na úrovni 1,8/100 000, s každoročným 2,2% absolútnym nárastom v západných krajinách. Celosvetovo bolo v roku 2018 diagnostikovaných > 48 000 nových prípadov. Za prekancerózu je považovaný ľudský papilomavírus (HPV), ktorého kancerogénny potenciál bol opísaný už > pred 20 rokmi. HPV je asociovaný s SCCA v 80–90 % prípadov (najmä HPV 16, 18). Za potenciálne riešenie je považované očkovanie proti HPV. Súčasným liečebným štandardom včasných štádií ochorenia je chemorádioterapia (CRT) na báze fluoropyrimidínov v kombinácii s mytomicínom/cisplatinou, ktorá vedie k vysokej miere lokálnej kontroly. Lokálne pokročilé štádiá vykazujú aj po primárnej CRT vysokú mieru lokálnej rekurencie približne u 30–50 % pacientov. U týchto pacientov je záchrannou modalitou radikálna abdominoperineálna resekcia. Nevýhodou aplikovanej kuratívnej liečby je vysoká miera včasnej aj neskorej toxicity. Na zlepšenie kvality života sú potrebné definovať optimálne dávky žiarenia a/lebo nové kombinácie cytostatik s CRT, ktoré budú zlepšovať liečebné výsledky. Systémová chemoterapia na báze cisplatinu a fluoropyrimidínov zostáva štandardom v starostlivosti pacientov s metastatickým ochorením. V súčasnosti sa možnou novou liečebnou paradigmatou karboplatiny s paklitaxelom. Imunoterapia anti PD-1/PD-L1 preukazuje sľubné výsledky u pacientov s refraktérnym ochorením. V súčasnosti prebieha niekoľko klinických štúdií s imunoterapiou a očkovacími vakcínami pri lokálne pokročilom a metastatickom SCCA. Kedykoľvek je to možné, je nutné pacientov zaradovať do klinického skúšania aj s ohľadom na potenciálne významný globálny vplyv HPV na vznik ďalších malignít.

THE EFFECT OF PERIOPERATIVE ANALGESIA ON CTCS LEVEL IN COLORECTAL CANCER PATIENTS

REHULKOVA A.¹, SROVNAL J.², BERTA E.³, MICHALEK P.⁴, VECERA L.⁵, VRBKOVÁ J.⁶, HAJDUCH M.^{6,7}

¹Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc; Tomas Bata Hospital, Zlin, ²Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc; Cancer Research, Czech Republic, ³Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc; Ringerike Hospital, Norway, ⁴General University Hospital in Prague, ⁵Tomas Bata Hospital Zlin, ⁶Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc, ⁷Cancer Research Czech Republic

Background: Colorectal cancer is one of the most common cancer diseases in the Czech Republic and is the second leading cause of malignancy-related deaths worldwide. Circulating tumor cells (CTCs) are associated with metastatic progression of the disease, however, the effect of perioperative analgesia on their presence has not been investigated. The aim of the study was comparison of opioid analgesics and their effects on CTCs levels in colorectal cancer patients after surgical treatment. **Material and methods:** Sixty-five patients who underwent radical surgery treatment were prospectively included into the study. Eight patients were excluded because of noncompliance or postsurgical complications. The first group received epidural analgesia (17 patients), the second received piritramide (19 patients) and the third one received morphine (21 patients). The samples of peripheral blood were collected from each individual before the surgery, immediately after surgery, 2nd postoperative day and 1 month after surgery. **Conclusions:** The RT-PCR analysis of CEA and CK20 mRNA levels in samples from 2nd postoperative day revealed a higher copy number in the blood of patients who received morphine analgesia in comparison with patients that received piritramide. These results strongly suggest that piritramide analgesia could potentially reduce the CTCs number in patients indicated for radical surgery. This study will be further conducted to assess disease-free survival of patients in different groups.

This study was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic (NV18-03-00470), Palacky University Olomouc (LF 2019_003), European Regional Development Fund (ENOCZ CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868) and Cancer Research Czech Republic.

REGORAFENIB VE ČTVRTÉ LINII LÉČBY METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

ŠAFANDA M., LISNEROVÁ L., HOLUBEC L.

Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Optimální volba léčby vyšších stadií metastatického kolorektálního karcinomu (MKRK) závisí na celkovém výkonnostním stavu nemocného a předléčení. V této fázi nemoci nejsou identifikovány žádné prediktory odpovědi. Ve třetí linii léčby je možnost volit pouze mezi trifluridinem/tipiracilem (Lonsurf) nebo regorafenibem (Stivarga). Ve čtvrté linii je situace ještě horší. Pokud je nemocný v dobré kondici, je možno smysluplně zvážit opětovné podání předchozích chemoterapií v závislosti na předchozí odpovědi, době od skončení podání a výskytu nežádoucích účinků nebo požádat plátce péče o schválení buď Lonsurfu, nebo Stivargy. V této kazuistice jsme léčili nemocnou po selhání Lonsurfu ve třetí linii léčby.

METASTATICKÝ KARCINOM REKTA – POHLED RADIOTERAPEUTA

ŠLAMPA P., POSPÍŠIL P., BURKOŇ P.

Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

V léčebné strategii karcinomu rekta má zevní frakcionovaná RT své pevné místo, přičemž stěžejní roli hraje v neoadjuvantní a adjuvantní indikaci, časté je však také její použití s paliativním záměrem. Metodu extrakraniální stereotaktické RT (SBRT) je možno použít u metastatických ložisek a recidiv v případech, kdy není indikováno operační řešení. U karcinomu rekta je sice využívána především zevní RT, nicméně u níže sedících tumorů je možno na specializovaných pracovištích disponujících patřičným vybavením použít i metodu brachyradioterapie. Neoadjuvantní nebo adjuvantní RT u karcinomu rekta ve stadiu II a III významně snižuje riziko lokálních recidiv (LR). Důvody častějšího výskytu LR v pánvi jsou těsný vztah rekta k ostatním orgánům a strukturám v pánvi, nepřítomnost serózy kolem podstatné části rekta a relativní technická náročnost operace, kdy anatomické podmínky často znemožňují provedení resekce s dostatečným lem zdravé tkáně. U nádorů tračníku bývá situace příznivější, a četnost LR je tak mnohem nižší. Adjuvantní léčba karcinomu colon je tak více zaměřena na prevenci vzniku vzdálených metastáz. Ačkoli RT jednoznačně snižuje riziko vzniku LR v pánvi, je současně spojena s nezanedbatelnou toxicitou (akutní i pozdní). Mezi pozdní nežádoucí účinky patří zejména zhoršení funkce svěrače, genitourinární toxicita, sexuální dysfunkce a hematologická toxicita. Několik randomizovaných klinických studií potvrdilo snížení rizika lokálního relapsu LR při aplikaci RT předoperačně nebo pooperačně. Krátký kurz předoperační RT, prokázala benefit ve smyslu snížení rizika LR v případě provedení TME, u stadia III dokonce i ve smyslu prodloužení OS (10letý OS 50 % při RT vs. 40 % ve skupině se samotnou operací; $p = 0,032$). Při srovnávání předoperační a pooperační CHRT se předoperační léčba vyznačovala nižší toxicitou a nižší četností LR oproti léčbě pooperační (10letá incidence LR 7,1 vs. 10,1 %; $p = 0,048$), v parametrech přežití (OS i DFS) rozdíly nalezeny nebyly. Porovnání krátkého kurzu předoperační RT s okamžitou operací oproti primární resekci s nebo bez pooperační CHRT (u rizikových pacientů) vyznělo stran lokální kontroly a DFS ve prospěch předoperační RT, v parametru OS rozdíly nalezeny nebyly. Neoadjuvantní RT měla zároveň nižší toxicitu a menší pravděpodobnost komplikací. Stran načasování operace po neoadjuvanci byla zaznamenána lepší klinická odpověď a vyšší četnost patologických kompletních odpovědí (pCR) při delším časovém intervalu od ukončení RT ($\geq 6-8$ týdnů), avšak bez dopadu na zlepšení lokální kontroly.

„TARGETED“ NGS MLH1-DEFICIENTNÝCH KOLOREKTÁLNÝCH ADENOKARCINOMOV S HYPERMETYLÁCIOU MLH1 A WILD TYPE BRAF/RAS JE EFEKTÍVNA STRATÉGIA NA IDENTIFIKÁCIU NÁDOROV S LIEČITEĽNÝMI ONKOGENNÝMI FÚZIAMI

ŠVAJDLER M.¹, PTÁKOVÁ N.², DUŠEK M.², DAUM O.¹, MICHAL M.¹

¹ Biopstická laboratoř s.r.o., Plzeň; Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň, ² Biopstická laboratoř s.r.o., Plzeň

Východiska: V terapii kolorektálního karcinomu (CrCa) boli v posledných rokoch dosiahnuté významné úspechy, a to aj vďaka zavedeniu cielenej liečby, vrátane inhibície EGFR a antiangiogénnej liečby. Výber pacientov na terapiu je v súčasnosti postavený na negatívnych kritériách – pacienti s mutáciami KRAS alebo NRAS v exónoch 2, 3 alebo 4 by nemali byť liečení cetuximabom ani panitumumabom. Navyše, prítomnosť BRAFV600E mutácie znamená, že odpoveď na anti-EGFR liečbu je nepravdepodobná, ak nie je použitá v kombinácii s inými „downstream“ inhibítormi cesty RAS-MAPK. Aj napriek precíznemu výberu pacientov na anti-EGFR liečbu je klinická odpoveď dosiahnutá iba u časti pacientov a aj u pacientov s klinickou odpoveďou takmer bez výnimky dochádza k sekundárnej rezistencii. Za rezistenciu na anti-EGFR terapiu môžu byť zodpovedné menej časté mutácie v ceste RAS-MAPK (napr. PIK3CA, PTEN, HRAS, MAP2K1, RAF1 alebo PTPN11) a u malého počtu pacientov aj prítomnosť fúzií zahŕňajúcich napr. BRAF, alebo receptorové kinázy NTRK, ALK, ROS a ďalšie. Frekvencia onkogénnych fúzií v CrCa je nízka (cca 2,5 %), univerzálny screening by bol preto neefektívny a finančne náročný. Štúdie veľkých súborov CrCa však retrospektívne dokázali, že sa génové fúzie vyskytujú v skupine CrCa definovaných (v rôznej kombinácii) stratou expresie MLH1/PMS2 proteínov, metyláciou promotora MLH1, mikrosatelitovou instabilitou a BRAF/KRAS wild type statusom. **Súbor pacientov a metódy:** V štúdií sme overili efektívnosť navrhovanej „enrichment“ stratégie a pomocou next generation sekvenovania (NGS) sme zisťovali frekvenciu génových fúzií v neselektovanej sérii CrCa so stratou expresie PMS2 a MLH1 proteínov, hypermetyláciou génu MLH1 a BRAF/RAS wild type statusom. **Výsledky:** Z 21 nádorov, ktoré splnili vstupné kritériá, sme pomocou NGS dokázali prítomnosť fúzií v 9 prípadoch (43%). Štyri nádory mali fúziu NTRK génov (2× TPR-NTRK1, LMNA-NTRK1 a ETV6-NTRK3), dva nádory mali dokázanú fúziu ALK (oba EML4-ALK), dva mali fúziu BRAF (CUL1-BRAF, GTF2IRD1-BRAF) a v jednom bola dokázaná fúzia NLGN3-RAF1. Navyše, v troch nádoroch bez génovej fúzie boli dokázané mutácie v génoch RAS-MAPK cesty – 2× mutácia PIK3CA a v 1 prípade mutácia AKT1. **Záver:** V pilotnej štúdii sme zistili prítomnosť potenciálne liečiteľných fúzií génov v 43 % prípadov a prítomnosť ďalších alterácií RAS-MAPK cesty, ktoré vedú k primárnej rezistencii na anti-EGFR liečbu u ďalších 14 % pacientov. Celkovo by výsledok NGS vyšetrenia mohol viesť k zmene terapeutického postupu až takmer u 60 % pacientov.

METASTATICKÝ KARCINOM REKTA – POHLED KLINICKÉHO ONKOLOGA

TOMÁŠEK J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Karcinom rekta se synchronními metastázami je komplikovaný klinický stav a zahrnuje řadu velmi rozdílných situací. Mohou dominovat symptomy obturujícího karcinomu rekta nebo může být primární nádor asymptomatický a dominuje mnohočetné rozsáhlé metastatické postižení, které může ohrožovat jaterní funkci. Základem pro stanovení optimálního postupu je přesná diagnostika rozsahu primárního nádoru a rozsahu metastáz. Diagnostické metody jsou prakticky stejné, jaké používáme pro přesnou diagnostiku nemetastatického karcinomu rekta – kolonoskopie, rektoskopie, CT hrudníku a břicha, MRI pánve, v klinicky nejasných případech PET/CT nebo v případě dostupnosti PET/MRI. Pro stanovení optimální systémové léčby je navíc nutné vyšetření prediktivních a prognostických molekulárních faktorů. Minimálně jde o mutační stav onkogenu RAS a BRAF. Pro případnou indikaci imunoterapie je vhodné vyšetření MMR nebo stavu MSI z nádorové tkáně. V naprosté většině případů by měl být terapeutický postup stanoven v prostředí multidisciplinárního týmu na pracovišti, které se běžně věnuje chirurgii nádorů rekta a resekci jaterních a plicních metastáz. Je nutné stanovit individuální plán se zařazením systémové léčby, radioterapie a chirurgické léčby. Důležité je také dobře naplánovat termíny přeshetření a plán upravit podle odpovědi nádoru na proběhlou léčbu. Algoritmus léčby je popsán v doporučeních ESMO z roku 2017 a v aktuálních doporučeních NCCN 1.2020. Za povšimnutí stojí, že evropská doporučení definují etáže rekta (dolní, střední, horní) na základě endoskopického vyšetření, americká doporučení vycházejí z obrazu MRI pánve.

ENDOSKOPICKÉ ŘEŠENÍ DYSPLASTICKÝCH LÉZÍ A ČASNÝCH KARCINOMŮ V DOLNÍM GASTROINTESTINÁLNÍM TRAKTU

TRNA J.¹, NOVOTNÝ I.², ŠACHLOVÁ M.²

¹ Gastroenterologické oddělení, MOÚ, Brno, ² Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Mezi endoskopicky řešitelné léze patří adenomy s low/high grade dysplazií, intramukózní karcinomy a T1 karcinomy s postižením horní třetiny submukózy. Mezi současné možnosti endoskopické resekce patří endoskopická polypektomie (EPE), endoskopická mukózní resekce (EMR), endoskopická submukózní disekce (ESD) a endoskopická transmurální resekce (FTR). EPE je nejběžnější, vhodná k resekci polypů – stopkatých či polopřisedlých lézí. Jedná se o přerušení stopky léze mechanickou silou (většinou v kombinaci s elektrokoagulačním proudem) za pomoci kličky. U malých lézí (≤ 9 mm) je nyní doporučována resekce kličkou bez použití proudu (cold snare), která vykazuje mj. nižší riziko opožděného krvácení. U větších lézí je použití proudu vhodné až nutné. Při EMR je různými principy (nejčastěji submukózním podpichem) vytvořen s ploché nepolypoidní léze pseudopolyp, který je následně možné odstranit kličkou. Pokud lze (většinou léze ≤ 30 mm), je preferováno odstranění vcelku (en bloc), větší je nutné odstranit po částech (piecemeal). Pokud nedochází při podpichu ke zvedání léze (příznak non-liftingu), může se jednat mj. o hlubší invazi léze a jedná se o kontraindikaci EMR. ESD je schopná en bloc odstranění i větších lézí v colon. Metoda je efektivní, ale je technicky a finančně náročná, vyžaduje dlouhý čas a je zatížena vyšším rizikem komplikací než EPE a EMR. Výkon je prováděn s průhledným nástavcem (capem) nasazeným na konec přístroje. Po označení okrajů léze a jejím podpichu je provedena incize a následná preparace v submukózní vrstvě za pomoci speciálních ESD nožů. V průběhu výkonu dochází k odtlačování (disekci) léze od zbylé stěny střeva za pomoci capu. Pozice ESD není zatím jednoznačná. Lze o ní uvažovat u lézí ≥ 20 mm se silným podezřením na submukózní invadující karcinom, především v oblasti rekta, kde chirurgický výkon vede k výraznému zhoršení kvality života. FTR je za pomoci speciálního instrumentária schopna resekovat celou stěnu colon. Je tak možno resekovat i non-lifting léze (obtěžně řešitelné jak EMR, tak ESD) a léze vycházející z hlubších vrstev stěny. Výkon je prováděn za pomoci capu, který obsahuje

integrovanou kličku a velký OTS (over the scope) klip. Kleštěmi (grasperem) je léze vtažena do capu, uvolněn klip, který vytvoří duplikaturu střevní stěny, a kličkou je odstraněna část nad klipem. I pozice FTR je ve stadiu ověřování. Za vhodné jsou považovány non-lifting léze (vč. reziduálních lézí po EMR/ESD), příp. subepiteliální léze. FTR umožňuje precizní lokální staging vyšetřením celé stěny. Velikost léze však nesmí přesahovat velikost capu (15–30 mm).

ZOBRAZOVACÍ METODY – METASTATICKÝ KARCINOM REKTA

VÁLEK V.

Klinika radiologie a nukleární medicíny, LF MU a FN Brno

Radiologické zobrazovací metody jsou nezbytnou součástí diagnostiky a managementu kolorektálního karcinomu. Rolí zobrazovacích metod není u pacienta s podezřením na kolorektální karcinom prokázat, či vyloučit přítomnost karcinomu. Cílem je u nemocných se známým onemocněním doplnit předoperační staging, staging během léčby a sledovat efekt léčby u těchto pacientů s cílem co nejdříve zachytit recidivu onemocnění. Hlavní indikací zobrazovacích metod jsou pacienti s prokázaným kolorektálním karcinomem, kterým provádíme staging (tzv. cTNM) a následně je pomocí zobrazovacích metod sledujeme. V případě karcinomu rekta mají tyto metody zásadní význam pro T, M i N staging.

MIKROBIOM PACIENTŮ S KARCINOMEM KOLOREKTA A JEHO KORELACE S KLINICKÝMI PROMĚNNÝMI

ZWINSOVÁ B.¹, HRIVŇÁKOVÁ M.¹, BRYCHTOVÁ V.², ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.³, SMATANÁ S.⁴, BENCSIKOVÁ B.⁵, ŠEFR R.⁶, VÍDEŇSKÁ P.⁷, NENUTIL R.⁸, BUDINSKÁ E.¹

¹ MOÚ, Brno, ² RECAMO, MOÚ, Brno, ³ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ⁴ Bioinformatika pro studium exposomu, PŘF MU, Brno, ⁵ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ⁶ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ⁷ Mikrobiom, PŘF MU, Brno, ⁸ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

Východiska: Dlouhodobá dysbióza střevního mikrobiomu má významný dopad na vznik, vývoj a agresivitu kolorektálního karcinomu (KRK), který je velmi heterogenním onemocněním z hlediska klinického, histopatologického a molekulárního. Přes mnohé úsilí se stále nepodařilo dobře popsat tuto heterogenitu, a odhalit tak všechny faktory, které přispívají k vývoji a agresivitě KRK. Jedním z faktorů může být právě střevní mikrobiom. Ačkoli byly velmi dobře popsány změny ve střevním mikrobiomu mezi pacienty s KRK a zdravými jedinci, korelace s klinickými proměnnými zůstává neprozkoumána. Cílem naší studie bylo popsat mikrobiom nádoru a porovnat ho s mikrobiomem přilehlé normální tkáně a stolice na základě 16S rRNA sekvenace. Nádorový mikrobiom jsme dále korelovali s klinickými proměnnými (stadium, grade, umístění nádoru, věk a pohlaví) a zjišťovali, zda nalezené asociace platí také pro mikrobiom stolice, a zhodnotili tak její prediktivní potenciál. **Materiál a metody:** Provedli jsme mikrobiální analýzu dat z 16S rRNA sekvenování stěrů z nádorů, přilehlé normální tkáně a vzorků stolice 186 pacientů s KRK ve stadiu 0–IV ze studie Střevobiom. Od 133 pacientů byly k dispozici všechny tři typy vzorků a od dalších 53 pacientů stěry z nádorů a přilehlé zdravé tkáně. Celkem jsme tedy měli k dispozici 505 vzorků. **Výsledky:** Identifikovali jsme 270 rodů ze 14 kmenů z nichž 247 rodů se nacházelo ve všech třech typech vzorků. Z 81 rodů s vyšší abundancí v nádorových stěrech oproti stolici, jsme u 70 rodů pozorovali zvýšenou abundanci i u stěrů přilehlé normální tkáně. 18 rodů bylo více abundantních v nádorových stěrech oproti stěrům přilehlé normální tkáně. Dále jsme definovali mikrobiální podtypy KRK, které jsou určeny zejména výskytem/nevýskytem orálních patogenů a bakterií rodu *Selenomonas*. Nakonec jsme se zaměřili na korelaci bakteriálního složení nádorových stěrů s klinickými proměnnými. U pěti rodů jsme pozorovali rostoucí trend v abundanci u vyšších gradů a u jednoho rodu trend klesající. Až na výjimky se žádné z těchto asociací nepotvrdily u vzorků stolice, a tudíž se domníváme, že 16S rRNA analýza mikrobiomu stolice nemá velice silný diagnostický potenciál. **Závěr:** Provedli jsme katalogizaci mikrobiomu nádorové tkáně a identifikovali mikrobiální podtypy KRK. Nalezli jsme zajímavé asociace nádorového mikrobiomu s klinickými proměnnými a zároveň zjistili, že tyto asociace nejsou reflektovány v mikrobiomu stolice. 16S rRNA sekvenování stolice se tedy nejeví jako potenciální diagnostický či prognostický nástroj u již existujícího karcinomu. Práce byla podpořena projektem AZV 16-31966A.

ŠANCE PRO PACIENTY
s wt RAS mCRC:

Vectibix® + FOLFOX nebo FOLFIRI
v 1. linii léčby¹

Vectibix®
panitumumab

CÍLENÁ
INDIVIDUALIZOVANÁ
LÉČBA

wt RAS – divoký typ onkogenů RAS
mCRC – metastatický kolorektální karcinom

1. Vectibix® Souhrn údajů o přípravku.

Zkrácené informace o přípravku Vectibix®

Název přípravku: Vectibix 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje panitumumabum 100 mg v 5 ml. **Léková forma:** Koncentrát pro infuzní roztok. **Terapeutické indikace:** Vectibix je určen k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenu RAS v první linii v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI, v druhé linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu) a jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan. **Dávkování a způsob podání:** 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intravenózní 60minutové infuzi pomocí infuzní pumpy, po naředění fyziologickým roztokem na koncentraci nepřesahující 10 mg/ml, jednou za 2 týdny. Jestliže je první infuze tolerována, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 až 60 minut. V případě závažných dermatologických reakcí (≥ stupeň 3) může být nezbytná úprava dávky (viz bod 4.4 v SPC). Před zahájením léčby musí být potvrzen divoký typ RAS (KRAS a NRAS). Zvláštní skupiny pacientů: Bezpečnost a účinnost u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla stanovena. Neexistuje žádné relevantní použití u pediatrické populace. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na jakoukoliv z pomocných látek. Pacienti s intersticiální pneumonitidou nebo plicní fibrózou. Kombinace přípravku Vectibix s chemoterapií obsahující oxaliplatinu u pacientů s mutovaným RAS nebo u pacientů s mCRC, kde RAS status není znám. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Sledovatelnost: Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Koží reakce a toxicita pro měkké tkáně: Závažné (NCI-CTC stupeň 3) kožní reakce byly zaznamenány u 23 % a život ohrožující (stupeň 4) kožní reakce u < 1 % pacientů, kteří dostávali Vectibix v monoterapii a v kombinaci s chemoterapií. Byly pozorovány život ohrožující a fatální infekční komplikace včetně nekrotizující fasciitidy a sepse. Vzácně byly hlášeny případy Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. V případě kožní toxicity a toxicity pro měkké tkáně se závažnými nebo život

ohrožujícími zánětlivými nebo infekčními komplikacemi přerušete nebo ukončíte podávání přípravku Vectibix. Reakce spojené s infuzí: Mohou se vyskytnout závažné reakce po infuzi (horečka, třesavka, dušnost, anafylaxe, bronchospasmus, hypotenze), při výskytu závažných infuzních reakcí je třeba léčbu ukončit. Poruchy elektrolytové rovnováhy: Byla pozorována těžká hypomagnezémie, a s ní související hypokalcémie. Rovněž byla pozorována hypokalcémie. Pacienty je třeba sledovat a podávat substituci. Akutní renální selhání: Pacienty je třeba poučit, aby při výskytu těžkého průjmu informovali lékaře. Může vést k akutnímu renálnímu selhání. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: Vectibix nemá být podáván v kombinaci s chemoterapií IFL nebo s chemoterapií obsahující bevacizumab. Těhotenství a kojení: Ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň po dobu 2 měsíců od podání poslední dávky používat vhodnou antikoncepci. Doporučuje se, aby ženy nekojily v průběhu léčby a alespoň 2 měsíce od poslední dávky přípravku. Nežádoucí účinky: Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky jsou kožní reakce, které se vyskytují přibližně u 94 % pacientů. Tyto reakce jsou většinou mírného nebo středně závažného charakteru. Velmi často hlášenými nežádoucími účinky jsou: gastrointestinální příznaky (průjem, nauzea, zvracení, zácpa a bolest břicha); celkové potíže (únava, pyrexie); poruchy metabolismu a výživy (snížená chuť k jídlu), infekce a infestace (paronychie), poruchy kůže a podkožní tkáně (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, erytém a suchá kůže). Zvláštní opatření pro uchovávání: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko. Registrační číslo: EU/1/07/423/001. **Datum revize textu:** 23. září 2019.

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

SC-CZ-PANITUMUMA-00170

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

AMGEN®

Amgen s.r.o.
Klimentská 46, 110 02 Praha 1
tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz
CZ-P-954-1119-079968

XIX. Nádory slinivky, jater a žlučových cest

KAZUISTIKA PACIENTA S LOKÁLNĚ POKROČILÝM ADENOKARCINOMEM PANKREATU

BOŘILOVÁ S.

Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Brno

Východiska: Chirurgická resekce jako jediná poskytuje pacientům s adenokarcinomem pankreatu šanci na vyléčení. Avšak primárně resekabilních je v době diagnózy jen 15–20 % nádorů pankreatu, zatímco 30–40 % všech nádorů je diagnostikováno sice bez vzdálené diseminace, ale již v neresekabilním stadiu. A právě management lokálně pokročilého adenokarcinomu pankreatu zůstává kontroverzním tématem pro celý multioborový tým. **Popis případu:** U 73letého pacienta byl v únoru 2019 diagnostikován lokálně pokročilý nízké diferencovaný adenokarcinom pankreatu. Pro těsný vztah k vena mesenterica superior byl nález hodnocen jako primárně inoperabilní. Pacient tedy zahájil potenciálně neoadjuvantní systémovou léčbu režimem mFOLFIRINOX. Po deseti sériích chemoterapie byla dosažena jen minimální velikostní regrese dle CT přeshetření, nicméně laboratorně došlo k výraznému poklesu Ca 19-9. K lokální kontrole nádoru jsme využili radioterapii. Pacientovi byla perkutánně zavedena lokalizační značka do tumoru a byla provedena cílená stereotaktická radioterapie. Dávka záření byla podaná do tolerance okolních GIT struktur s cíleným navýšením v centrální části tumoru. Po radioterapii pacient pokračoval v systémové léčbě režimem mFOLFIRINOX, celkově bylo podáno šestnáct sérií. Poté byl pacient opět prezentován na setkání multioborového týmu pro gastrointestinální tumory. Protože dle aktuálních zobrazovacích metod se nález jevil jako operabilní, byl pacient indikován k operaci. Ta proběhla 13. 2. 2020, kde byla po preparaci vena mesenterica superior zjištěna distálně zasahující infiltrace žíly v úrovni větvení, která je mimo rekonstruovatelnou oblast, tedy nález byl hodnocen jako inoperabilní. **Závěr:** I když náš pacient nedosáhl operability, díky multimodálnímu přístupu s použitím stereotaktické radioterapie bylo dosaženo významné regrese nádoru.

CHIRURGICKÁ LÉČBA SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ PANKREATU

FRÝBA V., ULRYCH J., KOŽELSKÝ P., ŠUTA KIMLE K.

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

Sekundární malignity pankreatu jsou relativně vzácné, zahrnují metastatické postižení i přímé prorůstání z okolních tumorů. Metastázy představují asi 2–5 % z celkového počtu malignit pankreatu. Nejčastěji se vyskytují metastázy renálního karcinomu, dále jsou relativně časté metastázy melanomu, kolorektálního karcinomu, karcinomu plic a prsu, sarkomů. Kvůli anatomické blízkosti může být slinivka břišní dále postižena infiltrací tumorů z okolních orgánů, jako jsou karcinomy tračnicku, žaludku, ledviny a žlučníku. Ve většině případů se jak v případě metastáz, tak přímého prorůstání jedná o extenzivní multiorgánové postižení či preterminální stavy, které vylučují velký chirurgický výkon. Z těchto důvodů jsou velmi omezená literární data hodnotící možný benefit chirurgické léčby, a potenciálně kurativní chirurgická léčba sekundárních nádorů pankreatu tak není jasně definována. Resekční výkony pankreatu jsou navíc spojeny s poměrně velkou morbiditou a nezanedbatelnou mortalitou, nicméně v případě dobré selekce pacientů může chirurgický výkon v kombinaci s efektivní adjuvantní onkologickou léčbou nabídnout zlepšené celkové přežití. V přednášce budou diskutovány současné možnosti chirurgické léčby sekundárních nádorů pankreatu vč. multiviscerálních resekcí a zhodnocen vlastní soubor pacientů za 10leté období (2010–2019).

NOVÉ MOŽNOSTI V SYSTÉMOVÉ LÉČBĚ HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

HORVÁTHOVÁ B., TOMÁŠEK J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Pro HCC existuje více stagingových systémů, vč. TNM, Okuda, CLIP, JIS a dalších. Pro klinickou praxi jsou obzvlášť významná Barcelonská kritéria (BCLC), která zahrnují informace o rozsahu tumoru, symptomech, výkonnostním stavu pacienta a funkci jaterní tkáně, a tím usnadňují výběr ideálního léčebného algoritmu pro HCC. Pomáhají rozlišit mezi kandidáty pro ablační a embolizační metody a pacienty vhodné pro systémovou léčbu. Za poslední dobu došlo k určitým změnám v doporučeních pro systémovou léčbu HCC a k registraci nových léků v této indikaci. V první linii kromě sorafenibu lze používat i lenvatinib, jeho non-inferioritu prokázala studie fáze III. Po progresi na sorafenibu v druhé linii lze pokračovat s regorafenibem nebo cabozantinibem, v případě pacientů s hodnotou AFP nad 400 ng/ml s ramucirumabem. V ESMO guidelineech se objevují i kombinace atezolizumab + bevacizumab, nivolumab (první linie) a pembrolizumab (druhá linie), nicméně definitivní data pro doporučení ještě nejsou k dispozici.

SOUČASNÉ STANDARDY V LÉČBĚ NÁDORŮ ZAŽÍVACÍHO TRAKTU – HEPATOBILIÁRNÍ NÁDORY

KISS I.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Primární karcinomy jater vznikají z hepatocytů (hepatocelulární karcinom – HCC) nebo z nitrojaterních žlučovodů (intrahepatální cholangiokarcinom – ICC). Dále lze vzácněji diagnostikovat extrahepatální nádory žlučových cest a žlučníku. V oblasti diagnostiky a léčby nádoru jater a žlučových cest jsou platné dosavadní doporučené postupy publikované v modré knize ČOS (aktualizace v březnu 2020), která vychází z ESMO doporučení. Poslední aktualizace diagnosticko-léčebného postupu v rámci ESMO doporučení byla v roce 2019. V podmínkách ČR došlo pouze ke změně, že v kapitole věnované HCC u regorafenibu byla již schválena úhrada do druhé linie léčby a očekáváme úhradu od 1. 3. 2020 u lenvatinibu do první linie léčby. V budoucnu nelze asi očekávat posun imunoterapie v léčbě HCC do časnějších linií viz výsledek studie CheckMate 459 – první linie nivolumab vs. sorafenib, která neprokázala

signifikanční benefit nad dosavadní léčbou sorafenibem v parametru mediánu celkového přežití (mOS). Naopak zajímavé mohou být výsledky kombinované inhibice VEGF a PD-1/PD-L1 studie IMBrave150. Zatímco v rameni se sorafenibem bylo dosaženo mOS 13,2 měsíce, ve studiovém rameni s kombinovanou léčbou atezolizumab/bevacizumab mOS nebylo dosaženo. V léčbě nádorů žlučových cest je použití imunoterapie předmětem klinických studií a velmi zajímavá cesta se otevírá na základě NGS výsledků testování. Data se ověřují v časných fázích klinického hodnocení.

AMPULOM – MOŽNOSTI ŘEŠENÍ

KROUPA R.¹, KUNOVSKÝ L.^{1,2}

¹ Interní gastroenterologická klinika, LF MU a FN Brno, ² Chirurgická klinika, LF MU a FN Brno

Volba terapie ampulární neoplazie se odvíjí dle předpokládané hloubky invaze a rizika postižení lymfatických uzlin. Iniciální zhodnocení zahrnuje endoskopický popis velikosti, povrchové charakteristiky, vyhodnocení odběru povrchové biopsie, endosonografické posouzení hloubky invaze do stěny duodena a šíření do vývodů, při podezření na maligní charakter i další zobrazovací metody CT a MRCP. Kurativní endoskopická léčba je možná při absenci hluboké invaze a minimální pravděpodobnosti postižení uzlin – většinou u lezí do 2 cm, mobilních vůči spodině, bez ulcerace a s intraduktálním šířením do 1 cm. Hodnocení před endoskopickou resekci tkáně nemusí být vždy jednoznačné. V případě hraničně pokročilých nálezů lze definitivní lokální staging dokončit vyšetřením resekátu. Rozvíjející se technikou je i možnost intraduktální radiofrekvenční ablace k ošetření hlubší intraduktální extenze. V paliativním přístupu lze endoskopicky zajistit dostatečnou biliární drenáž pomocí zavedení plastových či metalických stentů. U nemocných nezpůsobilých podstoupit operační výkon je možné i paliativní snesení části tumoru k odblokování odtoku žluče. Techniky endoskopické papilektomie/ampulektomie (EP) jsou založeny na snesení patologické tkáně Vaterské papily pomocí kličky s následným zajištěním drenáže pankreatického vývodu jako prevence sekundární pankreatitidy. Dle charakteru a umístění leze a zkušeností pracoviště existuje řada doplňkových kroků jako použití submukózní injekce, snesení laterálně se šířící adenomové tkáně pomocí endoskopické slizniční resekce specifické způsoby manipulace s kličkou. Při EP je třeba počítat až s 20–30% pravděpodobností komplikací (vývoj pankreatitidy, krvácení, cholangitidy, perforace či stenózy vývodů). Chirurgická terapie je možná pomocí transduodenální resekce a reinzerce vývodů u lokálně limitovaných nálezů, avšak kurativní potenciál u invazivního karcinomu má jen radikální resekční výkon – hemipankreatoduodenektomie (HPDE) s adekvátní lymfadenektomií. Vzhledem k významné morbiditě radikálního chirurgického výkonu (cca 20–30 % u transduodenální resekce a 30–50 % u HPDE) je endoskopická intervence preferována, pokud má alespoň teoretickou naději na dosažení terapeutického cíle. Naopak u špatně diferencovaných neoplazií > 2 cm nebo s významným intraduktálním šířením a hlubším postižením než T1 má být operace vždy zvážena. U neresekabilních nádorů je možná onkologická léčba. Výsledky a limitace jednotlivých přístupů budou prezentovány na kazuistikách.

CÍLENÁ LÉČBA SORAFENIBEM U PACIENTŮ S RECIDIVUJÍCÍM HEPATOCELULÁRNÍM KARCINOMEM PO TRANSPLANTACI JATER

KUBALA E., ŽITŇANSKÁ L.

Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Transplantace jater je nejlepší léčebnou možností pro pacienty s časným hepatocelulárním karcinomem (HCC) v terénu jaterní cirhózy. Následně ale musí čelit riziku recidivy nádoru, který byl zaznamenán u 15–20 % případů. Riziko recidivy závisí na řadě faktorů souvisejících s nádorem, pacientem a léčbou, do kterých řadíme histopatologické vlastnosti nádoru, hladinu alfa-fetoproteinu (AFP ≤ 100 ng/ml) a délku čekací doby na transplantaci, v jejímž průběhu může být zařazena lokoregionální léčba (např. TACE). Prospěch pacienta z následné léčby paradoxně závisí na správné indikaci pacienta k transplantační léčbě. Naše poznatky vychází ze souboru sedmi pacientů, které jsme sledovali za posledních 5 let na našem pracovišti. Cílená léčba sorafenibem po transplantaci jater pro HCC byla modifikována vzhledem ke stavu nemocného, probíhající imunosupresivní léčbě a toleranci léčby. K selhání transplantační léčby došlo u všech pacientů během následných 2 let po transplantaci jater. Po léčbě sorafenibem bylo u všech tří pacientů, kteří odpověděli na léčbu, dosaženo stabilizace onemocnění. Medián sledování pacientů dosáhl 15 měsíců. Maximální délka odpovědi dosáhla zatím 12 měsíců. Toxicita léčby byla přiměřená a nebyla ovlivněna imunosupresivní léčbou. Byl také prokázán vztah mezi splněním všech indikačních kritérií k transplantační léčbě. Rozvojem transplantační léčby HCC budou tito pacienti přibývat. Právě sorafenib bude v budoucnu vhodným lékem u této skupiny pacientů, protože kombinační léčba s imunoterapií, která se ukazuje jako nejvhodnější léčba pro pokročilý HCC, není pro pacienty s imunosupresivní léčbou vhodná.

JAK DÁL V LÉČBĚ KARCINOMŮ SLINIVKY BŘÍŠNÍ

PETRUŽELKA L.

Onkologická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Léčba karcinomů slinivky břišní má nejhorší výsledky bez rozdílu mezi Evropou a USA. Ve všech klinických stádiích je ve srovnání s ostatními typy zhoubných nádorů doba přežití nemocných s karcinomem slinivky břišní nejkratší. Medián doby přežití pacientů, u kterých je nemoc diagnostikována v metastatickém stadiu, je bez onkologické léčby 3 měsíce. „Cure“ rate je pouze 7 %. Karcinom slinivky břišní je v současnosti čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění a v předpovědích pro další dekádu bude druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Existující cesty k okamžitému zlepšení nejsou dostatečně využity. Není vyřešen problém pozdní diagnostiky. Cestou je implementace specializované péče o jedince ve zvýšeném riziku. Časná a rychlá diagnostika karcinomu slinivky břišní musí být vnímána jako klinická urgence následovaná promptním stagingem a u časných stádií urgentním chirurgickým výkonem. Vysoké procento recidiv po chirurgickém výkonu vyplývá nejen z biologického chování tohoto onemocnění. Cestou ke zlepšení je centralizace chirurgické péče, zařazení radioterapie do předoperačního schématu léčby a dostupnost optimální pooperační adjuvantní chemoterapie pro všechny nemocné. Bariéry účinné systémové léčby jsou u karcinomů slinivky břišní silnější než u ostatních solidních nádorů. Mezi nejvýznamnější bariéry systémové léčby patří častá de novo rezistence, nádorové stroma jako bariéra průniku systémové podané léčby, komplexní a nedostatečně rozpoznávané nádorové mikroprostředí, vícečetné genové mutace, signální redundance (neexistující nebo nerozpoznané „řídící“ mutace), vysoce „tumorigenní“ nádorové kmenové buňky zodpovědné za fenotypickou diverzitu, nerozpoznané molekulární prediktivní a prognostické biomarkery, neimunogenní „studený“ typ nádorového onemocnění.

Zavedení v současnosti nejvíce účinných režimů konvenční chemoterapie FOLFIRINOX (mFFX) a kombinace nabpaklitaxel + gemcitabin (Gem/NAP) nevedlo v léčbě metastazujícího onemocnění k průlomu 12měsíčního mediánu doby přežití. Kombinace liposomálního irinotekanu s 5-fluorouracilem (NAL/FU) jako nová možnost léčby vyšší linie zůstává za očekáváním. Rezistence na konvenční terapii je signálem k urychlenému zavedení principů precizní onkologie s NGS reflexním testováním u většiny nemocných. Prediktor pro léčbu významné mutace lze detekovat až u 25 % karcinomů slinivky břišní. Genetické vyšetřovací minimum je BRCA 1/2, MSI, NTRK. Z pohledu nemocných nesmí zůstat jen u příslibu zavedení imunoterapie (pembrolizumab) u MSIh a PARP inhibitorů (olaparib) při BRCA mutaci. Problémem NTRK inhibitorů (larotrectinib/ entrectinib) je nízká frekvence výskytu NTRK fúze u nádorů slinivky břišní. Z klinického pohledu je třeba karcinomem slinivky břišní jako vnímat „systémové“ onemocnění. Systémová léčba má význam ve všech stádiích onemocnění. Nový koncept časného zařazení neoadjuvantní léčby (NAT) vychází z výsledků genomické (omické) analýzy. U nemocných „nízkého rizika“ systémové diseminace by měl být vždy zvažován po NAT chirurgický výkon s cílem R0 resekce a odstraněním reziduálních nádorových buněk, ev. zařadit chirurgickou intervenci jako úvodní modalitu. U nemocných „vysokého rizika“ systémové diseminace by neměl být součástí léčebného postupu radikální resekční výkon.

APLIKÁCIA ŠPECIFICKÝCH DNA SEKVENCÍ PRI ROZPOZNÁVANÍ HEPATOCELULÁRNEHO KARCINÓMU PEČENE

POTURNAYOVÁ A.¹, BÁBELOVÁ A.², MACKOVÁ K.¹, KOPECKÁ K.², ŠELC M.², NÉMETHOVÁ V.³, RÁZGA F.³

¹ Centrum Biovied SAV, Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky, Bratislava, ² Biomedicínske centrum SAV, Ústav experimentálnej onkológie, Bratislava,

³ LF UK, Bratislava; Selecta Biotech SE, Bratislava

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je jedným z najbežnejších onkologických ochorení s vysokou mierou úmrtnosti. Neskorá diagnóza a zlá prognóza sú stále hlavnou príčinou, pretože liečebné terapie sú účinné len v skorom štádiu HCC. Včasná diagnostika je rozhodujúca pre priaznivú prognózu, pretože možnosti liečebných terapií, ako je lokálna rádiofrekvenčná ablácia a chirurgický zákrok (transplantácia pečene a resekcia pečene), majú oveľa vyššiu účinnosť vo veľmi skorom štádiu HCC v porovnaní s neskoršími štádiami. Transplantácia pečene môže byť najlepšou voľbou pre HCC s nízkym rizikom recidívy ako liečba 2. línie, ale len v prípade relapsu alebo zlyhania pečene po resekci pečene a ablačnej liečbe. Pacienti v neskorších štádiách HCC môžu dostávať paliatívnu liečbu, ako sú chemoembolizácia a inhibitory kinázy, zatiaľ čo u pacientov v terminálnom štádiu ide len o podpornú starostlivosť. Avšak recidíva nádoru po perkutánnej ablácii alebo resekci pečene môže byť problémom aj v skorých štádiách HCC. Pravdepodobnosť HCC recidívy po 5 rokoch je po resekci pečene približne 80 % a 62 % po ablácii pečene. Navyše, paliatívna liečba v stredne pokročilých a pokročilých štádiách má často nepriaznivý výsledok buď kvôli vedľajším účinkom liekov, alebo rezistencii na lieky. Na základe týchto zistení sú možnosti liečby HCC stále brzdené mnohými prekážkami. Rozvoj včasných diagnostických nástrojov a nových terapeutických prístupov bude preto rozhodujúci pre zlepšenie miery prežitia a kvality života pacienta. Pri liečbe HCC sa predpokladá, že aplikáciou aptamérov sa dosiahne lepší výsledok ako pri terapii na báze protilátok, ako napríklad v prípade neúčinnnej liečby testovaného lieku codrituzumabu. Aptamér, ktorý sa špecificky viaže na HCC bunky môže uľahčiť objavenie nového biomarkera pre včasnú diagnózu HCC. Testovanie aptamérov v in vitro aj in vivo štúdiách ukázalo ich potenciál na terapeutické a diagnostické použitie. Teranostické nanoplatformy sú sľubným prístupom na prekonanie obmedzení konvenčnej terapie a diagnostiky rakoviny.

Práca bola podporená agentúrami APVV-16-0579, APVV-15-0215 a VEGA 2/0113/15.

RELATIONSHIP BETWEEN PREOPERATIVE MENTAL STATES AND POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER ABDOMINAL SURGERY IN PATIENTS DIAGNOSED WITH PANCREATIC CANCER (A PROSPECTIVE STUDY – PRELIMINARY RESULTS)

SKŘIVANOVÁ K.¹, HLAWSA J.², VÝLETA V.¹, NEUDERTOVÁ H.³, ROBEK O.², PROCHÁZKA V.², KOKEŠOVÁ M.⁴, JARKOVSKÝ J.⁵, PEHALOVÁ L.⁵

¹ Ambulance psychologů, FN Brno, ² Chirurgická klinika, LF MU a FN Brno, ³ Oddělení klinické psychologie, FN Brno, ⁴ FN Brno, ⁵ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Aims: The purpose of our pilot study is to evaluate potential relationship between preoperative anxiety and depression and postoperative complications in abdominal surgery in patients diagnosed with pancreatic cancer. It is important to evaluate the risk of serious complications to prevent them. Postoperative complications occur frequently after major abdominal surgery and have a major influence on patient outcome and hospital costs. **Methods:** A prospective pilot study was conducted. A sample size of 20 patients operated for resectable pancreatic cancer were divided in two groups according to preoperative mental state. Group A showed none of anxiety or depressive symptoms before a surgery. Group B showed mild or severe symptoms of anxiety or depression. A clinical-psychological assessment using semi-structured interview mapping symptoms of anxiety and depression a day before a resection was performed and scaled as 0 (without psychopathology symptoms), 1 (mild degree), 2 (severe degree). All the postoperative complications were collected, the Clavien-Dindo scale was used to classify complications depending on their severity degree. Standard descriptive statistics was applied in the analysis – absolute and relative frequencies for categorical variables. Statistical significance of differences was computed using Fisher exact test for categorical variables. **Results:** We found a tendency for an association of higher levels of anxiety and depression at preoperative period with more severe postoperative complications, nevertheless it was not found as statistically significant ($p = 0.096$). The limitation of the study was the low samples and more patients in sample size is needed for the verification of this tendency. **Conclusions:** The tendency for the association between preoperative mental states and postoperative complications was found. Moreover, anxiety, depression and sleeping disturbances could be symptoms of cancer disease itself, not only reactions on oncological diagnose or treatment.

PROTONOVÁ RADIOTERAPIE POKROČILÉHO KARCINOMU PANKREATU – KDE JSOU LIMITY?

VÍTEK P., KUBEŠ J., VONDRÁČEK V., ZAPLETAL R.

Proton Therapy Center, Praha

Úvod: Lokoregionální radioterapie lokálně pokročilého karcinomu pankreatu (LAPC) představuje cestu k lepší „lokální kontrole“, případně k dosažení operability. Dávkové limity vycházejí z postavení ozařovaného objemu mezi radiofragilními orgány – duodenum, játra, ledviny, tenké střevo, žaludek, mícha

a další. Pokud jsou do ozařovaného objemu zahrnuty i regionální uzliny, pak se významná část duodena v rozsahu D1–D4 dostává do oblasti nad 90 % předepsané dávky. Dávkové limity pro duodenum nebyly jednoznačně popsány a vyvinuty. Obvykle jsou derivovány z radioterapie paraaortálních uzlin, převážně u gynekologických malignit. Jsou převážně specifikovány jako V55 Gy. Sledujeme dozimetrii protonové radioterapie technikou PBS (pencil beam scanning) a data jsou korelována s klinickým obrazem nežádoucích efektů. **Metodika:** Protonová radioterapie byla aplikována u 30 nemocných s LAPC s konkomitantní chemoterapií (kapecitabin) v hypofrakcionovaném režimu do celkové dávky 54 GyE/18 frakcí, 5 frakcí/týden ve dvou fázích („shrinkage“): 42 GyE/14 frakcí + 12 GyE/4 frakce. Do objemu CTV byla zahrnuta i spádová lymfatika – peripankreatická, oblasti porta hepatis a podél a. coeliaca a oblasti horní paraaortální s kaudálním dosahem pod úroveň duodena D3. Ve druhé fázi byl cílový objem redukován s cílem šetření duodena. **Výsledky:** Všichni nemocní ukončili radioterapii podle plánu. Medián delineaovaného objemu duodena je 63 ccm (24,4–118 ccm). Medián V48 GyE 26 ccm, V45 GyE 29 ccm. Medián Dmean v duodenu je 38 GyE. Mediány V45GyE v žaludku, resp. tenkém střevě jsou 18,4, resp. 12,9 ccm. Akutní duodenitis grade 3,4 se manifestuje u tří nemocných, metachronní duodenální ulcerace u dvou nemocných, fatální duodenální perforace u jedné nemocné. Ulcerace nastupují v rozmezí 3–6 měsíců po skončení radioterapie. Ostatní nežádoucí efekty nepřesahují stupeň II a nejsou výrazné. U 74 % nemocných se v intervalu 2–48 měsíce rozvíjejí vzdálené metastázy, ale „lokální kontrola“ je v době analýzy souboru zachována u více než 80 % nemocných. **Závěry:** Dávky v cílovém objemu jsou při protonové radioterapii limitované pozicí duodena, v němž se také manifestují dominantní nežádoucí efekty. Bezpečnou aplikaci záření lze zachovat metodou „shrinkage“. Při protonové radioterapii PBS lze zachovat tolerovatelné dávky v duodenu i při zahrnutí regionálních lymfatických uzlin do cílového objemu. Zvláštní dávkové limity pro duodenum nejsou vyvinuté, nejsou součástí standardů. Na základě stávajícího (a pokračujícího) sběru dat lze doporučit separátní duodenální objemový limit, kupř. pro V55 Gy ekv. < 8–15 ccm.

ÚČINEK KOMBINOVANÉ LÉČBY NEJČASTĚJI POUŽÍVANÝCH CYTOSTATIK A OLAPARIBU U BRCA NEMUTOVANÝCH A BRCA2 DEFICIENTNÍCH BUNĚČNÝCH LINIÍ PANKREATU

ZEMÁNEK T., STROUHAL O., FLAŠAROVÁ D., KOLÁŘOVÁ K., MELICHAR B., MOHELNÍKOVÁ-DUCHOŇOVÁ

Onkologická klinika a Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomouc

Východiska: Klinické studie prokázaly vyšší účinnost alkylačních činidel, platinových derivátů či PARP inhibitorů u BRCA deficientních pacientek s karcinomem ovaria. V případě mutací BRCA a rakoviny slinivky břišní jsou data týkající se účinnosti preparátů omezena na kazuistiky nebo malé série. V současnosti je jako optimální režim chemoterapie u BRCA deficientních pacientů s karcinomem pankreatu uváděn režim na bázi cisplatinu, avšak nemáme k dispozici klinické studie, které by ho jasně definovaly. Cílem této in vitro studie bylo zhodnotit chemosenzitivitu lidských buněčných linií duktálního adenokarcinomu pankreatu (PDAC) na olaparib a různá protirakovinová léčiva samostatně a v kombinaci s olaparibem s ohledem na jejich BRCA status. **Metody:** Tři BRCA nemutované lidské adherentní PDAC buněčné linie BxPC-3, MiaPaCa-2, PaCa-44 a BRCA2 deficientní linie Capan-1 byly léčeny šesti různými cytostatiky – gemcitabinem, cisplatinou, paklitaxelem, doxorubicinem, cyklofosfamidem, 5-fluorouracilem a PARP inhibitorem olaparibem. Byla také testována účinnost kombinace těchto cytostatik s olaparibem. Účinnost byla stanovena jako IC50 pro každou buněčnou linii, poté bylo provedeno srovnání citlivosti linií pro všechna testovaná cytostatika a kombinace. **Výsledky:** Mezi testovanými buněčnými liniemi existují velké rozdíly v citlivosti na použité cytostatika, linie PaCa-44 se obecně jeví nejodolnější. Všechny čtyři testované linie, vč. BRCA2 deficientní, nevykazovaly dostatečný pokles viability při použití olaparibu v monoterapii. Účinek olaparibu v kombinaci s běžně používanými cytostatiky na linii PaCa-44 nebyl významný, avšak byla zjištěna významná ztráta viability v kombinaci s cyklofosfamidem pro BxPC-3 a gemcitabinem pro MiaPaCa-2. U BRCA2 deficitní linie Capan-1 došlo k velké ztrátě viability při současném použití olaparibu a cytostatika bez ohledu na jeho mechanismus účinku. **Závěr:** Naše studie poukázala na významné rozdíly v citlivosti PDAC buněčných linií vůči jednotlivým cytostatikům a také olaparibu. Překvapivě se neprokázala vyšší účinnost alkylačních činidel u BRCA2 deficientní linie při srovnání s nemutovanými liniemi, ale prokázala se významná účinnost olaparibu v případném souběžném podání s klasickými cytostatiky. Navíc byla popsána jeho účinnost v kombinaci s gemcitabinem a cyklofosfamidem i u buněčných linií bez BRCA mutace, což může být vysvětleno jiným defektem homologní rekombinace a mělo by být dále ověřeno.

Práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví ČR č. NV-19-03-00097 a studentským grantem IGA_LF_2019_006 Univerzity Palackého.

XX. Nádory skeletu a sarkomy

AKTUÁLNÍ DOPORUČENÍ PRO LÉČBU AGRESIVNÍ FIBROMATÓZY

ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D.¹, ŠIMŮNEK R.², PAZOUREK L.³, MAHDAL M.³, KRÍSTEK J.⁴, STANDARA M.⁴, VESELÝ K.⁵, TUČEK Š.¹, VAŠINA J.⁶, KOMÍNEK J.⁷

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ³ I. ortopedická klinika,

LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁴ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, ⁵ MOÚ, Brno, ⁶ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno, ⁷ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Východiska: Agresivní fibromatóza (AF) – desmoid – je vzácně se vyskytující onemocnění pojivové tkáně (0,03 % všech nádorů). Jde o monoklonální proliferaci fibroblastů, tedy o dobře diferencovanou fibrózní tkáň s agresivní fibroblastickou proliferací. Charakteristickým rysem je lokálně destruktivní růst, časté lokální recidivy, nulový metastatický potenciál. Biologické chování desmoidů je nevyzpytatelné. Lokalizace, věk, pohlaví, asociace s familiární adenomatózní polypózou (FAP) a další faktory mohou ovlivňovat biologické chování a prognózu AF. **Principy diagnostiky a léčby:** Aktuálně neexistuje stabilizovaný nebo na důkazech založený diagnosticko-terapeutický postup. V případě suspekce na AF by měl být management léčby vč. biopsie organizován multidisciplinárním týmem (MDT) v komplexním onkologickém centru. V posledních letech došlo k výraznému posunu od agresivních terapeutických postupů (chirurgická resekce a/nebo radioterapie up front) k více konzervativnímu postupu a také pouhé wait-and-see strategii u indikovaných pacientů. Tato strategie navíc umožňuje selektovat pacienty, u kterých má onemocnění indolentní průběh, od těch, u kterých se onemocnění chová agresivně. Součástí sdělení jsou aktuálně platná evropská doporučení pro léčbu desmoidů z roku 2017 i zkušenosti pracoviště s dobře tolerovanou léčbou systémovou. **Závěr:** Léčba AF je komplexní proces zahrnující multimodální terapii. Měla by probíhat v režii MDT v centrech. K jednotlivým případům je nutné přistupovat individuálně s přihlédnutím na lokalizaci tumoru, biologické chování, pohlaví, věk, komorbiditu a přání pacienta. Agresivní první linie terapie v podobě radikálního chirurgického výkonu a/nebo radioterapie je již překonaná, 50 % pacientů profituje z méně radikálních postupů. V případě terapie je preferovaným způsobem léčby eskalace terapie od nejméně po nejvíce toxické/zatěžující modalitě léčby.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

TUMOR MALÉ PÁNVE

JÍLEK J.¹, KROLUPPER M.²

¹ Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno; Canadian medical, Praha; Urocentrum Kladno, ² Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno

Úvod: Sarkom malé pánve (desmoplastic small round cell tumour – DSRCT) patří mezi vzácné nádory, je však velmi často onemocněním fatálním. Častěji postihuje muže v poměru 3 : 1, věkový průměr výskytu je 27 let (16–45 let). Medián přežití je pouhých 16 měsíců. Velmi často je prvním příznakem bolest břicha, která může mít více projevů, od pocitů diskomfortu až po velmi intenzivní tupé bolesti v podbřišku. Bohužel již v době diagnózy je v 80 % patrná přítomnost metastáz. **Kazuistika:** Mladý muž věku 30 let s negativní rodinnou či osobní anamnézou uváděl intermitentní pocit diskomfortu v podbřišku a oblasti skrota. Při ultrasonografii skrota nebyl patrný žádný patologický nález. Pacient udával bolest při palpačním vyšetření hypogastria, avšak bez hmatné rezistence, bylo doplněno ultrasonografické vyšetření břicha, kde bylo popsáno patologické ložisko s cystickou složkou v játrech, malý ascites, zejména patologické ložisko v malé pánvi. Laboratorně se jednalo o nález leukocytózy. Doplněné CT přineslo nález objemného expanzivního tumoru retrovezikálně, s počínajícím městnáním v dutém systému obou ledvin, hepatomegalie s metastatickými ložisky v játrech. Byla doporučena biopsie jater s následným zahájením onkologické léčby ve FN Motol. **Závěr:** DSRCT je přes nízký výskyt velmi vážným onemocněním s chabou prognózou dalšího přežití. Ačkoli může chirurgická resekce u lokalizovaného nálezu či radioterapie u metastatického výskytu dobu přežití prodloužit, je stále mortalita toho nádoru vysoká.

MEZENCHYMÁLNÍ TUMORY S KINÁZOVÝMI FÚZEMI NTRK, RET A BRAF VČ. SARKOMŮ DĚLOHY

MICHAL M.

Biopstická laboratoř s.r.o., Plzeň

Spolu s rozvojem metod sekvenování nové generace (NGS) v diagnostické patologii v posledních několika letech došlo k výraznému prohloubení znalostí o problematice mezenchymálních tumorů s fúzemi zahrnujícími kinázové geny jako např. NTRK, BRAF, RET či jiné, k jejichž terapii je dnes dostupná cílená biologická léčba. Přestože v obecné onkopatologické literatuře je stále jako hlavní představitel těchto tumorů uváděn infantilní fibrosarkom s ETV6-NTRK3 genovou rearanží, genetické, klinické i morfologické spektrum těchto tumorů se ukazuje být mnohem širší. Ačkoli stále platí, že tyto tumory postihují především dětskou populaci, zcela identické tumory se vyskytují i u dospělých. Přestože jde převážně o low grade tumory, přibližně 10 % případů může metastazovat a tito pacienti mohou výrazně profitovat z cílené biologické léčby. Hlavním cílem prezentace je poskytnout onkologům informace pro výběr tumorů, u nichž je nejvyšší pravděpodobnost zachytu těchto terapeuticky významných molekulárních aberací.

ASSESSMENT OF IMMUNE RESPONSE FOLLOWING DENDRITIC CELL-BASED IMMUNOTHERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH RELAPSING SARCOMA

MÚDRY P.¹, FĚDOROVÁ L.², PILÁTOVÁ K.², MERHAUTOVÁ J.³, VALÍK D.⁴, ČERNÁ D.¹, MAZÁNEK P.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.², ŠTĚRBA J.¹, DEMLOVÁ R.⁵

¹ Klinika dětské onkologie, LF MU a FN Brno, ² Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno; Farmakologický ústav, LF MU, Brno, ³ Centrum komunikace s veřejností, MOÚ, Brno, ⁴ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno; Klinika dětské onkologie, LF MU a FN Brno; Farmakologický ústav, LF MU, Brno, ⁵ Oddělení klinických hodnocení, MOÚ, Brno; Farmakologický ústav, LF MU, Brno

Introduction: Monocyte-derived dendritic cell (DC)-based vaccines loaded with tumor self-antigens represent a novel approach in anticancer therapy. We evaluated DC-based anticancer immunotherapy (ITx) in an academic Phase I/II clinical trial for children, adolescent, and young adults with progressive, recurrent, or primarily metastatic high-risk tumors. The primary endpoint was safety of intradermal administration of manufactured DCs. **Methods:** Here, we focused on relapsing high-risk sarcoma subgroup representing a major diagnosis in DC clinical trial. As a part of peripheral blood immunomonitoring, we evaluated quantitative association between basic cell-based immune parameters. Furthermore, we describe the pattern of these parameters and their time-dependent variations during the DC vaccination in the peripheral blood immunograms. **Results:** The peripheral blood immunograms revealed distinct patterns in particular patients in the study group. As a functional testing, we evaluated immune response of patient T cells to the tumor antigens presented by DCs in the autoMLR proliferation assay. This analysis was performed with T cells obtained prior to DC ITx initiation and with T-cells collected after the fifth dose of DCs, demonstrating that the anticancer DC-based vaccine stimulates a preexisting immune response against self-tumor antigens. Finally, we present clinical and immunological findings in an Ewing's sarcoma patient with an interesting clinical course. Prior to DC therapy, we observed prevailing CD8+ T-cell stimulation and low immunosuppressive M-MDSC and regulatory T-cells (Tregs). This patient was Q21 subsequently treated with 19 doses of DCs and experienced substantial regression of metastatic lesions after second disease relapse and was further rechallenged with DCs. In this patient, functional ex vivo testing of autologous T-cell activation by manufactured. **Conclusion:** DC medicinal product during the course of DC ITx revealed that personalized anticancer DC-based vaccine stimulates a preexisting immune response against self-tumor antigens and that the T-cell reactivity persisted for the period without DC treatment and was further boosted by DC rechallenge.

KAZUISTIKA MULTILOKULÁRNÍHO HIGH GRADE SARKOMU S TVORBOU HEMORAGICKÝCH CYST – DIAGNOSTIKA, TERAPIE

RAISOVÁ G., POSPÍŠKOVÁ M.

Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně

Sarkomy měkkých tkání se řadí mezi vzácné nádory vycházející z mezenchymální tkáně s výskytem kolem 0,5–0,7 %. Dle dat ÚZIS z roku 2017 se incidence pohybuje stabilně pod hranicí 2/100 000 obyvatel, přičemž výskyt je u obou pohlaví prakticky stejný. Zásadní v terapii těchto tumorů je časná a správná diagnostika s následným managementem terapie, jejímž cílem je dosažení R0 resekce, předtím nebo poté v kombinaci s radioterapií a systémovou léčbou. Tento proces by měl být soustředěn do onkologických center se zkušenostmi v léčbě sarkomů, ev. s těmito pracovišti konzultován. Uvedená kazuistika si dovoluje představit pacienta s primárně multilokulárním/metastatickým high grade sarkomem s tvorbou rozsáhlých hemoragických cyst.

XXI. Nádory hlavy a krku

REKONSTRUKCE ČELISTÍ VASKULARIZOVANOU KOSTÍ

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

¹ Klinika plastické a estetické chirurgie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ² Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, LF UP a FN Olomouc

Úvod: Aby bylo dosaženo uspokojivé rekonstrukce čelistí po onkochirurgických výkonech, je třeba zohlednit funkční, anatomické a estetické hledisko. Z funkčního hlediska by měla být zajištěna uspokojivá mastikace a fonace, zachován polykací reflex a průchodnost horních dýchacích cest. Z anatomického hlediska je třeba obnovit okluzní roviny a správné postavení temporomandibulárního kloubu. Z estetického hlediska je důležité zachovat symetrii obličeje, prominenci brady a výšku a proporce dolní obličejové třetiny. **Metoda:** Retrospektivní soubor tvořilo 13 pacientů (9 mužů a 4 ženy), kteří v období od 1. 2. 2015 do 31. 12. 2019 podstoupili rekonstrukci dolní čelisti ve dvanácti případech, u jedné pacientky byla rekonstruována volným fibulárním lalokem horní čelist. Ve dvanácti případech byl k rekonstrukci užit volný fibulární lalok s kožním ostrovem, jednou byl k rekonstrukci dolní čelisti použit stopkovaný pectorální lalok s kožním ostrovem a pátým žebrem. Byl hodnocen výskyt komplikací, morbidita donorského místa a celkové přežití laloků. **Výsledky:** Vaskularizovaná kost byla v rámci sekundární rekonstrukce čelisti užit u deseti pacientů, u tří pacientů k okamžité rekonstrukci defektu kosti po resekcí spinocelulárního karcinomu, jednou byl použit dublovaný fibulární lalok k rekonstrukci dolní čelisti po resekcí rozsáhlého ameloblastomu. Vaskularizovaná kost se vhojila úspěšně u dvanácti pacientů, u jedné pacientky došlo ke ztrátě laloku (úspěšnost 92 %). V rámci časných komplikací bylo nutné užit třikrát žilní štěp, jednou opakovanou reanastomózu arterie pro těžkou aterosklerózu a. fibularis, jednou hrudní drenáž (pectorální lalok) a čtyřikrát došlo k prodlouženímu připojování kožního štěpu v donorské oblasti. Z pozdních komplikací bylo nutno jednou provést bajonetové prodloužení šlachy dlouhého flexoru palce pro kontrakturu zbylého svalu, jednou užit šlachový štěp k podpoře dolního rtu, dvakrát byl odstraněn kožní ostrov pro abundanci měkkých tkání po rekonstrukci. Všichni pacienti v souboru přežívají bez recidivy základního onemocnění. **Závěr:** K rekonstrukci čelisti je nejčastěji využívána volná fibula, protože poskytuje kvalitní kost s patřičnou délkou (maximální odběr činí 24 cm). Morbidita odběrového místa je akceptovatelná, nemocný je po zhojení defektu schopen rychlé chůze i jízdy na kole. Záložní možností je užit stopkovaný pectorální lalok s pátým žebrem. Obě metody lze ale využít k rekonstrukci čelistní s vysokou úspěšností vhojení a relativně vysokou odolností tkání vůči eventuální radioterapii.

PERINEURÁLNÍ INVAZE DLAŽDICOBUNĚČNÉHO KARCINOMU HLAVY A KRKU

HURNÍK P.¹, ŽIDLÍK V.¹, ŽIAK D.², SPORKOVÁ M.¹, ŠTEMBÍREK J.³, ČERMÁKOVÁ Z.⁴, PUTNOVÁ B.⁵, BUCHTOVÁ M.⁵

¹ Ústav patologie, LF OU a FN Ostrava, ² Ústav medicíny katastrof, LF OU a FN Ostrava, ³ Katedra kraniofaciálních oborů, LF OU a FN Ostrava, ⁴ Katedra biomedicínských oborů, LF OU a FN Ostrava, ⁵ Ústav živočišné fyziologie a genetiky, AV ČR, v.i.i., Brno

Úvod: Perineurální invaze je definována jako schopnost šíření nádorových buněk v nervu nebo podél něj. Je klinicky spojována se zvýšenou pravděpodobností rekurence základního onemocnění a sníženým přežíváním. Tento jev byl popsán před více než 100 lety a morfologicky popisován u četných solidních nádorů, zejména pak u nádorů prostaty, pankreatu, kolorekta, ale také i u nádorů hlavy a krku. Teprve před několika lety začala být věnována pozornost faktorům, které se na tomto jevu spolupodílejí. **Materiál a metody:** Předmětem naší práce byla retrospektivní analýza 532 pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku u pacientů ve věkovém rozpětí 33–86 let. U všech pacientů byla při resekcí vlastního nádorového ložiska provedena také blokovaná krční disekce. Pacienti bez kompletní blokované disekce nebo s parciální blokovanou disekcí byli ze souboru vyloučeni. Dále byla mikroskopicky pozorována morfologická kritéria jako celková velikost tumoru, hloubka invaze tumoru, přítomnost a morfologie perineurální invaze, přítomnost lymfangioinvasie a hemangioinvasie a další. **Výsledky:** Z celkového počtu 532 pacientů byla perineurální invaze pozorována u 70 případů (13,15 %), ve 22 případech (4,13 %) byla zastižena morfologicky zřejmá hemangioinvasie, lymfangioinvasie byla zastižena v 60 případech (11,27 %). Generalizace vlastního nádorového onemocnění do ipsilaterálních lymfatických uzlin byla pozorována v 249 případech (46,8 %), nádorové postižení kontralaterálních lymfatických uzlin bylo pozorováno ve 39 případech (7,33 %). Tyto faktory byly následně statisticky vyhodnoceny. **Závěr:** Dalším cílem naší studie je objasnění dvou možných principů vzniku perineurální invaze. Jedním z nich je chemotropizmus nádorových buněk k nervu. Tyto do nervu proniklé buňky pak mohou být dále potencovány v růstu. Druhým je interakce mezi nervovými a nádorovými buňkami ve smyslu potenciace růstu samotného nervu (axogeneze). Tento projekt byl podpořen grantem MZ ČR č. AZV NV19-08-00383.

MĚNÍCI SE PROFIL PACIENTA S KARCINOMEM OROFARYNGU A PROGNOSTICKÉ FAKTORY

KLOZAR J.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, 1. LF UK a FN Motol

Vysoce rizikové typy lidských papilomavirů (HR HPV) jsou jasně prokázaným rizikovým faktorem části dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku. Jde o většinu nádorů orofaryngu, zejména v oblasti patrových tonzil. K rizikovým faktorům nádorů hlavy a krku patří především užívání tabáku a excesivní konzumace alkoholu. Charakteristický typ pacienta s dlaždicobuněčným nádorem hlavy a krku se vyznačuje významným abúzem těchto faktorů, často též nižším vzděláním a zpravidla nižším zájmem o vlastní zdraví. Profil pacientů s HPV pozitivními tumory je však odlišný od pacientů s nádory negativními. Pacienti s HPV pozitivními nádory jsou zpravidla poněkud mladší, vzdělanější, mají méně komorbidit, vyšší socioekonomický status a liší se v kuřáckých zvyklостech a podle některých studií i v konzumaci alkoholu a v sexuální chování. HPV pozitivní nádory mají často nižší klasifikaci T, ale vyšší N. Časté jsou cystické metastázy. Nezřídka je u metastáz v krčních uzlinách s neznámým primárním nádorem dalším vyšetřováním nalezen HPV pozitivní tumor orofaryngu. Mnoho studií prokázalo lepší prognózu u pacientů s HPV asociovanými nádory. HPV status je silnějším prognostickým faktorem než dosud běžně používané klinické ukazatele. To je hlavním důvodem pro vznik zvláštní kategorie pro HPV pozitivní orofaryngeální tumory v osmém vydání TNM klasifikace. Z klinických odlišností vyplývají úvahy o modifikaci léčebné strategie pro pacienty s HPV pozitivními karcinomy ve smyslu deeskalace léčby. Probíhá řada studií a k dispozici jsou již výsledky některých z nich. V současné době neexistují léčebná doporučení, která by modifikovala výběr modality nebo intenzity léčby pro pacienty s HPV pozitivními karcinomy hlavy a krku.

VÝZNAM PET/CT U NÁDORŮ HLAVY A KRKU

KORANDA P.¹, DOLEŽEL M.²

¹ Klinika nukleární medicíny, LF UP a FN Olomouc, ² Onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc

Vyšetření PET/CT provedené po aplikacích intravenózně aplikovaného radiofarmaka i jodové kontrastní látky umožňuje kombinovat tomografické metabolické a plnohodnotné morfologické zobrazování. Na hladině významné evidence je třeba považovat 18F-FDG PET/CT za účinný nástroj diagnózy, stážování a plánování a hodnocení efektu terapie u pacientů s dlaždicobuněčnými nádory, které představují nejčastější typ malignit ze skupiny tumorů hlavy a krku. U pacientů s tumory s neznámou primární lokalizací užití 18F-FDG PET/CT zvyšuje pravděpodobnost detekce primárního ložiska, což umožňuje následnou bioptickou verifikaci této léze. 18F-FDG PET/CT vyšetření je také užitečným nástrojem stážování především pokročilých forem nádorového onemocnění, zvláště zpřesňuje detekci uzlinových a vzdálených metastáz. Při plánování radioterapie existuje možnost modifikovat ozařovací pole na základě zobrazení rozložení metabolické aktivity v nádoru. Při hodnocení efektu radio- nebo radiochemoterapie má být vyšetření provedeno až v období, kdy odezní postradiační změny vyvolané, tzn. v odstupu 12–16 týdnů od ukončení léčby. V této indikaci je přínosná především vysoká negativní prediktivní hodnota vyšetření. Pozitivní prediktivní hodnota vyšetření je limitována možností nespecifické abnormní akumulace 18F-FDG v nenádorových lézích především charakteru zánětlivého nebo aktivního granulačního procesu. Odlišnosti v zařazení 18F-FDG PET/CT do doporučení renomovaných odborných společností odpovídají z části rozdílu v době, která uplynula od jejich publikace. Pozice 18F-FDG PET/CT v diagnostických a terapeutických algoritmech může být také částečně ovlivněna skutečností, že doporučení vycházejí ze souborů s různým způsobem provedení CT části vyšetření, které potom neposkytuje vždy stejně spolehlivou morfologickou informaci. Text NCCN doporučení se věnuje prakticky všem výše uvedeným indikačním situacím. Čerstvě aktualizovaná verze německých doporučení (S3-Leitlinie) pro karcinom laryngu nachází význam 18F-FDG PET/CT v rozhodování o indikaci disekce lymfatických uzlin po radiochemoterapii na krku u pacientů se vstupním N2 stadiem. V současné době se i v ČR stává dostupné PET/CT vyšetření po aplikaci 18F-MISO hodnotící hypoxii maligní tkáně, která snižuje účinnost terapie nádorů. Toto vyšetření má nejen prognostický význam, ale je předpokladem pro možnou intenzifikaci radioterapie v hypoxickém okrsku. V literatuře je zdokumentována také možnost sledovat změny v rozložení hypoxických okrsků v průběhu terapie.

REIRRADIATION IN PATIENTS WITH LOCOREGIONAL RECURRENCE OF HEAD AND NECK CANCER – SINGLE INSTITUTION EXPERIENCE

MIKHAILOV A.V.^{1,2}, VOROBYOV N.A.^{1,2,3}, MARTYNOVA N.I.¹, ANDREEV G.I.¹

¹ Dr. Berezin Medical Institute, Saint-Petersburg, Russia, ² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia,

³ Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

Purpose: Locoregional recurrence is a major cause of death in patients with head and neck cancer (HNC). At present time, there are no clear guidelines and standards regarding the timing, total doses and dose tolerance of normal tissues to re-irradiation. Based on limited studies on the re-irradiation with high total doses, we evaluated the tolerability and efficacy of definitive re-irradiation. **Materials and methods:** 31 patients with histologically confirmed locoregional recurrence of HNC, received reirradiation. The median time after primary radiotherapy course was 52 months, total doses of primary radiotherapy were 44–66 Gy. Twenty-one patients were treated in conventional fractionation, using simultaneously integrated boost (SIB). The treatment volumes and total doses were formed as follows: GTV (primary lesion and involved lymph nodes, delineated on CT, MRI and 18F-FDG PET-CT) + CTV (0.5–1.0 cm) + PTV (0.3–0.5 cm) was treated to the total dose equivalent to 66–70 Gy of conventional fractionation, the upper neck (if indicated, levels I–III + PTV 0.5 cm) to 60 Gy, the lower neck (if indicated, levels IV–V + PTV 0.5 cm) – equivalent to 50 Gy. Single doses to these volumes were 2.14–2.21 Gy, 2.0 Gy and 1.8 Gy, respectively. Ten patients were treated using SBRT with total doses 35–39 Gy, single doses 7–13 Gy and number of fractions 3–5. According to the literature, in a year after primary irradiation, almost complete recovery (approximately 75 %) of normal tissue tolerances is observed. The tolerances of the eye, lens, optic nerves and chiasm, brain stem, spinal cord, parotid gland, intact mucosa of the mouth and pharynx were not exceeded. Patient positioning accuracy was controlled by KV-imaging daily and by cone beam CT weekly. **Results:** Out of 31 patients, 29 received full course of radiation therapy without a break. Radiation toxicity manifested with grade 2–3 oral and pharyngeal mucositis and grade 2 radiation epidermitis. After one month, almost complete relief of radiation mucositis and dermatitis was observed. Two patients took a break of 5 and 7 days due to the development of grade 3 mucositis and grade 3 dysphagia. To the present, the median time of follow-up is 14 months. The first follow-up MRI (4–6 weeks after treatment) revealed partial response in 21 patients, stable disease in 8 patients, and continued growth in 2 patients. At present, 16 patients are alive. Two patients died from the bleeding from large vessels, 4 patients died from concomitant pathology. In 9 patients, disease progression with distant metastases was revealed. No late radiation damage to the central nervous system by the current observation period was noted. **Conclusion:** Stereotactic reirradiation in patients with recurrence of HNC is a well-tolerated and quite effective treatment. However, the risk of late radiation injuries of previously irradiated tissues and the risk of fatal complications requires careful selection of candidates for this type of treatment.

AKTUÁLNÍ KLINICKÝ VÝZNAM HPV POZITIVITY

PÁLA M.

Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Spinocelulární karcinomy hlavy a krku jsou heterogenní skupinou nádorů s různými mechanismy patogeneze. HPV pozitivní karcinomy mají ve srovnání s HPV negativními odlišné epidemiologické a molekulární charakteristiky provázené odlišným biologickým chováním. Četné retrospektivní studie a metaanalýzy poukázaly na jejich lepší odpověď na onkologickou léčbu a lepší prognózu. Rozdíly v biologickém chování HPV asociovaných nádorů vedou k úvahám o odlišném léčebném přístupu – deeskalaci. Dezintenzifikační postupy jsou testovány pro potencionální možnost snížení závažné toxicity dnes aplikované agresivní léčby bez negativního dopadu na léčebné výsledky. Možnosti deeskalace se dotýkají všech modalit, které do léčby spinocelulárního karcinomu hlavy a krku vstupují. Testovány jsou možnosti trasorálních přístupů v chirurgické léčbě, snížení ozařovací dávky, příp. užití protonového svazku v radioterapii, náhrada platinových derivátů méně toxickými preparáty v systémové léčbě. Výsledky recentních randomizovaných studií hodnotících možnost

dezintenzifikace náhradou standardní cisplatiny cetuximabem v konkomitantním podání s radioterapií ukázaly na nižší účinnost cetuximabu (RTOG 1016, DeESCALaTE). Vzhledem k absenci dat kontrolovaných klinických studií nelze dnes doporučit žádnou z metod deeskalace jako standardní postup v léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku. HPV status nelze brát jako faktor rozhodující o metodě léčby, ale pouze jako faktor doplňkový. Případnou změnu současné strategie mohou přinést až výsledky probíhajících klinických studií.

KOMBINACE SYSTÉMOVÉ LÉČBY A RADIOTERAPIE U LOKÁLNĚ POKROČILÝCH NÁDORŮ HLAVY A KRKU

VOŠMIK M.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

V případě lokálně a regionálně pokročilých dlaždicobuněčných nádorů hlavy a krku je standardní léčbou operační výkon, jedná-li se o operabilní onemocnění, následovaný pooperační radioterapií nebo radiochemoterapií. Pokud není primární operační výkon indikován z důvodů inoperability, rizika mutilace pacienta, odmítnutí pacienta nebo snahy zachovat larynx, pak je radioterapie hlavní léčebnou modalitou. Možnosti navýšení biologického účinku radioterapie aktuálně zahrnují konkomitantní chemoterapii, konkomitantní cílenou biologickou léčbu (cetuximab), alteraci frakcionačního schématu radioterapie, příp. další možnosti. Za celosvětově nejčastěji používaný standard v této indikaci lze pokládat aplikaci cisplatiny v dávce 100 mg/m² každé 3 týdny během radioterapie, za alternativu tohoto režimu pak týdenní aplikaci cisplatiny (např. v dávce 40 mg/m² týdně), podávání jiných cytostatik či cetuximabu. Volba těchto alternativních režimů je velice kontroverzním tématem a budí četné diskuze nad skutečnými benefity těchto režimů, např. v podskupinách pacientů nevhodných k podání cislatiny, pacientů v horším biologickém stavu, pacientů s HPV pozitivním onemocněním atd. V rámci přednášky budou prezentována data z klinických studií a metaanalýz s cílem stanovit aktuální doporučení volby konkomitantní systémové terapie při radioterapii lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku.

SOUČASNÁ ROLE IMUNOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDORŮ HLAVY A KRKU

VOŠMIK M.

Klinika onkologie a radioterapie, LF UK a FN Hradec Králové

Imunoterapie je vysoce aktuálním tématem v léčbě dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku. Efektivitu v současné době prokázaly zejména anti-PD1 protilátky pembrolizumab a nivolumab. V obou případech jsou zatím k dispozici data o účinnosti v paliativní indikaci u rekurentního a metastatického onemocnění (RM HNSCC). V případě nivolumabu se jedná o jednoznačně prokázaný benefit v randomizované studii fáze III CheckMate 141, díky které se nivolumab zařadil do léčebných standardů pro metastatické a recidivující dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku po selhání platinového derivátu, a to v paliativní nebo i kurativní indikaci. Studie Check Mate 141 porovnávala léčbu nivolumabem s léčbou zvolenou zkoušejícím (methotrexát, docetaxel nebo cetuximab v monoterapii). V rameni s nivolumabem bylo statisticky signifikantně prodlouženo celkové přežití. Navíc terapie nivolumabem byla spojena s výrazně nižším počtem nežádoucích účinků léčby i vyšší kvalitou života. Obdobný design jako CheckMate 141 měla studie KEYNOTE-040 s pembrolizumabem. I v této studii bylo prodlouženo přežití pacientů v rameni s anti-PD-1 terapií, zejména u pacientů s expresí PD-L1. Studie KEYNOTE-048 porovnávala přínos pembrolizumabu v první linii – téměř 900 pacientů bylo randomizováno do tří ramen – monoterapie pembrolizumabem, kombinace pembrolizumabu s chemoterapií a standardní režim chemoterapie s cetuximabem (režim EXTREME). Kombinovaná léčba pembrolizumab + chemoterapie byla ve smyslu prodloužení celkového přežití efektivnější v celé populaci pacientů. Pembrolizumab v monoterapii proti standardnímu rameni má statisticky signifikantní přínos pro pacienty s nádory CPS ≥ 1 . Na základě výše uvedených studií se imunoterapie stává standardní součástí algoritmů léčby RM HNSCC. V současné době probíhá řada studií s těmito nebo dalšími protilátkami (anti-PD-1, anti-PD-L1), a to v první a dalších liniích RM HNSCC, ale především také v kombinaci s radioterapií či chirurgickou léčbou v kurativní indikaci u lokálně a regionálně pokročilých onemocnění. Lze tedy očekávat, že imunoterapie může být součástí komplexní léčby i v těchto indikacích.

Dejte Vaším pacientům VÍCE ČASU dýchat pro druhé

Indikujte LP KEYTRUDA®
v první linii všem vhodným
pacientům s metastatickým
NSCLC a PD-L1 expresí $\geq 1\%$.^{1, 2}

Pembrolizumab prodlužuje celkové přežití v 1. linii léčby u pacientů
s metastatickým NSCLC (studie KEYNOTE-024, 042, 189, 407).^{3, 4, 5, 6}

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lahvička s práškem obsahuje pembrolizumabum 50 mg, po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu pembrolizumabum 25 mg. Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pembrolizumabum 100 mg. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu histidinu. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě melanomu u stadia III u dospělých s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 4. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 5. v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem v první linii k léčbě metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 6. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 7. v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (CHL), u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) a brentuximab vedotin (BV), nebo u kterých transplantace není vhodná a BV u nich selhal; 8. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 9. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující platinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (combined positive score, CPS) ≥ 10 ; 10. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) indikován v první linii k léčbě metastazujícího nebo nesekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 11. v monoterapii k léčbě recidivujícího nebo metastazujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$, a kteří podstupují nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu; 12. u dospělých v kombinaci s axitinibem v první linii k léčbě pokročilého renálního karcinomu (RCC). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů, dávka se podává intravenózní infúzí po dobu 30 minut; v kombinaci léčbě 200 mg podávaných intravenózní infúzí po dobu 30 minut každé 3 týdny. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Pacienti je nutno přípravek KEYTRUDA léčit do progresu nemoci nebo do vzniku nepříjemné toxicity. Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresu nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progres nepotvrdí. K adjuvantní léčbě melanomu se KEYTRUDA má podávat do recidivy onemocnění, nepříjemné toxicity nebo po dobu až jednoho roku. Dávkování přípravku v kombinaci s pembrolizumabem viz SmPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s NSCLC se doporučuje testování nádorové exprese PD-L1 pomocí validovaného testu. U pacientů s neskvamózním NSCLC, jejichž nádory vykazují vysokou expresi PD-L1, je nutno zvážit riziko nežádoucích účinků při kombinované léčbě v porovnání s monoterapií pembrolizumabem. Pacienti s v minulosti neléčeným uroteliálním karcinomem nebo HNSCC musí být k léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovaným testem. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly nežádoucí účinky související s imunitou, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty substitučními hormony. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud nežádoucí účinek zůstává na stupni ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s CHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s HL, postupujících alogenní transplantací kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, hypertyreóza, snížení chuti k jídlu, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie, dysgezie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, muskuloskeletální bolest, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST a kreatininu v krvi; Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): pneumonie, lymfopenie, febrilní neutropenie, leukopenie, reakce spojená s infúzí, hypofyzitida, tyreoiditida, adrenální insuficience, hyponatremie, hypokalemie, hypokalcemie, insomnie, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, erytém, vitiligo, suchá kůže, ekzém, akneiformní dermatitida, myozitida, artritida, tenosynovitida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zimnice, edém, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilirubinu v krvi. Údána vždy nejvyšší frekvence výskytu, pro podrobnější informace o výskytu při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií či axitinibem viz SPC přípravku. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 3 roky Keytruda 50mg, 2 roky Keytruda 25mg/ml. **Uchovávání:** Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. Tento 96hodinový limit může zahrnovat až 6 hodin při pokojové teplotě (25 °C nebo nižší). Při uchovávání v chladničce nechat injekční lahvičky a/nebo intravenózní vaky před použitím ohřát na pokojovou teplotu. **Balení:** Jedna injekční lahvička 15ml až 50 mg pembrolizumabum. Jedna injekční lahvička 10ml se 4 ml koncentrátu pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. Kontaktní e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001, EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 09. 07. 2020. **RCN:** 000013027-CZ, 000013767-CZ. Způsob výdeje: Vázán na lékařský předpis. *Způsob úhrady: Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,3,4,5 – viz www.sukl.cz).

Dříve než přípravek předepíšete, seznáňte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

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

Reference:

1. SPC LP KEYTRUDA®, www.sukl.cz. 2. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209484&tab=prices>. 3. Reck M, et al. J Clin Oncol 2019;37(7):537–46. 4. Mok T, et al. Lancet 2019 May 4;393(10183):1819–1830. 5. Gadgeel SM, et al. J Clin Oncol 2020 May 10;38(14):1505–1517. 6. Paz-Ares L, et al. J Thorac Oncol 2020 Jun 26;15(6):864–874.

XXII. Nádory hrudníku, plic, průdušek a pleury

LÉČBA TYROZINKINÁZOVÝMI INHIBITORY CRIZOTINIBEM A ALECTINIBEM U PACIENTA S NSCLC PO TRANSPLANTACI LEDVINY NA IMUNOSUPRESIVNÍ TERAPII CYKLOSKOPORINEM

BÍLEK O.¹, HOLÁNEK M.², JUŘICA J.³, ŠTĚPÁNKOVÁ S.⁴, VAŠINA J.⁵, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.⁶

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ³ Úsek klinických hodnocení, MOÚ, Brno, ⁴ Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, FN u sv. Anny v Brně, ⁵ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno, ⁶ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Úvod: Imunosupresivní léčba zvyšuje riziko rozvoje onkologických malignit. Vedle infekčních a kardiiovaskulárních komplikací představují onkologická onemocnění hlavní příčinu úmrtí u pacientů po orgánové transplantaci. Kalcineurinový inhibitor cyklosporin (CsA) se již desítky let řadí mezi standardní imunosupresivní molekuly. Prostřednictvím metabolismu dominantně enzymem CYP3A4 interaguje s řadou léčiv. **Popis případu:** Předkládáme kazuistiku 64letého pacienta po transplantaci ledviny, u něhož byl po 5 letech imunosupresivní terapie cyklosporinem a mykofenolát mofetilem diagnostikován metastatický nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s prokázanou translokací EML4-ALK. Před zahájením onkologické léčby byl vysazen mykofenolát mofetyl, bylo pokračováno léčbou CsA za monitorace hladiny v plné krvi s ev. úpravou dávky. V rámci systémové onkologické léčby byl pacient léčen chemoterapií, následně tyrozinkinázovým inhibítorem (ALK-TKI) crizotinibem s dobrým efektem trvajícím 8 měsíců a aktuálně již 13 měsíců ALK-TKI alectinibem s efektem výrazné regrese onemocnění a zlepšení celkového stavu. Vzhledem k riziku nefrotoxicity cyklosporinu a absenci klinických dat týkajících se komedikace cyklosporinu a ALK-TKI jsme vycházeli z preklinických studií. Na základě předpokládané středně silné inhibice jaterního enzymu CYP3A4 byl crizotinib podáván v redukované dávce, následně byla snižována dávka CsA pro zvýšení hladiny v krvi. V případě alectinibu významná interakce s CYP3A4 očekávána nebyla, léčba byla zahájena v plné dávce s následným poklesem hladiny CsA spojeným s navýšením terapeutické dávky. Pacient pokračuje v léčbě alectinibem ve velmi dobrém klinickém stavu, ledvinový štěp je nadále v dobré kondici. **Závěr:** Prezentovaná kazuistika je prvním zaznamenaným případem komedikace imunosuprese CsA a ALK-TKI, v tomto případě crizotinibem a alectinibem. Potvrzuje možnost úspěšné léčby ALK-TKI u pacientů po transplantaci ledviny. Dokumentuje předpokládanou významnou interakci CsA s crizotinibem a nízký potenciál interakce s alectinibem.

CRS A HITHOC PRO MALIGNÍ PLEURÁLNÍ MEZOTELIOM – KAZUISTIKY Z NAŠEHO PRACOVISTĚ

HORÁK P.¹, HOLEČKOVÁ P.², GREGOROVÁ J.³, MAŠEK M.⁴, FANTA J.¹

¹ Chirurgická klinika, Nemocnice Na Bulovce, Praha, ² Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha, ³ Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha, ⁴ Radiodiagnostická klinika, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Východiska: Maligní pleurální mezoteliom patří stále k malignitám s krátkou dobou přežití od stanovení diagnózy. Úzce vybraná skupina pacientů může profitovat v rámci multimodální léčby z komplexní procedury zahrnující cytoredukční chirurgický výkon (CRS) v kombinaci s intrapleurální hypertermickou chemoterapií (HITHOC). Jedná se o výkon v ČR stále raritní. V předkládané práci uvádíme zkušenosti z našeho pracoviště, které má více než 20letou zkušenost s podobnými procedurami v dutině břišní (HIPEC). **Materiál a metody:** V prezentaci rozebereme indikační kritéria, technické aspekty jednotlivých chirurgických výkonů i způsob podávání intraoperační chemoterapie. Samostatnou část věnujeme přehledu možných chirurgických i onkologických komplikací metody CRS + HITHOC. Formou kazuistických sdělení budeme prezentovat naše zkušenosti s pěti pacienty operovanými na našem pracovišti v letech 2016–2020. **Výsledky:** Operovali jsme pět mužů, čtyřikrát jsme provedli extrapleurální pneumonektomii a jednou pleurektomii a dekortikaci a HITHOC. Jeden pacient zemřel na plicní embolizaci v časném pooperačním období. Jeden pacient zemřel 13 měsíců po výkonu na generalizaci onemocnění. Další tři pacienti jsou naživu s průměrnou dobou od operace 6 měsíců. U dvou pacientů se vyskytly komplikace s hojením operační rány, jednou jsme řešili empyém pleurální dutiny. **Závěr:** Metoda CRS + HITHOC pro diagnózu maligního pleurálního mezoteliomu je indikována u pacientů s epitelioidní formou nádoru. Pacienti navíc musí být po plicní i interní stránce schopni zvládnout velmi náročný a zatěžující chirurgický výkon. V souladu se zahraniční literaturou se domníváme, že HITHOC doplňující operační výkon významně nezvyšuje perioperační morbiditu a mortalitu a dává pacientům šanci na zlepšení přežití i disease-free intervalu.

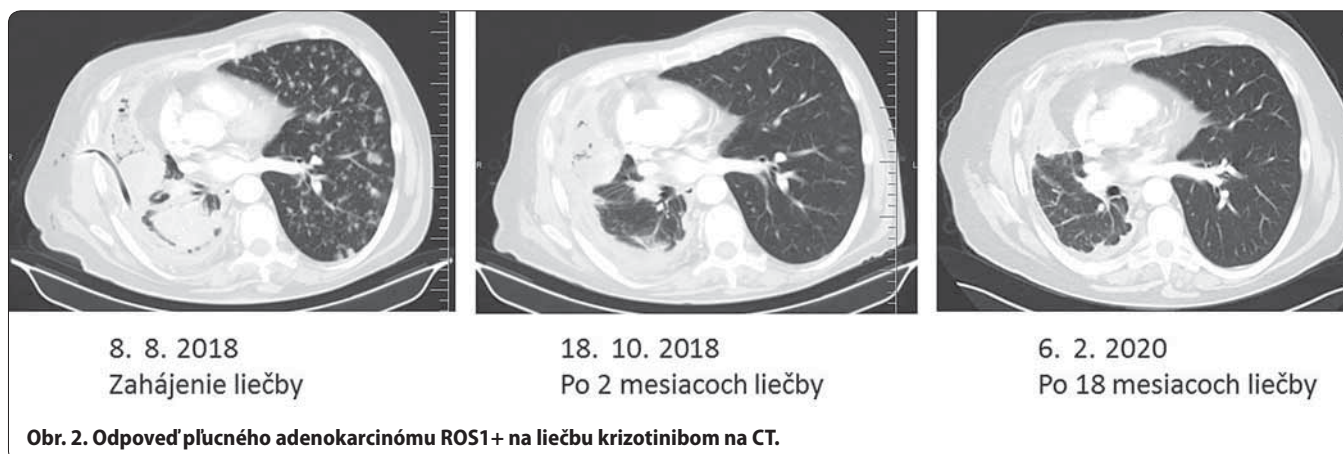
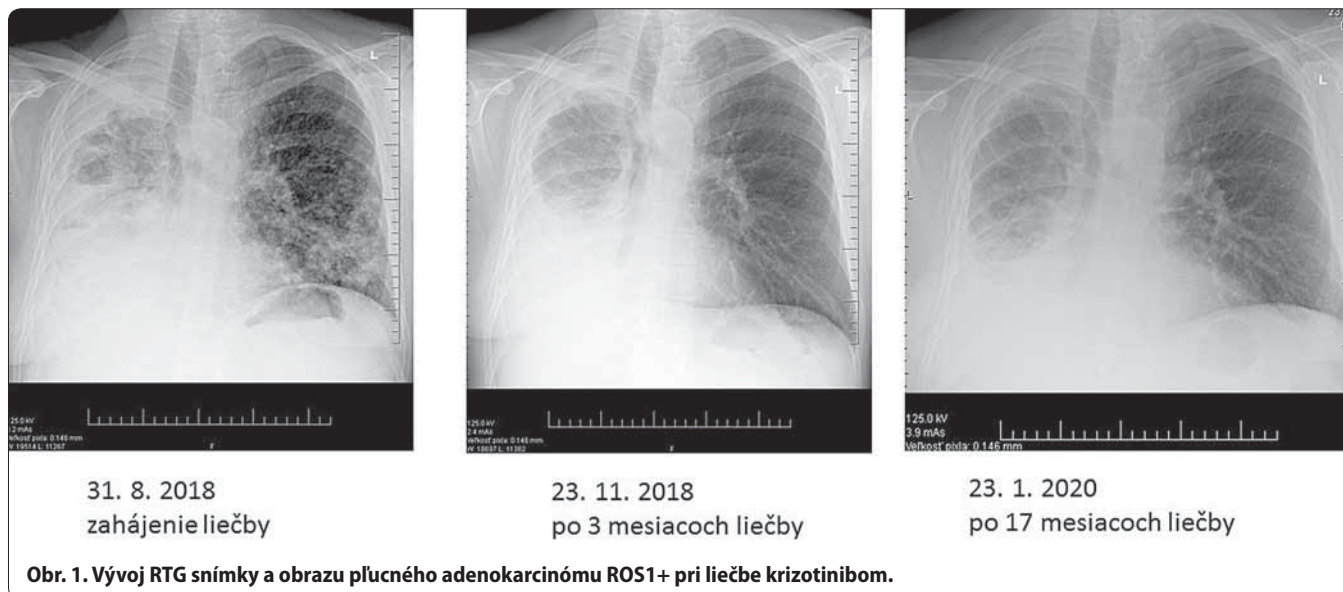
LIEČBA PLŮCNEHO ADENOKARCINÓMU S TRANSLOKÁCIU GÉNU ROS1 CIELENOU LIEČBOU – KAZUISTIKA

CHOWANIECOVÁ G.^{1,2}, ONDRUŠ D.², BERŽINEC P.¹, DZIAN A.³, KOŠTURIÁKOVÁ G.¹, PLANK L.⁴

¹ Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra; ² I. onkologická klinika, LF UK a Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, ³ Klinika hrudníkového chirurgie JLF UK a UN Martin, ⁴ Ústav patologickéj anatómie JLF UK a UN Martin; Martinské biopické centrum, s.r.o., Martin.

Východiska: Translokácia génu ROS1 sa vyskytuje u 1–2 % nemalobunkového karcinómu pľúc. Najčastejšie ide o pacientov s adenokarcinómom, nefajčiarov, mladších pacientov. Pacienti s prestavbou ROS1 majú časté metastázy v mozgu. Diagnostika ROS1 sa vykonáva metódou FISH zo vzorky nádoru, skriningovým vyšetrením je imunohistochemické vyšetrenie (IHC). Medzi novšie metódy patrí sekvenovanie ďalšej generácie. V liečbe sa používa cielený liek crizotinib alebo chemoterapia na báze platiny. Medzi nové potentnejšie inhibítory ROS1 patria entrectinib, ceritinib a lorlatinib. **Popis prípadu:** 63-ročný muž, nefajčiar, mal na CT 3.7.2018 zistené atelektázu pravého stredného a dolného pľúcneho laloka, objemný fluidotorax vpravo, mnohopočetné nodulárne až nodulárno-infiltratívne ložiská ľavého a vzdušnej časti pravého pľúcneho krídla, možnú karcinomatózu lymfangoitidu, pravostrannú hilovú a mediastinálnu lymfadenopatiu. Bronchoskopicky bola prítomná parciálna extramurálna stenóza pravého stredného a dolného lobárneho bronchu, transbronchiálne biopsie boli negatívne. Diagnostika bola urobená cestou torakoskopie, ktorá odhalila nádorový postih oboch listov pleury vpravo, realizovaná bola drenáž hrudníka.

Genetickým vyšetřením bolo zistené EGFR negatívne, ALK negatívne, ROS1 pozitivita bola dokázaná IHC (90% stav exprese ROS1 proteínu) aj metódou FISH (84 % jadier malo ROS1 lokus v prestavbe). Stanovená diagnóza bola pľúcny adenokarcinóm IV. štádia, T4N2M1a, ROS1 pozitívny. Dňa 31.8.2018 bola zahájená liečba tyrozínkinázovým inhibítorom krizotinibom v 1. línii. V priebehu 1,5 mesiaca došlo ku klinicky významnému ústupu námahovej dýchavice, na CT sme pozorovali takmer kompletnú regresiu metastatického rozsevu v ľavých pľúcach a výraznú regresiu tumoru pľúc aj metastáz v pravých pľúcach. Klinický efekt pri pokračujúcej liečbe krizotinibom aj odpoveď na CT trvá (k 2/2020), teda 1,5 roka od zahájenia liečby (obr. 1, 2). Počas liečby sa vyskytli nežiadúce účinky – po 9 mesiacoch krizotinibu zhoršenie preexistujúcej hepatopatie, po 14 mesiacoch liečby predĺženie QTc intervalu. Pacient mal nasadené hepatoprotektíva, po krátkom prerušení liečby mal zníženú dávku krizotinibu (užíva striedavo 1x denne a 2x denne). Pacient je v dobrom výkonnostnom stave PS1. **Záver:** Kazuistika dokumentuje dobrú liečebnú odpoveď na krizotinib v 1. línii liečby u pacienta s metastatickým pľúcny adenokarcinómom s ROS1 prestavbou. Liečba pokračuje 18 mesiacov. Pacient je v dobrom výkonnostnom stave PS1, liečba umožnila pacientovi návrat do práce a aktívneho života.



POSTAVENÍ IMUNOTERAPIE V LÉČEBNÉM ALGORITMU BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU

JAKUBÍKOVÁ L.

Klinika nemocí plicných a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Imunoterapie představuje dynamicky se rozvíjející oblast systémové onkologické léčby, která se významně uplatňuje i u pacientů s plicním karcinomem. Využitelný typ imunoterapie pro plicní karcinom v současné době představují checkpoint inhibitory, kam patří PD-1 inhibitory (nivolumab, pembrolizumab), PD-L1 inhibitory (durvalumab, atezolizumab) a CTLA-4 inhibitory (ipilimumab a tremelimumab). Ve studii KEYNOTE-024 u dosud neléčeného metastazujícího NSCLC s expresí PD-L1 > 50 % byli pacienti léčeni pembrolizumabem nebo chemoterapií obsahující platinu. Studie prokázala významné prodloužení PFS (10,3 vs. 6,0 měsíce; HR 0,50; $p < 0,001$) i významné prodloužení OS u pembrolizumabu (30 vs. 14,2 měsíce) u chemoterapie. Pembrolizumab je užíván v monoterapii

v první linii k léčbě metastazujícího NSCLC s expresí PD-L1 > 50 %. Ve studii CheckMate-017 byl porovnán účinek nivolumabu s docetaxelem ve druhé linii léčby po selhání první linie dubletové chemoterapie na bázi platiny pro skvamózní plicní karcinom. Medián OS u nivolumabu byl 9,2 měsíce vs. 6 měsíců u docetaxelu. Roční OS u nivolumabu bylo 42 % pacientů vs. 24 % s docetaxelem, 2leté pak 23 vs. 8 %. Ve studii CheckMate-057 byl nivolumab srovnáván s docetaxelem u neskvamózního typu NSCLC metastatického stadia po selhání platinového dubletu. Výsledky prokázaly významné prodloužení OS (12,2 vs. 9,4 měsíce; HR 0,73; $p = 0,002$) u pacientů léčených nivolumabem. Ročního přežití bylo dosaženo u 51 % pacientů léčených nivolumabem vs. 39 % u pacientů léčených docetaxelem, 2leté přežití 29 % nivolumab vs. 16 % docetaxel. Nivolumab je indikován k léčbě lokálně pokročilého a metastazujícího NSCLC stadia po selhání předchozí léčby na bázi platinového dubletu. Ve studii PACIFIC s durvalumabem (anti-PD-L1 protilátka) bylo prokázáno statisticky signifikantní a klinicky významné prodloužení PFS a OS ve srovnání s placebem (HR 0,52; $p < 0,0001$), resp. (HR 0,68; $p = 0,0025$). Na základě studie PACIFIC u pacientů s lokálně pokročilým, neresekabilním NSCLC stadia III, u nichž nedošlo k progresi po definitivní konkomitantní chemoterapii, je možno po ukončené léčbě u pacientů s prokázanou expresí PD-L1 > 1 % podávat durvalumab do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity nebo max. 12 měsíců. Mimo monoterapii jsou zkoumány i jejich různé kombinace nebo kombinace s chemoterapií nebo cílenou léčbou. Checkpoint inhibitory jsou intenzivně zkoumány i u pacientů s malobuněčným karcinomem plic. Imunoterapie představuje významný směr moderní onkologické léčby a pro pacienty s plicním karcinomem přináší naději na prodloužení života.

ANTI-PD1 TERAPIE (NIVOLUMAB) V REÁLNÉ KLINICKÉ PRAXI – PRVNÍ ANALÝZA U NESKVAMÓZNÍHO NSCLC Z REGISTRU VILP

KULTAN J.

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Úvod: Řada kontrolovaných klinických studií fáze III potvrdila účinnost molekul anti-PD1/PD-L1 jak u předléčených, tak u naivních pacientů s karcinomem plic. Data z reálné klinické praxe v ČR jsou zatím velmi omezená a data prezentovaná před 2 roky v rámci SLP programu nemusí odrážet reálnou klinickou praxi nivolumabu, který je hrazen od srpna 2018 v rámci programu pro Vysoce inovativní léčivé přípravky (VILP) u pacientů s NSQ NSCLC. **Materiál a metodika:** V rámci programu VILP byla analyzována data u pokročilých NSQ NSCLC léčených v komplexních onkologických centrech v ČR. Spolu s daty účinnosti budou prezentovány i hlášené nežádoucí účinky z reálné klinické praxe. **Výsledky:** V souboru bylo analyzováno celkem 154 pacientů, kteří začali léčbu nivolumabem mezi srpnem 2018 a listopadem 2019. Léčeno bylo podobné procento mužů a žen (51 vs. 49 %), průměrný věk pacienta byl 64 let (rozmezí 27–86 let). Celkem 90 % pacientů bylo mladších než 75 let a ECOG stav 0 a 1 byl u 23 a 77 % pacientů. Ve druhé linii bylo nivolumabem léčeno 60 % a ve třetí linii 24 % nemocných. Ve 4–7. linii bylo léčeno 16 % pacientů. Nekuřáků bylo ve studii 25 %, kuřáků či bývalých kuřáků 75 %. V počtu pacientů s hodnotitelnou odpovědí bylo 15 % pacientů s PR a 33 % pacientů se stabilizací choroby. Potvrdil se obrovský rozdíl jak v přežití bez progresu, tak v celkovém přežití (OS) u pacientů s kontrolou choroby (CR + PR + SD) vs. progresu choroby – PFS 8,3 vs. 1,9 měsíce. Odhadovaná míra přežití v 6 měsících byla 77,3 % pacientů. Z celkových 154 pacientů byla nežádoucí příhoda (NP) zaznamenána u 21 (13,6 %) pacientů. U jedenácti pacientů byla NP vedena jako závažná. Mezi tři nejčastější NP patřila hypotyreóza, pneumonitida a renální dysfunkce. Dva pacienti byli v souvislosti s NP hospitalizováni na JIP, deset pacientů absolvovalo běžnou hospitalizaci. **Závěr:** Pacienti léčení v reálné praxi mohou představovat populaci odlišnou od kontrolovaných klinických studií, kde mohou být pacienti mladší, méně předléčení, s menším množstvím komorbidit, s nižším ECOG stavem. Navíc mohou reálnou klinickou praxi ovlivňovat lokální specifika a úhrady. V rámci přednášky budeme prezentovat data k účinnosti a bezpečnosti spolu s daty k OS pacientů u některých vybraných subpopulací pacientů (např. podle kuřáctví, ECOG stavu, podle počtu orgánů zasažených metastázami, předléčenosti radioterapií, BMI, podle počtu předchozích linií léčby a podle typu odpovědi na léčbu nivolumabem). V analýze budou pak uvedena data s delším sledováním ve VILP registru, která by mohla přinést zajímavé poznatky k léčbě checkpoint inhibitory v reálné klinické praxi.

PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ Z POHLEDU PATOLOGA VE VZTAHU K DOSTUPNOSTI MODERNÍ PNEUMOONKOLOGICKÉ LÉČBY

NĚMEJCOVÁ K.

Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

Přesná klasifikace karcinomů plic spolu s hodnocením molekulárních (genetických) a cytogenetických změn má zásadní roli při optimalizaci léčebné strategie, zejména s ohledem na vývoj nových speciálních terapeutických metod. Pro nemalobuněčné karcinomy je typická variabilita nejen v klinickém průběhu, ale liší se i histopatologickým nálezem a odlišnosti jsou i v molekulárně-genetických charakteristikách. Především u adenokarcinomů plic vedly nové poznatky k zásadní změně v přístupu k diagnostice a léčbě. U části těchto nádorů umožnila identifikace specifických genových aberací nasazení tzv. cílené léčby, a tím zlepšení prognózy pacientů. Kromě toho se v poslední době se rychle rozšířily možnosti imunoterapie. Algoritmus bioptického vyšetření a molekulárního testování je v ČR upraven guidelines, zahrnujícími Doporučenými postupy pro bioptické vyšetření karcinomů plic, Modrou knihou a aktualizovanými výstupy s konsenzuálních jednání zástupců odborných společností. V současné době jsou v referenčních laboratořích u malých biopsií prováděna hodnocení mutačního stavu genu EGFR a ALK, ROS1 a testování PD-L1 (u primodiagnóz) u NSCLC automaticky v době diagnózy a ostatní vyšetření jsou na vyžádání onkologa. U resekátů jsou v současné době tato vyšetření, vyjma hodnocení PD-L1, prováděna na vyžádání onkologem. Testování dalších markerů (NTRK, RET, HER2, MET, BRAF, RAS, KRAS) je možné, ale v současné době není zařazeno mezi rutinní prediktivní vyšetření. Rozšiřování terapeutických možností u nádorových onemocnění klade stále větší požadavky na počet hodnocených markerů vč. prediktorů, což někdy naráží na limity dané často malým množstvím nádorové tkáně, která je pro příslušná vyšetření k dispozici. V indikovaných případech, kdy není dostupná DNA ze vzorku nádorové tkáně, nebo pokud výsledek předchozího molekulárního vyšetření nebyl informativní, lze využít jako alternativní metodu i vyšetření volně cirkulující DNA, tedy tzv. liquid biopsie. Prediktivní testování by mělo být přednostně prováděno ze solidní tkáně/cytologických preparátů. Klíčovým faktorem však stále zůstává úzká multidisciplinární spolupráce a diagnostika plicních procesů by měla být souhrnným dílem spolupracujícího pneumologa, radiologa a patologa.

Podpořeno MZ ČR projektem RVO-VFN 64165.

NUT STŘEDOČÁROVÉ KARCINOMY MEZIHRUDÍ – MOLEKULÁRNĚ-GENETICKÁ CHARAKTERISTIKA DVOU PŘÍPADŮ A PERSPEKTIVA NOVÉ TERAPIE

POLÍVKA J.¹, PEŠEK M.², VANĚČEK T.^{3,4}, BAXA J.⁵, MUKENŠNÁBL P.⁵, RŮŽIČKOVÁ KIRCHNEROVÁ O.²

¹ Ústav histologie a embryologie, LF UK v Plzni, ² Klinika pneumologie a ftezieologie, LF UK a FN Plzeň, ³ Biopoptická laboratoř s.r.o., Plzeň; ⁴ Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň, ⁵ Klinika zobrazovacích metod, LF UK a FN Plzeň

Východiska: Mediastinální malignity u mladých dospělých představují závažný diagnostický i terapeutický problém. V současné době používané morfologické a laboratorní diagnostické postupy mohou vést k neprůkazným výsledkům. Rychlá a přesná diagnostika by v takových případech měla být dosažena využitím moderních molekulárně-genetických metod, jako je sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS), jak prezentujeme v našich dvou případech. Využití zásad personalizované medicíny by mohlo vést k lepší prognóze těchto nemocných v blízké budoucnosti. Případ 1: Žena, 26 let, celoživotní nekuřačka, suspekce na nemalobuněčný plicní karcinom pravé plíce, stadium IV. Částečná remise na kombinované terapii paklitaxel – karboplatina – bevacizumab, trvající 2 měsíce, zemřela 3 měsíce po stanovení diagnózy. Využití NGS v době progresu odhalilo fúzní transkript BRD4-NUTM1, který umožnil definitivní diagnózu NUT středočárového karcinomu (NMC). Tumor vykazoval vysokou mutační nálož (tumor mutation burden – TMB). Případ 2: Muž, 21 let, nekuřák, velký levostranný mediastinální tumor podobné morfologie. Po chemoterapii etoposidem, karboplatinou a ifosfamidem byla pozorována částečná remise. Pacient zemřel 6 měsíců po diagnóze. Vyšetření NGS odhalilo fúzní transkript genu WHSC1L1-NUTM1, který umožnil diagnózu NMC. Tumor také vykazoval TMB. **Závěr:** Histopatologie spolu s využitím nových molekulárně-genetických metodik s vyhodnocením specifických fúzních transkriptů se může stát cenným nástrojem pro rychlou a přesnou diagnózu mediastinálních nádorů. Uplatnění zásad personalizované medicíny s použitím cílené terapie inhibitory BET nebo HDAC a/nebo moderní imunoterapie s inhibitory imunitních checkpointů by mohly výrazně zlepšit prognózu pacientů s NMC.

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví 17-30748A, Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres Q39), Národním programem udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503.

DYNAMIKA HLADINY CÍRKULUJÍCÍ NÁDOROVÉ DNA JAKO NÁSTROJ PRO VČASNOU PREDIKCI EFEKTU NECÍLENÉ LÉČBY NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

PTÁČKOVÁ R.¹, MINÁRIK M.^{1,2}, PEŠEK M.³, BELŠÁNOVÁ B.², SEMYAKINA A.¹, HÁLKOVÁ T.¹, SVATOŇ M.³, FIALA O.³, BENEŠOVÁ L.¹

¹ Genomac výzkumný ústav, s.r.o., Praha, ² Elphogene, s.r.o., Praha, ³ Klinika pneumologie a ftezieologie, LF UK a FN Plzeň

Východiska: Diagnostika nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) a sledování efektu terapie jsou založeny na zobrazovacích technikách, CT a hybridní PET/CT. Pro určení molekulárního profilu NSCLC a racionální volbu cílené terapie je součástí doporučených diagnostických postupů tzv. tekutá biopsie, metoda založená na detekci cirkulující nádorové DNA (ctDNA). Je známo, že přítomnost a dynamika hladiny ctDNA odpovídá stavu nádorového onemocnění, a proto může být tato metoda dále využita při sledování odpovědi na léčbu. Výsledky naší studie zaměřené na pacienty s NSCLC podstupující paliativní necílenou léčbu navíc ukazují, že vyšetření ctDNA má klinický potenciál pro včasnou predikci efektu léčby. **Materiál a metody:** Do studie bylo zařazeno 62 pacientů s pokročilým NSCLC, kterým byla v průběhu terapie v intervalu 2–3 týdnů odebrána krev na separaci plazmy. V prvním kroku molekulárně genetického vyšetření byla provedena mutační analýza biopoptických vzorků. Ve druhém kroku byla analyzována přítomnost ctDNA v plazmě pacientů, u kterých byla zachycena mutace. Vyšetření zahrnovalo izolaci cirkulující DNA, PCR amplifikaci nádorové specifického genového lokusu s následnou tvorbou heteroduplexů a dále detekci normálních a mutovaných DNA fragmentů pomocí denaturační kapilární elektroforézy. Výsledky byly korelovány s klinickým sledováním pacientů. **Výsledky:** Mutace v nádorové tkáni byla detekována u 60 % pacientů. Nejčastější byly mutace v genech KRAS a TP53 (57, resp. 54 %, 22 % pacientů mělo obě mutace). V době diagnózy byla ctDNA přítomna v plazmě 16 pacientů (16/30, 53 %). U sedmi z nich na konci prvního cyklu léčby ctDNA zcela vymizela, u dvou hladina ctDNA poklesla, u pěti zůstala stabilní a u dvou vzrostla. Pacienti, u kterých ctDNA před zahájením léčby nebyla detekována (14/30, 47 %) nebo po prvním cyklu léčby její hladina klesla na nulu, měli prokazatelně delší dobu do progresu oproti pacientům, u kterých ctDNA přetrvávala. Na souboru 23 sledovaných pacientů byly korelovány závěry vyšetření CT (regrese/progrese) s výsledky testu ctDNA. U 16 pacientů byla zaznamenána progresse na základě přítomnosti nebo významného zvýšení hladiny ctDNA ve stejnou dobu nebo dříve než pomocí CT (16/19, citlivost 84 %), u čtyř pacientů byl test ctDNA ve shodě s CT negativní (4/4, specifita 100 %). **Závěr:** Naše výsledky ukazují, že přítomnost ctDNA v plazmě pacientů a dynamika její hladiny na konci prvního cyklu chemoterapie může být použita jako nezávislý prediktor účinnosti necílené léčby. Zároveň byla potvrzena korelace testu ctDNA s vývojem onemocnění.

Podpořeno grantem AZV č. 17-30748A.

NEMALOBUNĚČNÝ KARCINOM (NSCLC) – DOSTUPNOST MODERNÍ PNEUMONKOLOGICKÉ LÉČBY

SKŘIČKOVÁ J.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, LF MU a FN Brno

V letech 2013–2017 onemocnělo NSCLC 21 537 nemocných, což představuje 65,2 % ze všech zhoubných plicních novotvarů. Zastoupena byla především pokročilá klinická stadia IIIB a IV. Pětileté přežití se u nemocných s NSCLC od roku 1990 do roku 2017 zvýšilo o téměř 10 %. Pokud by byla moderní pneumoonkologická léčba v ČR opravdu dostupná, lze předpokládat i další zlepšení pětiletého přežití. Aby byla léčba NSCLC co nejúspěšnější, měl by o ní rozhodovat multidisciplinární tým, ve kterém je zastoupen pneumolog, onkolog, chirurg, radioterapeut, radiolog a ideálně i patolog. V případě, že je reálná operace, měl by být nemocný operován v některém z pneumoonkochirurgických center. Z moderní systémové pneumoonkologické léčby se do ČR dostala nejprve cílená biologická léčba (léčba terčová). Jedná se o preparáty, které zasahují selektivně do nitrobuňkových pochodů v nádorové buňce. Nejprve se věnujeme inhibitorům tyrozinkinázy (TKI) EGFR první a druhé generace erlotinibu, gefitinibu, afatinibu, dacomitinibu. Dále TKI EGFR třetí generace osimertinibu. Další část je věnována ALK (anaplastická lymfomová kináza) inhibitorům. Zmíněny budou alectinib, crizotinib, brigatinib a lorlatinib. BRAF inhibitor dabrafenib v kombinaci s trametinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s mutací V600 genu BRAF. NTRK inhibitor larotrectinib je v monoterapii indikován k léčbě pacientů se solidními nádory s průkazem fúzního genu neutrofin receptorové tyrozinkinázy (NTRK). Nintedanib

je inhibitor angiogeneze. Dále budou zmíněny monoklonální protilátky – bevacizumab, necitimumab, ramucirumab. Imunoterapie využívá imunitní systém ke kontrole a případné eliminaci nádoru. Zmiňujeme nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab a durvalumab. Rozebíráme především indikace jednotlivých preparátů a jejich reálné využití v ČR a také to, co činí nedostupným jejich podání tam, kde je stanovena úhrada.

NUT KARCINOM U 34LETÉ ŽENY

SOCHOR M.¹, STEINBAUEROVÁ H.², MICHAL M.³, JIRÁSEK T.⁴, BARTOŠ J.¹

¹ Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s., ² Radiodiagnostické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s., ³ Biopstická laboratoř s.r.o., Plzeň, ⁴ Patologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

NUT karcinomy jsou skupina vzácných nádorových onemocnění charakterizovaných molekulárně přestavbou NUTM1 genu. Naše pacientka byla 34letá žena s náhodným nálezem tumoru ovaria. V dubnu 2019 podstoupila HYE+AE bilat.+OME+random biopsii peritonea. První čtení histologie bylo se závěrem maligní nediferencovaný epiteliální tumor ovaria. Klinické stadium pT1a pNx. Koncem dubna 2019 byla akutně vyšetřena pro dušnost, na RTG plic nehomogenní zastření v pravém dolním plicním poli. Na CT patrný centrální plicní tumor obalující plicnici, plicní žíly a stenozující lobární bronchy vpravo, dále mediastinální lymfadenopatie. Bronchoskopický odběr histologie se závěrem prvního čtení spinocelulární karcinom PD-L1 negativní. Léčbu jsme zahájili 16. 6. 2019 kombinací karboplatina + paklitaxel. Koncem května jsme obdrželi druhé čtení histologie ovaria se závěrem velkobuněčná varianta malobuněčného hyperkalcemického karcinomu ovaria. Do konce června 2019 proběhly tři série CHT, po třetím cyklu byla pacientka operována pro ileózní stav na tenkém střevě pro srůsty v pánvi. CT v červenci s významnou regresí tumoru a lymfadenopatie. Pacientka absolvovala čtvrtou sérii CHT a následně ozáření oblasti tumoru a lymfatické dávky 2,75/55 Gy do konce srpna 2019. Vzhledem k atypické histologii a nádorové duplicitě byly oba nádory podrobeny sekvenování a zjištěna fúze genu WHSC1L1-NUTM1. Jednalo se tak o plicní NUT karcinom s metastázou v ovariu. Na CT v říjnu 2019 byl nově masivní meta proces jater, pakety uzlin v retroperitoneu, metaproses skeletu, trvající regrese plicního tumoru a mediastinální lymfadenopatie. Vzhledem k absenci cílené terapie jsme zvolili CHT kombinací karboplatina + etopozid. Po třetí sérii bylo kontrolní CT s regresí ve všech lokalitách. Čtvrtá a pátá série proběhly bez komplikací. Před šestou sérií a v jejím průběhu bylo klinické zhoršení s progresí bolestí skeletu a břicha, únavy, slabosti a zhoršením dechu. Pacientka byla hospitalizována, kontrolní CT začátkem února 2020 prokázalo masivní progresi ve všech postižených lokalitách. Pacientka po krátké době a dalším zhoršení stavu umírá, 10 měsíců od zjištění nádorového procesu.

DOSTUPNOST RADIOTERAPIE KARCINOMU PLIC V KOMBINACI S DALŠÍMI TERAPEUTICKÝMI MODALITAMI

ZEMANOVÁ M.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN v Praze

V léčbě plicní rakoviny je základní modalitou radioterapie (RT), která má prokázaný léčebný prospěch v radikálních i paliativních indikacích až u 76 % všech nemocných. V ČR dlouhodobě nepřekračuje podíl nemocných s bronchogenním karcinomem léčených RT 25 %. V případě klinicky inoperabilního nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) ve stadiu I je metodou volby stereotaktická RT, která umožňuje lokální kontrolu ve více než 80 % po 3 letech. Pooperační RT je vhodná v případě postižení mediastinálních uzlin. U lokálně pokročilého inoperabilního NSCLC je standardem léčby konkomitantní chemoradioterapie (CRT) podávaná souběžně s chemoterapií založené na dvojkombinaci cytostatik s platinovým derivátem, sekvenční CRT nebo samostatná RT je možná v případě kontraindikace konkomitantní léčby. U malobuněčného karcinomu (SCLC) je ve stadiu limited disease nejúčinnější konkomitantní CRT se začátkem ozařování nejpozději od třetího cyklu chemoterapie. RT se doporučuje i ve stadiu extensive disease SCLC jako konsolidační léčba po chemoterapii při velmi dobré léčebné odpovědi a jako paliativní léčba NSCLC ve stadiu IV. V léčbě malobuněčných karcinomů je standardně doporučováno preventivní ozáření mozku a též u NSCLC snižuje preventivní ozáření podíl nemocných s rozvojem metastáz v mozku z 30 na 8 %, ale prodloužení přežití tím nebylo prokázáno. V přednášce budou diskutovány následující důvody (ne)dostupnosti RT. Dostupnost RT ze strany zdravotnického zařízení – oddělení radioterapie (RTO): a) absolutní: kapacita RTO pracovišť; b) časová: čekací doba má vliv hlavně na realizaci konkomitantní vs. sekvenční léčby. Dostupnost ze strany indikujícího lékaře mimo RTO: a) absolutní: indikace RT v multidisciplinárním týmu; b) časová: respektování čekacích dob na RTO a objednání s předstihem. Dostupnost ze strany nemocného: a) výkonnostní stav umožňující podstoupit ambulantní léčbu; b) sociální podmínky umožňující podstoupit ambulantní léčbu. Omezující úhradové podmínky: a) dostupnost léčby za hospitalizace: paušalizace výkonu v rámci DRG vykazování, těžce podhodnocuje platby za ozařování hospitalizovaných pacientů; b) dostupnost dopravy: omezena úhradou do nejbližšího RTO, které nemusí být schopno/ochotno realizovat navržený multimodální postup.

POMÁHÁME, KDE JE POTŘEBA **ERBITUX®**

ERBITUX®
CETUXIMAB



ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok - Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžité a trvalé přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychie). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka - noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml nebo 100 ml lahvičku s obsahem 5mg/ml cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 - 8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003, EU/1/04/281/005. **Datum poslední revize textu:** 05/2019.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění.
Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307.

CZ/ERBMCRC/0619/0006

Merck spol. s r.o. | Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
tel.: +420 272 084 211 | fax: +420 272 084 307 | www.merck.cz | www.merck.com

MERCK

XXIII. Gynekologická onkologie

PROBLEMATIKA ROBOTICKÉ OPERATIVY KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA

FERANEC R., JELENEK G.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Základem terapie karcinomu děložního čípku je již přes 100 let radikální hysterektomie. Původně vysoká morbidita a mortalita výkonu klesala s pokroky medicíny především se zavedením antibiotik, nových šicích materiálů a vývojem anestezie. Principy operační techniky se po letech prakticky vůbec nezměnily. V posledních dvou dekádách lze v přístupu k chirurgické léčbě karcinomu děložního čípku zaznamenat evidentní snahu o snižování radikality výkonů. Jsou popsány nervy šetřící techniky, zavádí se fertilitu zachovávající operační výkony. K redukci radikality a s ní spojené morbidity přispívá zavedení konceptu sentinelové uzliny u časných stadií onemocnění. Vzdělávací zájem o využití technik minimálně invazivní operativy v léčbě zhoubných nádorů čípku děložního. Kromě laparoskopie získává v posledních 10 letech na významu především robotická operativa. Minimálně invazivní přístup přináší jednoznačné benefity jako menší krevní ztráty, redukce komplikací a zkracování doby hospitalizace spojené s operačním výkonem. Dosud ale chyběly prospektivní studie zaměřené na onkologické výsledky, jako jsou recurrence rate a celkové přežívání pacientek operovaných miniinvazivně ve srovnání s klasickým otevřeným přístupem. Výsledky prací publikovaných v posledních 2 letech na uvedené téma rozpoutaly bouřlivé diskuze v odborných kruzích. Role miniinvazivního přístupu v léčbě cervikálního karcinomu dnes zůstává otevřená, čeká se na výsledky běžících prospektivních randomizovaných studií.

ZMĚNY V TNM KLASIFIKACI KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA A KARCINOMU VAJEČNÍKU

KOLÁŘOVÁ H., NÁLEŽINSKÁ M.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

TNM je mezinárodně platný klasifikační systém umožňující popis anatomického rozsahu nádorového onemocnění. Filozofií systému je zachování dlouhodobé stability. Původně byl vypracován Pierrem Denoixem mezi roky 1943 a 1952. Nová vydání a dodatky odrážejí soudobý stav poznání v klinické onkologii, jedná se zejména o nové informace o prognóze a nové metody pro odhad prognózy. V osmém vydání platném od 1. 1. 2019 se termínem „stadium“ myslí vždy anatomický rozsah onemocnění a termín „prognostická skupina“ se používá v případech, kdy jsou zahrnuty další prognostické faktory. Současně se systémem TNM se používají ještě související klasifikace: Mezinárodní histologická klasifikace nádorů, Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii (MKN-O-3). V onkogynéologii je platným stagingovým systémem FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique), umožňující rovněž predikci prognózy. V TNM 8 pro gynekologické nádory jsou zásadní změny ve vnímání regionálních mizních uzlin u karcinomu čípku děložního. Druhou přepracovanou oblastí jsou malignity vaječníku, vejcovodu a karcinom primární peritoneální, které tvoří jednu skupinu onemocnění bez ohledu na histopatologický typ, jedná se o koncepci nádorů původem v müllerianském systému. U této skupiny je v TNM 8 velmi detailně rozpracována problematika velikosti metastáz v regionálních mizních uzlinách a změna je i v hodnocení vzdálených metastáz. V současné době je významná diskrepance mezi TNM 8 a FIGO ve stagingu karcinomu děložního hrdla. Sjednání obou stagingových systémů se očekává na konferenci Evropské společnosti pro onkogynéologii (ESGO) v Praze v roce 2021.

ZACHOVÁNÍ FERTILITY ONKOLOGICKÝCH PACIENTEK V PROGRAMU ASISTOVANÉ REPRODUKCE

MACHAČ Š.¹, OTEVŘEL P.²

¹ IVF Clinic a.s., Olomouc, ² Reprofit International s.r.o., Brno

Okolo 10 % nádorových onemocnění se vyskytuje u pacientů mladších 45 let. Jednou z obav, se kterou se musí mladí lidé před léčbou potýkat, je i zachování plodnosti. Přestože pacienti po úspěšné léčbě základního nádorového onemocnění mohou založit rodinu jiným způsobem (adopce, darované gamety), velká většina preferuje vlastní biologické potomky. Celosvětově je onkologicky nabízena konzultace se specialistou na léčbu neplodnosti jen 24–48 % lékařů. Mezi základní možnosti, jak uchovat plodnost, patří mražení spermií a oocytů, mražení embryí nebo mražení ovariální tkáně. Farmakologicky je možno u části patientek použít ovariální supresi GnRH analogy. Velmi důležitý je i časový faktor mezi procesy sloužícími k zachování plodnosti a zahájením léčby nádorového onemocnění. Vzhledem k novým poznatkům ve stimulaci vaječnicků a zavedení mražení oocytů do klinické praxe se tento čas snížil z týdnů na několik dní. Uvádíme možnosti použití stimulačních protokolů, jejich bezpečnost a časovou náročnost. Zvláštní skupinu pak tvoří pacientky s karcinomem prsu, kde jsou s úspěchem používány stimulační protokoly s antiestrogeny nebo inhibitory aromatázy. Zachování fertility přináší nejen prokazatelný medicínský přínos pro pacientky po úspěšné léčbě nádorových onemocnění. Nelze opomenout i výrazný psychologický benefit těchto postupů zejména u mladých onkologických patientek.

IMUNOTERAPIE U INOPERABILNÍHO HPV 16 POZITIVNÍHO KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA

MOUKOVÁ L., CHOVANEC J.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Pokročilý či recidivující inoperabilní karcinom děložního hrdla má velice omezené možnosti léčby. Po paliativní terapii je v literatuře udáváno 5leté přežití u 5–15 % žen. Za standardní léčbu je považována radioterapie, ev. chemoterapie na bázi platinových derivátů. V ČR je v indikovaných případech hrazena už

i biologická léčba bavacizumabem. V současné době jde stále více celosvětově do popředí imunoterapie v rámci multicentrických studií. Terapeutické vakcíny jsou založeny na tvorbě specifických imunitních buněk, hlavně CD8⁺ cytotoxických T lymfocytů, které jsou zaměřeny proti specifickým proteinům (např. HPV 16 onkoprotein E6, E7) na povrchu nádorových buněk, vedoucím k jejich destrukci. Multicentrické studie zkoumají samotné terapeutické vakcíny či kombinace biologické léčby s terapeutickými vakcínami, biologickou léčbu v monoterapii či v kombinaci s chemoterapií. Imunoterapie přináší novou naději pacientům s pokročilým onemocněním.

PRAKTICKÉ RADY PRO PACIENTKY PO UKONČENÍ KURATIVNÍ LÉČBY Z POHLEDU ONKOGYNEKOLOGA

MOUKOVÁ L.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Onkologická léčba je náročná pro všechny pacientky komplexně. Po absolvované léčbě prochází tělo různými změnami. Dochází zejména k atrofizaci tkání, a tím i k následným klinickým obtížím. O to více je třeba se o své tělo začít starat. U žen s onkogynekologickými malignitami po operačních či radioterapeutických kastracích následkem nedostatku estrogenů může docházet k výrazné suchosti pochvy s následnou bolestivostí při pohlavním styku. Dále může být zvýšený výskyt zánětů kvůli křehkosti sliznic. Po radioterapiích mohou vznikat synechie pochvy a dojít až k úplnému uzavření pochvy. Narušení sexuálního života pak vede k disharmonii v partnerském vztahu. Pro ženy se může stát nepříjemné a bolestivé i samotné gynekologické vyšetření. Ženy o sebe mohou pečovat aplikací různých regeneračních a dezinfekčních přípravků do pochvy, pravidelně provádět toaletu pochvy pomocí vaginálních výplachů. Po radioterapii je vhodné užívání vaginálních dilatátorů či vibrátorů (robertků). K posílení svalového dna pánevního je možno do pochvy zavádět vaginální závaží, Venušiny kulčky atd. Je třeba, aby se ženy nebály mluvit o svých obtížích se svým gynekologem/gynekoložkou, a předešlo se tak zbytečné psychické traumatizaci. Na závěr je nutno zdůraznit pravidelnost dispenzárních onkogynekologických prohlídek.

TAJEMNÁ ZÁHADA GENERALIZOVANÉ LYMFADENOPATIE – KAZUISTIKA

MOUKOVÁ L.¹, ZVARÍKOVÁ M.², PRINC D.³, ŘEHÁK Z.⁴, RYBNÍČKOVÁ S.⁵, BABÁNKOVÁ I.⁶

¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ³ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ⁴ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno, ⁵ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, ⁶ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

Mladá žena, narozená v roce 1991, v anamnéze mikroadenom hypofýzy, porucha glukózové tolerance, obesitas, žaludeční vředy, acantosis migrans, gastroezofageální reflux. V roce 2017 diagnostikován endometroidní adenokarcinom G2. Následovala laparoskopicky asistovaná vaginální hysterektomie s bilaterální adnexotomií (FIGO IA). V roce 2018 dle PET/CT popis MTS diseminace s infiltrací mizních uzlin generalizovaně. Provedena diagnostická exstirpace lymfatické uzliny z levé axily. Histologicky popsány reaktivní změny s převažující folikulární hyperplazií a s černým pigmentem či jiným exogenním pigmentem, bez neoplastických změn. U pacientky na těle mnohočetná tetováž. Pátráno po jiných příčinách lymfadenopatie, zoonózy vyloučeny. Nádorové markery v normě. Opakovaně prováděna PET/CT vyšetření. Jednoznačná onkologická příčina nezjištěna, souvislost s dg. karcinom corporis uteri spíše nepravděpodobná. Pacientka cushingoidního habitu – odeslána do péče endokrinologa. Nově na levém boku objeven melanom, který kompletně excidován. V roce 2019 vznik obsedantně-kompulzivní poruchy s tendencí sebepoškozování, aftózní gastropatie. Dle MRI 2019 nález adenomu hypofýzy s mírnou progresí oproti předchozím nálezům. Dle PET/CT 2020 přetrvává lymfadenopatie s poklesem metabolismu většiny sledovaných lymfatických uzlin, v některých lokalizacích i úplná normalizace. Klinicky pacientka s klimakterickými obtížemi, chronickými bolestmi dolních končetin, trpí nechutenstvím, celkovou slabostí, s průjemovými stolicemi, pravidelně omdlévá dvakrát za týden, obézní, zadržuje vodu s nutnou medikací diuretik, trpí třes rukou a nohou, bolí ji svalstvo, zapominání se výrazně zhoršuje. Na endokrinologii diagnostikován vzácný cyklický Cushingův syndrom. Cyklické změny produkce kortisolu ztěžují diagnostiku. Po cílené endokrinologické medikaci postupně ústup lymfadenopatie.

IMUNOTERAPIE V ONKOGYNEKOLOGII

NÁLEŽINSKÁ M., NOVÁK P., CACEK T., CHOVANEC J.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Imunoterapie má za cíl zvýšit účinnost imunitního systému, který je působy z nádorového mikroprostředí vyčerpaný, a zvýšit podíl cytotoxických T lymfocytů v nádorové tkáni. Přichází jako další léčebná modalita ke stávajícím čtyřem pilířům protinádorové léčby v gynekologické onkologii (onkologická chirurgie, konvenční chemoterapie, radioterapie, cílená léčba). Má svá specifika ohledně míry léčebné odpovědi, trvání odpovědi na léčbu, identifikace pacientek, které budou z léčby profitovat, a v neposlední řadě má odlišné spektrum nežádoucích účinků. Pro navození efektivní odpovědi je třeba určitých podmínek, mezi ty patří především vysoká mutační nálož a přítomnost tumor infiltrujících lymfocytů v nádorové tkáni, resp. převaha CD8⁺ lymfocytů nad CD4⁺ lymfocyty. Velmi obecně lze říci, že z imunologického pohledu jsou gynekologické malignity charakteristické nízkou četností somatických mutací a vysoce imunosupresivním nádorovým mikroprostředím (s výjimkou některých hypermutovaných typů endometriálních karcinomů). Tento poznatek potvrzuje i klinická zkušenost z výsledků provedených studií, kdy imunoterapie v monoterapii přinesla obvykle velmi nízkou míru léčebné odpovědi. Naopak slibné se ukazuje kombinovat konvenční chemoterapii a radioterapii s cílenou léčbou a imunoterapií, kdy chemoterapeutika a radioterapie působí imunogenní smrt nádorových buněk a do nádorového mikroprostředí se uvolní velké množství antigenů, které jsou dendritickými buňkami prezentovány cytotoxickým T lymfocytům. Díky antiangiogenní terapii se T lymfocyty lépe dostávají do nádorového mikroprostředí. S popsanou čtyřkombinací se setkáváme především u níže imunogenních ovariálních karcinomů. Nejlepší výsledky byly zatím prokázány u pokročilého karcinomu endometria použitím kombinovaného účinku (antiangiogenní preparát lenvatinib s checkpoint inhibitorem pembrolizumab). Zajímavé výsledky přicházejí i v případě karcinomu děložního hrdla. Obecně platí, že pokud imunoterapie vyvolá léčebnou odpověď, je obvykle dobrá a má dlouhého trvání. Imunoterapeutika mají jiné spektrum nežádoucích účinků, většinou jsou mírného stupně. Nejčastěji se jedná o únavu, gastrointestinální toxicitu (průjem, kolitida), kožní projevy (pruritus, exantém), endokrinopatie a hepatopatie.

Vyšší stupně vyžadují přerušení léčby, zahájení terapie kortikoidy a ve spojení s imunosupresí většina pacientů potřebuje také léčbu sekundárních komplikací. Soudobé klinické studie v gynekologické onkologii se soustřeďují na identifikaci efektivních kombinací imunoterapie s ostatními modalitami protinádorové léčby.

ZHOUBNÉ NÁDORY U ŽEN LÉČENÝCH ASISTOVANOU REPRODUKČÍ, ROLE LÉČBY NEPLODNOSTI A ROLE PŘÍČIN NEPLODNOSTI

NOVÁKOVÁ D.¹, ŘEŽÁBEK K.², VLČEK P.³

¹ FN Motol, Praha, ² Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK v Praze, ³ Klinika nukleární medicíny a endokrinologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

V ČR má přibližně 20 % párů problém s početím potomka. V posledních letech je hlavní příčinou vyšší věk žen, které se snaží o početí. V případech, kdy se nedaří přirozeně početí, je řešením léčba pomocí metod asistované reprodukce, která je hrazena ze zdravotního pojištění, je tedy široce dostupná. V roce 2017 bylo v ČR provedeno více než 42 000 stimulačních cyklů. Ročně se po metodách asistované reprodukce narodí přibližně 5 % dětí. Ženy absolvují stimulaci vaječníků, odběr oocytů a následné oplození oocytů metodou in vitro fertilizace. Absolvování uvedené léčby je u některých žen provázáno obavami. Jednou z obav je, zda používání hormonů a techniky AR může zvýšit riziko karcinomu. Tématu rizika zhoubných nádorů u žen podstupujících léčbu neplodnosti se věnovala řada publikovaných prací. Při hodnocení rizika rakoviny po asistované reprodukci je obtížné oddělit rizika, která jsou spojena s léčbou pomocí asistované reprodukce a se samotnou neplodností. Autoři předkládají výsledky aktuální literatury na toto téma. Závěry většiny studií neprokazují při používání hormonální stimulace a techniky AR významné riziko většiny sledovaných karcinomů. Výsledky nedávno publikovaných studií naznačují, že rizikovým faktorem pro některé karcinomy u žen je neplodnost sama o sobě.

SOUČASNÝ STAV BIOLOGICKÉ LÉČBY KARCINOMU VAJEČNÍKU

ZVARÍKOVÁ M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Epiteliální ovariální karcinom je hlavní příčinou smrti u pacientek s gynekologickou malignitou. Pětileté přežívání se pohybuje kolem 46 %, což souvisí se skutečností, že > 60 % pacientek je diagnostikováno v pokročilém stadiu onemocnění. Základní metodou léčby je cytoredukční operace, po které následuje chemoterapie založená na platinovém derivátu. I přes vysoké procento senzitivity na primární terapii až > 75 % pacientek v pokročilém stadiu relabuje. Pacientky s relapsem onemocnění jsou následně léčeny dalšími liniemi chemoterapie, které prodlužují jejich celkové přežití, ale onemocnění se v případě relapsu stává inkurabilním. S ohledem na vysoké procento relapsu a špatnou prognózu pacientek s pokročilým EOC (epiteliální ovariální karcinom) je snaha vyvíjet nové možnosti léčby a přístupy k rekurentnímu EOC. Postupně se zlepšující porozumění biologie EOC vede k vývoji nových cílených molekulárních a biologických agens, jako jsou antiangiogenní látky, PARP inhibitory (inhibitory poly-ADP-ribózopolymerázy), inhibitory signálních drah a imunoterapie. Inhibitory poly(ADP-ribóza) polymerázy (PARP) jsou považovány za jednu z nejzajímavějších nových možností léčby ovariálního karcinomu. Nejvyšší účinnost PARP inhibitorů byla zaznamenána v terapii pacientek s karcinomem vaječníků nesoucím BRCA mutaci, a to buď mutaci zárodečnou, nebo somatickou. V současné době je ale známo, že aktivita PARP inhibitorů je přítomna také u karcinomů BRCA wt, zejména u high grade serózních karcinomů (HGSC), které vykazují homologní rekombinantní nedostatečnost (HRD) prostřednictvím mutací nebo jiných molekulových odchylek v kritických genech pro opravu DNA. V rámci klinických studií byla účinnost PARP inhibitorů zaznamenána v indikaci udržovací terapie po chemoterapii a také i jako monoterapie. V klinické praxi lze v současné době použít tři preparáty – olaparib, rucaparib a niraparib. Další zajímavou skupinou léků jsou inhibitory angiogeneze, které mají přerušit signální dráhu angiogeneze, a to buď inhibicí extracelulárního růstového faktoru, nebo inhibicí intracelulární kinázy. Z této skupiny je nejvíce používaným agens bevacizumab, který je možné kombinovat s chemoterapií u platinasenzitivního i rezistentního onemocnění. Imunoterapii nebo inhibitory signálních drah lze v současné době nabízet pacientkám pouze v rámci klinických studií. Cílená molekulární terapie by měla zajistit větší selektivitu s nižší toxicitou ve srovnání s tradiční chemoterapií.

ODDALTE PROGRESI* u nemetastatického CRPC

THE POWER TO CHOOSE

VÍCE ČASU NA ŽIVOT** U METASTATICKÉHO KARCINOMU PROSTATY*



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ERLEADA

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakoukoli podezření na nežádoucí účinky. **NÁZEV:** ERLEADA® 60mg potahované tablety. **ÚČINNÁ LÁTKA:** apalutamidum. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** K léčbě dospělých mužů s nemetastazujícím, kastráčně rezistentním karcinomem prostaty, u kterých je vysoké riziko rozvoje metastazujícího onemocnění; k léčbě dospělých mužů s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty v kombinaci s androgen deprivací terapií. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Léčba má být zahájena a kontrolována odbornými lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou karcinomu prostaty. Doporučená dávka je 240 mg jako perorální denní dávka. Tablety je nutno polykat celé a lze je užívat bez ohledu na jídlo. Farmakologická kastrace pomocí analogu gonadotropin uvolňujícího hormonu musí během léčby pacientů, kteří byli kastrováni chirurgicky, pokračovat. Pokud je dávka vynechána, je nutno ji užít, jakmile to bude možné ve stejný den a následující den se vrátit k obvyklému schématu. Další tablety nemají být užity pro nahrazení vynechaných tablet. Pokud se u pacienta vyskytne toxicita ≥ stupně 3 nebo netolerovatelné nežádoucí účinky, má být podávání přípravku spíše pozastaveno, než trvale vysazeno, do té doby než se příznaky nezlepší na « stupeň 1 nebo na stupeň původní. Potom má být léčba obnovena ve stejné nebo snížené dávce (180 nebo 120 mg), pokud to bude potřeba. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** **Epileptické záchvaty:** Přípravek Erleada se nedoporučuje u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných predisponujících faktorů. Pokud se objeví během léčby přípravkem Erleada záchvaty, je nutno ji trvale ukončit. Riziko vzniku záchvatů může být zvýšeno u pacientů současně léčených přípravky, které snižují křečový práh. **Pády a fraktury:** U pacientů léčených apalutamidem se vyskytl pády a fraktury. U pacientů má být před zahájením léčby přípravkem Erleada vyhodnocena možnost fraktur a rizika pádu a mají být dále sledováni a léčeni. **Ischemická choroba srdce:** U některých pacientů léčených apalutamidem se vyskytl ischemická choroba srdce, včetně příhod vedoucích k úmrtí. Většina těchto pacientů měla srdeční rizikové faktory. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky ischemické choroby srdce a standardní péči má být optimalizována léčba kardiaskulárních rizikových faktorů, jako je hypertenze, diabetes nebo dyslipidemie. **Současné podávání s jinými léčivými přípravky:** Apalutamid je silným induktorem enzymů a jeho podávání může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně používaných léčivých přípravků. Je nutno se vyhnout současnému podávání apalutamidu s warfarinem a kumarinovými antikoagulanty. Pokud se přípravek Erleada podává současně s antikoagulantem metabolismem prostřednictvím CYP2C9 (jako je warfarin nebo acenocumarol), je nutno provádět dodatečné sledování mezinárodního normalizovaného poměru. **Nedávne kardiaskulární onemocnění:** Pacienti s klinicky významným kardiaskulárním onemocněním v průběhu posledních 6 měsíců byli z klinických studií vyloučeni. Jestliže je přípravek Erleada předepsán, je nutné u pacientů s klinicky významným kardiaskulárním onemocněním sledovat rizikové faktory, jako jsou hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie nebo jiné kardiometabolické poruchy. Je-li to vhodné, mají být pacienti s uvedenými stavy po zahájení léčby přípravkem Erleada léčeni dle doporučených postupů.

Androgenní deprivací léčba může prodloužit QT interval. U pacientů, kteří mají v anamnéze rizikové faktory pro prodloužení QT intervalu a u pacientů současně léčených přípravky, které mohou interval QT prodloužit, musí lékaři před zahájením léčby přípravkem Erleada vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně potenciálu k torsade de pointes. **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** **Starší pacienti:** U starších pacientů není nutná úprava dávky. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutná opatrnost, protože apalutamid nebyl u této populace pacientů studován. Jestliže byla léčba započata, je nutné pacienty sledovat a ohledem na nežádoucí účinky a dávku snížit dle Dávkování. **Porucha funkce jater:** U pacientů s výchozí lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávky potřebná. Přípravek Erleada se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Pediatrická populace:** U pediatrické populace nemá apalutamid k léčbě nemetastazujícího, kastráčně rezistentního karcinomu prostaty žádný významné použití. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotné ženy nebo ženy, které mohou těhotnět. **INTERAKCE:** V důsledku léčebných interakcí s inhibitory nebo induktory CYP2C8 nebo CYP3A4 se nepředpokládají žádné klinicky významné změny. **Potenciál apalutamidu ovlivnit expozici jiných léčivých přípravků:** Apalutamid je silným induktorem enzymů a zvyšuje syntézu mnoha enzymů a transportérů; proto se předpokládá interakce s mnoha běžnými léčivými přípravky, které jsou substráty enzymů nebo transportérů. Snížení plasmatických koncentrací může být podstatné a může vést ke ztrátě nebo snížení klinického účinku. Je zde rovněž riziko zvýšené tvorby aktinických metabolitů. **Enzymy metabolizující léčivé přípravky:** Jestliže jsou substráty CYP2B6 (např. efavirenz) podávány současně s přípravkem Erleada, je nutné sledovat nežádoucí účinky a vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plasmatických koncentrací. U člověka je apalutamid silným induktorem CYP3A4 a CYP2C19 a slabým induktorem CYP2C9. Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které se primárně metabolizují prostřednictvím CYP3A4 (např. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (např. diazepam, omeprazol) nebo CYP2C9 (např. warfarin, fenytoin) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Tam, kde je to možné, se doporučuje náhrada těchto léčivých přípravků nebo je nutno vyhodnocovat ztrátu účinnosti, pokud se léčivý přípravek podává dál. Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které jsou substráty UGT (např. levofloxylin, kyselina valproová) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Pokud s přípravkem Erleada musí být substráty UGT podávány, je nutné vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plasmatických koncentrací. **Lékové transportéry:** Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které jsou substráty P gp (např. kolchicin, dabigatran-etezilat, digoxin), BCRP nebo OATP1B1 (např. lapatinib, methotrexát, rosuvastatin, repaglinid) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Pokud jsou substráty P gp, BCRP nebo OATP1B1 podávány současně s přípravkem Erleada, je nutné vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plasmatických koncentrací. Na základě údajů in vitro nelze vyloučit inhibici transportéru organického kationtu 2 (OCT2), transportéru organického aniontu 3 (OAT3) a extruzních transportérů léčiv a toxinů (multidrug and toxin extrusion - MATE) apalutamidu a jeho N desmethylu metabolitem. **Léčivé přípravky, které prodloužují interval QT:** Jelikož ADT může prodloužovat QT interval, je nutno současně podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, o nichž je známo, že interval QT prodloužují, nebo s léčivými přípravky schopnými navodit torsade de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika (např. haloperidol) atd., pečlivě vyhodnotit. **Pediatrická populace:** Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Antikoncepce: Není známo, zda jsou apalutamid nebo jeho metabolity přítomny ve spermatu. Přípravek Erleada může být pro vyvíjející se plod škodlivý. Pacienti žijící pohlavním životem s ženami ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Erleada a 3 měsíce po poslední dávce používat kondom spolu s další výsokou účinnou antikoncepcí metodou. **Těhotenství:** Přípravek Erleada je kontraindikován u žen, které jsou těhotné nebo mohou těhotnět. Na základě mechanismu účinku může přípravek Erleada vyvolat poškození plodu, pokud se podává v těhotenství. **Kojení:** Není známo, zda se apalutamid/metabolity vylučují do lidského mléka. Riziko pro kojence nelze vyloučit. Přípravek Erleada se nesmí užívat během kojení. **Fertilita:** Nezákladě studií na zvířatech může přípravek Erleada u samců v plodném věku snižovat fertilitu. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou únava (26 %), kožní vyrážka (26 %), jakéhokoli stupně a 6 % stupně 3 nebo 4), hypertenze (22 %), návaly horka (18 %), artralgie (17 %), průjem (16 %), pád (13 %) a snížení tělesné hmotnosti (13 %). Další významné nežádoucí účinky zahrnují fraktury (11 %) a hypotyreózu (8 %). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky pro registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Na předávkování apalutamidem neexistuje žádné specifické antidotum. Při předávkování ukončete podávání přípravku Erleada, přijměte obecná podpora opatření do doby, než se klinická toxicita zmírní nebo vymizí. Nežádoucí účinky nebyly při předávkování dosud pozorovány, předpokládá se, že by takové účinky připomínaly nežádoucí účinky. **SKLADOVÁNÍ:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ:** Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Lahvička se 120 potahovanými tabletami. Krabička na 28 dní se 112 potahovanými tabletami ve 4 kartonových pouzdrech po 28 potahovaných tabletách. Krabička na 30 dní se 120 potahovanými tabletami v 5 kartonových pouzdrech po 24 potahovaných tabletách. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/18/1342/001, EU/1/18/1342/002, EU/1/18/1342/003. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 27/01/2020 **VÝDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika. *Prosím, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku o přípravku.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ZYTIGA

NÁZEV: ZYTIGA® 250 mg tablety, ZYTIGA® 500 mg potahované tablety. **ÚČINNÁ LÁTKA:** abirateroni acetatas. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** k léčbě nově diagnostikovaného, vysoce rizikového metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC) u dospělých mužů v kombinaci s androgenní deprivací léčbou; k léčbě metastazujícího karcinomu prostaty rezistentního na kastraci u dospělých mužů, kteří jsou asymptomatici nebo mírně symptomatici po selhání androgenní deprivací léčby a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; k léčbě mCRPC u dospělých mužů, jejichž onemocnění progredovalo při chemoterapeutickém režimu založeném na docetaxelu nebo po něm. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Doporučená dávka je 1 000 mg (čtyři 250 mg tablety, resp. dvě 500 mg tablety) jako jednorázová denní dávka. Přípravek ZYTIGA® je určen k perorálnímu podání. ZYTIGA® se užívá alespoň jednu hodinu před nebo alespoň dvě hodiny po jídle. Užívá se s nízkou dávkou prednisonu nebo prednisolonu (10mg denně u mCRPC a 5mg denně u mHSPC). Před zahájením léčby, každé dva týdny během prvních tří měsíců léčby a dále jednou měsíčně je nutno měřit hodnoty transamináz v séru. Jednou měsíčně je nutno kontrolovat krevní tlak, hladinu draslíku v séru a retenci tekutin. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** ZYTIGA® může způsobit hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin. Opatrnost je nutná při léčbě pacientů, u nichž může zvýšení krevního tlaku, hypokalemie nebo retence tekutin negativně ovlivnit jejich základní onemocnění (např. kardiaskulární). Před zahájením léčby pacientů s významným rizikem městnavého srdečního selhání je nutno zvážit zhodnocení srdečních funkcí; je třeba léčit srdeční selhání a optimalizovat funkci srdce. U pacientů s hypokalemií bylo pozorováno prodloužení QT intervalu v souvislosti s léčbou přípravkem ZYTIGA®. Vyvine-li se u pacientů kdykoli během léčby závažná hepatotoxicita (ALT odpovídající 20násobku horní hranice normálu), je nutno léčbu ukončit. Vyvine-li se u pacientů během léčby hepatotoxicita (ALT nebo AST nad 5násobek horní hranice normálu), je nutno léčbu přerušit a léčbu obnovit až po návratu jaterních testů k výchozímu stavu sníženou dávkou 500 mg denně. Objeví-li se hepatotoxicita i u snížené dávky 500 mg denně, má být léčba ukončena. Během postmarketingového sledování byly vzácně hlášeny případy akutního selhání jater a fulminantní hepatitidy, některé s fatálními následky. Podávání přípravku ZYTIGA® v kombinaci s glukokortikoidy může zhoršovat sníženou kostní hustotu a zvyšovat hyperglykémii. Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třídy B) je nutno důkladně zvážit podání přípravku ZYTIGA®, u pacientů s těžkou poruchou jater (Child Pugh třídy C) se přípravek ZYTIGA® nesmí podávat. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky, doporučuje se však opatrnost. Neexistuje žádné relevantní použití tohoto léčivého přípravku u pediatrické populace, protože u dětí a mladistvých se karcinomem prostaty nevyskytuje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těhotné ženy nebo ženy, které mohou těhotnět. Závažná porucha funkce jater (Child Pugh třídy C). V kombinaci s Ra-223. **INTERAKCE:** Podání s jídlem významně zvyšuje absorpci abirateronu acetátu. Opatrnost je nutná při současném podávání přípravku ZYTIGA® s léčivými přípravky aktivovanými nebo metabolizovanými CYP2D6. Podle údajů in vitro je ZYTIGA® substrátem CYP3A4. Během léčby je nutno se vyvarovat podávání silných induktorů CYP3A4 nebo je používat s opatrností. Pokud se ZYTIGA® kombinuje s léky eliminovanými CYP2C8, je nutno monitorovat projevy toxicity těchto léků. Je doporučena opatrnost, pokud je přípravek ZYTIGA® užíván spolu s léčivými přípravky, které prodloužují interval QT nebo s léčivými přípravky, které mohou indukovat Torsade de pointes. Užívání spironolaktону s přípravkem ZYTIGA® se nedoporučuje z důvodu schopnosti spironolaktónu vázat se na androgenní receptory s možností zvýšovat hladiny PSA (prostatický specifický antigen). Pro úplnou informaci čtěte, prosím, poslední verzi Souhrnu údajů o přípravku (SPC) pro lék ZYTIGA®. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** ZYTIGA® nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Neexistují údaje o podání přípravku ZYTIGA® v těhotenství, tento přípravek není určen ženám v plodném věku. Stejně platí i pro kojící ženy. Studie u zvířat ukázaly reprodukční toxicitu, při sexuální aktivitě s ženou v plodném věku je třeba použít kondom a další účinnou antikoncepci. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** V analýze nežádoucích účinků složených studií fáze 3 s přípravkem ZYTIGA byly nežádoucími účinky pozorovanými u 910 pacientů periferní otok, hypokalemie, hypertenze, infekce močových cest a zvýšení alaninaminotransferáz a/nebo zvýšení aspartátaminotransferáz. Další závažné nežádoucí účinky zahrnují srdeční onemocnění, hepatotoxicitu, zlomeniny a alergickou alveolitidu. Kompletní přehled nežádoucích účinků je uveden v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** V případě předávkování je nutno ukončit podávání a zahájit monitoraci atrymii, kalemie, příznaky retence tekutin a jaterních funkcí. **SKLADOVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Doba použitelnosti 2 roky. **BALENÍ:** ZYTIGA® 250mg tablety: každé balení obsahuje 1 lahvičku obsahující 120 tablet. ZYTIGA® 500 mg potahované tablety: 1 krabička obsahuje 56, resp. 60 potahovaných tablet. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/17/174/001, EU/1/17/174/002, EU/1/17/174/003. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 12/12/2019 **VÝDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika. *Prosím, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

CRPC - kastráčně rezistentní karcinom prostaty

**Statisticky signifikantní redukce rizika vzniku metastáz nebo úmrtí (MFS) u přípravku ERLEADA® + ADT oproti ADT samotnému u vysoce rizikového nemetastatického CRPC.

**Statisticky významné prodloužení celkového přežití s přípravkem ZYTIGA® spolu s nízkou dávkou prednisonu v porovnání s prednisone samotným u pacientů s mCRPC v indikaci po ADT i po chemoterapii; statisticky významné prodloužení celkového přežití u nově diagnostikovaných, vysoce rizikových pacientů s metastatickým hormonálněsenzitivním karcinomem prostaty při kombinaci přípravku ZYTIGA® spolu s nízkou dávkou prednisonu a ADT v porovnání s ADT samotnou.

*ZYTIGA® je indikována k léčbě nově diagnostikovaného, vysoce rizikového metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC) u dospělých mužů v kombinaci s androgenní deprivací léčbou; k léčbě metastazujícího karcinomu prostaty rezistentního na kastraci u dospělých mužů, kteří jsou asymptomatici nebo mírně symptomatici po selhání androgenní deprivací léčby a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; k léčbě mCRPC u dospělých mužů, jejichž onemocnění progredovalo při chemoterapeutickém režimu založeném na docetaxelu nebo po něm.

REFERENCE

1. ZYTIGA® Souhrn údajů o přípravku 12/2019.
2. ERLEADA® Souhrn údajů o přípravku 1/2020.

XXIV. Uroonkologie

MODERNÍ LÉČEBNÉ MOŽNOSTI DISEMINOVANÉHO ČI LOKÁLNĚ POKROČILÉHO UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU

BÜCHLERT.

Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Chemoterapie je dosud dominantní modalitou systémové léčby uroteliálních karcinomů (UC). Základním cytostatikem v léčbě UC je cisplatina, obvykle indikovaná v kombinovaných režimech. Aplikace kombinací s cisplatinou je však limitována její výraznou nefrotoxicitou. S příchodem nových léků z kategorie protinádorové imunoterapie se otevřely nové možnosti léčby. Svůj účinek u nemocných refrakterních na standardní chemoterapii s cisplatinou nebo u pacientů neschopných této chemoterapie prokázalo několik imuno-onkologických léků (atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab a avelumab). Další studie, které se zabývají především kombinacemi imuno-onkologických léků s chemoterapií, v současnosti probíhají. Pro pacienty, jejichž onemocnění progreduje po chemoterapii i imunoterapii, uspokojivé léčebné možnosti dosud neexistují. Nové cílené léky jako enfortumab vedotin nebo erdafitinib se mohou uplatnit právě v této podskupině pacientů.

VÝSKYT KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE V ČESKÉ REPUBLICE

BŮŘILOVÁ P.¹, BŮŘIL J.², BROŽÁK M.³, PETRUŽELKA L.³, SOUMAROVÁ R.³, ODRÁŽKA K.³, FÍNEK J.³, BABJUK M.³

¹ Katedra ošetrovatelství a porodní asistence, LF MU, Brno; ² Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Brno; ³ I. neurologická klinika, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ³ Agentura pro zdravotnický výzkum České republiky, Praha

Úvod: Nádory močového měchýře jsou sedmým nejčastěji diagnostikovaným typem rakoviny u mužů, u obou pohlaví tento typ nádorů klesá celosvětově na jedenácté místo. Celosvětová incidence je u mužů 9,0 a u žen 2,2 na 10 000 obyvatel za rok. **Cíl:** Demografický popis populace u vybraného souboru pacientů s hlavní diagnózou C67 dle MKN-10. **Metodika:** Retrospektivní deskriptivní studie s využitím dat z Národního onkologického registru za období 1977–2017 a z informačního systému zemřelých do roku 2018 v ČR (sledovanou hlavní diagnózu C67). **Výsledky:** Identifikováno bylo celkem 141 956 pacientů v období let 2010–2017 s historií karcinomu močového měchýře (v průměru 17 745 pacientů ročně). Průměrný věk při stanovení diagnózy je 71 let, z čehož 25,2 % osob jsou osoby mladší 65 let. Incidence u karcinomu močového měchýře za rok 2017 byla 20,4 případů na 100 000 obyvatel. V roce 2017 bylo identifikováno 2 155 pacientů s karcinomem močového měchýře, z čehož 17,5 % pacientů bylo ve stadiu onemocnění III a IV. **Výsledky:** Dle dostupných dat z NZIS bylo prokázáno, že v populaci ČR věkově specifická prevalence karcinomu močového měchýře nenarůstá se zvyšujícím se věkem obyvatelstva, ale snižuje se věk diagnostikovaných osob. V návaznosti na zjištěné informace byl adaptován Klinický doporučený postup „Doporučené postupy pro včasné odhalení, diagnostiku a léčbu invazivního a metastazujícího karcinomu močového měchýře“ s cílem zkvalitnit péči o pacienty s invazivním a metastatickým karcinomem močového měchýře a zaručit dostatečnou péči dle pokročilého stadia onemocnění. Dále doporučit postupy farmakologické i nefarmakologické léčby, které mají prokazatelný dopad na kvalitu života a měly by vést ke zlepšení dostupnosti péče pro pacienty bez ohledu na místo trvalého pobytu v ČR – tedy zmírnit/odstranit geograficky podmíněné determinanty péče.

SOUČASNÝ STANDARD LÉČBY METASTATICKÉHO RENÁLNÍHO KARCINOMU V PRVNÍ LINII

FÍNEK J.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Maligní nádory ledvin tvoří 1–3 % všech zhoubných novotvarů, incidence tohoto onemocnění dosahuje svého vrcholu mezi 40. a 60. rokem věku. Konvenční světlobuněčný karcinom tvoří 75 % všech nádorů ledvin, u mužů se vyskytují zhoubné nádory ledvin dvakrát častěji než u žen. Základem léčby nemocných s metastatickým onemocněním je rozdělení do skupin s dobrou, střední a špatnou prognózou (dle MSKCC/IMDC) či na nemocné s nesvětlobuněčným karcinomem. Robustní data v první linii léčby mRCC má sunitinib, který se také stal standardem léčby pokročilého a metastatického renálního karcinomu (mRCC). Dalším preparátem, který se pevně zabydlel v klinické praxi, je pazopanib, přinášející identické léčebné odpovědi. Naopak historicky podávaný interferon alfa si udržel své postavení pouze v kombinaci s bevacizumabem, jinou roli v první linii léčby mRCC nemá. Tato kombinace se však pro vyšší cenu a parenterální podání v našich zemích neujala. Po předchozích pozitivních údajích o efektivitě kombinace nivolumab (nivo) a ipilimumab (ipi), byla designována studie fáze III CheckMate 214 u nemocných s pokročilým světlobuněčným karcinomem naivních k léčbě. Nemocní byli randomizováni poměrem 1 : 1 do ramene s nivolumabem (3 mg/kg) a ipilimumabem (1 mg/kg), celkem 4× po 3 týdnech, následované nivolumabem (3 mg/kg) každé 2 týdny. Ve druhém rameni byli nemocní léčeni sunitinibem (sun) 50 mg p.o. 4 týdny v 6týdenním režimu. Další byla studie Javelin 101 s podáním avelumabu, studie fáze III, avelumab a axitinib proti sunitinibu. Celkem 886 nemocných bylo randomizováno k podání avelumabu (10 mg/kg/2 týdny) a axitinibu (2 × 5 mg) proti sunitinibu 50 mg denně ve schématu 4 : 2. Výsledky studie Keynote-426 byly prezentovány v únoru 2019. Pembrolizumab a axitinib byly komparovány se sunitinibem ve III. fázi klinického zkoušení, které postavilo tuto kombinaci do světla nového standardu terapie. Studie Cabosun fáze II komparovala kabozantinib 60 mg denně se sunitinibem 50 mg ve schématu 4/2.

EXPERIMENTÁLNÍ ANALÝZA INTERAKCE NÁDOROVÉHO PARENCHYMU A NÁDOROVÉHO STROMATU V KARCINOGENEZI MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

HATINA J.¹, KRIPNEROVÁ M.¹, HOUFKOVÁ K.¹, VOHRADSKÁ P.², DOLEJŠOVÁ M.³, SOBOL M.⁴, FILIMONENKO V.⁴, ŠÁNA J.⁵, SLABÝ O.⁵, KUNCOVÁ J.⁶

¹ Ústav biologie, LF UK v Plzni, ² Ústav lékařské genetiky, LF UK v Plzni, ³ Urologická klinika, LF UK v Plzni, ⁴ Akademie věd České republiky, Ústav molekulární genetiky, Praha, ⁵ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ⁶ Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni

Východiska: Interakce karcinomové a stromální složky představuje důležitý mechanismus vývoje a progresu karcinomu močového měchýře. Její experimentální analýza předpokládá dostupnost obou buněčných populací, v ideálním případě v podobě dobře charakterizovaných buněčných linií. Zatímco karcinomových buněčných linií je v oblasti karcinomu močového měchýře k dispozici několik desítek, stromální linie až dosud popsány nebyly. **Metodika:** Stromální linie karcinomových fibroblastů byla odvozena z primární buněčné kultury karcinomu pT4 G3 diferenciální trypsinizací a následnou imortalizací hTERT-genem, spolu s karcinomovou buněčnou linií. Druhá experimentální stromální buněčná linie byla odvozena z transformovaných myofibroblastů původu inflamatorního myofibroblastického tumoru močového měchýře. Aktivace myofibroblastického fenotypu byla stanovena na základě exprese typických markerových proteinů a ultrastrukturální analýzou. Fenotyp kokultivovaných karcinomových buněk byl charakterizován funkčními testy (klonogenita, kultivace nádorových sfér v suspenzní kultuře, test chemosenzitivity), exprese kmenových markerů byla stanovena nepřímou imunofluorescencí a průtokovou cytometrií. Metabolická modulace byla analyzována systémem OROBOROS. Imunomodulační aktivita byla zjištěna na základě polyklonální mitogenní odpovědi leukocytů periferní krve a exprese aktivačních markerů T lymfocytů. Transkriptom stromálních buněk byl stanoven prostřednictvím Affymetrix GeneChip Human Arrays. **Výsledky:** Obě stromální linie vykazují typické znaky aktivovaného nádorového stromatu, jak na úrovni exprese markerových proteinů (vimentin, α SMA, vimentin, CD90), tak ultrastrukturálně (fibronexus). Kokultivované nádorové buňky aktivují fenotyp tzv. nádorových kmenových buněk, jak na úrovni exprese definovaných markerových proteinů, tak ve funkčních testech (vysoká klonogenita, tvorba nádorových sfér, chemorezistence). Kokultivované nádorové buňky signifikantně aktivují svůj energetický metabolismus. Na úrovni interakce s imunokompetentními buňkami vykazují stromální buňky výraznou imunosupresivní aktivitu. Transkriptomický profil umožňuje definovat molekulární podklad stromální podpory a odlišit jej od sarkomatoidní transformace mezenchymálních buněk močového měchýře. **Závěr:** Molekulární charakterizace interakce stromálních a karcinomových buněk může vést k identifikaci nových prognostických markerů a potenciálních terapeutických cílových molekul karcinomu močového měchýře.

Podpořeno projektem GAČR č. 17-176365 a studentskými vědeckými projekty Univerzity Karlovy č. 260394/2017 a 26039/2017.

GIGANTICKÝ RECIDIVUJÍCÍ ANGIOMYOLIPOM PODKOVOVITÉ LEDVINY

HULOVÁ M., STANÍK M., MACÍK D., DOLEŽEL J.

Oddělení urologické onkologie, MOÚ, Brno

Angiomyolipom (AML) je nejčastější nezhoubný mezenchymální nádor ledviny. V 80 % se jedná o sporadické onemocnění, které vykazuje pomalý růst a většina nemocných je pouze sledována. Pokud je indikováno odstranění AML, lze ho ošetřit parciální nefrektomií, radiofrekvenční ablací, kryoterapií nebo arteriální embolizací. Odlišný průběh má 20 % AML, které jsou asociované se syndromem tuberózní sklerózy (TS). Tyto jsou často multifokální, bilaterální a rostou rychleji. Prezentujeme kazuistiku pacientky s podkovovitou ledvinou léčenou pro progredující objemnou břišní angiomyolipomatózu vycházející z ledviny. U pacientky bylo vysloveno podezření na TS, geneticky zatím nebyla vyšetřena. Od roku 2010 pacientka podstoupila dvakrát cytoredukční operaci, histologicky byl potvrzen AML. V letech 2013–2015 byla léčena mTOR inhibítorem everolimus 3 mg ve snaze o zpomalení růstu AML, pro malý efekt byl v roce 2016 nasazen mTOR inhibitor sirolimus. Na uroonkologii Masarykova onkologického ústavu byla pacientka poprvé odeslána v únoru 2018 pro bolesti břicha. CT prokázalo AML podkovovité ledviny gigantického objemu. U pacientky připadala v úvahu nefrektomie s následnou transplantací ledviny nebo opětovný pokus o debulking tumoru. V dubnu 2018 byla provedena parciální nefrektomie a debulking 1 700 g AML levé části podkovovité ledviny. Ve druhé době, která následovala po rekonvalescenci v srpnu 2018, byl proveden debulking 1 800 g nádorové masy pravé části ledviny, obě operace bez ischémie parenchymu. Patologem byl nález uzavřen jako AML (lipoma-like varianta) ledviny. S odstupem 16 měsíců je pacientka bez potíží, ledvinové funkce jsou v normě. Po operaci byla znovu nasazena terapie mTOR inhibítorem sirolimus pro klinicky suspektní syndrom TS. Na kontrolním CT břicha bylo onemocnění hodnoceno jako stabilizované, bez nových ložisek. V plánu je doplnění genetického vyšetření. V případě vazby AML na syndrom TS může mít onemocnění závažný průběh s multifokálním výskytem nádorů a rychlou progresí. U těchto případů je kromě chirurgické léčby na zvážení kombinace se systémovou léčbou mTOR inhibitory.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

BUNĚČNÁ LINIE INFLAMATORNÍHO MYOFIBROBLASTICKÉHO TUMORU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE – ODVOZENÍ A ZÁKLADNÍ CHARAKTERIZACE

KRIPNEROVÁ M.¹, HOUFKOVÁ K.¹, PEŠTA M.¹, VOHRADSKÁ P.², HES O.³, HORA M.⁴, KUNCOVÁ J.⁵, ŠÁNA J.⁶, SLABÝ O.⁶, HATINA J.¹

¹ Ústav biologie, LF UK v Plzni, ² Ústav lékařské genetiky, LF UK v Plzni, ³ Síklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň, ⁴ Urologická klinika, LF UK a FN Plzeň,

⁵ Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni, ⁶ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Východiska: Inflamatorní myofibroblastický tumor močového měchýře představuje vzácný mezenchymální nádor vyznačující se schopností lokální invaze a dosti častou rekurencí při nízké metastatické aktivitě. Většina nádorů se vyvíjí na podkladě přestaveb genu pro tyrozinovou kinázu ALK. Řada aspektů biologie těchto nádorů není dostatečně definována, a to jak z důvodu řídkého výskytu, tak i proto, že dosud nebyl popsán žádný experimentální model. **Materiál a metody:** Vzorek nádorové tkáně byl získán z operativně odstraněného nádoru 54leté pacientky operované na Urologické klinice Fakultní nemocnice v Plzni. Disociace nádorové tkáně probíhala při 37 °C enzymatickým systémem Liberáza (Liberase™ Sigma). Kultivace probíhala ve směsném médiu sestávajícím se ze suplementovaných médií MEM a DMEM v poměru 1 : 1. Genetická autentizace proběhla na základě shody s germinální DNA pacientky

izolované z leukocytů periferní krve. Genomická analýza byla provedena standardní i spektrální karyotypizací a CGH. Základní růstové charakteristiky a motilita byly analyzovány systémem XCelligence, klonogenita byla charakterizována jakožto tvorba kolonií v polotekutém substrátu. Stromální aktivita ve smyslu aktivace kmenového fenotypu kokultivovaných karcinomových buněk byla analyzována expresí kmenových markerů nepřímou imunofluorescencí a průtokovou cytometrií a fenotypickou charakterizací na podkladě testu růstu nádorových sfér v suspenzní kultuře a metabolické modulace. Transkriptom byl stanoven prostřednictvím Affymetrix GeneChip Human Arrays. **Výsledek:** Ustavená linie MBT je schopna dlouhodobé kultivace (min. po dobu 20 pasáží), je klonogenní v polotekutém substrátu a motilitní, přičemž intenzita obou transformačních charakteristik je relativně nízká. Markerový profil ukazuje aktivovaný myofibroblastický fenotyp pozitivní na vimentin, α SMA a CD90. Buňky vykazují uniformní a relativně nízkou expresi ALK. Na karyotypu ani na CGH-profilu nejsou ovšem patrné přestavby v oblasti 2p23 (ALK-lokus), detekovali jsme ovšem dosud v literatuře nepopsanou translokaci mezi chromozomy 3 a 18. Buňky mají výraznou stromální aktivitu ve smyslu podpory klonogenního fenotypu a exprese kmenových markerů kokultivovaných karcinomových buněk, při současné supresi jejich oxidativně fosforylační metabolické aktivity. **Závěr:** Jedná se o dosud první buněčnou linii toho relativně vzácného nádoru, která může významně pomoci v objasnění jeho základní biologie.

Podpořeno projekty GAČR č. 17-17636S, SVV UK a projektem CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000787.

KAM SMĚŘUJE NEOADJUVANTNÍ LÉČBA UROTELIÁLNÍCH NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE?

MATOUŠKOVÁ M.

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

Urolog má ohledně nádorů močového měchýře celkem jasno. Pacienti s neinvazivními nádory z urotelu jsou dlouhá léta v dispenzární péči, s různou frekvencí podstupují transuretrální resekce a při nedostatku BCG vakcíny a nyní i MMC příliš možností další péče ani nemají. Přes 25 % pacientů má však diagnostikováno onemocnění pokročilé nebo generalizované. Ročně podstoupí přes 300 nemocných radikální cystektomii. Ke zlepšení celkových výsledků je vhodné pacienty centralizovat do high volume center, dodržet krátký interval mezi stanovením diagnózy a CYE, provést výkon dostatečně radikálně a nemocným umožnit podání neoadjuvantní léčby. Podání neoadjuvantní chemoterapie zlepšuje přežití o cca 8–11 %. Podmínkou je podání režimu s cisplatinou. Její nahrazení karboplatinou nepřináší pro nemocného žádný benefit. Tento stav přináší tedy logicky dva okruhy: 1. Můžeme zlepšit efekt neoadjuvantní chemoterapie? 2. Je alternativa pro platinu nevhodné pacienty? Určitou možností se tak zdá zařazení imunoterapie pomocí protilátek proti receptoru programované buněčné smrti (PD-1) a jeho ligandu (PD-L1). Postupně jsou předkládány výstupy klinických studií, které dokládají zlepšení odpovědi při režimech immunochemoterapie. Sdělení předkládá recentní výstupy pro obě skupiny pacientů.

SEKvence V LÉČBĚ MCRPC U PACIENTŮ S RYCHLOU PROGRESÍ NA ARTA

MATOUŠKOVÁ M.¹, BÜCHLER T.², DONÁTOVÁ Z.³, SKÁLOVÁ J.²

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

V léčbě CRPC došlo v posledních 10 letech k významnému rozšíření léčebných možností, přišly nové molekuly a byla vytvořena celá nová skupina onemocnění – nemetastatický CRPC, pro který jsou již schváleny (nikoli zatím hrazeny) léčivé přípravky. Zprvu jsme kvůli úhradám o sekvenci ani nemohli přemýšlet, byla dána podmínkami úhrady, nyní je ale situace zcela odlišná. Před námi tak stojí nemocný s konkrétními charakteristikami svého karcinomu prostaty, svými komorbiditami a očekáváním z příslušné léčby. Léčba by tak mohla být šita pacientovi na míru. Předkládáme naše zkušenosti s léčbou mCRPC zaměřenou na skupinu s rychlým selháním ARTA. Soubor osmi mužů (52–77 let), kteří byli léčeni ARTA, u kterých došlo k progresi onemocnění do 12 měsíců, nezávisle na linii léčby, tedy ať podání docetaxelu předcházelo, či nikoli. U nemocných byl medián doby do progresu 7,8 měsíce. V další linii byl pacientům podán dosud nepoužitý přípravek tedy po ARTA DOC, po DOC jiný ARTA nebo kabazitaxel. Současně všichni nemocní pokračují v ADT LHRH analogy nebo podstoupili orchiektomii. Nemocní byli v dobrém výkonnostním stavu, obvykle PS 1. Doba do PSA progresu při ARTA dosáhla 6 měsíců, do radiologické progresu 7,2 měsíce, při CABA 7 měsíců pro PSA progresi a 12 měsíců pro progresi na zobrazovacích metodách. Kvalita života nemocných na léčbě je dobrá, toxicita přijatelná. Při chemoterapii byla u většiny nemocných podávána podpora GF. Febrilní neutropenie jsme díky tomu nezaznamenali. Péče o výživu nemocných je součástí léčebného postupu. Sekvenční léčba může znamenat pro pacienta přínos v prodloužení doby kvalitního života a přežití. Stejně jako při zahajování léčby tak i jednotlivé sekvence vyžadují individuální přístup ke konkrétní situaci. Pro nemocné s rychlým selháním ARTA je sekvence se zařazením kabazitaxelu racionální a přináší prodloužení odpovědi vůči léčbě. Výstupy ze studie CARD, jejíž součástí bylo i několik z našich nemocných, takový postup podporují.

COEXPRESSION OF SKP2 AND SLUG PROTEINS IN AGGRESSIVE PROSTATE CANCER

MIČKOVÁ A.¹, KHARAISHVILI G.¹, KRAL M.², GACHECHILADZE M.¹, MISTRIK M.³, BOUCHAL J.¹

¹ Department of Clinical and Molecular Pathology, Palacky University and University Hospital, Olomouc, ² Department of Urology, Palacky University and University Hospital, Olomouc, ³ Laboratory of Genome Integrity, Institute of Molecular and Translational Medicine, Palacky University, Olomouc

Background: Skp2 is a substrate recruiting component of E3 ubiquitin-ligase complex, while Slug is a transcriptional repressor involved in epithelial-mesenchymal transition. Skp2 plays an important role in prostate cancer progression, e.g. via recently reported stabilization of EZH2 or Twist1, however, relationship with Slug needs further elucidation. **Methods:** Prostate cancer patients cohort (n = 101) was analysed by immunohistochemistry for the following proteins (Skp2, Slug, AR, Ki-67 and E-cadherin). Colocalization analysis was performed using Perkin Elmer Opal Multiplex kit, Vectra 3.0 imaging system and confocal microscope Carl Zeiss LSM 780. Prostate cancer PC3 cells were treated with an SCFSkp2 E3 ligase inhibitor MLN4924 and specific inhibitor of Skp2 SZL-P1-41 analysed by western blot. **Results:** High Gleason score was significantly associated with higher Skp2 and lower E-cadherin expression (p < 0.001 and 0.011, respectively). Skp2 was slightly correlated with Slug and AR in the whole cohort (Rs 0.32 and 0.37, respectively), which was enhanced in patients with high Gleason score (Rs 0.56 and 0.53,

respectively) or with metastasis to lymph nodes (Rs 0.56 and 0.37, respectively). Confocal microscopy revealed colocalization of Skp2 and Slug in patients with higher Gleason score of prostate cancer. Chemical inhibition of Skp2 by MLN4924 and SZL-P1-41 upregulated well-known target of Skp2 p27 and decreased Slug expression which supports a possible link between Skp2 and Slug proteins. **Conclusion:** Immunohistochemistry, colocalization studies and in vitro experiments support an association between Skp2 and Slug in aggressive prostate cancer, which represents one of the possible pathways of tumour progression.

RYCHLÁ PROGRESE PO DOCETAXELU ČI ARTA PODANÝCH V RÁMCI HORMONÁLNĚ SENZITIVNÍHO METASTATICKÉHO KARCINOMU PROSTATY – CO DÁL?

NAVRÁTIL J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Docetaxel a abirateron se staly v ČR standardem v léčbě metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty s high volume či high risk onemocněním, a to na základě výsledků studií CHAARTED, STAMPEDE a LATITUDE. Použití docetaxelu a abirateronu v úvodních fázích diseminovaného onemocnění znamenala pro pacienty významné prodloužení přežití, ale přinesla s sebou i mnoho otázek stran další sekvence léčby. Dosud nemáme přesná data, která by nám napověděla, která následná linie léčby bude nejprínosnější pro pacienta. Z kombinací léků, které můžeme použít, ale moc možností nemáme. Ve studii LATITUDE bylo léčeno po progresi v obou ramenech až 40 % pacientů docetaxelem, ale podrobné výsledky následné terapie zatím nebyly zveřejněny. Ve studii CHAARTED bylo v rameni s placebem necelých 60 % pacientů léčeno taxany a 36 % ARTA preparáty a v rameni s docetaxelem bylo léčeno taxany 47 % pacientů a 44 % ARTA. Zveřejněná data v suplementech studií nejsou ale podrobná či ještě nejsou zralá. V našem krátkém sdělení se zaměříme na dosud známá data a zkušenosti z praxe. Nastíníme léčebné možnosti a výhledy do budoucna.

VYUŽITÍ CISPLATINY U PACIENTŮ S CHRONICKOU RENÁLNÍ INSUFICIENCÍ – JE BENEFIT U NESEMINOMŮ STADIA I VYŠŠÍ NEŽ MOŽNÁ RIZIKA?

POKRIVČÁK T., LAKOMÝ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Optimální postup u stadia I ne seminomových germinálních tumorů varlat bez prokázané lymfango-invaze po orchiektomii je kontroverzní a bývá tématem řady diskuzí vzhledem k nedostatku randomizovaných studií posuzujících jednotlivé možnosti terapie. Riziko relapsu nádoru v 5 letech po orchiektomii je při chybění lymfango-invaze – u „low risk“ nádorů kolem 15 %. Adjuvantní metodou volby je sledování nebo aplikace chemoterapie na bázi cisplatiny. Při přítomnosti lymfango-invaze je nádor definován jako „high risk“ a riziko relapsu tumoru v 5 letech po operaci je kolem 50 %. Pětileté riziko relapsu v rámci surveillance lze aplikací chemoterapie na bázi cisplatiny (režim BEP – bleomycin, etoposid, cisplatina) snížit na hodnoty kolem 3 %. Vzhledem k dominantnímu vylučování cisplatiny ledvinami patří mezi typické nežádoucí účinky nefrotoxicita. Využití cisplatiny u pacientů s preexistující poruchou funkce ledvin je rizikové a závisí na řadě faktorů. Využití cisplatiny v režimech zahrnujících pre- a posthydrataci s pečlivým sledováním diurézy v terapii testikulárních nádorů je spojené s poruchou funkce ledvin asi u 20–30 % pacientů.

AKTUÁLNÍ MOŽNOSTI IMUNOTERAPIE V UROONKOLOGII

POPRACH A., LAKOMÝ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno; LF MU, Brno

Podobně jako u jiných onkologických diagnóz představuje i v uroonkologii zavedení léčby checkpoint inhibitory naprostý průlom. Liší se nejen charakterem svého působení ve srovnání s cílenou léčbou tyrosinkinázovými inhibitory (TKI) v případě renálního karcinomu a u uroteliálních karcinomů v komparaci s chemoterapií, ale i délkou trvání léčebné odpovědi a celkovým přežitím pacientů. U uroteliálního karcinomu navíc imunoterapie již nachází své místo v perioperační léčbě svalovinu invadujících karcinomů, velmi slibné výsledky tato léčba prokázala i u high risk svalovinu neinvadujících karcinomů. Taktéž se zkouší kombinace této léčby s chemoterapií u pacientů s metastatickým uroteliálním karcinomem. U pacientů s metastatickým renálním karcinomem se ve studiích fáze III léčba kombinací imunoterapie s TKI ukázala jako superiorní nad monoterapií TKI. Nově se též zkoumá účinnost checkpoint inhibitorů v adjuvantní a neoadjuvantní léčbě pacientů s renálním karcinomem. V přednášce bude prezentován přehled nejnovějších dat ze studií zkoumajících účinnost imunoterapie u pacientů s uroteliálním a renálním karcinomem.

ROLE NEFREKTOMIE U PACIENTŮ S METASTATICKÝM RENÁLNÍM KARCINOMEM V DOBĚ CÍLENÉ LÉČBY A IMUNOTERAPIE, DATA Z ČESKÉ REPUBLIKY

POPRACH A.¹, BÜCHLER T.², CHLOUPKOVÁ R.³, LAKOMÝ R.⁴, MELICHAR B.⁵, FÍNEK J.⁶, KOPECKÝ J.⁷, FIALA O.⁶

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno; LF MU Brno, ² Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ³ Institut biostatistiky a analýz, s.r.o., Brno, ⁴ MOÚ a LF MU, Brno, ⁵ Onkologická klinika, FN Olomouc, ⁶ Klinika TRN, FN Plzeň; Onkologická a radioterapeutická klinika Lochotín, ⁷ Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

U pacientů s metastatickým renálním karcinomem (mRCC) má zásadní roli v současné době cílená léčba tyrosinkinázovými inhibitory (TKI) a imunoterapií. Role cytoredukční nefrektomie (CN) je stále nejasná. V prospektivní studii CARMENA bylo sice prokázáno, že léčba samotným sunitinibem ve srovnání

s CN a sunitinibem není inferiorní, ale výsledky této studie byly z mnoha důvodů otázkou diskuzí (např. do studie byly zařazeni pacienti nejen ve střední prognostické skupině, ale především ve špatné prognostické skupině – 41,4 % pacientů). Zcela chybí validní data ze studií analyzujících možný vliv CN u pacientů s mRCC léčených imunoterapií. V uvedené přehledce budou představeny poznatky z retrospektivní studie pacientů registru RenIS, zkoumali jsme vztah CN u pacientů s mRCC léčených TKI a také budou uvedeny nejnovější poznatky o CN u pacientů léčených checkpoint inhibitory.

KONČÍ ÉRA „STARÉ IMUNOTERAPIE“?

POSPÍŠKOVÁ M.¹, KOHOUTEK M.¹, ZÁBOJNÍKOVÁ M.²

¹ Onkologické oddělení, Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně, ² Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně

V posledních letech jsme svědky významného pokroku v léčbě metastatického karcinomu ledviny. Je to onemocnění rezistentní na cytotoxické léky, v jeho terapii v minulosti měly reprodukovatelnou (i když omezenou) účinnost pouze dva léky – interferon alfa a interleukin-2. Z těchto dvou cytokinů bylo pouze použití interferonu alfa založeno na průkazu zlepšení OS v randomizovaných studiích, registrace interleukinu-2 byla podpořena pouze dlouhotrvající CR u malé části pacientů. Na základě nových randomizovaných studií, které prokázaly prodloužení OS, se do algoritmu dostaly inhibitory tyrozinových kináz (sunitinib, sorafenib, pazopanib, kabozantinib, axitinib), účinnost prokázaly v první, druhé i třetí linii léčby metastatického onemocnění, stejně jako inhibitory mTOR (temsirolimus, everolimus). V posledních letech se do popředí dostává tak jako u jiných diagnóz imunoterapie. V případě karcinomu ledviny nivolumab a od března nás čeká použití kombinace nivolumab + ipilimumab. Nová imunoterapie prokázala účinnost jak v PFS, tak v OS. U části pacientů je schopná dosáhnout dlouhodobého přežití, ale zatím bez možnosti predikce. Terapie proleukinem úplně vymizela a léčba interferonem alfa nám zůstala do vyšších linií léčby, ale i ta končí. Kazuistika: 53leté pacientce KI 90 % s astma bronchiale a fysi byl při RANE I. dx. v únoru 2012 diagnostikován světlobuněčný karcinom ledviny pT3apN0M0 G4. V únoru 2015 diagnostikován relaps, histologicky verifikovaný meta plic a LU mediastina. Od března 2015 byla zahájena první linie terapie sunitinibem, léčba s hematolog. toxicitou: trombopenie grade 3, neutropenie grade 3. Po 3s 1P0/2015 na CT PD, do druhé linie indikován everolimus, zahájen v listopadu 2015, opakovaně přerušován pro pneumonitidu, v dubnu 2016 ukončen pro PD. V květnu 2016 zahájena třetí linie sorafenibem, opět s hematologickou toxicitou, v září 2016 léčba ukončena pro PD, VZP zažádána o úhradu nivolumabu, neschváleno. V listopadu 2016 zahájena čtvrtá linie léčby interferonem alfa, léčba s hematologickou toxicitou protrahovaná neutropenie stupně 2, s nutností redukce dávky na 3x 3 MIU týdně po půl roce léčby PR a následně opakovaně SD, v květnu 2019 pro exacerbaci artrózy a hematologickou toxicitu léčba přerušena, nyní pacientka 9 měsíců bez terapie, poslední CT v únoru 2020 se SD. Závěr: Pacientka spadá až na G4 do relapsu s dobrou prognózou, na třech liniích zprogreďovala během 1,5 roku a na terapii interferonem je 2,5 roku s efektem PR se zachováním kvality života. V dnešní době by pravděpodobně v druhé nebo třetí linii dostala nivolumab, předpokládám, že efekt by byl dobrý, otázkou zůstává, zda by byl i stejně málo toxický.

SEKVENCE LÉČBY METASTATICKÉHO KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

RICHTER I.¹, DVOŘÁK J.², ŠÁMAL V.³, BARTOŠ J.⁴

¹ Krajská nemocnice Liberec, a.s.; Thomayerova nemocnice, Praha; Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita v Liberci, ² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ³ Urologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s., ⁴ Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Karcinom prostaty patří mezi nejčastější onkologická onemocnění u mužů. Metastatický karcinom prostaty je prakticky vždy zpočátku hormonálně senzitivní onemocnění. Postupem času dochází i přes kastroční hodnoty testosteronu k poklesu účinku primární hormonální léčby. Onemocnění definujeme jako kastročně rezistentní karcinom prostaty (CRPC). V léčbě metastatického CRPC (mCRPC) došlo v posledních letech k výraznému rozšíření léčebných možností v oblasti chemoterapie, imunoterapie, vývoji nových radiofarmak a cílené hormonální léčby (ARTA). Hledání optimální sekvence léčby mCRPC je široce diskutováno jak na konferencích, tak i v odborné literatuře. Mnohokrát jsme odkázáni pouze na retrospektivní data, často v rámci jednoho centra. Podle aktuálních úhradových podmínek lze u pacienta s mCRPC podat až pátou linii léčby. Je prokázanou skutečností, že nemocní, kteří absolvují větší počet linií léčby mCRPC, mají delší celkové přežití. Aktuálně nemáme k dispozici jednoznačný molekulární prediktivní faktor k výběru optimální léčby mCRPC. Proto je nutno při indikaci, jakou léčbu mCRPC volit, vycházet především z klinických charakteristik pacientů. Aktuální přehled léčebných možností mCRPC bude předmětem přednášky v rámci konference BOD 2020.

TRIMODÁLNÍ LÉČBA KARCINOMŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

SOUMAROVÁ R.

Radioterapeutická a onkologická klinika, FN Královské Vinohrady, Praha

Trimodální léčba karcinomů močového měchýře, resp. orgán šetřící přístup, je v současné době stále do jisté míry kontroverzní. Důvodem je zejména nedostatek randomizovaných studií. U karcinomu močového měchýře invadujícího do svaloviny je tak standardním přístupem radikální cystektomie (RACE). Alternativou je právě kombinovaná léčba zahrnující maximální transuretrální resekci (TUR) následovanou radioterapií (RT) s chemoterapií (CHT), která může být srovnatelným režimem u dobře vybraných pacientů, kteří nejsou kandidáty pro radikální cystektomii nebo kteří chtějí zachovat močový měchýř. Tento postup se nazývá trimodální léčba. RT může být aplikována jako tzv. split režim nebo kontinuální režim. Neexistují studie, které by tyto režimy porovnávaly. V současné době nejsou k dispozici ani žádné prospektivní randomizované studie srovnávající neoadjuvantní CHT s následnou cystektomií vůči radikální chemoradioterapii. K dispozici máme výsledky retrospektivních studií a data z registrů, která jsou srovnávána s chirurgickou léčbou pouze nepřímo. Také srovnání trimodálního postupu s radikální cystektomií v prospektivních studiích je velmi obtížné kvůli rozdílům ve výběru pacientů. Mezi základní kritéria, která mohou pomoci identifikovat kandidáty pro trimodální postup, patří: 1. uroteliální histologie; 2. maximální TUR – je spojen s vyšší kompletní odpovědí na CHT/RT, snižuje pravděpodobnost salvage cystektomie a zlepšuje celkové přežití; 3. T2–T3a tumory – vyšší stadia jsou spojena s nižším stupněm kompletní remise po CHT/RT; 4. nepřítomnost tumorem způsobené hydronefrózy; 5. adekvátní renální funkce pro podání cisplatinu; 6. unifokální tumor < 5 cm, bez

extenzivní přítomnosti CIS; 7. dobrá funkce a kapacita močového měchýře. Kombinovaná léčba by měla být navržena všem pacientům v dobrém celkovém stavu s přihlédnutím ke komorbiditám a případné přítomnosti periferní neuropatie či renální dysfunkce. Ideálními kandidáty jsou pacienti ve stadiu pT2, u kterých byla provedena radikální TUR a kteří nejsou kontraindikováni k podání konkomitantní CHT.

NOVINKY V RADIODIAGNOSTICE U PACIENTŮ S UROGENITÁLNÍMI NÁDORY

STANDARA M.

Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Magnetická rezonance u nádorů močového měchýře s hodnocením VI-RADS: byl navržen standardizovaný způsob zobrazení a parametrického hodnocení stupně invaze nádorů močového měchýře pomocí skóre VI-RADS. Účelem multiparametrické magnetické rezonance (mpMR) močového měchýře není posoudit přítomnost malignity, ale zpřesnit staging, protože transuretrální resekce (TUR) až v 25 % podhodnocuje rozsah invaze. Vyšetření se provádí před první nebo opakovanou TUR u známého Tu, s odstupem 2 týdny od invazivního zákroku nebo instilace BCG/CHT pro negativní vliv edému stěny na hodnocení. Standard stanovuje multimodální vyšetřovací protokol, sekvence zahrnují morfologické T1 a T2 vážené sekvence, difúzně vážené sekvence k posouzení celularity a dynamické postkontrastní sekvence k zobrazení vaskularizace jednotlivých vrstev stěny a tumoru. Na základě těchto vlastností tkáně je pomocí pětistupňové škály (VI-RADS 1–5) stanovena pravděpodobnost invaze svaloviny. Kromě stagingu může být mpMR přínosem k zobrazení odpovědi na neoadjuvantní terapii. Magnetická rezonance u nádorů prostaty s hodnocením PI-RADS: aktuálně publikována je již třetí verze hodnotícího systému určeného k detekci klinicky signifikantního karcinomu prostaty pomocí mpMR. Standardizované vyšetření a určení pravděpodobnosti maligního nálezu na pětistupňové škále (PI-RADS 1–5) podle přesně stanovených pravidel zjednodušuje a urychluje popis, snižuje variabilitu výsledků mezi radiology a zlepšuje komunikaci mezi radiology a klinickými obory. Vyšetření je indikováno po negativní systematické biopsii, ke stanovení lokálního stagingu u známého karcinomu a v rámci aktivního sledování. V doporučeních se objevuje i indikace mpMR vyšetření před první biopsií. Totožný vyšetřovací protokol (bez hodnotících kritérií) lze využít k detekci lokální recidivy po prostatektomii nebo radioterapii. Obsahem vyšetření jsou morfologické T1 a T2 vážené sekvence, difúzně vážené sekvence k posouzení celularity a ve většině případů i dynamické postkontrastní sekvence k zobrazení vaskularizace lézí. Na základě obrazu v jednotlivých sekvencích určí radiolog klasifikaci ložiska. Vyšetření mpMR a hodnocení dle PI-RADS je součástí doporučení EAU (European Association of Urology), negativní MR nález umožní 30–50 % pacientům vyhnout se okamžité systematické biopsii, redukuje se tak záchyt klinicky nesignifikantních lézí. Naopak na základě zobrazení suspektní léze při mpMR vyšetření lze provádět cílenou biopsii a zvyšovat tak detekci signifikantních nádorů.

PERIOPERAČNÍ VÝSLEDKY ROBOTICKY ASISTOVANÉ PARCIÁLNÍ NEFREKTOMIE

STANÍK M., MACÍK D., HULOVÁ M., ČAPÁK I., DOLEŽEL J.

Oddělení urologické onkologie, MOÚ, Brno

Východiska: Standardem léčby u nemocných s nádory ledvin cT1 je parciální nefrektomie. Ve srovnání s otevřenou operativou přináší minimálně invazivní postupy výhody, jako jsou menší krevní ztráty, rychlejší rekonvalescence a kratší hospitalizační doba. Cílem studie je časné zhodnocení perioperačních výsledků roboticky asistované parciální nefrektomie (RAPN). **Soubor pacientů a metody:** Za období listopad 2018–únor 2020 bylo třemi operatéry, kteří měli předchozí zkušenosti s laparoskopickou nebo roboticky asistovanou parciální nefrektomií, provedeno 54 RAPN robotickým systémem da Vinci[®] Xi u pacientů s nádory ledvin cT1. Všechny operace byly provedeny transperitoneálně v lumbotomické poloze, renorafie byla provedena obvykle ve dvou vrstvách technikou „sliding“ klipů. V případě intraparenchymatózních nebo komplexních nádorů byla k jejich lokalizaci použita „drop-in“ ultrazvuková sonda. U pacientů bylo hodnoceno nefrometrické skóre (RENAL score), které vyjadřuje technickou obtížnost operace a riziko komplikací. Dosažení optimálních výsledků bylo posuzováno pomocí „Trifecta“ (negativní chirurgický okraj, čas teplé ischemie (WIT) ≤ 25 min a nepřítomnost závažné komplikace). **Výsledky:** U 54 nemocných (65 % mužů, 35 % žen) bylo při RAPN odstraněno 56 nádorů, žádná operace si nevyžádala konverzi. Průměrný věk nemocných byl $61,4 \pm 10,1$ let a medián BMI 28 (IQR 25;31). Velikost nádoru byla v průměru 30 ± 12 mm, medián nefrometrického skóre byl 7 (IQR 5;8). Medián operačního času (konzolový čas) dosáhl 95 min (IQR 76;114) a průměrná doba ischemie $16,2 \pm 7,6$ min. S narůstající zkušeností byl patrný trend ke zkrácení operačního času, u posledních deseti operací byl medián 75 min (IQR 71;80). Medián krevní ztráty byl 50 ml (IQR 20;100). Při histologickém vyšetření se v šesti případech (11 %) prokázalo pouze nezhoubné onemocnění, nejčastěji onkocytem. V 89 % byl přítomen renální karcinom, z toho v 58 % světlobuněčný typ. Kategorie pT1a a pT1b byly zastoupeny v 83 %, resp. 17 %, pozitivní chirurgické okraje se vyskytly u 7 % pacientů. Komplikace do 30 dní jsme zaznamenali u sedmi (13 %) pacientů, závažné komplikace stupně 3–4 u tří (5 %). Při krátkodobém sledování nedošlo k recidivě onemocnění, optimální výsledky (trifecta) byly dosaženy u 44 (81 %) nemocných. **Závěr:** RAPN je bezpečnou metodou s nízkým rizikem výskytu komplikací a je vhodná i pro léčbu větších nádorů cT1b. Dosažení optimálních výsledků (Trifecta) u vysokého procenta nemocných lze očekávat již v rané fázi křivky učení.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

ÚSKALÍ PET DIAGNOSTIKY NÁDORŮ V UROLOGII

VAŠINA J.

Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno

V rámci onkologické diagnostiky v urologii mají metody nukleární medicíny své nezastupitelné místo. Užitečnost PET/CT případně PET/MRI vyšetření je ověřena mnohými studiemi i klinickou praxí. Tyto metody ale mají také svá úskalí a limitace, byť pro každý úsek urologova zájmu jiný. V případě ledvin je nejčastějším jejich maligním tumorem renální klarocelulární karcinom (RCC). Základní diagnostickou metodou je zde kontrastní CT vyšetření, které ale poskytuje jen limitované možnosti odlišení benigní a maligní léze, a zvláště stanovení grádingu je omezené. PET/CT s fluorodeoxyglukózou (FDG) slouží k zpřesnění diagnostiky jak pacientů před operací, tak se suspekci na diseminaci. Studie udávají kombinovanou senzitivitu 79 % a specifitu 90 % pro

extrarenální ložiska. Pro ložiska renální je senzitivita 62 % a specifická 88 %, příčinou může být někdy obtížné odlišení fyziologické aktivity v exkretované moči a patologického ložiska. Nádory ureterů jsou relativně méně časté, udávaná incidence (C66, r. 2017) je 0,41 na 100 000 oproti nádorům ledviny (C64, r. 2017) je 14,21 na 100 000, FDG PET/CT má u těchto pacientů jen omezené využití právě pro fyziologickou aktivitu v moči. Přesto se i zde udává senzitivita a specifická PET/CT vyšetření 80–85 %. Aktivita podaného radiofarmaka je limitujícím faktorem i v případě lokálního hodnocení nádorů močového měchýře. U dobře spolupracujícího a informovaného pacienta je ale i zde možné dosáhnout dobré detekce se senzitivitou FDG PET/CT 80 % – ovšem za předpokladu kontinentního pacienta s výraznou hydratací alespoň 2 l tekutin. Katetrizace močového měchýře i přes zajištění odtoku moči lokální nález nezpřesní. Pro hodnocení regionálních lymfatických uzlin v pánevi je přínos FDG PET/CT nižší než pro diagnostiku vzdálených metastáz. Korelace mezi prognózou pacienta při detekci diseminace a intenzitou akumulace FDG je zde jednoznačně prokázána. V případě karcinomu prostaty je využitelnost FDG PET/CT jen omezená, i když ani zde není nulová. U pacientů s výrazně dediferencovaným karcinomem prostaty (Gleason 9–10) obzvláště v pozdějších fázích léčby vzrůstá akumulace FDG a může posloužit i toto vyšetření k úpravě léčby. U většiny ostatních pacientů je ale akumulace FDG v prostatě spíše projevem zánětu, v regionálních LU pak variantním nálezem reaktivních LU. Mnohem větší diagnostické přesnosti a výtěžnosti je u těchto pacientů dosahováno při použití 18F-cholinu, 18F-fluciclovinu, 68Ga-PSMA (příp. 18F-PSMA) PET/CT, se vzrůstající senzitivitou i specifitou v tomto pořadí. I v těchto případech ale není PET/CT diagnostika bez svých úskalí.



VÁŠ PARTNER V ONKOUROLOGII

XXV. Neuroendokrinní a endokrinní nádory

LÉČBA MEDULÁRNÍHO KARCINOMU ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

BRANČÍKOVÁ D.

Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

Medulární karcinom štítné žlázy je vzácnou malignitou, jedná se asi o 8 % malignit štítné žlázy. Je složen z parafolikulárních buněk. Základní léčba nepokročilých onemocnění je chirurgická, nádory neakumulují radiojod kromě výjimek. V rámci sledování jsou kromě klinického vyšetření vhodnými markery kalcitonin, CEA a hladina kalcia. Průběh metastatického onemocnění bývá zpravidla indolentní, ale prognóza není tak dobrá jako u papilárních karcinomů. Po operaci následuje hormonální substituce, není ale profit ze suprese tyreoglobulinu. Základní vyšetření kromě histologického zhodnocení je stanovení RET mutace, která má vliv i na prognózu a predikuje lepší léčebnou odpověď na biologickou léčbu TKI. Častá je také exprese VEGFR 1a2, c-met a EGFR, kde není zatím doporučena rutinní testace. U asymptomatické progresse není chybou jen vyčkávat a sledovat pacienta. Chirurgická léčba metastáz je vždy indikována, pokud je technicky možná. Systémová léčba recidivujícího a metastatického onemocnění se provádí TKI inhibitory, z cytostatik prokázal hodnotitelný efekt jen dacarbazin a irinotekan v kombinaci s bortezonibem. Registrační studii pro vandetanib je studie ZETA a pro cabozantinib studie EXAM. Dalšími možnostmi jsou např. sorafenib, inhibitory mTOR, sunitinib, pazopanib a lenvatinib. Vzhledem k velmi pomalé progresi onemocnění byla zkoumána i druhá linie léčby jiným TKI inhibitorem po selhání TKI v první linii, kde byl oproti placebu zaznamenán rozdíl 16 měsíců v celkovém přežití oproti placebu. Uvádíme dvě kazuistiky pacientů s metastatickým medulárním karcinomem štítnice a léčbou druhé linie.

ENDOKRINNÍ NÁDORY

JUREČKOVÁ A.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Endokrinní nádory vycházejí ze žláz s vnitřní sekrecí a zahrnují nádory štítné žlázy, nadledvin, příštítných tělísek, hypofýzy a obecně také neuroendokrinní nádory, se kterými se lze setkat prakticky v celém těle. Řadíme je mezi nádory vzácné, jejich incidence se však průběžně zvyšuje. Mohou být asociovány s dědičnými syndromy mnohočetných neoplazií. Klinický obraz je různorodý, často se projeví příznaky vyplývajícími z abnormální sekrece hormonů. Od ostatních běžných epitelových nádorů se liší také svým mikroskopickým obrazem a biologickým chováním. Proto může uplynout poměrně dlouhá doba do stanovení přesné diagnózy. Prezentace si klade za cíl seznámit posluchače s klinickým obrazem a diagnostikou endokrinních malignit, se zaměřením na důležité postřehy týkající se každodenní praxe praktického lékaře.

VYUŽITÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

VOŠMIK M.

Klinika onkologie a radioterapie, LF UK a FN Hradec Králové

Úspěšná kurativní léčba karcinomů štítné žlázy (ŠŽ) závisí na kvalitně provedeném chirurgickém výkonu a v případě diferencovaných karcinomů (DTC) na schopnosti akumulovat radiojod. Systémová protinádorová farmakoterapie ve formě cílené biologické léčby je vhodná v paliativní indikaci pro progredující radiojod rezistentní DTC a medulární karcinom (MTC), pokud nelze použít lokální metody léčby (chirurgie, radioterapie). Obecně pro indikace radioterapie u karcinomů ŠŽ neexistují randomizované klinické studie, doporučení vychází z retrospektivních dat. V případě DTC lze zevní radioterapii zvážit v případě inoperabilní makroskopické reziduální choroby a inoperabilní recidivy, není-li akumulace radiojodu a symptomatických metastáz. U MTC je obvykle radioterapie indikována s paliativním záměrem při inoperabilní reziduální chorobě, inoperabilní recidivě či v případě symptomatických metastáz. Indikace pooperační radioterapie je kontroverzní, je možné ji indikovat při vícečetném uzlinovém postižení, přetrvávající elevaci kalcitoninu a pT4 onemocnění. Vzhledem k extrémně špatné prognóze anaplastického karcinomu (ATC) je radioterapie doporučována téměř vždy, a to v paliativní i pooperační indikaci. V paliativní indikaci je možné zvážit hyperfrakcionační schémata s případnou aplikací adriamycinu konkomitantně. Obecně, nejčastěji je radioterapie u karcinomů ŠŽ indikována s paliativním záměrem, u lokalizovaných onemocnění je vhodné zvážit stereotaktickou radioterapii. V rámci přednášky budou prezentovány příklady z klinické praxe.

XXVI. Nádory nervového systému

ANALÝZA MIKRORNA U PACIENTŮ S MOZKOVÝMI METASTÁZAMI – NOVÉ POTENCIÁLNÍ DIAGNOSTICKÉ BIO-MARKERY

AL TUKMACHI D.¹, SIDOROVÁ S.¹, VEČEŘA M.¹, KOPKOVÁ A.¹, ŠÁNA J.¹, SMRČKA M.², FADRUS P.³, KAZDA T.³, SLABÝ O.⁴

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

⁴ Neurochirurgická klinika, LF MU a FN Brno; Ústav patologie, LF MU a FN Brno

Východiska: Mozkové metastázy (BM) představují nejčastější intrakraniální sekundární tumory s nepříznivou prognózou vyskytující se u 20–40 % dospělých onkologických pacientů. Incidence těchto metastáz se zvyšuje v průběhu času, a to v důsledku efektivnějšího terapeutického přístupu prodlužujícího celkové přežití pacientů a také díky zlepšení a dostupnosti zobrazovacích metod detekujících malé asymptomatické metastázy. Pro predikci přežití pacientů s BM bylo již v minulosti na základě klinicko-patologických parametrů ustanoveno několik prognostických modelů. Tyto skórovací systémy však vykazují značné limity, proto je důležité zpřesnit současné prognostické nástroje pomocí molekulárních biomarkerů. Jedním z těchto biomarkerů mohou být mikroRNA (miRNA). Tyto krátké nekódující molekuly RNA jsou vysoce stabilní, dlouhé 18–25 nukleotidů, fungují jako posttranskripční regulátory genové exprese a jsou zapojeny v tumorigenезi řady nádorových onemocnění vč. BM. Ačkoli jejich diagnostický potenciál byl již u mnoha nádorových onemocnění několikrát prokázán, v případě BM bylo na toto téma doposud publikováno pouze několik málo prací s nepřesvědčivými závěry. Předkládaná studie se zabývá využitím sekvenování nové generace pro identifikaci konkrétních miRNA v BM a v krevní plazmě pacientů s BM jako potenciálních prognostických biomarkerů. **Materiál a metody:** Pomocí QIAseq miRNA Library Kitu (Qiagen) byly připraveny molekulární knihovny ze 48 vzorků RNA (RIN > 8) získaných izolací z tkáně pacientů s mozkovou metastázou různého původu stabilizované a uskladněné v RNAlateru (ThermoFisher Scientific) a dále také z 24 vzorků RNA získaných izolací z krevní plazmy pomocí miRNeasy Serum/Plasma Kitu (Qiagen); 17 z těchto vzorků plazmy bylo párových ke vzorkům tkáně. Následně byly tyto molekulární knihovny podrobeny sekvenování nové generace na přístroji NextSeq500 (Illumina). **Výsledky a závěr:** Získaná sekvenční data se v současné chvíli zpracovávají a pomocí bioinformatických algoritmů integrují s klinicko-patologickými daty pacientů s BM za účelem identifikace jednak miRNA s deregulovanou expresí v BM a tělních tekutinách pacientů a dále identifikace prognostického panelu miRNA schopného predikovat přežívání pacientů s BM. Výsledky pomohou detailněji pochopit molekulární patogenezi BM, přesněji predikovat prognózu chirurgicky intervenovaných pacientů a budou prezentovány formou posterového sdělení na 44. brněnských onkologických dnech.

Projekt byl uskutečněn za podpory MZ ČR grantu AZV NV18-03-00398 a projektu RVO (FNBr, 65269705) a projektu MŠMT ČR CEITEC 2020 (LQ1601).

GLIOMY LIMBICKÉHO A PARALIMBICKÉHO SYSTÉMU, TECHNIKA A VÝSLEDKY RESEKČÍ

BARTOŠ R.

Neurochirurgická klinika UJEP a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s., Ústí nad Labem

Gliomy limbického a paralimbického systému představují anatomicky, a tím pádem i operačními přístupy unikátní skupinu mozkových nádorů. Mikrochirurgie v kombinaci s moderními perioperačními postupy zvyšuje šance na radikální odstranění těchto gliomů. Z hlediska lokalizace je dělíme do tří základních skupin: 1. gliomy insuly; 2. amygdalohippokampálního komplexu; 3. cingula. V minimonografii se věnujeme anatomii i funkci limbického a paralimbického systému a v návaznosti na ni představujeme ucelený pohled na jednotlivé neurochirurgické přístupy k těmto oblastem. Maximální resekce za zachování funkční integrity mozku je předpokladem následné smysluplné onkologické léčby. Taktéž prezentujeme výsledky operací našeho pracoviště ve smyslu morbidit a radikality za posledních 11 let.

CÍLENÁ STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE VÍCEČETNÝCH MOZKOVÝCH METASTÁZ

GARČIC J.¹, POSPÍŠIL P.², KAZDA T.²

¹ Oddělení radiologické fyziky, MOÚ, Brno, ² Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Konkrétní provedení paliativní radioterapie mozkových metastáz je v denní klinické praxi ovlivněno také technickým zázemím daného pracoviště. Již 15 let se na Klinice radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu pro léčbu vícečetných mozkových metastáz aplikuje cílená stereotaktická radioterapie. Prvních 11 let se používal systém kombinující standardní lineární urychlovač se speciálním stereotaktickým přídatným mikrokolimátorem (šířka lamel 3 mm), poslední 4 roky se používá nejmodernější lineární urychlovač s již zabudovaným mikrokolimátorem (šířka lamel 2,5 mm) s ozařovacím stolem nastavitelným v šesti směrech a s přesností polohování 0,1 mm a integrovaným 3D kV zobrazovacím systémem pro přesnou kontrolu polohy pacienta. Využívá se ozařovací technika s objemovou modulací (VMAT), a to s jedním izocentrem (jedním nastavením pacienta), výjimečně jiný postup (IMRT). K fixaci pacientů se používá buď standardní (avšak zesílená na dvě vrstvy) termoplastická maska, určená pro ozařování/fixaci hlavy, anebo speciální maska určená pro stereotaktickou radioterapii a radiochirurgii (frame-less systém). K cílenému ozařování jsou indikováni pacienti v průměrně dobrém stavu a s max. počtem šest (výjimečně sedm a více) metastáz. Pokročilé techniky plánování, moderní plánovací systém a lineární urychlovač umožňují dosáhnout vysoké konformity (přesnosti ozaření) a vysokého spádu dávky mimo cílové objemy (šetření okolních tkání). Tím, že léčba probíhá obvykle v 1–5 frakcích a fixace je neinvazivní, je léčba pro pacienty komfortní a dobře tolerovaná. Díky vysokému dávkovému příkonu ozařovače (až 14 Gy/min) je možné dodat léčebnou dávku v krátkém čase, což dále zvyšuje komfort pacientů, ale také bezpečnost i přesnost ozaření. Při cíleném ozařování vícečetných mozkových metastáz je celkový čas (jedné frakce) ozařování klíčový z pohledu pacienta, kdy delší pobyt na ozařovně může být pro takto těžce nemocného pacienta nekomfortní. Tématem přednášky bude prezentace techniky simultánního cíleného ozařování vícečetných mozkových metastáz s nastavením pacienta do jednoho izocentra (tzv. SIMT technika), což je postup zkracující celkovou dobu pobytu pacienta na ozařovně na dobu několika min.

Podpořeno grantovou agenturou AZV MZ ČR, č. 18-00469A.

DÉLKA ŽIVOTA PACIENTŮ PO BIOPSII S DIAGNÓZOU GLIOBLASTOMA MULTIFORME – ZKUŠENOSTI NEUROONKOLOGICKÉHO CENTRA FN OLOMOUC

HALAJ M.¹, KALITA O.¹, ŠPORÍKOVÁ Z.², TUČKOVÁ L.², VAVERKA M.¹, HRABÁLEK L.¹, ČWIERTKA K.³, TROJANEC R.², DRÁBEK J.², HAJDÚCH M.²

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

Úvod: Prognóza pacientů s diagnostikovaným multifonním glioblastomem je již několik let stacionárně neúspěšná. Největší šanci na dlouhodobé přežívání dosahujeme radikální a bezpečnou chirurgickou resekcí, po které následuje multimodální adjuvantní chemoradioterapie ve smyslu Stuppova protokolu. V malém počtu případů však nejsme schopni radikální resekci nabídnout, protože jsou tito pacienti indikováni k provedení biopsie. Cílem této přednášky je zhodnocení výsledků terapie a délky přežití pacientů po navigované biopsii s potvrzeným multifonním glioblastomem v rámci Neuroonkologického centra Fakultní nemocnice Olomouc. **Metody:** Retrospektivně jsme hodnotili pacienty s podezřením na gliální nádor vyšetřené na naší klinice od roku 2006. Za zásadní jsme považovali výchozí klinický stav pacienta, předoperační MRI a PET/CT nález, indikovaný typ operačního výkonu a následně histologický typ nádoru. Pro účely této studie byli vyselektováni pacienti, kteří absolvovali pouze biopsii s jasným histologickým potvrzením multifonního glioblastomu, operovaných od června 2006 do prosince 2016. Indikací k provedení biopsie (stereotaktické či navigované) byla lokalizace nádoru, kterou jsme považovali za nerezekabilní, klinický stav pacienta (KS < 60, PS WHO < 2) a věk pacienta. Po histologickém potvrzení jsme pacienty v případě dobrého klinického stavu indikovali k adjuvantní konkomitantní chemoradioterapii ve smyslu Stuppova protokolu. Pooperačně následovala dispenzarizace s hodnocením MRI nálezu a klinického stavu (OS, PFS) každé 3 měsíce až do úmrtí pacienta. **Výsledky:** Šedesát dospělých pacientů (27 žen a 33 mužů) s věkovým rozpětím od 58 do 78 let bylo zařazeno do této studie. Čtrnáct z nich (23 %) absolvovalo izolovanou radioterapii. Pouze pět pacientů absolvovalo adjuvantní chemoradioterapii dle Stuppova protokolu v celém rozsahu. Zbývajících 41 pacientů (69 %) progredovalo v klinickém nálezu, který jim neumožňoval absolvování kterékoliv formy navazující onkologické terapie. Průměrná délka přežití ve skupině u pacientů s kompletní adjuvantní chemoradioterapií byla 6,6 měsíce, s radioterapií 3,1 měsíce a bez onkologické terapie pouze 2,3 měsíce. V celé skupině byla průměrná doba přežití 2,8 měsíce.

HISTOPATOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA DIFÚZNÍCH GLIOMŮ – WHO 2016 A UPDATE KONSORCIA CIMPACT-NOW

HENDRYCH M.¹, VALEKOVÁ H.², KAZDA T.³, LAKOMÝ R.⁴, ŠÁNA J.⁵, JANČÁLEK R.⁶, SLABÝ O.⁷, HERMANOVÁ M.¹

¹ I. ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ² ICRC – Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně, ³ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ⁴ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ⁵ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ⁶ Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁷ CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

Východiska: Difúzní gliomy představují nejčastěji se vyskytující primární nádory mozku dospělých. V jejich diagnostice založené na revidované WHO klasifikaci nádorů CNS z roku 2016 byl zaveden koncept tzv. integrované diagnostiky, kombinující tradiční histopatologicko-morfologický nález s molekulárně-genetickou charakteristikou nádoru, a tak stratifikující jednotlivé jednotky do více homogenních skupin. Integrovaná diagnostika tedy umožňuje přesnější prognostické rozdělení, zvyšuje objektivitu diagnostiky a umožňuje lépe predikovat odpověď na protinádorovou léčbu. Vzhledem k akceleračnímu rozvoji znalostí na poli molekulárně-genetické podstaty mozkových nádorů bylo v roce 2017 ustanoveno mezinárodní konsorcium (The Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy – Not Official WHO (cIMPACT-NOW)), které v obdobích mezi vydáním jednotlivých WHO klasifikací nádorů CNS tvoří a formuluje praktická doporučení pro integrovanou diagnostiku nádorů CNS a budoucí WHO klasifikaci. **Cíl:** Shrnutí aktuálních doporučení pro diagnostiku gliálních nádorů mozku založených na recentní WHO klasifikaci a update konsorcia cIMPACT-NOW. **Závěr:** Ustanovení integrované diagnostiky difúzních gliomů vede ke zpřesnění diagnostiky a zároveň přináší i významné informace prognostického a prediktivního charakteru s využitím v klinickém managementu neuroonkologických pacientů a individualizované léčbě difúzních gliomů.

Tato práce byla podpořena Grantovou agenturou Masarykovy univerzity (MUNI/A/1429/2019).

18F-FET AND 18F-FLT PET/CT IN THE DIAGNOSIS OF LOW GRADE GLIOMA – A PILOT STUDY

HODOLIČ M.¹, ŘEHÁK Z.², VAŠINA J.², JANČÁLEK R.³, MACKERLE Z.⁴, HENDRYCH M.⁵, HEJNOVÁ R.⁶, KAZDA T.⁷

¹ Nuclear Medicine Research Department, Austria, ² Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno, ³ Neurochirurgická klinika, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁴ Neurochirurgická klinika, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁵ I. ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁶ Oddělení klinických hodnocení, MOÚ, Brno, ⁷ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Introduction: Gliomas are associated with varied survival, in part linked with their histological subtype. The diagnosis of low grade glioma (LGG) is challenging, as conventional imaging modalities can often give inconclusive or equivocal results. Positron emission tomography (PET), as functional imaging modality, can provide additional metabolic information. Given that thymidine is a nucleoside encountered in DNA, 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine (18F-FLT) was proposed as a PET marker for cell proliferation rate. 18F-FLT has a high detecting rate for high grade gliomas (HGG) but is considered less valuable in diagnosis of LGG. Recently, there is an increase in use of the O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine (18F-FET) is a radiopharmaceutical approved for the characterisation of glioma-suggestive brain lesions. As 18F-FET displays a high tumour-to-background ratio and no accumulation in inflammatory lesions, it seems to be useful in LGG diagnosis. The aim of this study was to determine the diagnostic accuracy of 18F-FET and 18F-FLT PET/CT in patients with primary LGG. **Materials and methods:** The study was performed in cooperation of the Masaryk Memorial Cancer Institute (PET imaging studies), and the St. Anne's University Hospital (surgery treatments and histopathological assessment), Brno, Czech Republic. Radiopharmaceutical 18F-FET was kindly provided by IASON, Graz, Austria. Patients with MRI-suspected LGGs planned for biopsy or resection surgery underwent 18F-FET and 18F-FLT PET/CT preoperative imaging within the period of 1 week. Afterwards, surgery and pathohistological diagnosis was performed by the next 2 weeks and the results of histopathological assessment were correlated to PET imaging findings. **Results:** We present the preliminary results in 6 patients (aged 22–43 years) with suspected LGG according to MRI who underwent 18F-FET and 18F-FLT PET/CT imaging followed by a surgery and tissue diagnostics. The PET findings can be divided into three diagnostic groups according to 18F-FET and 18F-FLT PET positivity. The first group counting one patient (n = 1/6) was characterized by positivity of 18F-FET PET (SUVmax 5.52/T5, 6.05/T40) and negativity of 18F-FLT PET. The PET pattern corresponded with histopathological diagnosis of oligodendroglioma (WHO grade II).

The second group was characterized by the positivity of 18F-FET PET but only mild positivity of 18F-FLT PET imaging. This PET pattern was presented in two patients (n = 2/6) with lower SUVmax in the one suffering diffuse astrocytoma of the WHO grade II (18F-FET PET SUVmax 3.13/T5, 3.48/T40; 18F-FLT PET SUVmax 0.84/T15) compared to the patient with final diagnosis of the anaplastic astrocytoma of the WHO grade III (18F-FET PET SUVmax 5.6/T5, 5.9/T40; 18F-FLT PET SUVmax 0.96/T15). The main feature of the third PET group was the marked positivity on the both PET imaging techniques. Three patients (n = 3/6) with 18F-FET (SUVmax 6.69/T5, 4.74/T40; 8.85/T5, 6.85/T40; and 13.31/T5, 9.15/T40) and 18F-FLT PET (SUVmax 2.69/T15, 3.91/T15, and 1.75/T15) avid lesion had a final diagnosis of diffuse midline glioma harbouring the H3 K27M mutation (WHO grade IV), anaplastic astrocytoma of the WHO grade III, and anaplastic astrocytoma of the WHO grade III, respectively. **Conclusion:** Our preliminary results document the need for appropriate diagnostic tool in LGGs because of the low specificity of convectional MRI. Even if all the patients underwent surgery for LGG according to a standard MRI protocol, the final diagnosis differed in majority of them (66% of patients suffered high grade glioma in the end). Opposed to the MRI findings, the both PET tracers, i.e. 18F-FET and 18F-FLT, were sufficient for diagnostics of high grade glioma regions, however, 18F-FET was superior to 18F-FLT in the diagnosis of pure LGG. We can conclude that 18F-FET PET should be a part of the imaging protocol in patients with MRI suspected LGG for its diagnostic superiority compared to 18F-FLT PET.

NEJDŮLEŽITĚJŠÍ NEUROONKOLOGICKÉ KLINICKÉ STUDIE PUBLIKOVANÉ V ROCE 2019

KAZDA T.¹, LAKOMÝ R.², POSPÍŠIL P.¹, JANČÁLEK R.³, FADRUS P.⁴, ŠLAMPÁ P.¹

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

⁴ Neurochirurgická klinika, LF MU a FN Brno

V přednášce budou prezentovány a diskutovány nejdůležitější klinické studie zabývající se primárními i sekundárními nádory mozku publikované v roce 2019. Jedná se o již tradiční přehledové sdělení na Gliomeetingu. Z randomizovaných studií fáze II/III u gliomů budou diskutovány mimo jiné studie INTELLANCE 2/EORTC 1410 hodnotící Depatux-M u EGFR amplifikovaných rekurentních glioblastomů. Potenciálně praxi měnící je pak studie CeTeG/NOA-09, randomizovaná studie fáze III hodnotící kombinovanou terapii lomustinem a temozolomidem u pacientů s nově diagnostikovaným glioblastomem s methylovaným promotorem pro MGMT. Důležitá je také studie CATNON, u které byly v roce 2019 prezentovány výsledky druhé interim analýzy. V případě mozkových metastáz budou prezentovány především výsledky studie NRG-CC001, randomizované studie fáze III hodnotící memantin a celomozkové ozáření s šetřením oblastí hippocampu, nebo bez šetření u pacientů s mozkovými metastázami neindikovanými k cílené radioterapii.

ÚLOHA CYTOTOXICKÝCH GAMMA-DELTA T BUNĚK NA TERAPEUTICKÉ REZISTENCI A RECIDIVĚ GLIOBLASTOMA MULTIFORME

KNIGHT A.¹, PISKÁČEK M.¹, KOHLOVÁ B.², RYŠÁVÁ G.³, JAKUBÁČ L.², JURÁŇ V.⁴, KAZDA T.⁵, VYBÍHAL V.⁴, FADRUS P.⁴

¹ Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, ² LF MU, Brno, ³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ⁴ Neurochirurgická klinika, LF MU a FN Brno, ⁵ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Gamma-delta ($\gamma\delta$) T lymfocyty patří mezi efektorové buňky přirozené imunity s protinádorovou reaktivitou proti agresivnímu nádoru mozku glioblastoma multiforme (GBM) [1]. Terapeutické přístupy imunoterapie GBM mají omezenou úspěšnost v důsledku chráněné bariéry mozku a imunosupresivního mikroprostředí nádoru. Výzkum věnuje velké úsilí identifikaci receptor-ligand interakcí $\gamma\delta$ T lymfocytů exprimujících V δ 1 a V δ 2 T buněčné receptory. Cílem projektu je: a) detailní analýza imunitních buněk infiltrovaných v nádorové tkáni a párových vzorcích periferní krve pacientů GBM; b) stanovení supresorových buněk spoluodpovědných za rezistenci a relaps onemocnění, které v současné době analyzujeme v cytotoxických esejích. V roce 2019 bylo odepřováno a zařazeno do studie po podepsání informovaného souhlasu šestnáct pacientů; devět žen (56 %) a sedm mužů (44 %), medián věku byl 63 let (47–76). V souboru byly zastoupeny na základě WHO klasifikace (2016) podtypy glioblastomu: třináct (82 %) GBM bez IDH mutace – wild type; dva (12 %) GBM s IDH mutací; jeden (6 %) GBM bez bližší specifikace (NOS). U všech šestnácti pacientů současně s operací proběhl odběr periferní krve. Po operaci byla u pacientů v rámci Neuroonkologického centra Brno na Neuroonkologické komisi Masarykova onkologického ústavu indikována komplexní onkologická terapie zahrnující standardní terapii podle Stuppova protokolu, tj. konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie temozolomidem (TMZ), která vč. akcelerovalých paliativních režimů probíhá na Klinice radiační onkologie a Klinice komplexní onkologické péče Masarykova onkologického ústavu. Zde probíhají další odběry periferní krve pacientů. Populace V δ 1 $\gamma\delta$ T buněk byla určena u zdravých dárců (HD) v rozmezí 0,1–8,5 % (medián 1,8 %), V δ 2 $\gamma\delta$ T lymfocyty u HD stanoveny 0,3–12,5 % (medián 3,6 %). U GBM pacientů byl nalezen signifikantní nárůst V δ 1 T buněk 0,1–25,3 % (p < 0,01) ve srovnání se zdravými dárci. V δ 2 T buňky byly u pacientů naopak sníženy (p < 0,01). Dalším cílem projektu je analýza nádorů odebraných po resekci. Vzorky tumorů zpracováváme na disociátoru Miltenyi a enzymatických kitech pro flow cytometrii. Sestavili jsme panely protilátek pro receptory NKG2D, DNAM1 a NCR. Nádorové buňky jsou fenotypovány protilátkami stresových ligandů MICA/B, ULBP, CD122, CD155, CD105 aj. Rozdíly frekvencí, fenotypů a funkce cytotoxické reaktivity imunitních buněk při diagnóze a v průběhu léčby mohou indikovat změny nádorového mikroprostředí při recidivě onemocnění.

Literatura: [1] Knight et al. *PLoS One* 2013.

Podpořeno z projektu Ministerstva zdravotnictví České republiky (AZV), grant NV19-05-00410. Veškerá práva vyhrazena.

EXPRESNÍ ANALÝZA NEKLASICKÝCH IMUNOMODULAČNÍCH MOLEKUL HLA-E A HLA-F U GLIOBLASTOMU

KOPKOVÁ A.¹, ŠÁNA J.¹, SIEGL F.¹, VODINSKÁ M.¹, VEČEŘA M.¹, KAZDA T.², SLABÝ O.³, SMRČKA M.⁴, KŘEN L.⁴

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno; Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ⁴ Neurochirurgická klinika, LF MU a FN Brno

Východiska: Glioblastom (GBM) je nejčastější primární nádor centrální nervové soustavy, který bývá spojován s fatální prognózou. Podobně jako u jiných nádorů rapidní proliferace GBM buněk je mimo jiné umožněna i částečným selháním imunitních mechanismů. Lidské leukocytární antigeny (human

leukocyte antigens) HLA-E a HLA-F jsou neklasickými molekulami HLA třídy I, jež se podílejí na ochraně plodu před imunitním systémem matky a překvapivě jejich exprese byla pozorována i u GBM, což naznačuje možný význam těchto molekul ve schopnosti GBM unikat imunitnímu systému. Nicméně přesná role těchto molekul v biologii GBM nebyla stále potvrzena. **Materiál a metody:** Analýza exprese HLA-E a HLA-F molekul pomocí qRT-PCR (TaqMan Gene Expression Assays; ThermoFischer Scientific) byla provedena ve vzorcích nádorové tkáně získané od 69 pacientů s GBM a dále u 21 vzorků nenádorové mozkové tkáně od pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Dále byly za účelem identifikace účinku ionizačního záření na expresi HLA molekul derivovány dvě primární GBM kultury, které byly v pravidelných intervalech ozařovány do celkové dávky 40 Gy (GBM-40Gy). Takto ošetřené buněčné kultury byly následně společně s mateřskými neošetřenými kulturami (GBM-0Gy) vystaveny ionizujícímu záření o dávce 5 Gy, 10 Gy a 20 Gy a dále sledovány po dobu 72 hod. Expresce HLA-E a HLA-F byla v těchto buňkách kvantifikována rovněž pomocí qRT-PCR. **Výsledky:** Statistická analýza ukázala, že exprese HLA-E i HLA-F molekul jsou významně zvýšeny ve vzorcích GBM ve srovnání s nenádorovými mozkovými tkáněmi (fold change (FC) = 2,05; $p < 0,001$ a FC = 2,02; $p = 0,001$). Následná Kaplan-Meierova analýza přežití prokázala významnou ($p = 0,01$; log-rank test) asociaci mezi nízkou expresí HLA-E a kratším celkovým přežíváním pacientů s GBM. In vitro analýza vlivu ionizujícího záření na expresi HLA-E a HLA-F u GBM buněk ukázala zvýšenou expresi obou molekul u GBM-40Gy kultur v porovnání s mateřskými kulturami GBM-0Gy. Současně byl v porovnání s GBM-0Gy buňkami pozorován významnější nárůst exprese HLA-E a HLA-F v GBM-40Gy buňkách po jejich akutním vystavení ionizujícímu záření 5Gy, 10Gy a 20Gy, a to v dávkové závislosti. **Závěr:** Výsledky naznačují významně zvýšenou expresi HLA-E a HLA-F na úrovni RNA ve tkáních GBM v porovnání s kontrolními nenádorovými vzorky mozkové tkáně a rovněž asociaci těchto molekul s prognózou pacientů. Mimo to byl u GBM buněk v in vitro podmínkách pozorován vztah mezi expresí HLA-E a HLA-F a ionizujícím zářením. *Práce byla podpořena projekty MZ ČR AZV 17-32758A, RVO (FNBr, 65269705) a MŠMT ČR CEITEC 2020 LQ1601.*

GLIOBLASTOM – FENOMÉN RYCHLÉ PROGRESE PŘED ZAHÁJENÍ ADJUVANTNÍ LÉČBY

LAKOMÝ R.¹, KAZDA T.², SELINGEROVÁ I.³, BELANOVÁ R.⁴, POPRACH A.⁵, SMRČKA M.⁶, JANČÁLEK R.⁷, ŠÁNA J.⁸, SLABÝ O.⁹, ŠLAMPÁ P.¹⁰

¹ Klinika komplexní onkologické péče, LF MU, Brno; MOÚ, Brno, ² Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno; CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ³ RECAMO, MOÚ, Brno, ⁴ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, ⁵ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ⁶ Neurochirurgická klinika, LF MU a FN Brno, ⁷ Neurochirurgická klinika, LF MU a FN v sv. Anny v Brně, ⁸ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ⁹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno; Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ¹⁰ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Východiska: Standardní léčba glioblastomu se za posledních 15 let zásadně nezměnila. Stále spočívá v maximální bezpečné resekci nádoru, adjuvantní konkomitantní chemoradioterapii a následné chemoterapii s temozolomidem. U cca poloviny pacientů s glioblastomy se na plánovacím MRI vyšetření před zahájením pooperační radioterapie objevuje časná progresse nádoru. **Cíl:** Retrospektivní analýza souboru pacientů s glioblastomem se zaměřením na incidenci, lokalizaci a predikci časně progresse (REP) nádoru po operaci a srovnání přežití pacientů s progresí, nebo bez ní ve vztahu k použité léčbě. Od ledna 2014 do prosince 2017 bylo v našem onkologickém centru léčeno 155 konsekutivních pacientů s histologicky potvrzeným glioblastomem. Do analýzy bylo vybráno celkem 90 pacientů, kteří měli provedeno předoperační, pooperační a plánovací MRI vyšetření. Medián věku byl 59 let, v 59 % se jednalo o muže a 39 pacientů (43 %) podstoupilo makroskopicky radikální resekční výkon. Stuppův režim byl indikován u 64 (71 %) pacientů, u 26 (29 %) byla podána samotná radioterapie. REP na plánovacím MRI vyšetření byla zachycena u 46 (52%) pacientů, nejčastěji v lůžku po operaci a hlavním prediktorem pro její výskyt byl neradikální resekční výkon ($p < 0,0001$). Přítomnost REP na plánovacím MRI vyšetření potvrdila roli silného negativního prognostického faktoru, medián celkového přežití (OS) pacientů s REP byl 10,7 vs. 18,7 měsíce, 2letý OS 15,2 vs. 37,7 % (HR 0,52 pro pacienty bez REP; $p = 0,0055$). Pacienti s REP, kteří byli léčeni Stuppovým režimem, měli delší OS ve srovnání se samotnou radioterapií, medián OS byl 12,8 vs. 7,5 % (HR = 2,01; $p = 0,027$), 2letý OS 20,7 vs. 5,6 %. Pokud pacient s REP podstoupil min. tři cykly adjuvantního temozolomidu, prodloužil se medián OS na 16,6 měsíce a 2letý OS se zvýšil na 44,4 %. Stav methylace MGMT neměl vliv na OS. Stejně nevýznamný byl i interval mezi operací a zahájením radioterapie, a to jak u pacientů s REP, tak v celém souboru. **Závěr:** Časná progresse glioblastomu na plánovacím MRI vyšetření je negativním prognostickým faktorem. Výskyt REP je častější u pacientů po neradikálních resekcích. Absolvování kompletního Stuppova u pacientů s REP je silným příznivým prognostickým faktorem.

NOVINKY V TERAPII GLIOMŮ V ĚRE PRECIZNÍ ONKOLOGIE, KDE JSME A KAM KRÁČÍME?

POLÍVKA JR. J.¹, ŠVAJDLER JR. M.², MARTÍNEK P.³, HOLUBEC L.⁴, POLÍVKA J.¹

¹ Ústav histologie a embryologie, LF UK v Plzni, ² Biopstická laboratoř s.r.o., Plzeň; Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň, ³ Biopstická laboratoř s.r.o., Plzeň, ⁴ Biomedicinské centrum, LF UK v Plzni; Oddělení klinické onkologie, Nemocnice na Homolce, Praha

High grade gliomy patří mezi nej malignější primární nádory CNS s vysokou mortalitou. Standardní terapie zahrnující operační léčbu, radioterapii a chemoterapii má limitovaný efekt na dlouhodobé přežití nemocných. V rámci sdělení budou diskutována aktuální data z klinických studií gliomů s novými cílenými léčivými (nízkomolekulární inhibitory tyrozinkináz, monoklonální protilátky, konjugované monoklonální protilátky) a data ze studií hodnotících efekt moderní protinádorové imunoterapie. Diskutován bude také potenciální přínos molekulárně-genetických metodik a moderních přístupů precizní/personalizované onkologie u pacientů s gliomy.

JE MOŽNÉ VYLÉČIT PACIENTA S GLIOBLASTOMA MULTIFORME? DLE OSSZ ANO

POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.

Onkologické oddělení, Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně

Úvod: Glioblastoma multiforme je nejčastější primární nádor mozku. V ČR je ročně diagnostikováno cca 350 high grade gliomů. Medián je kolem 60 let. Jedná se inkurabilní onemocnění, bez terapie je přežití kolem 3 měsíců, optimálně léčení pacienti se dožívají nejčastěji 14–17 měsíců. Méně než 25 % pacientů přežívá 2 roky a méně než 10 % pacientů přežívá 5 let. **Popis případu:** U 34leté administrativní pracovnice, se 4letým synem, bez komorbidit, byl

v srpnu 2007 dg. glioblastom multiforme frontálně. dx, v září 2007 provedena resekce tumoru (ÚVN Praha) HV glioblastom stupeň IV. Dle pooperačního MRI reziduum tumoru, od listopadu 2007 do ledna 2008 CHRT s temozolomidem, kontrolní MRI s progresí velikosti rezidia, úbytek perifokálního edému, uzavřeno jako pseudoprogrese a dále TMZ, po šesti sériích MRI SD. Pokračováno v CHT do devíti sérií (září 2008), kdy na kontrolním MRI SD. Během terapie vývoj cushingoidního habitu, přibrala 25 kg, rozvoj steatózy jater, výrazná únava, zpomalené psychomotorické tempo, rozvedl se s ní manžel, přestěhovala se se synem k rodičům. Terapie ukončena, kontrolní MRI každé 3 měsíce. Za rok po léčbě na MRI mozku SD, zhubla na svoji váhu, udává přetrvávající únavu, zhoršená výbavnost, neschopnost delšího soustředění a pomalejší psychomotorické tempo, 3× do měsíce epiparox, ale optimistická a zvažuje plastickou operaci k odstranění přebytečné kůže po zhubnutí. V lednu 2012, 4 roky od poslední CHT, jí byl odebrán plný invalidní důchod a vzhledem k epiparoxům nedoporučeno pracovat na původním místě a doporučen rekvalifikační kurz. Opakovaně podáno odvolání s vyjádřením z OSSZ, že pacientka je 3 roky po terapii v remisi a splňuje kritéria na ukončení invalidity, a pokud se bude odvolávat dál, nebude mít ani první stupeň invalidity. Od ledna 2012 zvýšení četnosti epiparoxů, na MRI v srpnu 2012 recidiva tumoru. Operace NCH neindikována, provedena SRS 11 Gy. O relapsu informováno OSSZ a zažádáno zpětné navrácení plného invalidního důchodu. Po SRS v místě po RT SD, ale nově se objevuje léze v BG. Pacientka KI 90 % indikována paliativní CHT, po třech sériích SD. Aplikovány další tři série CHT do dubna 2013, následně náhlé zhoršení klinického stavu, CT mozku s PD a edémem mozku, přes antiedematózní terapii bez zlepšení a dne 30. 6. 2013 exitus letalis. Nekropsie potvrzuje glioblastoma multiforme RES. GBM je onemocnění se špatnou prognózou, ale u 10 % pacientů se nám daří dosáhnout přežití kolem 5 let. Bohužel kvůli naší léčbě dochází často ke snížení intelektu, zpomalení psychomotorického tempa a u části pacientů trvají epiparoxysmy. Naše pacientka přežila 6 let, díky onkologické léčbě se dožila 11 let svého syna.

TUMORIFORMNÁ DEMYELINIZÁCIA INICIÁLNE DIAGNOSTIKOVANÁ AKO GLIÓM

RYCHLÝ B.¹, KARLÍK M.², PUCHERTOVÁ M.³, FABIAN M.⁴, KALINA P.²

¹ Alpha medical, s.r.o., Bratislava, ² II. neurologická klinika, LF UK a UN Bratislava, ³ Alpha medical, s.r.o., Bratislava; Ústav patologickej anatómie, LF, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, ⁴ Dr. Magnet s.r.o., Bratislava

Autori príspevku popisujú kazuistiku 25-ročnej ženy bez podstatnejšieho predchorobia. V 6/2013 náhle začala horšie komunikovať, produkovala slovný šalát, poklesol jej pravý ústny kútik. Bola hospitalizovaná a na MRI mozgu bolo zachytené nejednoznačné ložisko v corona radiata. Likvorologické vyšetrenie bolo s normálnym nálezom. 18FDG-PET vyšetrenie mozgu zobrazilo v rovnakej lokalite hypermetabolické ložisko charakteru HG procesu. V 08/2013 bola vykonaná stereobiopsia so záverom IDH negat. astrocytóm grade II. V 09–10/2013 podstúpila RAT terapiu s celkovou dávkou 50,4 Gy. Pri MRI vyšetrení v 02/2014 bola pozorovaná regresia pôvodného ložiska a priradenie viacpočetných ložísk v bielej hmote supratentoriálne, hodnotených radiológom ako multiplexná skleróza. Pacientka bola riešená v BTB komisii a histologický nález bol následne prehodnotený na demyelinizáciu. V 12/2014 bola zahájená liečba interferónom β -1a sc. a v 12/2015 glatiramer acetátom. Multiplexná skleróza sa vo väčšine prípadov nebioptuje, lebo jej diagnostika je založená na MRI obraze. Občas ale môže na MRI viac alebo menej verne napodobňovať tumor. Histologizácia takéhoto procesu predstavuje jednu z najhorších diagnostických pascí neuropatológie. V ložisku demyelinizácie sú prítomné reaktívne gliové bunky, ktoré môžu cytologicky vyzerať „atypickejšie“ ako nádorové a je veľmi ľahké nálezy mylné interpretovať ako tumor. Následné ožiarenie ložiska tumoriformnej demyelinizácie je vážnou terapeutickou chybou. Histologická diagnostika demyelinizácie je problematická aj z ďalších aspektov. Prítomnosť makrofágov sama o sebe nie je diagnostická pre SM. Nie zriedkavo sa dajú zachytiť v gliómoch. Histologicky takmer identický obraz môže navodiť regredovaný lymfóm, príp. dokonca aj ischemia mozgu. Multiplexnú sklerózu tiež nie je možné histopatologicky odlíšiť od iných typov demyelinizačných ochorení. Radiológ aj patológ pri diagnostike gliómov by stále mali myslieť na dôležitú diferenciálnu diagnostiku tumoriformnej multiplexnej sklerózy.

ANAPLASTICKÝ OLIGODENDROGLIOM, DLOUHODOBÁ LÉČBA – KAZUISTIKA

ZYCHÁČKOVÁ K., KOHOUTEK M.

Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně

Anaplastický oligodendrogliom se objevuje mezi 40. a 50. rokem života. Od oligodendrogliomu stupně 2 se liší histologickými známkami malignity. Buňky jsou tzv. anaplastické, tzn. velmi málo diferencované, s jadernými atypiami, mitózami, nekrotizací a krvácením v nádoru. Průměrná doba přežití je 3–4 roky bez kódelece, s kódelecí 8–10 let. Pacient ve věku 45 let, bez závažných komorbidit, bez medikace byl v lednu 2007 přivezen na neurologii pro epileptický záchvat. Na CT i MRI mozku potvrzena expanze frontálně. V únoru 2007 provedena parciální kraniotomie, histologicky potvrzen anaplastický oligodendrogliom. Následovala konkomitantní chemoradioterapie do května 2007 v režimu Temodal a poté pokračováno do šesté série samotným přípravkem Temodal. Pacient dále sledován s neurologickým minimálním deficitem, PS 1 (lehký inhibiční organický psychosyndrom, distální senzomotorická polyneuropatie). Po 10 letech sledování zjištěna první recidiva. V dubnu 2017 na MRI mozku patologické syčení při resekční linii. Dne 11. 4. 2017 provedena subtotální operace. Histologicky potvrzen recidivující anaplastický oligodendrogliom G3, IDH s kódelecí 1p/19q. Doplněno druhé čtení – srovnání histologie z roku 2007, nález shodný. Vzhledem k předchozí radioterapii konzultováno pracoviště Nemocnice Na Homolce, nález není indikačně vhodný ke stereotaktickému ožáření na gama noži, zatíženo pooperační poruchou hematoencefalické bariéry. Po dohodě s pacientem zvoleno sledování. V červenci 2017 progresí nález na MRI, nově recidiva při okraji III. komory mozkové a v horní části pravého thalamu, uzavřeno jako druhá recidiva. Další operační řešení neindikováno. Od srpna 2017 do března 2018 aplikována první linie paliativní CHT Temodal, stav po osmé sérii. V průběhu léčby bez známek recidivy, vymizení předchozích ložisek dle MRI. Dále indikovány „chemoprázdniny“. V září 2018 na MRI mozku nově několik sytících se lézí. Dne 9. 10. 2018 proběhla stereotaktická RT Leksellovým gama nožem na všechny nové léze. V lednu 2019 zvětšení lézí na MRI mozku, proto znovuzahájení paliativní CHT Temodal do dubna 2019, kdy ukončeno pro epileptický záchvat při progresi nemoci. Vzhledem k dobrému výkonostnímu stavu zahájena od 17. 5. 2019 druhá linie paliativní CHT Lomustin. Po první sérii ukončeno pro zhoršení výkonostního stavu na PS3. Dále paliativně symptomatická terapie a dne 10. 9. 2019 exitus letalis v domácím prostředí. Závěr: Kombinací různých modalit léčby pacient vedl plnohodnotný život dalších 12 let. Včasná detekce recidiv, následovaná léčebnou modalitou (RT, CHT, operace) i přes negativní rizikové faktory (subtotální resekce, velikost tumoru apod.) vedla k prodloužení přežití a k dobré kvalitě života.

XXVII. Hematoonkologie

DEREGULACE DLOUHÝCH NEKÓDUJÍCÍCH RNA U MNOHOČETNÉHO MYELOMU A PLAZMOCELULÁRNÍ LEUKEMIE

BÚTOVÁ R.¹, GREGOROVÁ J.¹, ALMÁŠI M.², BEZDĚKOVÁ R.², ŠTORK M.³, POUR L.³, ŠEVČÍKOVÁ S.¹

¹ Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, ² Oddělení klinické hematologie, FN Brno, ³ Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

Úvod: Mnohočetný myelom (MM) je druhá nejběžnější hematologická malignita charakterizovaná přítomností maligních plazmatických buněk v kostní dřeni. Plazmocelulární leukemie (PCL) je vzácná, ale agresivní forma monoklonálních gamapatií. PCL je nejčastěji definována přítomností více než 20 % cirkulujících plazmatických buněk v periferní krvi. Dlouhé nekódující RNA (lncRNA) jsou třídou nekódujících molekul RNA, které sehrávají důležitou roli v biologických procesech, jakými jsou proliferace, apoptóza, metabolismus a diferenciace. Podílejí se i na patogenezi mnohých onemocnění, vč. MM a PCL. V rámci naší práce jsme se zaměřili na identifikaci deregulovaných lncRNA mezi vzorky plazmatických buněk kostní dřene MM a PCL, abychom identifikovali molekuly, které by mohly být zapojené do progresu MM do PCL. **Metody:** Do této studie bylo zahrnuto 18 vzorků plazmatických buněk kostní dřene (12 vzorků PCL a 6 MM). Po odstranění rRNA se připravily cDNA knihovny. Knihovny byly sekvenovány pomocí technologie sekvenování nové generace (NGS). **Výsledky:** Detekovali jsme deset lncRNA s deregulovanou expresí ve vzorcích PCL vs. MM ($p < 0,005$). Získané p hodnoty byly upravené pro vícenásobné testování pomocí Benjamini-Hochbergovy metody. **Závěr:** Naše výsledky analýzy NGS naznačují statisticky významnou deregulaci deseti lncRNA ve vzorcích MM vs PCL. Zjistili jsme osm lncRNA se zvýšenou expresí u PCL a dva lncRNA s významně sníženou expresí u PCL v porovnání s MM, což naznačuje jejich zapojení do progresu z MM do PCL. Tyto výsledky je potřeba validovat na větší skupině pacientů.

Tento výzkum byl financován z grantu Ministerstva zdravotnictví České republiky AZV 18-003-00203.

CAR-T LYMFOCYTY – PRINCIP, MOŽNOSTI TERAPIE U HEMATOONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ, VLASTNÍ ZKUŠENOSTI

FOLBER F., MAYER J.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Úvod: Imunoterapie je jedním z pilířů moderní onkologické léčby. Nové technologie umožnily zavést buněčnou terapii T lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (CAR-T) do klinické praxe. Přímou od pacienta jsou odebírány autologní T lymfocyty technikou leukaferézy. Genetická modifikace jejich T buněčného receptoru je provedena v laboratořích farmaceutické firmy, odkud je následně tento léčivý přípravek transportován ve zmrazeném stavu. Jeho podání probíhá bezprostředně po rozmrazení obdobným způsobem jako autologní transplantace krevtvočných buněk. CAR-T lymfocyty v hematonekologii: V současné době jsou v ČR registrovány dva preparáty, axikabtagen ciloleucel (axi-cel, Yescarta®) a tisagenlecleucel (tisa-cel, Kymriah®), oba zaměřené proti B lymfocytárnímu antigenu CD19. Axi-cel je indikován u dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difúzním velkobuněčným B lymfomem (DLBCL) nebo primárním mediastinálním B lymfomem (PMBCL) po dvou nebo více liniích systémové léčby. Tisa-cel je indikován u DLBCL ve stejné situaci a u pediatrických a mladých dospělých pacientů do 25 let s akutní B lymfoblastickou leukémií (B-ALL), která je refrakterní, v relapsu po transplantaci nebo ve druhém nebo pozdějším relapsu. Léčebné výsledky u pacientů s lymfomy jsou povzbuzivé, obzvláště v této skupině s velmi nepříznivou prognózou a víceméně vyčerpanými možnostmi standardní imunochemoterapie. Celkové remise dosahuje polovina až dvě třetiny pacientů, přičemž dlouhodobé přežití je zajištěno více než polovině z nich. U pacientů s B-ALL slouží léčba CAR-T lymfocyty buď jako přemostění období do alogenní transplantace, nebo jako léčba relapsu po transplantaci. Mezi nejdůležitější nežádoucí účinky patří syndrom z uvolnění cytokinů a syndrom neurotoxicity, které jsou dobře zvladatelné dle doporučených postupů. Závažné stavy se vyskytují méně často, mortalita v souvislosti s léčbou je nízká. Probíhají klinické studie s preparáty, které jsou zaměřeny na další potenciální cíle a diagnózy, převážně z oblasti hematonekologie. Léčebné výsledky v solidní onkologii jsou zatím neuspokojivé. **Kazuistiky:** Bude prezentováno několik krátkých kazuistik pacientů s lymfomy, kteří byli léčeni v našem centru. **Závěr:** CAR-T se již staly jednou z modalit komplexní onkologické léčby relapsu některých typů non-hodgkinských B lymfomů. V nejbližších letech lze v oblasti buněčné imunoterapie očekávat další rozvoj.

ANALÝZA EXOZOMÁLNÍCH MIRNA U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM A EXTRAMEDULÁRNÍM ONEMOCNĚNÍM

GREGOROVÁ J.¹, BÍLÝ V.², JEDLIČKOVÁ L.³, BÚTOVÁ R.³, RADOVÁ L.⁴, ALMÁŠI M.⁵, ŠTORK M.⁶, SLABÝ O.⁴, POUR L.⁶, ŠEVČÍKOVÁ S.⁷

¹ Biochemický ústav, LF MU, Brno, ² MU, Brno, ³ LF MU, Brno, ⁴ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ⁵ Oddělení klinické hematologie, FN Brno, ⁶ Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno, ⁷ Institut výzkumu dětí, mládeže a rodiny, FSS MU, Brno

Východiska: MikroRNA (miRNA) jsou krátké, nekódující molekuly RNA, které se podílejí na mnoha fyziologických, ale i patologických procesech. Mnohočetný myelom (MM) je druhé nejčastější hematonekologické onemocnění plazmatických buněk (PC). Přežití pacientů je negativně ovlivněno tzv. extramedulárním onemocněním (EM), které je způsobeno ztrátou závislosti PC na mikroprostředí kostní dřene a jejich vycestováním mimo kostní dřeň. Podstata a příčina tohoto procesu nejsou v současnosti objasněny. Exozomy jsou malé membránové vezikuly, které jsou aktivně vylučovány různými typy buněk za účelem mezibuněčné komunikace. Komunikace je zprostředkována přítomností proteinů, DNA a RNA obsažených uvnitř vezikul. Význam exozomálních miRNA v patogenezi MM byl prokázán několika studiemi. Předpokládáme, že se podílejí i na rozvoji EM. Cílem této práce byla analýza dysregulace miRNA u EM

onemocnění ve srovnání s MM. **Materiál a metody:** Pomocí sekvenování nové generace (NGS) bylo analyzováno osm vzorků séra periferní krve od pacientů s MM při diagnóze a osm vzorků séra periferní krve od pacientů s EM. **Výsledky:** Celkem bylo sekvenováno 1 070 miRNA, ale do analýzy bylo vzato 268 miRNA, které byly exprimovány v alespoň osmi vzorcích a měly nejméně jeden na milion readů. Expresní data byla generována pomocí Chimera Tool z FASTQ dat. Všechny sekveny byly mapovány pomocí miRBase v20. Další analýzy byly provedeny s použitím R/Bioconductor package. Po normalizaci exprese byl použit Bayesův postup. Hodnoty p byly adjustovány s použitím Benjamini-Hochbergovy metody. Analýza prokázala, že existuje jedenáct miRNA ($p < 0,05$), které se signifikantně liší v expresi mezi MM a EM pacienty. **Závěr:** Tato studie ukázala, že existují rozdílně exprimované exozomální miRNA mezi MM a EM pacienty. *Tato práce byla podpořena grantem MZ ČR AZV 17-29343A.*

HEMATOONKOLOGICKÁ ONEMOCNĚNÍ – ZÁLUDNOSTI DIAGNOSTIKY (NEJEN) V ORDINACI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE

ŠMARDOVÁ L.

Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

Východiska: Hematoonkologická onemocnění patří mezi méně časté nádorové nemoci (incidence většiny z nich v ČR je kolem 5/100 000 obyvatel/rok), postihují i mladší část dospělé populace a řada z nich má velmi dobrou léčebnou prognózu. Podezření na většinu z nich lze pojmut z anamnézy a objektivního vyšetření, také velká část základních laboratorních testů může proběhnout již v ordinaci praktického lékaře (krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů, základní biochemické vyšetření včetně urey, kreatininu, laktátdehydrogenázy, CRP a celkové bílkoviny). Na druhou stranu mohou být klinické příznaky těchto onemocnění němé či zcela nespecifické (únava, zvýšená teplota, hmotnostní úbytek či pocení), a správná diagnóza tak může být stanovena až po doplnění specializovaných vyšetření laboratorních (imunoelektroforéza séra a moči, odběr kostní dřeně či biopsie lymfatické uzliny) nebo zobrazovacích (CT, PET/CT či PET/MRI). Některá onemocnění se vyznačují agresivním průběhem, zvláště v těchto případech je důležité na možnost hematoonkologického onemocnění myslet, odeslat pacienta včas na specializované pracoviště, a zamezit tak riziku z prodlení včasné diagnostiky a léčby. **Popis případu:** V několika kazuistikách budou prezentovány nejčastější hematoonkologické diagnózy (akutní leukemie, maligní lymfomy a mnohočetný myelom), zdůrazněny jejich typické klinické projevy a komentovány možnosti a úskalí jejich diagnostiky v ordinaci praktického lékaře. **Závěr:** Cílem sdělení je zdůraznit některé zvláštnosti v diagnostice hematologických malignit, které mohou být přínosem pro činnost praktických lékařů. Pro možnost konzultace či předání pacienta existují v ČR centra vysoce specializované hematologické péče.

XXVIII. Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých

SPECIFIKA DĚTSKÝCH NÁDORŮ A ROZDÍLY OD ONKOLOGIE DOSPĚLÉHO VĚKU

BAJČIOVÁ V.

Klinika dětské onkologie, LF MU a FN Brno

Dětská onkologie je medicínský obor zabývající se diagnostikou a léčbou solidních nádorů a hematologických zhoubných nemocí u dětí od 0 do 15 let a u mladistvých ve věku od 15 do 19 let. Vznik dětské onkologie byl podmíněn poznáním zásadních rozdílů mezi nádory dospělého a dětského věku, a to nejen v incidenci, ale i v etiologii, biologii, klinickém chování, léčbě a jejich výsledcích. Takzvané dětské typy nádorů se od nádorů dospělého věku liší v několika oblastech – dětské nádory patří mezi onemocnění vzácná, děti mají úplně jiné histologické typy nádorů než dospělá populace. Samotný pacient (nemocné dítě) není jenom „malý“ lidský jedinec, ale pokračuje u něho funkční vývoj a růst. Tento fakt znamená pro onkologa na jedné straně limitace a zvážení závažných pozdních následků, na druhé straně představuje i jisté výhody (prakticky žádné komorbidity, regenerace a hojení je rychlejší atd.). Relativní vzácnost a specifika dětských nádorů vedly k požadavkům centralizované péče o onkologicky nemocné děti. V současnosti se považuje za optimální existence jednoho pediatrického onkologického centra poskytujícího komplexní péči v plném rozsahu pro oblast se 4–5 miliony obyvatel. Centralizovaná péče, poznatky v diagnostice, molekulární genetice a moderní protinádorové léčbě vedly k dramatickým úspěchům v dětské onkologii a dlouhodobému přežívání u více než 85 % pacientů.

ZVLÁŠTNOSTI OŠETŘOVATELSKÉ PÉČE O DĚTSKÉ ONKOLOGICKÉ PACIENTY

PETLACHOVÁ M.

Klinika dětské onkologie, LF MU a FN Brno

V ČR jsou dle věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR (z roku 1998, 2017) dvě komplexní onkologická centra pro děti a mladistvé, jedno ve FN Motol Praha a druhé v Dětské nemocnici FN Brno. Ročně je v ČR nově diagnostikováno téměř 400 dětí s onkologickým onemocněním, což tvoří přibližně 1 % malignit v populaci. Symptomatologie nádorů u dětí je ve většině případů nespecifická. Úspěšnost léčby dosahuje kolem 85 %, ovšem s rizikem dlouhodobých pozdních následků. Diagnostika i léčba je v současnosti kromě standardních metod v onkologii postavena na principu tzv. personalizované medicíny. Třetinu dětských nádorů tvoří leukemie, necelou další třetinu zastupují nádory CNS. Dalšími malignitami jsou lymfomy, sarkomy, neuroblastomy, nádory ledvin, jater, sítnice a další. Legislativně dle vyhlášky č. 55/2011 Sb., mohou o děti pečovat kromě dětských sester i všeobecné sestry. Protinádorová podpůrná léčba i léčba komplikací vyžaduje časté aplikace intravenózních (i.v.) léčivých přípravků, krevních derivátů a transfuzních přípravků. Všeobecné sestry nemohou dle vyhlášky č. 55/2011 Sb., aplikovat i.v. léky dětem do 3 let, nemohou provádět katetrizaci močového měchýře u dívek do 3 let (např. diagnostické sběry moče u malých dětí) a také nesmí zavádět nazogastriční sondy do 10 let dítěte (zajištění výživy). Všechny výše uvedené činnosti jsou každodenní rutinní prací na dětské onkologii. Léčba dítěte probíhá v úzkém kontaktu s rodiči, kteří jsou vnímáni jako rovnocenný partner v týmu, který se o dítě stará. Rodiče hrají aktivní úlohu v celém procesu léčebné a ošetrovatelské péče, vnášejí do ní informace o svém dítěti a jeho potřebách. Rodič je s dítětem přijatý na oddělení jako indikovaný doprovod nezletilého pacienta. Dítě jako pacient: věkové rozložení 0–19 let; verbální vyjádření problémů je u malých dětí omezené; časté výkony v celkové anestezii vzhledem k věku; limity protinádorové léčby; riziko pozdních následků; přesné dávkování léčivých přípravků; bezpečnost pacienta při aplikaci protinádorové léčby (kontrola i.v. vstupů, rizika paravazace atd.); standardy ošetrovatelské péče o dětské pacienty; zajištění psychomotorického vývoje; zajištění školního vzdělání (MŠ, ZŠ); multidisciplinární péče. Závěr: Péče na dětské onkologii je z pohledu ošetřující sestry náročná nejen po stránce odborné, ale také po stránce psychické. Vyžaduje komunikativnost, empatii, lásku k dětem a ke zvolenému povolání.

APLIKACE KONCEPTU PRECIZNÍ MEDICÍNY DO DĚTSKÉ ONKOLOGIE – KOMPLEXNÍ BIOLOGICKÁ CHARAKTERIZACE TUMORU U PACIENTŮ S VYSOCE RIZIKOVÝMI A REFRAKTERNÍMI SOLIDNÍMI NÁDORY

VESELÁ P.¹, NOSKOVÁ H.², CATELA IVKOVIČ T.¹, ADAMCOVÁ S.¹, TRACHTOVÁ K.¹, KÝR M.³, MERTA T.³, MÚDRY P.⁴, ŠTĚRBA J.⁵, SLABÝ O.⁶

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Klinika dětské onkologie, LF MU a FN Brno; ³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ⁴ Klinika dětské onkologie, LF MU a FN Brno; ⁵ ICRC – Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně, ⁶ Klinika dětské onkologie, LF MU a FN Brno, ⁷ Klinika dětské onkologie, LF MU a FN Brno; RECAMO, MOÚ, Brno; ⁸ ICRC – Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně, ⁹ Klinika dětské onkologie, LF MU a FN Brno; CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno; Ústav patologie, LF MU a FN Brno

Východiska: Úroveň poznání nádorového genomu a transkriptomu a mechanismů, jakým jejich aberace korelují s klinickým vývojem onemocnění, není v dětské onkologii stále dostatečná. V našem příspěvku uvádíme vlastní zkušenosti s použitím komplexního genomového profilování u pacientů s pediatrickými vysoce rizikovými a relabovanými solidními nádory. **Materiál a metody:** U těchto pacientů bylo provedeno komplexní genomové profilování založené na použití celoxomového sekvenování (WES) (zárodečného a nádorového), cíleného sekvenování RNA (detekce fúzních genů) a celogenomového profilování genových expresí (vyšetření transkriptomu). Výsledky těchto vyšetření byly zpracovány do podoby komplexních protokolů a následně byly společně s klinickými a radiologickými daty prezentovány na molekulárně-onkologické indikační komisi (Molecular Tumor Board – MTB) za přítomnosti

klinického genetika, molekulárního biologa, patologa, klinického farmakologa, farmaceuta, statistika zástupců etické komise a klinických onkologů s cílem návrhu individuální terapie pro každého prezentovaného pacienta, u něhož standardní způsoby léčby selhaly, nebo nejsou k dispozici. **Výsledky:** V letech 2017–2019 bylo vyšetřeno pomocí WES celkem 147 pacientů s refrakterními či vysoce rizikovými solidními nádory z celkem pěti zemí. U 38 pacientů (26 %) byly detekovány mutace se známým onkogenním charakterem, tzv. řídicí mutace. U 18 pacientů s tumory CNS byla navíc nalezena mutace v genech pro histon 3 (H3F3A nebo HIST1H3B), jejíž identifikace je důležitá z hlediska klasifikace a prognózy nádorů CNS. U všech pacientů byla stanovena mutační nálož (TMB), u 16 pacientů byla identifikována vyšší TMB ≥ 10 mutací/Mb, a u jejich tumorů byl stanoven také mutační podpis. Kombinací identifikace cílitelné onkogenní mutace a vyšší TMB se podařilo najít cílitelnou událost u 51 pacientů (35 %). U 140 pacientů byl proveden jak WES, tak vyšetření fúzních genů. Kombinací WES a vyšetření fúzních genů se cílitelnou událost podařilo nalézt u 56 pacientů (40 %). K výsledkům transkriptomového profilování bylo přistupováno jako k pomocnému nálezu při celkovém hodnocení biologie individuálního nádoru. Molekulárně řízená cílená léčba či její kombinace byla podána přibližně u třetiny pacientů. **Závěr:** U dětí s vysoce rizikovými solidními tumory umožnilo komplexní genomové profilování nalézt klinicky relevantní informaci u 40 % případů a u téměř 90 % z nich byla na základě tohoto nálezu podána cílená léčba, příp. její kombinace.

Práce byla podpořena MZ ČR, grantem 16-33209A a NV19-03-00562, a MŠMT ČR projektem CEITEC 2020 LQ1601.

PROPOJENÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE U DĚTSKÝCH PACIENTŮ

ZITTERBARTOVÁ J.

Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Onkologičtí pacienti dětského věku tvoří pouze malý podíl pacientů Masarykova onkologického ústavu (MOÚ). Děti jsou odesílány ke specializovaným vyšetřením na oddělení nukleární medicíny, v rámci diagnostiky je zapojena laboratorní i výzkumná část ústavu, indikace a průběh léčby je konzultován na multioborových komisích. V průběhu aktivní léčby poskytujeme dětem péči na Klinice radiační onkologie MOÚ, kde je ozářeno 30–50 dětí ročně. Mimo přirozenou starost o naše nejmenší pacienty nás k vytvoření specializovaného týmu vedou právě odlišnosti spojené s léčbou nádorů dětského věku. Od dospělých se dětská onkologie liší především jiným spektrem vyskytujících se nádorů. Nádory obvykle i přes rychlou progresi velmi dobře reagují na léčbu, která je ovšem spojena s rizikem vývoje vážných chronických změn. Příprava léčby, její průběh i následné sledování má tedy jiný rámec než u dospělých pacientů. Nejčastěji jsou k radioterapii indikovány děti s nádory centrální nervové soustavy, Hodgkinovým lymfomem a sarkomy. Mimo lymfomy se jedná o nádory vyžadující kombinovanou léčbu s operací, podáním chemoterapie a důsledným ozářením. Ke správnému provedení radioterapie je nutné využít informace ze všech provedených vyšetření tak, aby ozařovaný objem i dávka byly dětem individuálně „ušité na míru“ a vedly k co nejmenšímu poškození. V praxi se tedy nelze obejít ani bez úzké spolupráce s dětským onkologem. Věkové rozmezí ozařovaných dětí je mezi 3 a 20 lety, mladší děti jsou ozařovány pouze výjimečně. Na rozdíl od diagnostických vyšetření nelze v průběhu radioterapie zajistit přítomnost rodiče, proto je u nespolečnických dětí ozařování prováděno v celkové anestezii. Pro tyto účely již mnoho let funguje spolupráce s anesteziologickým týmem Kliniky dětské anesteziologie a resuscitace MOÚ. Po ukončení léčby jsou všechny děti předány zpět do péče dětského onkologa, ke sledování po radioterapii přichází v 6. týdnu a dále v půlročních intervalech. V rámci časných kontrol je hodnoceno hojení akutní toxicity, v následných pak vliv záření na lokální kontrolu nemoci a výskyt pozdních změn po léčbě. Dlouhodobým sledování lze předcházet vážnějšímu poškození při včasném zachytu chronických změn. K tomuto účelu byla také dětskými onkology zřízena specializovaná ambulance dlouhodobého sledování pro děti a mladistvé po onkologické léčbě. Péče o dětské onkologické pacienty je tedy ve všech svých aspektech založena na respektování dětských potřeb a minimalizaci celoživotních následků.

XXIX. Vývoj nových léčiv, farmakoeconomika, klinická farmacie v onkologii

PŘÍPRAVA, VÝROBA A NEREGISTROVANÁ RADIOFARMAKA – NEKONEČNÝ PŘÍBĚH?

ADAM J.¹, PECH L.², ČEPA A.³

¹ RECAMO, MOÚ, Brno, ² ÚJV Řež, a. s., Husinec, ³ Ústav nukleární medicíny, 1. LF UK a VFN v Praze

Výhodiska: Ačkoli je PET rychle a dynamicky se rozvíjejícím oborem (70% nárůst počtu scannerů v ČR od roku 2015), je zavádění nových PET radiofarmak do klinické praxe (nejen v ČR) provázeno překážkami odvozenými ze specifické povahy této skupiny látek, což vede k neoptimální dostupnosti inovativních PET radiofarmak pro pacienty. Příspěvek se v první části věnuje problematice zavádění inovativních radiofarmak do klinické praxe, odkrývá drobné legislativní nuance přípravy/výroby a použití nových radiofarmak, které je třeba smířlivě vyřešit společně se státní autoritou. V druhé části popisuje progresi situace od podzimu 2018 doposud. **Cíl:** Koordinovaná snaha nukleární obce se snaží v ČR najít cestu a právní rámec, jak neregistrovaná radiofarmaka v ČR využívat podobně jako v zahraničí. Dílčí snahy se týkají zejména úpravy podmínek specifických léčebných programů, případné akceptace správné radiofarmaceutické praxe (GRPP) – významné zejm. v případě generátorových radiofarmak – či usnadnění použití „klasických“ cyklotronových PET radiofarmak bez registrace, kde bylo nejnověji ze strany SÚKL navrženo řešení v podobě specifického léčebného programu s měkčími požadavky, než vyplývají z registrace; a to obzvláště v případech, kdy objektivní skutečnosti (primárně rozsah dostupné dokumentace k prekursoru farmaka) plné vyhovění požadavkům registrace komplikují či znemožňují. Zvláštní podskupinou problematiky je příprava/výroba radiofarmak značených ultrakrátkými radionuklidy (13N, 15O), která jsou díky svým vlastnostem mimo legislativní a praktické použití v ČR. V příspěvku jsou zmíněny výstupy ze setkání, které v uplynulých letech v rámci problematiky proběhly, diskutovány již provedené legislativní změny a na konkrétních případech ilustrován dopad výše uvedených skutečností a navržená či realizovaná řešení. V závěru je evaluováno doposud dosažené a nastíněny možné další scénáře vývoje v této oblasti. Z hlediska rozvoje nukleární medicíny v ČR je nutností prosazovat principy translace nových typů radiofarmak do klinické praxe v přijatelných časových intervalech.

VÝZKUM A VÝVOJ PET RADIOFARMAK VE SPOLUPRÁCI MOÚ A ÚJV ŘEŽ, A. S. – SOUČASNOST A BUDOUCNOST

ADAM J.

RECAMO, MOÚ, Brno

Výhodiska: Metoda pozitronové emisní tomografie (PET) je rychle a dynamicky se rozvíjejícím oborem v ČR. Od roku 2015 zde došlo k 70% nárůstu počtu scannerů, v současnosti v ČR pracuje 17 PET/CT nebo PET/MRI zařízení na čtrnácti různých místech. Drtivou většinu vyšetření provádějí odborníci v nukleární medicíně pomocí základního radiofarmaka 18F-fluorodeoxyglukózy (FDG), širokospektrálního metabolického markeru. Pro některé novotvary, diagnózy či orgány je ovšem FDG nevhodná, což je stimulem k používání jiných, specifitějších radiofarmak. K povolení používání těchto radiofarmak v rutinní klinické praxi je ovšem nutno splnit požadavky na registraci léčiva či nově alespoň pro specifický léčebný program. To je často možné jen ve velmi úzké a koordinované spolupráci výrobce radiofarmaka a zdravotnického zařízení. ÚJV Řež, a. s., největší český výrobce PET radiofarmak, dlouhodobě spolupracuje s Masarykovým onkologickým ústavem na vývoji a implementaci nových PET radiofarmak do klinické praxe. Výsledkem této spolupráce je jedno nové registrované radiofarmakum v ČR a další před finalizací registrace. **Cíl:** Spolupráce MOÚ a ÚJV Řež historicky vzešla z vybudování druhého výrobního PET centra ÚJV Řež v areálu MOÚ. Postupem času byly identifikovány látky s potenciálem pro využívání a vylepšení diagnostiky různých novotvarů. První realizovanou spoluprací bylo klinické hodnocení přípravku 11C-methionin pro diagnostiku gliomů, provedené v letech 2012–2014 na šestnácti pacientech. Následovalo klinické hodnocení 18F-fluorocholinu pro diagnostiku karcinomu prostaty v letech 2015–2016. Díky administrativním důvodům byla registrace fluorocholinu úspěšně uzavřena v roce 2019, u methioninu byl podán specifický léčebný program paralelně s registrací, jejíž schválení se očekává v roce 2020. V současnosti disponuje ÚJV Řež robustní výrobní kapacitou a vybavením umožňujícím potenciálně výrobu několika radiofarmak. Ve spolupráci s MOÚ se tak plánují projekty zaměřené nejen na zavádění látek v okolních státech již používaných, jako tomu bylo u methioninu a cholinu, ale i na zapojení do struktur vyvíjejících zcela nové diagnostické látky. Spolupráce výrobců a medicínských zařízení demonstrována v minulých letech zde je pro možnost vývoje či implementace nových PET diagnostik do české klinické praxe nepostradatelná a neocenitelná.

FARMAKOKINETIKA A DÁVKOVÁNÍ MONOKLONÁLNÍCH PROTILÁTEK

JUŘICA J.

Úsek klinických hodnocení, MOÚ, Brno

Biologická léčiva v současné době umožňují léčit nebo zasáhnout do průběhu onemocnění, u kterých byla v minulosti farmakoterapie nemožná nebo jen omezeně účinná. Zasahují do patogenese onemocnění a v mnohých případech se jedná o kauzální terapii. V mnoha ohledech jsou oproti „klasickým“ léčivům, malým molekulám, velmi rozdílná. Zásadní rozdíly jsou ve fyzikálně-chemických vlastnostech, farmakokinetice i farmakodynamice. Tyto rozdíly si vyžadují odlišné přístupy k jejich vývoji, výrobě, skladování, aplikaci, dávkování, a nakonec i k poregistračnímu hodnocení. Dávkování biologik, zejména monoklonálních protilátek (MAb), je řízeno jinými faktory než čistě hmotnostními, resp. povrchem těla nemocného, jako je tomu u malých molekul „chemických“ léčiv. Jejich účinek ani tak nesouvisí s plazmatickou koncentrací, ale s vazbou MAb na cílové receptory – a ty nesouvisí s hmotností pacienta, ale s expresí receptorů a v případě protinádorových MAb s tzv. tumor load. Výskyt toxicity MAb také příliš nesouvisí s plazmatickými koncentracemi. Farmakokinetika MAb je v zásadě jiná než u malých molekul; MAb nejsou metabolizovány jako malé molekuly enzymy CYP, jejichž aktivita ve stáří klesá. Farmakokinetika není ani

tolik ovlivněna úrovní glomerulární filtrace, ani jaterními funkcemi, interindividuální rozdíly v koncentracích mohou být způsobeny spíše rozdílnou distribucí (zavodněním atd.). MAB jsou metabolizovány intracelulárně peptidázami, lysozomálními enzymy nebo likvidovány makrofágy a monocyty po endocytóze nebo internalizaci po interakci s povrchovým receptorem. Právě zde může docházet i k jině těžko předpokládaným interakcím – imunopresiva mohou prodloužit poločas MAB, protože zpomalují jejich rozpoznání a likvidaci makrofágy, monocyty, popř. internalizaci a likvidaci lysozomálními enzymy.

PROTINÁDOROVÁ SOMATOBUNĚČNÁ IMUNOTERAPIE DENDRITICKÝMI BUŇKAMI

PILÁTOVÁ K.¹, HLAVÁČKOVÁ E.², SELINGEROVÁ I.³, MÚDRY P.⁴, MAZÁNEK P.⁴, FĚDOROVÁ L.⁵, DEMLOVÁ R.⁶, ŠTĚRBA J.⁴, VALÍK D.⁵, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.⁵

¹ Farmakologický ústav, LF MU, Brno; RECAMO, MOÚ, Brno, ² Farmakologický ústav, LF MU, Brno; Klinika dětské onkologie, LF MU a FN Brno, ³ RECAMO, MOÚ, Brno, ⁴ Klinika dětské onkologie, LF MU a FN Brno, ⁵ Farmakologický ústav, LF MU, Brno; RECAMO, MOÚ, Brno, ⁶ Farmakologický ústav, LF MU, Brno

Protinádorovou somatobuněčnou imunoterapii na bázi dendritických buněk (DC) vyrábíme v rámci akademického klinického hodnocení fáze I/II „Kombinovaná protinádorová terapie s ex vivo manipulovanými dendritickými buňkami produkujícími interleukin-12 u dětských, adolescentních a mladých dospělých pacientů s progredujícími, relabujícími nebo primárně metastatickými malignitami vysokého rizika“. Výroba vakcín z DC se skládá ze dvou fází: 1. výroba nádorového lyzátu z tumoru pacienta odebraného při chirurgickém zákroku; 2. kultivace DC z monocytů pacienta získaných leukaferézou, jež jsou pulzovány autologním nádorovým lyzátem. Výstupní kontrola kvality vyrobených DC zahrnuje stanovení viability, výtěžnosti, imunofenotypu, imunostimulačních vlastností (produkce IL-10 a IL-12, schopnost stimulovat alogenní a autologní T lymfocyty) a ověření neinfekčnosti (sterilita, nepřítomnost Mycoplasma spp.). Výroba vakcín je však z pohledu výtěžnosti a imunobiologických vlastností DC velice variabilní a přibližně ve 30 % případů vyrobené DC nesplňují dané specifikace a nemohou být propuštěny pacientovi k aplikaci. Zaměřili jsme se tedy na: 1. klíčové aspekty, které by mohly mít nepříznivý vliv na výrobu vakcín, tj. metody separace monocytů z leukaferetického produktu (elutriace vs. plastická adherence monocytů) a terapii předcházející leukaferéze; 2. markery predikující výsledek výroby, tj. parametry krevního obrazu pacienta před leukaferézou a parametry leukaferetického produktu. Metoda separace monocytů v našem případě neměla vliv na výtěžnost a imunobiologické vlastnosti DC, avšak určité kombinace protinádorové terapie měly negativní vliv jak na výtěžnost, tak na vlastnosti vyrobených DC. Například kombinace temozolomidu a irinotekanu byla asociována se sníženou maturací a imunostimulačními vlastnostmi DC a kombinace pazopanibu, topotekanu a vysokodávkovaného cyklofosfamidu byla asociována se sníženou diferenciací a imunostimulačními schopnostmi DC. S ohledem na parametry krevního obrazu a leukaferetického produktu jsme pozorovali, že vzájemně související parametry – nízký relativní počet lymfocytů a vysoký relativní počet neutrofilů v krevním obraze a vysoký počet monocytů v leukaferetickém produktu – jsou spojeny s nepříznivě vysokou expresí CD14 na vyrobených buňkách. Zvýšený počet nezralých granulocytů v periferní krvi je pak asociován se sníženou schopností DC stimulovat alogenní T lymfocyty.

Práce byla podpořena projekty CZECRIN (LM2015090), RECAMO (LO1413), CZECRIN_4PATIENTY (Reg. No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826) a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORY, IRAES A RIZIKO INFEKČÍ

RYCHLÍČKOVÁ J.

Farmakologický ústav, LF MU, Brno

Základní mechanismus účinku inhibitorů imunitních kontrolních bodů (immune checkpoint inhibitorů – ICPI) spočívá v aktivaci blokové T-cytotoxické imunitní odpovědi vůči nádorovým buňkám. Zároveň může dojít k neadekvátní aktivaci imunitního systému vůči vlastním buňkám za vzniku tzv. immune-related adverse events (irAEs). Základní terapií je v tomto případě nasazení glukokortikoidů v dávce odpovídající stupni obtíží, dále použití steroidy šetřících imunopresiv a anti-TNF α protilátek (nejčastěji infliximabu). Imunitní odpověď je modulována jednak základním onemocněním, jednak léčbou nasazenou pro řešení případných irAEs, ale ukazuje se i jistý přímý vliv ICPI. Publikována byla řada případů reaktive latentní tuberkulózy u pacientů léčených ICPI bez současné léčby irAEs glukokortikoidy či jinými imunopresivy. Kromě reaktive latentní tuberkulózy roste i riziko dalších oportunních infekcí – pneumocystové pneumonie, cytomegalovirových infekcí, plicní aspergilózy atd. Cíl: Upozornit na možnou souvislost reaktive oportunních infekcí a léčby ICPI, rozbor možných mechanismů a shrnutí adekvátních postupů prevence.

SOUČASNÉ TRENDY A POKROKY V PET RADIOFARMACÍCH V ČESKÉ REPUBLICE

ŘEHÁK Z.¹, ADAM J.², KOZÁKOVÁ Š.³, VAŠINA J.¹, BUDINSKÝ M.⁴, HEJNOVÁ R.⁵

¹ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno, ² RECAMO, MOÚ, Brno, ³ Ústavní lékárna, MOÚ, Brno, ⁴ Úsek přípravy a kontroly radiofarmak, MOÚ, Brno,

⁵ Oddělení klinických hodnocení, MOÚ, Brno

Pozitronová emisní tomografie je neinvazivní diagnostická metoda zobrazující biodistribuci pozitronových radiofarmak v těle. První PET vyšetření bylo provedeno v Nemocnici Na Homolce v Praze již v roce 1999 s použitím 18F-fluorodeoxyglukózy (FDG), která byla dlouhou dobu jediným dostupným radiofarmakem. V dnešní době jsou všechny PET kamery v ČR jen hybridní (15x PET/CT a 2x PET/MR na celkem čtrnácti pracovištích PET) s pokrytím napříč celou republikou, chybí jen v Karlovarském, Libereckém a Pardubickém kraji (další nejbližší instalace). FDG je stále nejčastěji využívaným radiofarmakem. Vyšetření s tímto radiofarmakem lze využít u většiny nádorových onemocnění, ale také mimo onkologické indikace k detekci některých typů zánětů, lze lokalizovat i epileptický fokus v mozku nebo určit viabilitu myokardu. Druhým nejpoužívanějším radiofarmakem je 18F-fluorocholin (FCH), který lze využívat u pacientů s karcinomem prostaty, hepatocelulárním karcinomem, v neonkologické indikaci pak k detekci hyperfunkčních příštinných tělísek. Pro diagnostiku recidivy či diseminace u kurativně léčených pacientů s karcinomem prostaty lze využít vyšetření s 18F-fluciclovinem (FACBC), obě tato radiofarmaka se stala v ČR zcela rutinními. Superiorní pro diagnostiku karcinomu prostaty je však vyšetření s 68Ga-PSMA (dosud v ČR jen klinické hodnocení). 18F-fluorothymidin

(FLT) je proliferační marker, který lze doplňkově využít i po FDG PET/CT vyšetření nebo jako radiofarmakum k zobrazování nádorů mozku (v této indikaci je však suboptimální). Pro zobrazování mozkových nádorů jsou vhodnější značené aminokyseliny, v ČR jsou praktické zkušenosti s použitím ^{11}C methioninu (MET), ^{18}F -fluoroDOPA (FDOPA) a ^{18}F -fluoroetyltirozinu (FET), většímu rozšíření brání absence registrace i úhrad. K detekci kostních ložisek se zvýšenou osteoblastickou aktivitou, a to nejen v onkologických indikacích, je využíván ^{18}F -natriumfluorid (NaF). K odlišení ložisek hypoxie v nádoru od nekrózy se nově používá ^{18}F -fluoromisonidazol (FMISO). Afinitu k depozitům beta-amyloidu v mozku mají tři využívaná radiofarmaka: ^{18}F -fluorbetaben (FBB), ^{18}F -flutemetamol (FMM) a ^{18}F -fluorbetapir (FBP). Mezi nově využívané radiofarmakum patří ^{68}Ga -DOTATOC (galiem značený DOTA-peptid) určené k vyšetřování pacientů s dobře diferencovanými gastroenteropankreatickými neuroendokrinními nádory. Obě galiová radiofarmaka (jak PSMA, tak i DOTATOC) jsou potenciálně využitelná i pro cílenou terapii v kombinaci s luteciem ^{177}Lu či ytriem ^{90}Y – tzv. teranostiku.

XXX. Základní a aplikovaný výzkum v onkologii

VNITŘNÍ HETEROGENITA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU Z HISTOPATOLOGICKÉHO POHLEDU, KORELACE S IMUNITNÍ ODPOVĚDÍ A BAKTERIÁLNÍMI PATOGENY

BUDINSKÁ E.¹, SANTA GUZMAN L.², HRIVNÁKOVÁ M.¹, BRYCHTOVÁ V.¹, ZWINSOVÁ B.², ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.³, BENČSIKOVÁ B.⁴, ŠEFR R.⁵, NENUTIL R.⁶, POPOVICI V.²

¹ RECAMO, MOÚ, Brno, ² RECETOX, PíF MU, Brno, ³ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ⁴ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno,

⁵ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ⁶ Oddělení patologické onkologie, MOÚ, Brno

Východiska: Imunitní odpověď organismu na nádorové bujení je jedním z nejvýznamnějších faktorů ovlivňujících progresi nádoru a přežití pacienta. Zároveň nejnovější výzkum ukazuje, že vznik a vývoj kolorektálního karcinomu může být přímo ovlivněn patogenními druhy bakterií přítomnými v zažívacím traktu, zejména v tlustém střevě. Bakterie negativně působí na střevní epitel jednak svými genotoxickými metabolity, jednak svou interakcí s buňkami imunitního systému, kterých proliferaci dokážou cíleně zastavit. Cílem projektu bylo zjistit, jestli je imunitní odpověď homogenní v rámci různých FFPE bloků stejného nádoru a jestli přítomnost různých imunitních buněk v různých částech nádoru koreluje s výskytem určitých bakterií na nádorech. **Materiál a metody:** V FFPE histopatologických řezech 24 nádorů kolorektálního stadia I–IV jsme provedli H&E barvení a imunohistochemické barvení CD3+, CD8+, CD45+RO, CD68+, FOXP3, PD1 a PDL1 buněk. Tyto řezy byly naskenovány a digitalizovány a dále semikvantitativně vyhodnoceny patologem a dále s pomocí metod analýzy obrazu a následné aplikace metod prostorové statistiky. Každý nádor byl pro analýzu vnitřní heterogenity reprezentován čtyřmi bloky, celkem jsme tedy vyhodnotili $96 \times 8 = 768$ řezů. Z nádorů byly odebrány mikrobiální stěry a jejich mikrobiální složení analyzováno pomocí sekvenace genu pro 16S rRNA na přístroji Illumina MiSeq. Rozložení imunitních buněk v nádoru jsme následně korelovali s abundancí bakterií z nádorových stěrů. **Výsledky:** Z výsledků je patrné, že existuje výrazná heterogenita v rozložení imunitní odpovědi v různých blocích stejného nádoru. Dále jsme našli asociace přítomnosti imunitních buněk ve stromě nebo v nádorovém epitelu s různými bakteriálními druhy. Například CD8+ v epitelu bylo asociováno se zvýšenou abundancí bakterií rodu *Hungatella*, *Enterobacter* a *Klebsiella*. Naopak CD8+ ve stromě bylo asociováno se zvýšeným výskytem bakterií *Lactobacillus* a *Coprobacter*. *Coprobacter* byl také asociován s přítomností nádorové nekrózy. **Závěr:** Z našich výsledků vyplývá, že imunitní odpověď v nádoru by měla být vyhodnocována z více FFPE bloků, aby byla podchycena celková heterogenita. Nalezené korelace mezi zvýšeným výskytem bakteriálních patogenů a různou imunitní odpovědí potvrzují existenci interakce bakterií a imunitní odpovědi a zároveň poskytují základ pro další funkční studie s cílem popsat princip této interakce a nalézt možné terapeutické cíle.

MIKROSKOPICKÉ A NANOSKOPICKÉ ASPEKTY RADIČNÍHO POŠKOZENÍ A REPARACE DNA – POTENCIÁLNÍ ROLE V RADIOREZISTENCI GLIOBLASTOMOVÝCH BUNĚK

FALK M.¹, HAUSMANN M.², KRASAVIN E.³

¹ Biofyzikální ústav AV ČR, v.v.i., Brno, ² Kirchhoff Institute for Physics, University Heidelberg, Německo, ³ Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Rusko

Radiorezistence nádorů působí v onkologii závažný problém. Novou naději představuje ozařování nádorů urychlenými těžkými ionty s vysokým lineárním přenosem energie (LET). Biologickým účinkům urychlených iontů však doposud rozumíme jen omezeně. V tomto příspěvku prezentujeme výsledky rozšiřující naše poznání o účincích urychlených iontů s vysokým LET na normální a nádorové buňky. Zejména diskutujeme význam mikro- a nanoskopických parametrů poškození chromatinu s ohledem na efektivitu reparace dvouřetězcových zlomů DNA (DSB) a postiradiační přežívání buněk. Ukazujeme, že urychlené ionty s vysokým LET vytvářejí DSB výrazně vyšší komplexity než fotonové záření gama s nízkým LET. Komplexita DSB přitom snižovala schopnost buněk radiační poškození opravit a přežít. Vysoká radiobiologická účinnost urychlených těžkých iontů proto spočívá v jejich schopnosti vytvářet v DNA mikro- a nanoskopické klustry mnohočetných DSB. V kontrastu se současným paradigmatem jsme však objevili, že nejen záření s odlišným LET, ale i různé urychlené ionty s podobným LET generují v DNA dvouřetězcové zlomy o různé komplexitě. Zároveň ukazujeme, že vysoce radiorezistentní buňky U87 odvozené od glioblastomu vykazují obdobnou reparační kapacitu jako normální lidské kožní fibroblasty s průměrnou citlivostí k záření, disponují však výrazně vyšší schopností reparovat komplexní DSB. Tato schopnost buněk U87 je doprovázena odlišnou nanokompozicí reparačních komplexů DSB, podstata tohoto jevu a příčinná souvislost mezi nanostrukturou reparačních komplexů DSB a radiorezistencí buněk je nicméně předmětem dalšího výzkumu. Studie vznikla díky propojení unikátních světových technologií – částicových urychlovačů a pokročilých metod optické mikroskopie, vč. „molekulární mikroskopie“ (SMLM) s rozlišením až 10 nm. Výsledky mohou být užitečné v kontextu budoucího rozvoje hadronové terapie a také např. ochrany posádek při plánovaném letu na Mars.

Literatura: [1] Jezkova L. et al. *Nanoscale* 2018; 10(3): 1162–1179. [2] Bobkova E et al. *Int J Mol Sci* 2018; 19(12): E3713.

Podpořeno projekty GAČR 20-04109J, DAAD-19-03 a projekty vládního zmocnění a 3+3 pro spolupráci se SÚJ Dubna.

ZMĚNY N-GLYKANOVÝCH PROFILŮ NÁDORŮ VAJEČNÍKŮ PACIENTEK SENZITIVNÍCH A REZISTENTNÍCH NA CHEMOTERAPEUTICKOU LÉČBU

HERNYCHOVÁ L.¹, UHRÍK L.², IHNÁTOVÁ I.³, LATTOVÁ E.⁴, NENUTIL R.⁵, NÁLEŽINSKÁ M.⁶, CHOVANEC J.⁶, VOJTĚŠEK B.¹, VALÍK D.¹, NOVOTNÝ M.⁷

¹ RECAMO, MOÚ, Brno, ² MOÚ, Brno, ³ Bioinformatika pro studium exposomu, PíF MU, Brno, ⁴ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno,

⁵ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno, ⁶ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ⁷ Indiana University, Bloomington, USA

Maligní nádory vaječníků a vejcovodů (nejčastěji se jedná o karcinomy) jsou dlouhodobě na prvním místě v úmrtnosti na gynekologické nádory. V souvislosti s touto diagnózou zemře ročně přibližně 700 žen. Příčinou je zachycení onemocnění v pokročilých klinických stádiích s diseminací tumoru po dutině břišní. Terapeuticky se uplatňuje radikální operační výkon se snahou o minimální nádorové reziduum a chemoterapie založená na platinových derivátech.

Rezistence na chemoterapii je prognosticky velmi nepříznivým faktem. I když je léčba klinicky úspěšná, pokročilá stadia obvykle až v 60 % recidivují a na 5leté přežití nedosáhne přibližně 45 % těchto pacientek. Apelem na současný výzkum je identifikace možných markerů predikujících senzitivitu pacientek k protinádorové léčbě. Je známo, že změny glykanových struktur na povrchu nádorových buněk ovlivňují proliferaci, adhezi, migraci i buněčnou signalizaci. Strukturně změněné N-glykany (zvýšená fukosylace, sialylace nebo přítomnost komplexních rozvětvených struktur) byly detekovány v sérech a nádorových tkáních pacientek s karcinomem vaječníků. V naší studii bylo 83 pacientek s high grade nemuciózním karcinomem vaječníků. U části z nich ($n = 27$) byla možná radikální operace, u zbývajících ($n = 56$) bylo nutné ponechat makroskopické reziduum. Všechny byly následně léčeny chemoterapií obsahující deriváty platiny, u které byla vyhodnocena odpověď jako senzitivní nebo rezistentní. Z nádorových tkání a sér byly pomocí PNGasy F izolovány N-glykany, jejichž profily byly měřeny pomocí MALDI-TOF/TOF hmotnostního spektrometru (UltrafleXtreme™, Bruker). Kvalitativní a kvantitativní změny v profilech glykanů byly statisticky evaluovány. Z dat naměřených na hmotnostním spektrometru jsme byli schopni detekovat N-glykany v tkáních (68 glykanů) a v sérech (63 glykanů). Pacientky s ponechaným makroskopickým nádorovým reziduem měly v tkáních 26 N-glykanů signifikantně zvýšených v případě rezistence k chemoterapeutické léčbě ve srovnání s pacientkami senzitivními. Šest z těchto glykanů bylo možné považovat za biologické markery na základě jejich senzitivity a specifity a zvýšené intenzity glykanů spojené s kratší dobou do relapsu. U pacientek s radikální operací však tyto tkáňové glykany nevykazovaly statisticky signifikantní rozdíly. Mezi nadějně kandidáty na diagnostické markery patří glykoproteiny, proto naše pozornost bude dále zaměřena na identifikaci a kvantifikaci proteinů nesoucích popsané statisticky významné N-glykanové struktury.

Práce byla podpořena projekty GAČR 16-04496S, MZ ČR - RVO (MOÚ, 00209805), Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekty ENOCH (reg.č.: CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868), CETOCOEN PLUS (CZ.02.1.01/0.0/0.0/15_003/0000469) a MSCafellow@MUNI (No.CZ.02.2.69/0.0/0.0/17_050/0008496), CIISB (LM2018127, MEYS CR); RECETOX (LM2018121, MEYS CR).

NANOMEDICÍNA PRO CÍLENOU LÉČBU NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ – VÝZNAM PROTEINOVÉ KORONY

KIZEK R.¹, SEHNAL K.², KEPINSKÁ M.³, FERNANDEZ C.⁴, BANÁŠ D.², UHLÍŘOVÁ D.¹, STAŇKOVÁ M.¹, VŠETIČKOVÁ M.¹, TÓTHOVÁ Z.¹, RUTTKAY NEDECKÝ B.²

¹ Prevention Medicals s.r.o., Brno, ² Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ³ Wrocław Medical University, Wrocław, Polsko,

⁴ Robert Gordon University, Aberdeen, Velká Británie

Východiska: Nádorová onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých zemích. Je známo, že protinádorová terapie vykazuje řadu závažných nežádoucích účinků. Jedním z nich je nedostatek selektivity pro nádorovou tkáň, což vede k jejich působení na nenádorové buňky. Kromě toho relativně nízká terapeutická koncentrace aktivní sloučeniny často způsobuje rezistenci a multirezistenci nádorových buněk vůči léčivům. Cílem práce je zhodnotit nanomedicinský přístup pro léčbu zhoubných nádorů. **Výsledky:** Nanotransportéry pro cílenou léčbu představují moderní a efektivní způsob personalizovaného přístupu. Jako základ nanotransportéru mohou být využity uhlíkové, zlaté, stříbrné a další nanočástice. Nanočástice mohou vstoupit do buňky nezávisle na jejím typu a funkční skupině připojené k povrchu nanočástice. Různé studie in vitro a in vivo ukázaly, že mnoho funkcionalizovaných nanočástic je biologicky kompatibilních. Fyzikálně-chemické vlastnosti nanočástic hrají rozhodující roli v jejich potenciální buněčné toxicitě. Kromě pasivních metod cílení založených na mechanismu účinku EPR (enhanced permeability and retention effect) a specifickém kyselém prostředí v nádoru jsou také zkoumány strategie aktivního cílení na vybraný nádor pomocí ligandů nebo protilátek, které zvyšují specifitu nanotransportéru. Pro aplikaci nanočástic in vivo však hraje velkou roli proteinová korona. Studium proteinové korony je aktuální otázkou. Proteinovou koronou se rozumí soubor všech proteinů, které se na nanočástice mohou vázat. Vytvoření proteinové korony je většinou asociováno s výrazným snížením terapeutického potenciálu nanočástic. Nejzastoupenější složkou proteinové korony je albumin. Ukázalo se, že složení proteinové korony závisí na struktuře a fyzikálně-chemických vlastnostech nanočástic. Efekty modifikace povrchu nanočástic ovlivňují složení a tvorbu proteinové korony. Modelově byly studovány efekty a interakce albuminu a různých nanočástic (AgNPs, AuNPs, CNTs). **Závěr:** Zcela nezodpovězenou otázkou je interakce nanočástic s thiolovými sloučeninami jako jsou nízkomolekulární glutathion nebo metalothionein. Kromě výše uvedeného pozorujeme u některých zhoubných nádorů zvýšenou expresi albuminových receptorů (nádory jater, žlučníku, ale i prsu). Tento fakt může být výhodným pro nanočástice s proteinovou korunou. Výzkum v této oblasti nanomedicíny je zcela otevřený a jistě přinese mnoho nečekaných objevů v blízké budoucnosti.

Práce je realizována v COST CA18122 and International Collaboration Project of The European Technology Platform for Nanomedicine.

STUDIUM KINETIKY INTERNALIZACE FERITINŮ DO BUNĚČNÝCH LINIÍ PRSŇÍHO KARCINOMU

KRATOCHVÍL Z.¹, TESAŘOVÁ B.¹, CHAROUSOVÁ M.¹, PEKAŘÍK V.², REX S.³, HEGER Z.³

¹ Mendelova univerzita v Brně, ² Fyziologický ústav, LF MU, Brno, ³ Ústav chemie a biochemie, Mendelova univerzita v Brně

Východiska: Díky svým unikátním vlastnostem se feritin stal předmětem velkého počtu studií souvisejících s výzkumem cílené léčby nádorových onemocnění. Tato práce je zaměřena na sledování jeho vstupu do prsních buněk ve vymezeném časovém úseku. Při procesu internalizace je však nutné zohlednit přítomnost tzv. proteinové korony, což jsou plazmatické proteiny navázané na povrch nanomateriálů při průchodu krevním řečištěm. Z tohoto důvodu může být výrazně ovlivněn vstup feritinu do buněk, což by v případě jeho potenciálního využití jako nanotransportéru mělo značný efekt na účinnost cílené terapie nádorových onemocnění. **Materiál a metody:** Pro tento experiment byly použity čtyři druhy feritinů, a sice koňský feritin tvořený pouze 22 lehkými a 2 těžkými podjednotkami (EcalH), popř. pouze lehkými podjednotkami (Ecal), dále lidský feritin tvořený pouze těžkými podjednotkami (HsaH) a feritin produkovaný mikroorganizmem *Pyrococcus furiosus* (Pfu). Tyto feritiny byly fluorescenčně označeny pomocí Cyanine5 NHS esteru a posléze nanoseny na různé lidské prsní buněčné linie bez přítomnosti lidského séra a v jeho přítomnosti. Kinetika jejich internalizace byla studována pomocí průtokové cytometrie v několika časových intervalech s ohledem na absenci či přítomnost proteinové korony. **Výsledky:** Na základě mediánu intenzity fluorescence byla stanovena míra internalizace jednotlivých typů feritinů do použitých prsních buněčných linií. Nejrychlejší internalizace byla pozorována u lidského feritinu, naopak v případě koňského feritinu s lehkými podjednotkami docházelo k nejpomalejšímu vstupu do buněk. Po 24 hod, což byl poslední časový interval tohoto experimentu, byl v nejvyšší míře internalizován lidský feritin HsaH v nemaligní epiteliální prsní buněčné línii HBL-100 a v maligní buněčné línii prsního karcinomu MCF-7, zatímco nejnižší míra internalizace byla zaznamenána u koňského feritinu Ecal v liniích triple negativních prsních karcinomů MDA-MB-231 a MDA-MB-468. Proteinová korona nejvíce ovlivnila vstup lidského feritinu HsaH do buněk MCF-7, a to tak, že po 24 hod inkubace s touto buněčnou linií došlo ke snížení

internalizace feritinu až o 98 %. **Závěr:** Nejvyšší schopnost vstupu do prsních buněk vykazoval lidský feritin. Jeho internalizace však byla značně omezena přítomností proteinové korony. Možným řešením této skutečnosti by pak mohl být návrh takové povrchové modifikace lidského feritinu, která by co nejvíce eliminovala tvorbu proteinové korony a zároveň by nikterak nesnížila jeho schopnost internalizace do buněk.

Práce byla podpořena projektem CEITEC 2020 (LQ1601).

ALBENDAZOLE AND FENBENDAZOLE ACTIVATE P53 IN MDMX OVEREXPRESSING TUMOR CELLS

MRKVOVÁ Z.¹, ULDRIJAN S.², POMBINHO A.³, BARTŮNĚK P.³, SLANINOVÁ I.¹

¹ Biologický ústav, LF MU, Brno, ² Biologický ústav, LF MU, Brno; ICRC – Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně, ³ CZ-OPENSREEN: Národní infrastruktura chemické biologie, Praha; Ústav molekulární genetiky AV ČR, v.v.i., Praha

p53, the guardian of the genome and the main tumor suppressor, is mutated in about 50% of cancers. However, even in the absence of mutations, the function of p53 may be inhibited. The overexpression of p53 negative regulators Mdm2 and MdmX renders p53 inactive in malignant melanomas or breast adenocarcinomas despite the presence of wild-type p53. We established a method to detect p53 transcriptional activity in melanoma cell line (A375) carrying p53-activity luciferase reporter construct. This method was then used for high throughput screening of more than 2,000 compounds. Based on the screening results, we decided to focus on two benzimidazoles – albendazole and fenbendazole. Both are commonly used as anthelmintics in clinical practice. Albendazole and fenbendazole induced an increase in p53 and p21 protein levels in melanoma as well as in breast adenocarcinoma cell lines. These changes imply an activation of the p53-p21 signaling pathway. Both benzimidazoles also caused a decrease in Mdm2 and MdmX protein levels in melanoma and breast adenocarcinoma cell lines. We demonstrated that the benzimidazoles reduced cell viability and changed cellular morphology to the point of mitotic catastrophe. G2/M cell cycle arrest, enlarged cells with multiple nuclei and damaged microtubular system were observed. In conclusion, we developed a method for detection of p53 activity. Our primary screening of small molecule compounds yielded two attractive p53 activators – albendazole and fenbendazole. Both benzimidazoles promoted p53 activity via downregulation of its negative regulators Mdm2 and MdmX in MdmX-overexpressing cancer cell lines. Our study suggests the possibility of using these anthelmintics for drug repurposing strategy, specifically for the treatment of cancers overexpressing p53 negative regulators Mdm2 and MdmX.

This research was funded by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic, the specific university research grant (MUNI/A/1087/2018), Masaryk University program P-Pool, and grant LQ1605 – Translational Medicine.

KVANTITATIVNÍ ANALÝZA MRNA KÓDUJÍCÍ (SUB)IZOFORMY METALOTHIONEINŮ V BUŇKÁCH KARCINOMU PRSU PO APLIKACI CYTOSTATICKÝCH LÉČIV

PETRLÁK F.¹, MICHÁLEK P.², HEGER Z.², ŠUBRTOVÁ H.¹

¹ Mendelova univerzita v Brně, ² Ústav chemie a biochemie, Mendelova univerzita v Brně

Metalothioneiny (MT) jsou proteiny s nízkou molekulovou hmotností. MT je velmi bohaté na cystein, což způsobuje vysokou afinitu MT k těžkým kovům a poskytuje buňkám ochranu proti jejich toxickému účinku. MT tak primárně řídí intracelulární homeostázu zinku, která je nezbytná pro buněčnou proliferaci a diferenciaci. MT působí také jako antioxidant chránící buňky před volnými radikály a následným oxidačním stresem. Dosud byly detekovány čtyři transkripčně aktivní izoformy a osm (sub)izoforem MT, jejichž exprese je tkáňově specifická. Mnoho studií uvádí, že exprese jednotlivých MT se liší u různých typů nádorů, což naznačuje, že MT hraje zásadní roli v procesu karcinogeneze. Identifikace změn v expresi jednotlivých (sub)izoforem MT by tak mohla mimo jiné přispět k časné diagnóze nádoru a efektivnější terapii. Pro experimenty byly využity prsní nádorové linie MDA-231, MDA-468 a MCF-7. Byl proveden MTT test pro zjištění poloviční inhibiční koncentrace jednotlivých cytostatických léčiv (cisplatina, doxorubicin) pro každou z buněčných linií. Poté byla provedena inkubace se stanovenými koncentracemi testovaných látek. Po 24 hod byla izolována RNA, následovaná reverzní transkripcí. Přepsaná cDNA sloužila jako templát pro kvantitativní polymerázovou řetězcovou reakci qPCR. Sledovány byly exprese jednotlivých genů pro následující subizoformy MT: MT1A, MT1E, MT1F, MT1G, MT1X, MT2A a MT3. Výsledky byly vyhodnoceny metodou 2-ΔΔCt. Specifická PCR byla validována analýzou křivek tání amplifikačních produktů. Byly zjištěny poloviční inhibiční koncentrace pro jednotlivé buněčné linie. 24hIC50 cisplatiny byla 115 μM pro MDA-MB-231, 14 μM pro MDA-MB-468 a 52 μM pro MCF-7. 24hIC50 doxorubicinu byla 230 μM pro MDA-MB-231, 3 μM pro MDA-MB-468 a 10 μM pro MCF-7. Následovala samotná kvantitativní analýza jednotlivých MT u vybraných nádorových buněčných linií. Po inkubaci s cytostatickými léčivy došlo ke změně expresních profilů MT1A, MT1E, MT1F, MT1G a MT1X u všech zkoumaných buněčných linií. Zvýšení bylo pozorováno obzvláště u genu MT3, který je u těchto buněčných linií za normálních podmínek exprimován pouze v zanedbatelné míře. Výsledky této studie potvrzují, že exprese (sub)izoforem MT je specificky zvyšována aplikací cytostatických léčiv, a může tak hrát důležitou roli v procesu rozvoje chemorezistence. Dalším krokem budou funkční analýzy jednotlivých (sub)izoforem (knock-in, knock-out) a identifikace konkrétních mechanismů zodpovědných nejen za dysregulaci exprese MT, ale také za rozvoj chemorezistence.

Práce byla podpořena grantovým projektem DFG-GAČR (19-13766J).

REGULACE AKTIVITY PROTEINU P63

POKORNÁ Z.¹, HRABAL V.², VYSLOUŽIL J.¹, ZATLOUKALOVÁ P.², BRYCHTOVÁ V.², VOJTĚŠEK B.², COATES P.¹

¹ MOÚ, Brno, ² RECAMO, MOÚ, Brno

Rodina p53 je tvořena třemi členy – p53, p63 a p73. TP63 lze považovat za dva samostatné geny, přičemž nezávislé promotory vedou ke vzniku mRNA, které kódují varianty proteinů TAp63 nebo ΔNp63. TAp63 obsahuje transaktivací doménu podobnou p53 a má podobné vlastnosti jako p53. ΔNp63 postrádá tuto oblast, což naznačuje inhibiční funkci p53. Nicméně p63 má role nezávislé na p53, což je důležité pro normální vývoj epitelových tkání. TP63 marker je u onkologických onemocnění velmi zřídka mutován, avšak je často amplifikován a/nebo nadměrně exprimován např. ve spinocelulárních karcinomech a u ně-

kterých forem rakoviny močového měchýře jako ΔNp63 forma. P63 je převážně nadměrně exprimován u rakoviny jako onkogenní forma ΔNp63 a p53 hraje roli tumor supresorového genu. Za fyziologických podmínek je exprese ΔNp63 omezena převážně na epitelální tkáň, zatímco p53 je exprimován ve všech typech buněk. Většina prací týkajících se p63 se soustředila především na identifikaci cílových genů, které mohou být tímto markerem ovlivněny. Byla popsána jeho role např. v proliferaci, přežití, diferenciaci či adhezi. Naproti tomu existuje jen velmi málo studií o tom, jak a čím je ΔNp63 regulován. Vzhledem k tomu, že ΔNp63 má odlišné funkce a expresi od p53, očekává se, že jeho regulace bude odlišná, i když mohou existovat překrývající se mechanismy. Snažili jsme se tedy identifikovat faktory, které se uplatňují v regulaci ΔNp63 na in vitro úrovni. Tyto experimenty byly provedeny za použití nádorových a nenádorových buněčných linií s endogenní expresí, nebo bez endogenní exprese ΔNp63 (FaDu, HaCaT, MCF7 aj.). Dle získaných výsledků je pravděpodobné, že ΔNp63 je up-regulován specifickými signály týkajícími se růstu/přežití buňky, které působí prostřednictvím membránových receptorů a kinázových kaskád, a tím zvyšují expresi ΔNp63 markeru. Růstové faktory (IGF-1, inzulin) indukují nárůst ΔNp63. Experimenty s užitím inhibitorů downstream signalizačních drah naznačily, že signální cesta nemusí být pouze přes AKT dráhu, ale zahrnuje jak PI3K-AKT, p38/MEK, tak MAPK/ERK dráhu. Stresem navozené poškození DNA (např. cisplatinou, UV) snižuje hladiny proteinu ΔNp63. Pravděpodobně je snížení exprese ΔNp63 ovlivněno proteazom-ubikvitin zprostředkovanou degradací. V případě posttranslačních modifikací má své důležité postavení acetylace a fosforylace, což dokládá významná up-regulace tohoto markeru po podání inhibitorů histondeacetyláz či inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Regulace ΔNp63 se tedy významně liší od p53 a заслужuje další studium. Podpořeno Grantovou agenturou České republiky s reg. č. 19-065305.

AUTONOMNÍ NANOSYSTÉMY PRO DYNAMICKÝ TRANSPORT PROTEINŮ

RESSNEROVÁ A.¹, PUMERA M.², REX S.¹, MICHÁLKOVÁ H.³, NOVOTNÝ F.², HEGER Z.³

¹Ústav chemie a biochemie, Mendelova univerzita v Brně, ²Center for Advanced Functional Nanorobots, Praha, ³Ústav chemie a biochemie, Mendelova univerzita v Brně

Východiska: Posledním trendem nanomedicíny se stává přechod ze statických nanočástic na dynamické nanosystémy. Důvodem této tranzice je vysoké procento akumulace pasivních nanočástic v okolní necílové tkáni, což může vést k nežádoucím účinkům a neefektivní léčbě. Nanorobotika je novým odvětvím, které je právě na vzestupu. Nanoroboti jsou schopni vykazovat pohyb díky katalytické aktivitě. Jejich pokročilé vlastnosti je řadí na přední příčky současných trendů v oborech pokročilých materiálů a nanomedicíny a slibují efektivnější transport biologicky aktivních molekul. Tato práce se zabývá studiem kationických zlatých nanorobotů s katalytickou stříbrnou vrstvou, která po kontaktu s H₂O₂ vytváří dynamický pohyb. Pohyb nanorobotů a schopnost jejich internalizace do buněk byl charakterizován při různých koncentracích H₂O₂. Kolokalizace s endozomálními a lysozomálními proteiny byla studována. Biokompatibilita byla testována pro zjištění případné reaktivity s necílovými tkáněmi. V neposlední řadě byli nanoroboti použiti pro transport metallothioneinu do buněčné linie karcinomu prostaty. **Metody:** Kinetika internalizace nanorobotů do buněk a kolokalizace s endozomálními a lysozomálními proteiny byla kvantifikována pomocí super-resolution fluorescenčního konfokálního mikroskopu díky plazmonové rezonanci nanorobotů a imuno-fluorescenčního značení buněčných kompartmentů. Biokompatibilita nanorobotů byla studována v závislosti na tvorbě proteinových koron a aktivace C3 složky komplementu. Účinnost transfekce fluorescenčně značeným metallothioneinem byla stanovena pomocí FACS analýzy. Buněčná linie karcinomu prostaty DU145 byla využita pro všechny experimenty. **Výsledky:** Buněčná internalizace nanorobotů byla závislá v čase na přítomnosti pohonu v médiu v porovnání se samotným médiem. Internalizace byla signifikantně zrychlena při vyšších koncentracích H₂O₂. Nanoroboti vykazovali kolokalizaci především s lysozomálními proteiny. Vysoká biokompatibilita nanorobotů byla zjištěna během testů biokompatibility. Nanoroboti v přítomnosti H₂O₂ byli schopni transfekce metallothioneinu do komerčně dostupné obtížně transfekovatelné linie DU145. **Závěr:** Zlatí nanoroboti se stříbrnou katalytickou vrstvou jsou biokompatibilními nanonástroji, schopnými pohybu a internalizace do buněk v přítomnosti H₂O₂. Schopnost transfekce obtížně transfekovatelné buněčné linie proteinem metallothioneinem ukazuje potenciální využití pro transfekce či pro dynamický transport jiných biologicky aktivních molekul. Práce byla podpořena grantovým projektem ERC Starting Grant 759585.

EXPRESNÍ ANALÝZA CÍRKULÁRNÍCH RNA U PACIENTŮ S GLIOBLASTOMEM

RUČKOVÁ M.¹, VEČEŘA M.¹, KOPKOVÁ A.¹, ŠÁNA J.², TRACHTOVÁ K.¹, SMRČKA M.³, KAZDA T.⁴, HERMANOVÁ M.⁵, JANČÁLEK R.⁶, SLABÝ O.²

¹CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ²CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno; Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno; Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ³Neurochirurgická klinika, LF MU a FN Brno, ⁴Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ⁵Ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁶LF MU, Brno, ⁶Neurochirurgická klinika, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Východisko: Glioblastom (GBM) je nejčastějším maligním primárním nádorem mozku asociovaným s velmi špatnou prognózou. I přes konvenční léčbu se medián celkového přežívání (OS) pohybuje mezi 12 a 15 měsíci od stanovení diagnózy. V současnosti se proto výzkum zaměřuje na nové terapeutické možnosti a nové prognostické a prediktivní biomarkery odpovědi na léčbu. Významnou úlohu v biologii GBM by mohly hrát i cirkulární RNA (circRNA), nekódující RNA regulující v buňce hladiny mikroRNA (miRNA). Esenciální význam miRNA v biologii mnoha nádorových onemocnění vč. GBM byl přitom již mnohokrát popsán. CircRNA by tedy díky své funkci mohly sloužit jako potenciální terapeutické cíle, případně prognostické, prediktivní nebo diagnostické biomarkery. **Materiál a metody:** Pro účely identifikace deregulovaných circRNA v GBM pomocí technologie RNA-Seq bylo do studie zahrnuto 20 pacientů s GBM a 10 pacientů s farmakorezistentní epilepsi, od kterých byla během chirurgicko-léčebného výkonu získána nádorová, resp. nenádorová mozková tkáň. Získané sekvenční daty byly mapovány pomocí nástroje STAR a dále byl za pomoci nástrojů CIRCexplorer a CIRI zhodnocen počet tzv. zpětných sestřihů, jež jsou charakteristické právě pro circRNA. Na nezávislém souboru 45 GBM a 17 nenádorových vzorků mozkové tkáně byla následně provedena qRT-PCR analýza vybraných circRNA (CFH, circITCH, hsa_circ_0008344, NFIX). Expresní data normalizovaná na expresi GAPDH pak byla hodnocena pomocí Mann-Whitneyho analýzy. **Výsledky:** Bioinformatická analýza sekvenčních dat odhalila u GBM celkem 1 018 a u nenádorových vzorků 2 050 různých circRNA s min. třemi zpětnými sestřihy. Průměrný počet unikátních circRNA s alespoň třemi zpětnými sestřihy detekovaných oběma nástroji společně dosahoval u GBM 338 (247–482) a u nenádorových vzorků 738 (531–1 029). Z výsledků nezávislé qRT-PCR analýzy exprese circRNA CFH, circITCH, hsa_circ_0008344 a NFIX byla statistickým porovnáním odhalena významně nižší exprese circITCH a hsa_circ_0008344 u nenádorové mozkové tkáně oproti GBM (p < 0,0001). Statistická analýza odhalila taktéž částečnou asociaci mezi expresí CFH a hsa_circ_0008344 a OS u pacientů s GBM. **Závěr:** Výsledky studie potvrzují, že exprese vybraných circRNA je

v GBM deregulována, a tyto molekuly se tak mohou skutečně podílet na gliomogenezi, přičemž by mohly být slibnými terapeutickými cíli a diagnostickými a prognostickými biomarkery u pacientů s GBM.

Projekt byl uskutečněn za podpory MZ ČR grantu AZV NV19-03-00501 a projektu MŠMT ČR CEITEC 2020 (LQ1601).

STŘÍBRNÉ NANOČÁSTICE MODIFIKOVANÉ ALBUMINEM S POTENCIONÁLNÍM PROTINÁDOROVÝM ÚČINKEM

RUTTKAY NEDECKÝ B.¹, SEHNAL K.¹, UHLÍŘOVÁ D.², NOGUERA M.³, STAŇKOVÁ M.², KEPINSKA M.⁴, KIZEK R.²

¹ Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ² Prevention Medicals s.r.o., Brno, ³ Faculty of Pharmacy and Food Sciences, Barcelona, Španělsko, ⁴ Wrocław Medical University, Wrocław, Polsko

Východiska: S vývojem nanotechnologií jsou hledány nové strategie pro léčbu a diagnostiku nádorových onemocnění. Stříbrné nanočástice se dostávají do stále větší pozornosti pro jejich antibakteriální vlastnosti, ale vyznačují se také protinádorovými a antioxidačními účinky. Díky použitému procesu zelené syntézy může být povrch nanočástic potažen molekulami, které vykazují antibakteriální a protinádorové účinky. Rostliny poskytují vysoce žádoucí sloučeniny pro syntézu nanočástic díky jejich schopnosti produkovat širokou škálu sekundárních metabolitů se silným redukčním potenciálem. Cílem této práce bylo připravit zelenou syntézou stříbrné nanočástice (AgNPs), modifikovat je boviním sérovým albuminem (BSA) a zjistit jejich protinádorový účinek. **Materiál a metody:** Pro zelenou syntézu AgNPs byly použity vodné extrakty pelyňku pravého (*Artemisia absinthium*) AgNPs/A; a maliníku obecného (*Rubus idaeus*) AgNPs/R. Byly smíchány s 0,1 M AgNO₃ v poměru 1 : 1 a míchány 24 hod při RT. Poté byly pročištěny methanolem, vysušeny a dispergovány ve vodě. Pro modifikaci se k AgNPs přidalo BSA a tato směs byla míchána 1 hod při 37 °C anebo 24 hod při RT. Buněčná linie nádoru prsu MCF-7 byla pasážována v intervalu 3 dny v DMEM médiu s 5% fetálním bovinním sérem, při 37 °C, a 5% CO₂. Proliferační aktivita AgNPs byla testována pomocí MTT testu po 24 hod inkubace buněk s nanočásticemi. **Výsledky:** Získané AgNPs/A (Amax 470 nm), AgNPs/R (Amax 490 nm) i jejich BSA modifikace byly charakterizovány pomocí UV – Vis absorpční spektroskopie a dynamického rozptylu světla (DLS). Nejvýraznější inhibiční účinek byl zřejmý u AgNPs/A (IC₅₀ = 0,8 ± 0,01 µg/ml; p = 4.4.10⁻⁸) a u AgNPs/A/BSA/24 hod/25 °C (IC₅₀ = 8,0 ± 1,5 µg/ml; p = 8.2.10⁻³). U AgNPs/R byl průměrný cytotoxický efekt spíše mírně proliferací. Nejvyšší cytotoxickou aktivitu vykazovaly AgNPs připravené s použitím extraktu z pelyňku AgNPs/A, a to již při koncentraci nanočástic 1,25 µg/ml. Naproti tomu stříbrné nanočástice připravené s použitím extraktu z maliníku AgNPs/R ani jejich modifikace AgNPs/R/BSA/1 hod/37 °C a AgNPs/R/BSA/24 hod/25 °C nevykazovaly téměř žádnou cytotoxickou aktivitu. Cytotoxická aktivita byla pozorována až při koncentraci AgNPs > 50 µg/ml. **Závěr:** V práci byly získány nové informace o možnosti přípravy AgNPs zelenou syntézou, modifikací povrchu nanočástic BSA a možným protinádorovým potenciálem. AgNPs/A/BSA/24 hod/25 °C vykazovaly výrazné antiproliferační vlastnosti k MCF-7 buňkám.

Práce byla financována projekty H2020 CA COST Action LTC18002, ERASMUS+ a institucionální podporou FaF VFU.

MODULAČNÍ ÚČINOK RASTLINNÝCH FUNKČNÍCH POTRAVIN ASOCIOVANÝ S REGULACIÍ EPIGENETICKÝCH MECHANIZMŮ V MODELI MAMÁRNEJ KARCINOGENÉZY IN VIVO

SAMEC M.¹, KUBATKA P.¹, JAŠEK K.¹, KAJO K.², KELLO M.³, MOJŽIŠ J.³, ADAMKOV M.¹, LÍŠKOVÁ A.¹, ŽUBOR P.⁴, PÉČ M.¹

¹ Jesseniova lékařská fakulta v Martine, UK v Bratislave, ² Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, ³ LF UPJŠ v Košiciach, ⁴ OBGY Health & Care, Žilina

Východiska a cíle: Fytochemikálie jako sekundární metabolity obsiahnuté v rastlinných funkčných potravinách predstavujú v synergii s ostatnými nutričnými rastlin významné látky asociované s prevenciou civilizačných ochorení vrátane rôznych typov malignít. Jeden z mechanizmov prevencie rakoviny prostredníctvom fytochemikálií predstavuje schopnosť týchto substancií regulovať epigenetické modifikácie, ktoré sú priamo zapojené v iniciácii, promócií a progresii malignej transformácie. Na základe tejto hypotézy sme analyzovali zmeny v rámci epigenetických alterácií, vrátane exprese miRNA, metylačného profilu génových promótorov a zmien v histónových modifikáciách po aplikácii dúšky tymianovej (*Thymus vulgaris* L.) a škoric (*Cinnamomum zeylanicum* L.) v experimentálnom modeli mamárnej karcinogenézy in vivo. **Metódy:** V dvoch experimentálnych štúdiách bola podávaná sušená vňať tymianu, resp. drvená kôra škoric v diéte v dvoch koncentráciách 0,1 a 1 % potkanom, ktorým bola indukovaná karcinogenéza subkutánnou aplikáciou karcinogénu N-metyl-N-nitrosourea. Na konci experimentálnej štúdie boli zvieratá dekapitované a bolo im odoberané nádorové tkanivo, ktoré bolo následne podrobené imunohistochemickým a molekulárnym analýzám. **Výsledky:** V oboch experimentálnych štúdiách sme zaznamenali signifikantné zmeny v epigenetických mechanizmoch. V animálnom modeli mamárnej karcinogenézy preukázal tymian pozitívny dopad asociovaný so zvýšením exprese miR-22, -210 a -34a (vyššia dávka tymianu) a znížením metylácie promótorových oblastí génov ATM, RASSF1, PTEN a TIMP3. V prípade posttranslačných modifikácií histónov bola zaznamenaná znížená úroveň trimetylácie histónu H3 (H3K4m3). V druhom experimente s použitím škoric bol dokumentovaný pokles v expresii miR-155 a miR-21 (nižšia dávka škoric) a v redukcii úrovne metylácie promótorových oblastí génov ATM a TIMP3. V prípade sledovania zmien v histónových modifikáciách bol detekovaný regulačný účinok škoric spojený s poklesom trimetylácie histónov H3 (H3K4m3 resp. H3K9m3) a nárastom úrovne acetylácie histónu H4 (H4K16ac). **Záver:** Tymian ako aj škoric preukázali výrazné modulačné účinky v rámci epigenetických mechanizmov asociovaných so supresiou nádorovej progresie v in vivo modeli karcinómu prsníka.

MOLEKULÁRNÍ HETEROGENITA KOLOREKTÁLNÍCH ADENOMŮ A JEJÍ KORELACE S VÝSKYTEM METACHRONNÍCH ADENOMŮ

SEMYAKINA A.¹, PTÁČKOVÁ R.¹, MINÁRIK M.², HÁLKOVÁ T.¹, SUCHÁNEK Š.³, TRABOULSI E.⁴, BROGYUK N.³, ZAVORAL M.³, BENEŠOVÁ L.¹

¹ Genomac výzkumný ústav, s.r.o., Praha, ² Genomac výzkumný ústav, s.r.o., Praha; Elphogene, s.r.o., Praha, ³ Interní klinika, 1. LF UK a ÚVN Praha,

⁴ Oddělení patologie, ÚVN Praha

Východiska: Nejčastější novotvary nalézané během screeningové kolonoskopie jsou adenomatózní polypy a jejich odstranění je jedním z neúčinnějších preventivních opatření proti rozvoji kolorektálního karcinomu (CRC). U významné části pacientů však dochází během následujících několika let k výskytu

metachronních adenomů, a tak jsou všichni pacienti s nálezem adenomu zařazeni do sledovacího programu s intervaly kontrolních kolonoskopií v rozmezí 1–10 let v závislosti na míře rizika recurence. Ta se hodnotí na základě několika klinických parametrů (počet, velikost, stupeň dysplazie, lokalizace a vilózní charakter) a nově se hledají další, např. molekulárně-genetické markery, které by pomohly riziko zpřesnit a zefektivnit sledovací program. Kolorektální adenomy jsou z hlediska počtu i prostorové distribuce somatických mutací velmi heterogenní, a tak se nabízí otázka, zda tato heterogenita může být prediktorem rizika jejich recurence. **Materiál a metody:** Ve studii je zahrnuto 52 adenomů > 10 mm, které byly získány v rámci kolonoskopie od celkem 39 pacientů. Všichni tito pacienti následně podstoupili kontrolní kolonoskopické vyšetření v odstupu 1 roku. Každý adenom byl rozkrájen na 20–48 částí s dokumentací jejich prostorového umístění. Z každé části pak byla izolována DNA a provedena heteroduplexní analýza na přítomnost mutací v jedenácti oblastech pěti genů: KRAS, BRAF, TP53, PIK3CA, APC. Následně byl pro každý adenom na základě námi vyvinutého postupu zohledňujícího počet a procentuální zastoupení jednotlivých somatických mutací stanoven stupeň jejich heterogenity. **Výsledky:** Molekulárně-genetická analýza ukázala výraznou heterogenitu analyzovaných adenomů, a to jak podle počtu mutací, tak i v zastoupení mutací mezi jednotlivými částmi v rámci jednoho adenomu. Více než polovina z analyzovaných adenomů měla ≥ 2 mutace, čtvrtina z celkového počtu měla 3–4 mutace. Rozdělení adenomů na stupnici heterogenity I–V bylo rovnoměrné. Ve všech adenomech s mutací kromě jednoho byla detekována mutace min. v jednom z protoonkogenů KRAS nebo BRAF. Ve všech případech, kdy byla mutační změna detekována v obou těchto genech, došlo k vývoji metachronních adenomů během jednoho roku po odstranění první léze. **Závěr:** Určené mutační profily adenomů vykazují velkou heterogenitu, která může mít vliv na riziko vzniku metachronních lézí. Předpokládáme, že určování stupně heterogenity u velkých adenomů má potenciál pro přesnější prognózu recurence a zlepšení medicínské péče o pacienty.

Podpořeno z projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 17-31909.

TRANSKRIPTOMOVÉ PROFILOVÁNÍ MENINGIOMŮ – NOVÉ BIOMARKERY A PATOGENEZE ONEMOCNĚNÍ

SLAVÍK H.¹, ŘEHULKOVÁ A.¹, ZAVADIL KOKÁŠ F.², SLAVKOVSKÝ R.¹, BALIK V.¹, SROVNAL J.¹, ŠTEFANOVÁ H.³, BLUMOVÁ B.³, HAJDÚCH M.³

¹ Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomouc, ² RECAMO, MOÚ, Brno, ³ Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomouc

Úvod: Meningiomy představují asi 20 % všech intrakraniálních nádorů a jejich rychlost růstu je velmi variabilní. I některé benigní formy mohou navzdory radioterapii rychleji růst a v pozdější fázi progredovat. Biomarkerů, které by rozlišily agresivnější meningiomy a umožnily predikci jejich biologického chování, je v současné klinické praxi nedostatek. Materiál, metody a pacienti: RNA byla získána ze 70 FFPE vzorků meningiomů s různými klinickými charakteristikami. Knihovny cDNA pro NGS byly připraveny za použití kitu TruSeq Stranded Total RNA Library Prep Kit s RiboZero Gold – sada A (Illumina) a sekvenovány na HiSeq 2500 (Illumina). Diferenciálně exprimované mRNA a lncRNA byly vyhodnoceny na hladině $q \leq 0,050$ a $\log_{2}FC \geq 2$ nebo ≤ -2 mezi studovanými podskupinami (pohlaví, rekurentní stav, stupeň WHO a lokalizace nádoru). Vybrané markery byly validovány na nezávislé kohortě pacientů. Výsledky a závěry: Mezi pohlavími bylo nalezeno patnáct diferenciálně exprimovaných mRNA a 59 lncRNA, tyto výsledky vykazují nejpřesnější hierarchické shlukování a nejviditelnější změny mezi všemi porovnáními. Mezi různými WHO grady je však nejvyšší počet deregulovaných transkriptů. Rovněž existují silné deregulace mezi rekurentními a nerecurrentními pacienty v primárních nádorech (deregulace 69 mRNA a 108 lncRNA). Nejčastější překryvy jednotlivých diferenciálně exprimovaných genů jsou mezi podskupinami recidivy a WHO gradu. Diferenciální genová exprese mezi určitými skupinami vzorků může odhalit podrobnější pohled na patogenезi meningiomů, a tím přispět k zpřesnění prognózy a predikce terapeutického výsledku.

Projekt byl finančně podpořen granty IGA_LF_2019_003, AZV 15-29021A a CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868.

DETEKCE DVOJÍ SPONTÁNNÍ NEOPLASTICKÉ PROLIFERACE U PLYNOVÉHO MĚCHÝŘE HALANČÍKŮ

SOUČKOVÁ K.¹, DYKOVÁ I.², BLAŽEK R.³, ŽÁK J.³, BYSTRÝ V.¹, JASÍK M.¹, REICHARD M.³, SLABÝ O.⁴

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Ústav botaniky a zoologie, PFF MU, Brno, ³ Ústav biologie obratlovců AV ČR, v.v.i., Brno,

⁴ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno; CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Afričtí halančíci (řád Cyprinodontiformes) jsou drobné anuální ryby, jejichž délka života je geneticky naprogramována na pouhých pár měsíců. V současné době jsou považováni za obratlovce s vůbec nejkratším životním cyklem, které lze chovat v kontrolovaných laboratorních podmínkách. Vedle již léty osvědčených modelových organizmů, jako jsou myš a dánío pruhované, halančíci nacházejí své místo ve studiu procesů souvisejících se stárnutím organismu vč. neoplastické transformace. V této práci jsme se věnovali detekci a detailnímu popisu spontánních neoplazií halančíků. Na jejich nadprůměrně častý výskyt již upozornilo několik prací, charakteristika lézí však ve většině případů chybí. Histopatologickou analýzu makroskopicky zjevných změn v orgánech dutiny břišní jsme zaměřili i na plynový měchýř, životně důležitý hydrostatický orgán ryb. U několika jedinců jsme diagnostikovali spontánní adenokarcinom žlázy plynového měchýře. Souběžně s neoplastickou proliferací žláznových buněk plynového měchýře jsme zejména u stárnoucích jedinců zaznamenali i neoplastickou proliferaci krevetvorné tkáně ledvin a zvýšený výskyt hemoblastů v orgánech dutiny tělní i ve vlastní dutině plynového měchýře. Naším dlouhodobým cílem je využít halančíky jako modelový organizmus pro biomedicínský výzkum věkem podmíněné spontánní karcinogeneze.

Výzkum byl finančně podpořen grantovými projekty GAČR 19-20873S, CEITEC 2020 (LQ1601) a RVO (MOÚ, 00209805).

STUDIUM EFEKTU KREATININU NA STANOVENÍ SARKOSINU V MOČI

STAŇKOVÁ M.¹, VŠETIČKOVÁ M.¹, TÓTHOVÁ Z.¹, UHLÍŘOVÁ D.¹, NOGUERA M.², KEPINSKA M.³, PARÁK T.⁴, RUTTKAY NEDECKÝ B.⁵, KIZEK R.¹

¹ Prevention Medicals s.r.o., Brno, ² Faculty of Pharmacy and Food Sciences, Barcelona, Španělsko, ³ Wrocław Medical University, Wrocław, Polsko,

⁴ Oddělení klinických laboratoří, Nemocnice Milosrdných bratří, Brno, ⁵ Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Východiska: Pro rychlou diagnostiku zhoubných nádorů jsou intenzivně hledány nové markery. Kreatinin je aminokyselinou v buněčném metabolismu svalových buněk. Biosyntéza kreatininu je konstantní, kreatinin přechází do krve a je následně vylučován močí. Hladina kreatininu je sledována pro posouzení funkce ledvin, ale byla zjištěna asociace k zhoubným nádorům (jater, hlavy a krku, prsu a další). Dalším potenciálním nádorovým markerem by

mohla být aminokyselina sarkosin (SAR) v moči. Cílem této práce bylo posouzení efektu zvýšeného množství kreatininu na detekci SAR v moči. **Materiál a metody:** Artificiální moče byly připraveny podle publikovaných protokolů. Pro chemickou analýzu moči byl použit analyzátor Mindray BS300. Mixed Urine 11 byla připravena smísením močí dobrovolníků ($n = 5$). Hladina SAR byla analyzována reakcí na destičkovém fotometru po dobu 30 min. **Výsledky:** Byly sledovány změny signálu SAR (25 $\mu\text{mol/l}$) v močích (AU-N0, AU-N, AU-7/0, AU-7 a Mixed Urine 11). Každá z uvedených močí byla obohacena o kreatinin v rozsahu (0, 5, 10, 15, 25, 40, 50, 60, 75, 90 a 100 mmol/l). Průměrná lineární závislost signálu kreatininu v testovaných močích byla popsána rovnicí: $y = 0,091x + 0,0405$ ($r = 0,9960$), QC 12,76 %, RSD 13,83 %. V rozsahu nižších koncentrací kreatininu (0, 5, 10, 15 mmol/l) byla závislost signálu lineární ($r = 0,9955$), RSD 12,62 %, QC 12,41 %, LOD (0,83) a LOQ (2,75) mmol/l. Zjistili jsme, že směrnice přímek absorbance na koncentraci kreatininu v testovaných močích byly podobné. V přítomnosti SAR nebyl pozorován žádný efekt na směrnice přímek kreatininu ($r = 0,999$). Při korelační analýze kreatininu/SAR, kreatininu/+SAR byla získána velmi dobrá korelace ($r = 0,999$). Při sledování signálu SAR (25 $\mu\text{mol/l}$) v závislosti na rostoucí koncentraci kreatininu (0–100 mmol/l) byly pozorovány v AU-N0 nevýznamné změny v trendu signálu ($r = 0,21$ a $r = 0,02$); v AU-N0 ($r = 0,30$ a $r = 0,39$); v AU-7/0 ($r = 0,54$ a $r = 0,44$); AU-7 ($r = -0,49$ a $r = -0,34$) a v Mixed Urine byl klesající trend nejvýraznější ($r = -0,65$ a $r = -0,44$). Všechny sledované změny byly statisticky nevýznamné. Při hodnocení získaných dat signálu SAR v regulačním diagramu bylo 90 % hodnot v pásu 1 SD. **Závěr:** Byly detailně analyzovány vzorky močí obohacených kreatininem a SAR. Získané signály kreatininu nebyly SAR ovlivněny. Dále jsme zjistili, že zvýšené množství kreatininu neruší stanovení SAR v moči.

Literatura: [1] Nishimura G et al. *Int J Clin Oncol* 2007;12(2): 120–124. [2] Montgomery MJ et al. *Ther Drug Monit* 2000; 22(6): 695–700. [3] Limquiao JL et al. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(1): 63–69. [4] Kent R et al. *Kidney Int* 2017; 91(3): 761–762.

Práce byla financována projekty Liga proti rakovině Praha 273/2019.

FIBROBLASTOVÝ AKTIVAČNÍ PROTEIN – MOŽNÝ TERAPEUTICKÝ A DIAGNOSTICKÝ CÍL V MIKROPROSTŘEDÍ GLIOBLASTOMU

ŠEDO A.¹, BUŠEK P.², KŘEPELA E.², MATEU R.², VANÍČKOVÁ Z.³, ŠÁCHA P.⁴, KONVALINKA J.⁴

¹ Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK v Praze, ² Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. LF UK, Praha, ³ Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN v Praze, ⁴ Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Praha

Glioblastom představuje nejčastější primární mozkový nádor u dospělých. Je typický vysoce infiltrativním růstem a fatální prognózou. Kromě transformovaných gliálních buněk různého stupně diferenciace, vč. gliomových kmenových buněk, obsahuje „ekosystém“ glioblastomu řadu dalších buněčných populací, vč. pericytů a dalších stromálních mezenchymálních buněk, buněk imunitního systému a endoteliálních buněk. Vzájemné interakce mezi těmito buněčnými typy v nádorovém mikroprostředí zásadním způsobem ovlivňuje chování nádoru. Fibroblastový aktivační protein (FAP), proteáza typicky exprimovaná fibroblasty asociovanými s nádorem, může své biologické funkce vykonávat jednak štěpením strukturálních nebo regulačních proteinů nebo nehydrolytickými mezimolekulárními interakcemi s dalšími proteiny. Naše výsledky prokázaly zvýšenou expresi FAP zejména v mezenchymálním subtypu glioblastomu, kde byl FAP přítomen jak v gliomových, tak i ve stromálních buňkách, přičemž kondicionovaná kultura média z těchto FAP exprimujících stromálních buněk zvyšovala migraci gliomových a endoteliálních buněk. FAP gen představuje jeden z cílů signalizace transformujícího růstového faktoru beta (TGF- β). Proto jsme ověřili, zda může TGF- β 1 ovlivňovat expresi FAP v glioblastomu. Koncentrace TGF- β 1 v glioblastomech pozitivně korelovala s FAP. TGF- β 1 dále několikanásobně zvyšoval enzymovou aktivitu FAP gliomových buňkách, pericytech a primárních endoteliálních kulturách, zatímco v gliomových kmenových buňkách působil zvýšení zanedbatelné nebo žádné. Inhibitory TGFR zabránily TGF- β 1-indukovanému vzestupu FAP enzymové aktivity a rovněž snižovaly bazální FAP enzymovou aktivitu v gliomových buňkách. Tyto výsledky svědčí pro podíl autokrinní signalizace TGF- β v regulaci exprese FAP. V současnosti optimalizujeme specifické na FAP cílené PET sondy a hydroxypropylmetakrylátové kopolymery (iBodies) pro neinvazivní vizualizaci nádorů exprimujících FAP a pro dopravu „karga“ do jejich tkáně. Naše výsledky přispěly k pochopení mechanismů vedoucích ke zvýšené expresi FAP v glioblastomech a podporují koncept jeho využití jako molekulárního cíle pro diagnostické či terapeutické účely.

AZV grant 15-31379A, MŠMT OP VVV CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000785 Centrum nádorové ekologie, Progres Q28/1LFUK, a LM2015064 EATRIS-CZ.

REGULATION OF STRESS RESPONSE IN CANCER CELLS

ŠIMONČÍK O.¹, MÜLLER P.², VANDOVÁ V.¹, VOJTĚŠEK B.², KŘIVÁNKOVÁ K.²

¹ MOÚ, Brno, ² RECAMO, MOÚ, Brno

Malignant transformation is associated with increased demands on the maintenance of protein homeostasis. Heat shock response represents fundamental homeostatic mechanism constitutively activated in cancer cells. Under physiological conditions, the major mediator HSF1 is kept in inactive monomeric form by chaperones. The stress conditions, common in advanced cancer, lead to HSF1 activation. HSF1 is assembled in trimers that bind DNA and activate transcription. The activation of HSF1 also leads to formation of characteristic chromatin structures known as nuclear stress bodies (NSBs). Although heat shock response has been extensively studied, key aspects governing HSF1 activation remain a mystery. It is unclear whether HSF1 functions as a stand-alone stress sensor, or serves as a node integrating various cellular signalling pathways. Important for unveiling the mechanism of HSF1 activation are the findings of conditions that inhibit its activation. While the heat shock response is well manifested in metabolically active cells, HSF1 activation is restricted in nutritionally deprived cells. This was also documented in recent work showing inhibition of HSF1 by inhibitors of mTOR signaling and by AMPK activation. Altogether, the data point to the importance of total protein load for HSF1 activation. Therefore, we considered the phenomenon of macromolecular crowding to explain the global effect of protein load on HSF1 conformation. We used fluorescent microscopy to study NSBs and BN PAGE or crosslinking for conformational studies. We mimicked the crowded environment by using HSP90 inhibition and proteasome inhibition leading to protein misfolding and accumulation. Then we used protein synthesis inhibitors to prevent this effect. We also used mTOR inhibitors whose impact on molecular crowding is already known. By using cancer cell line expressing fluorescently labeled HSF1 we observed that HSF1 is localized mainly in the nucleus and in response to enhanced crowding it forms NSBs. This effect was diminished by co-treatment of cells with protein synthesis inhibitors. We also observed the conformational changes of monomeric HSF1 by modulating the intracellular crowding. In this case, reduced crowding prevents initial steps of HSF1 activation despite persisting stress. We propose that conformational changes of HSF1 are primarily driven by physical conditions that determine the state with the lowest Gibbs free energy.

Popodřeno Evropský fond pro regionální rozvoj – ENOCH (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868), GAČR 19-03796S and MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

MUTACE V GENU PIK3CA U PACIENTŮ S KARCINOMEM KOLOREKTA A PRSU V ČESKÉ REPUBLICE

ŠIMOVÁ J.¹, URBANOVSKÁ I.¹, VAŇÁKOVÁ K.¹, SMOLÍKOVÁ M.¹, KONVALINKA D.¹, ŽMOLÍKOVÁ J.¹, PITRONOVÁ S.¹, DVOŘÁČKOVÁ J.¹, DRÁBEK J.², UVÍROVÁ M.¹

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

Východiska: Genetické profilování tumoru a testování vybraných molekulárních markerů je v současné době v klinické praxi rutinní záležitostí u mnoha typů nádorů. Fosfatidyl-3-kinázy (PI3K) jsou rodinou lipidových kináz zapojených do mnoha buněčných procesů vč. růstu buněk, proliferace, diferenciace, pohyblivosti a přežití. Somatické mutace v genu PIK3CA se vykytují u řady různých typů nádorů. V současnosti, vzhledem k vývoji nových léčiv, nabývá na významu i testování tohoto biomarkeru. **Soubor pacientů a metody:** V letech 2008–2019 bylo vyšetřeno 2 207 vzorků kolorektálních karcinomů a 342 vzorků karcinomů prsu. Analýza somatických mutací v PIK3CA genu ve vybraných kodonech v exonu 9 (kodony 542, 545) a exonu 20 (kodon 1047) byla provedena metodou extenze primeru. **Výsledky:** Mutace v genu PIK3CA byly detekovány u 11,8 % (260/2 207) případů karcinomů kolorekta a u 26 % (89/342) případů karcinomu prsu. Byla provedena statistická analýza korelace mezi vybranými klinicko-patologickými parametry a výskytem mutací v PIK3CA genu. U podskupiny pacientů s kolorektálním karcinomem léčených inhibitory angiogeneze nebyla nalezena významná souvislost mezi přítomností mutací v PIK3CA genu a přežitím bez progresu (PFS) či celkovým přežitím (OS). U podskupiny pacientů s HER2 pozitivním karcinomem prsu léčených trastuzumabem měli pacienti s aktivačními mutacemi v PIK3CA kratší přežívání bez relapsu (RFS) než případy bez mutací v PIK3CA genu. **Závěr:** Frekvence mutací v PIK3CA genu v našem souboru koreluje s literárními údaji. Vzhledem k tomu, že byla nedávno FDA schválena nová léčebná strategie u pacientů s HR+/HER2– pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu a mutací PIK3CA genu, lze předpokládat zavedení testování mutací v tomto genu do rutinní klinické praxe. Podpořeno z AZV ČR, No. 16-32198A: Genetické a epigenetické prediktivní biomarkery úspěšnosti léčby inhibitorů angiogeneze u kolorektálního karcinomu.

HYDROGELOVÉ NOSIČE PRO TRANSSKLERÁLNÍ DOPRAVU LÉČIV DO OČNÍHO BULBU PŘI LÉČBĚ RETINOBLASTOMU

ŠIRC J.¹, COCARTA A.¹, HOBZOVÁ R.¹, ŠVOJGR K.², KODETOVÁ M.³, POCHOP P.³, UHLÍK J.⁴

¹ Ústav makromolekulární chemie AV ČR v. v. i., Praha, ² Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha, ³ Oční klinika dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol, Praha, ⁴ Ústav histologie a embryologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Retinoblastom je nejčastějším maligním primárně intraokulárním karcinomem u dětí. Systémové podávání chemoterapeutik je spojeno s relativně nízkou účinností a vysokým rizikem sekundárních malignit a dalších závažných vedlejších účinků. Lokální aplikace protinádorových léčiv do očního bulbu pomocí hydrogelového implantátu umístěného na zadní oční segment může zvýšit koncentraci a prodloužit účinek léku na cílové buňky nádoru. Hydrogelový implantát se skládá ze dvou vrstev – vnitřního hydrofilního rezervoáru uvolňujícího léčivo, které difunduje přes skléru do očního bulbu, a vnější hydrofobní vrstvy chránící okolní vaskularizovanou tkáň před cytotoxickým účinkem. Hydrofilní chemoterapeutika s nízkou molekulovou hmotností, jako je topotekan a vinkristin, snadno pronikají přes skléru a lze je účinně dopravit pomocí hydrogelů na bázi metakrylátů. Uvolňování léčiva může být řízeno stupněm zesíťování hydrogelu a přítomností různých funkčních skupin v hlavním řetězci polymeru. Vnější hydrofobní vrstva tvoří účinnou bariéru chránící okolní citlivou tkáň. Dlouhodobá biologická aktivita hydrogelových implantátů s obsahem léčiva byla potvrzena pomocí in vitro experimentů na buněčných liniích lidského Rb a testem na chorialantoidní membráně. Farmakokinetika byla testována pomocí in vivo experimentů na králíčím modelu.

KOKULTURA TRIPLE NEGATIVNÍ METASTATICKÉ NÁDOROVÉ LINIE PRSU S ENDOTELIÁLNÍMI BUŇKAMI ZAJIŠŤUJE VĚTŠÍ ODOLNOST VŮČI LÉČBĚ INHIBITORY TYROSINKINÁZ

ŠMÍDOVÁ V.¹, KWAK J.², HEGER Z.¹

¹ Ústav chemie a biochemie, Mendelova univerzita v Brně, ² Ajou University School of Medicine, Suwon, Jižní Korea

Invasivní nádorové onemocnění prsu je závislé na angiogenezi, která je velmi důležitým faktorem pro nádorový růst a metastazování [1]. Proto bylo naším cílem zkoumat efekt společné kultivace s endoteliálními buňkami na chování triple negativní metastatické nádorové buněčné linie. Jelikož však planární nádorové modely postrádají dimenzionalitu a nemohou vhodně simulovat mikroprostředí nádoru [2], použili jsme chloroform polykaprolaktonovou (C-PCL) nanovláknovou membránu. Pro otestování trojrozměrných kultivačních podmínek jsme použili protinádorové léčivo – inhibitor tyrosinkináz vandetanib. C-PCL membrány byly připraveny metodou elektrostatického zvláknování, poté byly připevněny k povrchu kultivačních nádob a použity pro kultivaci buněk. Prsní nádorová linie MDA-MB-231 byla použita samostatně nebo v kombinaci s endoteliálními buňkami linie EA.hy926 či HUVEC v poměru 1 : 10 (endoteliální : nádorové). Provedli jsme testy viability, test migrační aktivity nádorových buněk při nepřímé kokultuře s endoteliálními buňkami, vizualizaci buněk imunocytochemickým barvením a měření koncentrace vaskulárního endoteliálního faktoru (VEGF) jako angiogenního faktoru. Naše experimenty ukázaly, že endoteliální buňky podporují růst buněk nádorových. Buňky v kokultuře měly invazivnější charakter, a vandetanib na ně neměl tak velký účinek jako na buňky v monokultuře. Kokultura totiž poskytuje lepší podmínky pro růst a invazivitu nádorových buněk [3]. Již po jednom dni kokultivace měly nádorové buňky méně stresových vláken a vřetenovitý tvar. Po inkubaci s vandetanibem a epidermálním růstovým faktorem buňky získaly ploché, rigidní tvar s viditelnými stresovými vlákny na povrchu, což značí omezení invazivity buněk. Vandetanib bez přidání EGF neměl tak výrazný efekt. Po inkubaci s vandetanibem byla také snížena sekrece VEGF nádorovými buňkami v monokultuře i v kokultuře. Závěrem tedy bylo zjištěno, že prsní nádorové buňky byly více invazivní a životaschopné při společné kultivaci s endoteliálními buňkami. Buňky pěstované v C-PCL 3D podmínkách měly sice pomalejší růst, ale měly také odlišnou morfologii od buněk ve 2D a ukázaly nižší citlivost vůči léčivu vandetanibu.

Literatura: [1] Uzzan B et al. *Cancer Res* 2004; 64(9): 2941–2955. [2] Le BD et al. *Nanomaterials (Basel)* 2018; 8(2): 64. [3] Zhang W et al. *FASEB J* 2018; 32(1): 276–288. *Práce byla podpořena projektem GAČR (18-10251S).*

VLIV RNA INTERFERENCE NA EXPRESI GENŮ ZAPOJENÝCH DO METABOLIZMU SARKOSINU

ŠUBRTOVÁ H.¹, ŠPLÍCHAL Z.², HEGER Z.²

¹ Mendelova univerzita v Brně, ² Ústav chemie a biochemie, Mendelova univerzita v Brně

Sarkosin je neproteinogenní aminokyselina, která je intenzivně studována v souvislosti s nádorovými onemocněními prostaty. Metabolizmus této aminokyseliny je v buňce řízen čtyřmi hlavními enzymy. Vznik sarkosinu může katalyzovat glycin N-metyltransferasa (GNMT) z glycinu, nebo dimethylglycin dehydrogenáza (DMGDH) z dimethylglycinu. Oxidativní demethylaci sarkosinu na glycin potom zprostředkovává sarkosin dehydrogenáza (SARDH) a sarkosin oxidáza (PIPOX). Práce se zabývá studiem změn v genové expresi uvedených enzymů po cílené RNA interferenci proti SARDH u vybraných nádorových i nenádorových prostatických buněčných liniích. RNA interference, zprostředkovaná pomocí malých interferujících RNA (siRNA), cílených proti SARDH, byla provedena u dvou nádorových (DU-145 a PC3) a jedné nenádorové (PNT1A) buněčné linie. siRNA byla do buněk vpravena prostřednictvím transfekčního činidla na bázi lipidů. Účinnost transfekčního protokolu byla ověřena s použitím fluorescenčně značené siRNA (siFAM) a jejího vyhodnocení pomocí fluorescenčního mikroskopu. Po 48 hod od provedení transfekce byla z buněk izolována RNA, která byla reverzní transkripcí přepsána do cDNA. Samotné změny v genové expresi byly nakonec analyzovány metodou kvantitativní PCR a statisticky vyhodnoceny. Zvolený transfekční protokol vykazoval až 70% efektivitu internalizace použité siFAM do buněk. Nejvyššího útlumu genové exprese SARDH, po aplikaci siRNA cílené proti tomuto genu, se podařilo dosáhnout u nenádorové buněčné linie, a to celkem 52 %. Naopak nejnižšího útlumu bylo dosaženo u nádorové buněčné linie DU-145, zde však byly pozorovány nejvýraznější rozdíly v expresi dalších genů kódujících klíčové enzymy sarkosinového metabolismu. Konkrétně došlo k signifikantnímu nárůstu exprese genů PIPOX a DMGDH. Vliv RNA interference byl studován pomocí metody kvantitativní PCR. Nádorová buněčná linie DU-145 vykazovala po aplikaci siRNA cílené proti genu SARDH signifikantní nárůst exprese genů PIPOX a DMGDH. Oba tyto geny kódují enzymy, jež jsou schopny degradace sarkosinu na aminokyselinu glycin.

ANALÝZA POTENCIÁLNÍCH NÁDOROVÝCH MARKERŮ KARCINOMU PROSTATY V MOČI

TÓTHOTOVÁ Z., UHLÍŘOVÁ D., STAŇKOVÁ M., VŠETIČKOVÁ M., RŮŽIČKA J., KIZEK R.

Prevention Medicals s.r.o., Brno

Východiska: Včasná diagnostika karcinomu prostaty (CaP) zahrnuje rektální vyšetření a testování hladiny prostatického specifického antigenu (PSA). Hladiny PSA u pacientů s CaP byly statisticky hodnoceny v řadě studií. Bylo zjištěno, že PSA nemusí striktně souviset pouze s CaP. Zvýšenou hladinu může způsobit hyperplazie prostaty, prostatitida nebo jiné poškození prostaty. Pro přesnější diagnostiku je nezbytné hledat další biomarkery. Jako slibní kandidáti se jeví metalothionein (MT), Caveolin-1, p53, miRNA nebo sarkosin (SAR). V případě MT byla zaznamenána jeho zvýšená hladina právě při CaP, prsu, ledvin, jater, plic aj. U proteinu Caveolin-1 byla zvýšená hladina pozorována u agresivních forem CaP. Ukazuje se, že aminokyselina SAR je velmi slibným kandidátem jako nádorový marker v moči. Cílem práce bylo statisticky vyhodnotit dostupná literární data o hladině SAR v moči. **Výsledky:** Z databáze Web of Science, MEDLINE, BIOSIS, SciELO byly za využití klíčových slov: „prostate cancer, marker“ vyhledány dostupné literární záznamy 1945–2020 v počtu 18 487. Při zadání klíčových slov do názvu studie bylo vyhodnoceno 34 článků. Hodnotili jsme, které markery mají potenciál být využity v klinické praxi. Zjistili jsme, že MT, p53, KLK3, HOXC4, DLX1, SAR, miRNA měly vztah k CaP. Ve studiích byly markery určovány z krve, moči a tkáně. Data ve studiích vykazovala značnou heterogenitu jak v získávání probandů, použitých analytických technik, vyhodnocení získaných výsledků a jejich interpretace. Pro uvedené molekuly však bylo k dispozici velmi málo dostupných dat. V další analýze jsme se zaměřili především na analýzu SAR v moči (n = 55 studií). I přes výše uvedené byla data statisticky hodnocena metaanalýzou (11 studií). Pouze jedna studie (studie 6) prokázala sníženou hladinu SAR u pacientů s CaP a ostatní studie prezentovaly zvýšenou hladinu SAR u CaP. Studie 8 ukázala velmi významný rozdíl mezi kontrolou a CaP. Do metaanalýzy bylo zařazeno 818 probandů s potvrzeným CaP a 760 kontrolních probandů. Bylo zjištěno, že hladina SAR v moči je zvýšená u CaP (test celkového efektu: $Z = 9,6933$, $P = 0,00000$, vysoce významný; heterogenita: $df = 10$, $Q(\chi^2) = 162,48$, $P = 0,00000$, $I^2(\%) = 93,85$, vysoká, $Tau2(\tau^2) = 0,5599$). Jak ukázala získaná data, pro posouzení SAR jako nádorového markeru bude nezbytné uspořádat podrobnou plošnou studii. **Závěr:** Metaanalýzou dostupných dat byla zjištěna statisticky významná odlišnost mezi hladinou SAR u kontrolní skupiny a u pacientů s CaP.

Práce byla realizována za podpory projektu SarkoTest 165/2015 a The European Technology Platform for Nanomedicine.

STANOVENÍ SARKOSINU V ARTIFICIÁLNÍ A REÁLNÉ MOČI JAKO POTENCIÁLNÍHO MARKERU ZHOUBNÉHO NÁDORU PROSTATY

UHLÍŘOVÁ D.¹, TÓTHOVÁ Z.¹, STAŇKOVÁ M.¹, VŠETIČKOVÁ M.¹, RUTTKAY NEDECKÝ B.², KIZEK R.¹

¹ Prevention Medicals s.r.o., Brno, ² Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Východiska: Sarkosin (SAR) je aminokyselina, která je studována jako potenciální marker zhooubného nádoru prostaty a dalších onemocnění. Běžně je obsažena ve svalovině, dalších tělesných tkáních a tekutinách. Kromě toho je SAR využíván v léčbě schizofrenie. Cílem této práce bylo optimalizovat referenční metodu pro stanovení SAR v biologickém vzorku, především v moči. SAR byl stanoven iontově výměnnou kapalinovou chromatografií (IEC) s postkolonovou derivatizací ninhydrinem. **Materiál a metody:** Pro analýzu SAR jsme použili analyzátor AAA500 od firmy Ingos. Separace probíhala ve skleněné koloně s ionexem. Průtok mobilní fáze byl 0,25 ml/min a průtok ninhydrinu byl 0,2 ml/min. Teplota reaktoru byla nastavena na 131 °C. Nástržek vzorku do mobilní fáze byl 200 µl. Pro analýzu byla použita umělá moč AU-7 a vzorek Mixed Urine (n = 6). Vzorky byly upravovány HCl na požadované pH a následně přefiltrovány přes membránový filtr. **Výsledky:** Separované aminokyseliny reagují s ninhydrinem obsaženým v detekčním činidlu. Vzniklý produkt je stanoven detektorem při 440 nm. Metoda byla optimalizována na detekci SAR (0, 2, 5, 10, 25, 50 a 100 µmol/l) v ultračisté vodě. Bylo možné stanovit SAR s LOD 1,7 µmol/l a LOQ 5,7 µmol/l. V případě analýzy SAR v pufru (72,9 mmol/l kyselina citronová, 196,8 mmol/l NaCl a 0,5% thiodiglykol) byly limity SAR asi 3× nižší (LOD je 0,5 µmol/l a LOQ 1,8 µmol/l). Při použití umělé moči AU-7 jsme testovali stanovení sarkosinu v pH 6 (neupravený roztok) a v pH 2. Při pH 6 byl LOD 6,0 µmol/l a LOQ 19,7 µmol/l. pH 2 jsme vybrali podle elučního pufru, ten má pH kolem 2–2,2. V případě, že vzorek byl upraven na pH 2, došlo k mírnému zlepšení limitů na LOD 3,9 µmol/l a LOQ 12,9 µmol/l. U Mixed Urine byly vzorky upraveny (HCl) na pH 2,0; 2,1 a 2,2. V těchto vzorcích jsme přidali SAR o koncentracích 62,5; 31,3; 15,6; 7,8; 3,9 a 0 µmol/l. Návržnost signálu SAR se pohybovala v rozmezí 95–105 %. Při pH 2,0 byla nejnižší koncentrace SAR, kterou bylo možné analyzovat 7,8 µmol/l. Limity byly určeny LOD 14,2 µmol/l a LOQ 46,8 µmol/l. Při pH 2,1 byla nejnižší koncentrace, kterou bylo možné spolehlivě určit 3,9 µmol/l. Limity

byly stanoveny LOD 10,9 $\mu\text{mol/l}$ a LOQ 35,9 $\mu\text{mol/l}$. Při pH 2,2 byla nejnižší koncentrace, kterou bylo možné spolehlivě určit, 15,6 $\mu\text{mol/l}$. Limity stanovení SAR byly určeny LOD 73,0 $\mu\text{mol/l}$ a LOQ 241,2 $\mu\text{mol/l}$. **Závěr:** Vynikli jsme citlivou metodu pro stanovení SAR pomocí IEC. LOD byly v ultračisté vodě do 2 $\mu\text{mol/l}$, v pufru až 0,5 $\mu\text{mol/l}$ a ve vzorku moči kolem 10 $\mu\text{mol/l}$ sarkosinu.

Práce byla financována projektem SARKO TEST 165/2016.

SLEDOVÁNÍ ALOSTÉRIKÝCH ZMIEN PROTEÍNU HDM2 U FOSFOMIMETICKÉHO MUTANTA S395D

UHRÍK L.¹, HÁRONIKOVÁ L.¹, WANG L.², CHEN S.², VOJTĚŠEK B.³, FÄHRAEUS R.⁴, HERNYCHOVÁ L.³, OLIVARES-ILLANA V.⁵

¹ MOÚ, Brno, ² Department of Medical Biosciences, Umeå University, Sweden, ³ RECAMO, MOÚ, Brno, ⁴ Équipe Labellisée Ligue Contre le Cancer, Université Paris, France, ⁵ Laboratorio de Interacciones Biomoleculares y cáncer. Instituto de Física Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Mexico

E3 ubiquitin ligáza HDM2 (human double minute 2) má zásadní úlohu v regulácii bunkového cyklu a vývoji onkogenézy. Najznámejšou funkciou tohto proteínu je regulácia hladiny tumor supresorového proteínu p53. Za normálnych podmienok pôsobí HDM2 ako negatívny regulátor p53, ubiquitínuje ho a ten je následne degradovaný proteázomom. V prípade bunkového stresu, napr. pri poškodení DNA, dochádza k aktivácii kinázy ATM (ataxia telangiectasia mutated), ktorá fosforyluje HDM2 v pozícii serínu 395. Touto fosforyláciou je spustená funkcia HDM2 ako pozitívneho regulátora p53, kedy HDM2 viaže p53 mRNA a podporuje jej transláciu. Toto prepnutie HDM2 z pozitívneho na negatívny regulátor proteínu p53 zatiaľ nebolo zo štruktúrneho hľadiska preskúmané. V našej štúdii sme sa zamerali na štruktúrne zmeny vyvolané fosforyláciou HDM2 v mieste S395. Využili sme metódu vodík-deutériovej výmeny (HDX) spojenú s hmotnostnou spektrometriou k porovnaniu wild-type proteínu (HDM2-wt) a proteínu mutovanom v pozícii serínu 395 (HDM2-S395D), ktorý napodobňuje fosforyláciu v tejto pozícii. E3-ligázová aktivita proteínu HDM2, resp. HDM2-S395D bola sledovaná schopnosťou týchto proteínov ubiquitínovať proteín p53. Výsledky HDX analýzy preukázali štruktúrne odlišnosti medzi HDM2-wt a HDM2-S395D. Zatiaľ, čo v okolí miesta fosforylácie vykazoval proteín HDM2-S395D zníženú hladinu inkorporácie deutéria oproti HDM2-wt proteínu, v oblasti p53 väzbovej domény bol zaznamenaný opačný efekt a teda zvýšenie deutériácie u HDM2-S395D. Testovanie E3-ligázovej aktivity preukázalo, že HDM2-S395D má vyššiu ubiquitínacnú aktivitu voči proteínu p53. Tieto výsledky ukazujú, ako zmena (fosforylácia) v jednej doméne proteínu môže vyvolať zmeny štruktúry v odľahlej doméne a tým regulovať jeho funkciu. Naš výskum bude naďalej zameraný na objasnenie fungovania dráhy p53-HDM2, čo by potom mohlo prispieť k vývoju nových postupov terapie nádorových ochorení.

Táto práca bola podporená projektmi GAČR 19-18177Y a MZ ČR - RVO (MOÚ, 00209805).

STUDIUM VLIVU ZVÝŠENÉ EXPRESE VYBRANÝCH DLOUHÝCH NEKÓDUJÍCÍCH RNA NA KLONOGENICITU GLIOBLASTOMOVÝCH BUNĚK

VEČEŘA M.¹, LIPINA R.², SMRČKA M.³, JANČÁLEK R.⁴, HENDRYCH M.⁵, HERMANOVÁ M.⁵, KŘEN L.⁶, ŠÁNA J.⁷, SLABÝ O.⁷

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Neurochirurgická klinika, LF UO a FN Ostrava, ³ Neurochirurgická klinika, LF MU a FN Brno, ⁴ Neurochirurgická klinika, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁵ I. ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁶ Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ⁷ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno; Ústav patologie, LF MU a FN Brno; Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Glioblastom (GBM) je primární intrakraniální nádor mozku s původem v astrocytech, charakterizovaný nejvyšší frekvencí výskytu ze všech gliomů, vysokou malignitou a velmi nepříznivou prognózou. Medián celkového přežívání pacientů je i navzdory konvenční léčbě pouze 12–16 měsíců od určení diagnózy, proto je mimořádně důležité identifikovat nové terapeutické cíle. Vhodnými kandidáty mohou být dlouhé nekódující RNA (lncRNA), jejichž role v regulaci genové exprese již byla popsána v kontextu fyziologických i patofyziologických procesů. V rámci naší studie jsme se zaměřili na lncRNA LINC00632 a LINC00634 s doposud neznámou funkcí v GBM, jejichž patologicky sníženou expresí v GBM jsme v minulosti odhalili pomocí NGS a validovali s využitím qRT-PCR. **Materiál a metody:** LINC00632 a LINC00634 byly samostatně transfekovány jako součást plazmidového konstruktu EF1ap-lncRNA-SV40-eGFP-IRES-BSD do stabilní GBM linie U251. Buňky, do kterých byl transfekován prázdný vektor, sloužily jako negativní kontrola. Individuální klony pak byly odvozeny dvoukrokovou selekcí s použitím antibiotika blasticidinu S. V prvním kroku a následně metodou FACS s využitím exprese eGFP jako pozitivního markeru stabilního začlenění vložené genetické informace do genomu buněk. Zvýšená exprese obou lncRNA molekul byla analyzována pomocí qRT-PCR a její vliv na schopnost tvořit kolonie byl studován u vybraných klonů se zvýšenou expresí a kontrolních klonů se stejnou morfologií pomocí testu klonogenicity. **Výsledky:** Signifikantně stabilně zvýšená exprese LINC00632 a LINC00634 v odvozených klonech byla úspěšně validována. Vliv zvýšené exprese obou lncRNA vedoucí ke snížené schopnosti tvořit kolonie v porovnání s kontrolními klony byl pozorován u vybraných klonů s pozmeněnou expresí. **Závěr:** Pozorovali jsme sníženou klonogenicitu u klonů se zvýšenou expresí LINC00632 nebo LINC00634 derivovaných ze stabilní linie U251. Naše studie naznačuje, že tyto lncRNA by mohly sloužit jako slibné terapeutické cíle u GBM. *Tato studie byla vypracována s grantovou podporou MZ ČR AZV – grant č. NV18-03-00398, GAČR – grant č. 17-17636S a MŠMT ČR z projektu CEITEC 2020 (LQ1601).*

VYUŽITÍ MOLEKULÁRNÍHO DOKOVÁNÍ PRO IDENTIFIKACI NOVÝCH ANTIESTROGENŮ A POPIS VZTAHŮ MEZI JEJICH STRUKTUROU A FUNKCÍ

VOŇKA P.¹, RÁROVÁ L.², BAZGIER V.², BERKA K.³, KVASNICA M.², OKLEŠŤKOVÁ J.², KUDOVÁ E.⁴, STRNAD M.², HRSTKA R.¹

¹ Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, MOÚ, Brno; Laboratoř růstových regulátorů, Centrum regionu Haná pro bio technologický a zemědělský výzkum, Ústav experimentální botaniky AV ČR, v.v.i., a UP v Olomouci, ² Laboratoř růstových regulátorů, Centrum regionu Haná pro bio technologický a zemědělský výzkum, Ústav experimentální botaniky AV ČR, v.v.i., a UP v Olomouci, ³ Katedra fyzikální chemie, PŘF UP v Olomouci, ⁴ Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Praha

Východiska: V případě karcinomu prsu představuje estrogenový receptor alfa (hERα) klíčový biomarker tohoto onemocnění, neboť jeho přítomnost či nepřítomnost se významně promítá jak do prognózy onemocnění, tak i způsobu léčby. hERα je aktivován vazbou ligandu. Poté je translokován do jádra, kde spouští transkripci cílových genů. hERα tedy představuje velmi důležitý cíl protinádorové léčby. Předmětem této studie je najít vhodné ligandy

pro hER α . Důvodem je skutečnost, že mnohé z těchto látek mohou vykazovat i protinádorové účinky. **Materiál a metody:** Pomocí dokování byly z přibližně 3 000 steroidních sloučenin vybrány látky, které potenciálně interagují s hER α . Jejich účinek byl experimentálně posouzen jednak pomocí MTT (3[4,5 dimethylthiazol-2-yl]-2,5-difenyl tetrazolium bromid) testu a dále pak imunochemicky na buněčné linii MCF-7. Především pak byl vliv analyzovaných sloučenin studován vzhledem k aktivitě hER α pomocí luciferázového reportérového testu, který byl za tímto účelem vyvinut. **Výsledky:** Pomocí dokování bylo vybráno 20 látek s nejvyšší afinitou k hER α . Výsledky validačních testů naznačily, že především látky MU-5562 a MU-5611 mají účinky srovnatelné s již známými inhibitory hER α , jako je tamoxifen či fulvestrant. Rovněž aktivita luciferázy v reportérovém testu byla snížena podobně jako u komerčních inhibitorů. Inhibiční efekt těchto látek na hER α je pravděpodobně způsoben přímou vazbou v jejich D kruhu, která vede ke snížení elektronové hustoty na keto skupině. To brání vzniku vodíkových vazeb zodpovědných za změnu konformace α helixu H12, čímž běžně dochází k aktivaci hER α . Navíc imunochemická analýza ukázala, že MU-5611 snižuje hladinu hER α (podobně jako fulvestrant), což je spojeno se snížením hladiny proteinu AGR2, jehož expresi hER α reguluje. Dále jsme zjistili, že tyto látky ovlivňují buněčný cyklus, což je spojeno se zvýšením hladiny proteinu p21, jak potvrdila imunochemická analýza. Rovněž se nám povedlo identifikovat další mechanismus, kterým tyto látky působí, neboť barvení pomocí JC-1 sondy ukázalo, že dochází k interakci s mitochondriálními strukturami. **Závěr:** Zvolená kombinace výpočetních a experimentálních metod představuje vhodný a rychlý způsob, jak určit, zda daná látka ovlivňuje aktivitu hER α . Možnosti uplatnění neleží pouze na poli výzkumném, ale rovněž je možné je využít i v klinické praxi.

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), Strukturálními fondy EU (projekt ENOCH: CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868), MŠMT (projekt LM2015070), AVČR (RVO: 61388963) a grantem GAČR GA19-013835.

STUDIUM DYNAMIKY VYLUČOVÁNÍ SARKOSINU A METALOTHIONEINU MOČÍ

VŠETIČKOVÁ M.¹, STAŇKOVÁ M.¹, UHLÍŘOVÁ D.¹, TÓTHOVÁ Z.¹, BANÁŠ D.², RŮŽIČKA J.¹, KIZEK R.¹

¹ Prevention Medicals s.r.o., Brno, ² Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Východiska: Zhoubné nádory prostaty mají incidenci 150 a mortalitu 30 na 100 000 obyvatel. Při podezření na nádor patří mezi základní informace určení hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) v krvi v kombinaci s vyšetřením per rectum. Senzitivita a specifita vyšetření je stále diskutována. Proto je hledání dalších nádorových markerů potřebné. Sarkosin (SAR), metalothionein (MT) a další potencionální molekuly mohou souviset se zhoubnými nádory prostaty. Cílem práce byla analýza obsahu SAR a MT v moči. Navíc byla určena specifita a senzitivita stanovení SAR/MT, sledována dynamika vylučování SAR do moči. **Materiál a metody:** Vzorky moči byly analyzovány na Mindray BS300. Mixed Urine byla připravena smísením moči dobrovolníků (n = 5), příp. byla analyzována individuální moč (n = 17). Hladina SAR byla měřena na Varioskan LUX TOP při 572 nm. Elektrochemická analýza MT byla provedena v Brdičkově základním elektrolytu na analyzátoru Metrohm. **Výsledky:** Sarkosin je rozkládán enzymem sarkosin oxidázou na glycin, formaldehyd a peroxid vodíku, který je stanoven fotometricky. Typická závislost signálu na koncentraci SAR byla lineární (r = 0,999) a v Mixed Urine poskytuje pro SAR LOD 0,5 μ mol/l, LOQ 1,5 μ mol/l a RSD 0,9 %. Metoda stanovení SAR byla využita pro analýzu v individuální moči (n = 17; vodivost 16 ± 2 mS/cm; močovina 223 ± 12 mmol/l; kreatinin 10 ± 1 mmol/l; pH $6,3 \pm 0,2$; Na⁺ 179 ± 15 mmol/l, K⁺ 34 ± 2 mmol/l, Cl⁻ 98 ± 5 mmol/l). Vzorky byly obohaceny o SAR (0, 6, 10, 15, 20 a 25 μ mol/l) a po 30 min byl výsledek hodnocen jako pravdivě pozitivní (TP), falešně pozitivní (FP), pravdivě negativní (TN) nebo falešně negativní (FN). AUC křivky byly od 0,5 do 1 s průměrnou hodnotou 0,84. Kromě toho byla metoda využita pro sledování dynamiky SAR po dobu 7 hod (šest odběrů), aplikace 1 g SAR. Bylo zjištěno, že v čase 0 byla hladina SAR $0,2 \pm 0,1$ μ mol/l/mmol/l kreatininu; 1,5 hod: $722 \pm 7,5$ μ mol/l/mmol/l kreatininu, 3 hod: $599 \pm 4,2$ μ mol/l/mmol/l kreatininu, 4,5 hod: $31 \pm 1,5$ μ mol/l/mmol/l kreatininu, 6 hod: $3,3 \pm 0,5$ μ mol/l/mmol/l kreatininu, 7 hod: $0 \pm 0,0$ μ mol/l/mmol/l kreatininu. MT byl analyzován v moči. Byly pozorovány typické katalytické signály MT v Brdičkově roztoku: RSCo₂, Cat1, Cat2 a Cat3. **Závěr:** V práci byla ověřována metoda pro stanovení SAR v moči. Senzitivita a specifita stanovení SAR byla hodnocena jako dobrá. Byla sledována dynamika přirozeného vyloučení SAR moči. Zjistili jsme, že do 7 hod byl SAR pod LOD. Zavedla se elektrochemická detekce MT v moči.

Práce byla financována projektem SARKOTest 165/2016.

BIOMIMETICKÉ PEPTIDOVÉ LIGANDY PRO CÍLENÍ TROPOMYOZINOVÝCH RECEPTOROVÝCH KINÁZ V NANOMEDICÍNĚ NEUROBLASTOMU

ŽIVOTSKÁ H., REX S., HADDAD Y., HEGER Z.

Ústav chemie a biochemie, Mendelova univerzita v Brně

Práce se zabývá potenciálním využitím speciálně navržených ligandů na bázi biomimetických peptidů v aktivní cílené terapii neuroblastomů za účelem efektivnější a bezpečnější léčby tohoto závažného a vysoce metastazujícího tumoru postihujícího především děti raného věku. Jako prostředek ověřující specifické cílení neuroblastomových buněk byl vybrán biokompatibilní apoferritinový nanotransportér (EcLHFRT) s enkapsulovaným cytostatikem elipticinem (Eli). Za účelem selektivní dopravy Eli do cílových buněk neuroblastomu byla provedena modifikace povrchu EcLHFRT cílicími biomimetickými peptidovými ligandy, vykazující vysokou afinitu vůči tropomyozinovým receptorovým kinázám (TrkA, TrkB, TrkC), exprimovaným na membránách cílových buněk neuroblastomů. Připravené nanotransportéry byly analyzovány z hlediska buněčné internalizace Eli z cílených (EcLHFRT-Eli-peptid) a necílených (EcLHFRT-Eli) nanotransportérů do cílových neuroblastomových buněk (UKF-NB-4, SH-SY5Y) a necílových nemaligních keratocytinocytů (HaCaT). Biomimetické peptidy byly odvozeny buď přímo od tropomyozinových receptorových kináz, nebo od neurotrofinů metodou in silico. Prostřednictvím standardní Fmoc syntézy byly následně syntetizovány peptidy vykazující vysokou afinitu a nízkou vazebnou energii. Připravené nanotransportéry byly nejprve charakterizovány po stránce jejich průměrné velikosti (DLS), hodnoty ζ -potenciálu (Dopplerova mikroeletroforéza), míry opětovného sestavení EcLHFRT struktury (native PAGE) a enkapsulační výtěžnosti Eli (UV/VIS spektrofotometrie). Metodou průtokové cytometrie na základě závislosti fluorescence Eli (a.u.) na době inkubace s buňkami (h) byla kvantifikována internalizace Eli do cílových a necílových buněk. EcLHFRT nanotransportéry disponovaly velikostí okolo 70 nm, průměrnou hodnotou ζ -potenciálu $-17,7$ mV a optimální výtěžností enkapsulovaného Eli až 82 % (2068,5 μ M) při molární koncentraci samotného EcLHFRT 6,23 μ M. Kvantifikace buněčné internalizace ukázala vyšší kinetiku cytostatika Eli do cílových neuroblastomových buněk ve srovnání s necílovými nemaligními buňkami. EcLHFRT nanotransportéry s cílicími peptidy a enkapsulovaným Eli dosahovaly vyšší specifické internalizace v cílových buňkách UKF-NB-4 a SH-SY5Y. Toto zjištění je stěžejní pro další nanomedicínský výzkum neuroblastomu, který by mohl vést k zvýšení efektivity léčby a minimalizaci negativních účinků aplikovaného léčiva na biologické prostředí pacienta.

Literatura: [1] Haddad Y et al. Front Mol Neurosci 2017; 10(20): 7.

Práce byla podpořena grantovým projektem GACR 19-13628S a IGA MENDELUP IP_023/2020.

XXXI. Integrativní přístupy v onkologii

VÝSLEDKY STUDIE – AKUPUNKTURA JAKO LÉČEBNÁ MODALITA AKUTNÍ TOXICITY V RADIOTERAPII NÁDORŮ HLAVY A KRKU

DYMÁČKOVÁ R.¹, SLÁMA O.², KAZDA T.¹, SELINGEROVÁ I.³, SLÁVIK M.¹, ŠLAMPA P.¹

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

Cíl: Cílem této prospektivní randomizované otevřené klinické studie bylo zhodnotit význam akupunktury při léčbě akutní toxicity během kurativní a adjuvantní chemo/radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku. Byla hodnocena kožní a slizniční toxicita, xerostomie, vnímání chuti, nevolnosti a bolesti související s léčbou. Jako sekundární cíl byla hodnocena spotřeba analgetik a antiemetik a chronická toxicita. **Metody:** Pacienti byli randomizováni do dvou skupin. Mezi stratifikační faktory patřil typ radioterapie (kurativní vs. adjuvantní) a indikace chemoterapie (ano vs. ne). První byla skupina kontrolní, kdy byla poskytnuta standardní podpůrná péče. Druhá skupina byla intervenční, kdy byla použita navíc akupunktura. Ta byla zahájena při prvních známkách toxicity terapie. Do studie bylo zařazeno celkem 60 pacientů. **Výsledky:** Do každého ramene bylo zařazeno 30 pacientů, léčba byla ukončena podle plánu. Ve všech sledovaných parametrech, kromě spotřeby antiemetik, měli lepší výsledky pacienti z akupunkturního ramene. Statisticky významně vyšel rozdíl při hodnocení bolesti – jak průměrné ($p < 0,001$ v průběhu RT i tři měsíce po RT), tak nejhorší bolesti během dne ($p < 0,001$ v průběhu RT; $p = 0,0023$ tři měsíce po RT). Kožní i slizniční toxicita byla v akupunkturní skupině signifikantně nižší vůči kontrolní skupině v průběhu radioterapie i po ní (kožní: $p = 0,0166$ v průběhu RT; $p < 0,001$ tři měsíce po RT; slizniční: $p = 0,0166$ v průběhu RT; $p < 0,001$ tři měsíce po RT). Statisticky významný rozdíl v hodnocení xerostomie byl mezi rameny v době tří měsíců po radioterapii ($p = 0,012$). I spotřeba analgetik byla statisticky významně nižší u akupunkturní skupiny ($p = 0,0467$ v průběhu RT; $p = 0,0049$ tři měsíce po RT). Rozdíly mezi skupinami v chronické kožní toxicitě jsou statisticky významné ($p < 0,0001$) ve prospěch akupunkturního ramene. V následcích na sliznici je rozdíl mezi skupinami statisticky významný ($p = 0,0024$), stejně tak i v tvorbě slin ($p = 0,0307$). **Závěr:** Výsledky studie poukazují na to, že akupunktura vedla ke statisticky významnému snížení bolesti, akutní kožní a slizniční toxicity a xerostomii při radioterapii u pacientů s karcinomem hlavy a krku. Také byla signifikantně nižší spotřeba analgetik a významné snížení chronické toxicity. Tato studie splnila svůj cíl poukázat na možnost kombinovaného přístupu k onkologickým pacientům, kdy je možné ke standardní léčbě nabídnout pacientům i další alternativu vedoucí ke snížení toxicity onkologické léčby.

XXXII. Varia

(ostatní, jinde nezařazené příspěvky)

DOZIMETRIE PRACOVNÍKŮ PO ZAVEDENÍ PŘÍPRAVY RADIOFARMAKA 68GADOTATOC

BUDINSKÝ M., ČÍPKOVÁ M., VYŠINSKÝ P.

Úsek přípravy a kontroly radiofarmak, MOÚ, Brno

Úvod: 68GaDOTATOC představuje nové radiofarmakum, které rozšiřuje spektrum PET radiofarmak pro potřebu diagnostiky na Oddělení nukleární medicíny Masarykova onkologického ústavu. Zavedením přípravy a kontroly tohoto nového radiofarmaka lze očekávat navýšení expozice ionizujícímu záření personálu. **Metoda:** V našem příspěvku se zabýváme sledováním a hodnocením výsledků osobní dozimetrie skupiny farmaceutických pracovníků v období před/po zavedení tohoto radiofarmaka do praxe. **Výsledky:** V celotělové dozimetrii došlo po zavedení tohoto radiofarmaka k poklesu kolektivní dávky z 0,28 mSv/rok na hodnotu < 0,05 mSv/rok, hodnota prstové dozimetrie byla navýšena z kolektivní dávky 39,17 mSv/rok na hodnotu 40,51 mSv/rok. **Závěr:** Z výsledků dozimetrie lze vyčíst po zavedení 68GaDOTATOC nárůst kolektivní dávky hodnoty prstové dozimetrie ve srovnání s obdobím před zavedením 68GaDOTATOC do praxe. Nárůst je patrný především v období klinického využití tohoto radiofarmaka, období validačních procesů syntézy a kontroly radiofarmaka dozimetrii nijak významně neovlivnilo.

LÉKY A DOPLŇKY STRAVY A JEJICH INTERFERENCE S LABORATORNÍMI STANOVENÍMI

FĚDOROVÁ L.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Interference znamená vliv léčiva nebo jiné chemické látky na stanovení koncentrace nebo aktivity jiné látky ve vyšetřovaném materiálu. Nejedná se tedy o biologický účinek látky v organismu, ale o vliv látky in vitro na samotné analytické procesy. Základní principy interference jsou: 1. přítomnost redukcujících látek; 2. kompetitivní a nekompetitivní inhibice; 3. zkřížená reaktivita antigen-protilátka; 4. jiná interference. V rámci rizika interference léčiva nebo potravinového doplňku hrají roli tyto faktory: druh analýzy, koncentrace měřené látky v biologickém materiálu, druh, množství a farmakokinetika interferující látky. S nejvíce interferujícími látkami, kterými je např. vitamin C (L-askorbát), výrobci v diagnostice již počítají a tyto interference enzymaticky ošetřují (přídavek askorbát oxidázy). Možným úskalím je předpoklad běžného množství této látky v organismu, který může narážet zejména při stanovení v moči, kde tyto látky mohou dosahovat nefyziologických koncentrací po nárazově vysokém příjmu. Například výrobce Roche garantuje neinterferování L-askorbátu do konc. 30 mg/dl. Vypitím volně prodejného šumivého nápoje obsahující 1 g vitaminu C v tabletě lze dosáhnout koncentrace v moči až 50 mg/dl. Velkou skupinu analytických metod představuje enzymové stanovení a spektrofotometrie. Barevný produkt vzniklý posloupností reakcí zvyšuje absorpční roztoku, která je přímo úměrná koncentraci měřeného analytu ve vzorku. Příkladem lékové interference při těchto analýzách je N-acetylcystein (NAC), který se používá jako lék na odkašlání. Protože množství enzymů v reakčních směsích je dostatečně vysoké, při běžně užívaných dávkách interferenci nezpůsobuje. NAC se však rovněž používá jako antidotum (protijed) při otravě paracetamolem, kdy podaná denní dávka je asi 20× vyšší než dávka používaná pro léčbu kašle. V takto vysokých dávkách spolu s metabolitem paracetamolu nezávisle působí jako falešný substrát snižující množství cíleného produktu, a tím falešně snižuje změřenou koncentraci. Vzhledem k obrovskému množství, dostupnosti, reklamě a oblíbě potravinových doplňků na trhu je podchycení jejich možné interference nereálné. Navíc u potravinových doplňků oproti léčivům nejsou výrobci povinni poskytovat žádné informace stran chování látky v organismu. U léčiv musí být řada informací dostupná v souhrnu údajů o přípravku (SPC). Ale otázka polypragmatie, intra- a interindividuální variability v rychlosti metabolismu a fakt, že v řadě klinických situací se nelze podávání rizikové kombinace léků vyhnout, nečiní problematiku lékové interference o nic snazší.

WORKSHOP BBMRI

HÁLOVÁ A.¹, DUDOVÁ Z.², GREPLOVÁ K.³, VALÍK D.³

¹ Masarykův onkologický ústav, Brno, ² Ústav výpočetní techniky, MU, Brno, ³ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Cílem české BBMRI infrastruktury je vytvořit fungující síť biobank, které dlouhodobě uchovávají biologické vzorky za kontrolovaných, standardizovaných a akreditovaných podmínek. Vedení biobank pak může tyto vzorky poskytnout registrovaným výzkumníkům, kteří o ně zažádají skrze online nástroje. Hlavním účelem workshopu je demonstrace online nástrojů vyvíjených BBMRI-ERIC, které umožňují jednotlivé komunikační kroky a jsou nezbytné pro získání informací o konkrétních vzorcích/datech. Jejich velkou výhodou je možnost oslovení více kandidátních biobank současně. K tomuto účelu slouží BBMRI-ERIC Directory (<https://directory.bbmri-eric.eu>), katalog existujících biobank, a BBMRI-ERIC Negotiator (<https://negotiator.bbmri-eric.eu/>), který zprostředkovává kontakt mezi výzkumníky požadujícími biologický materiál a biobankéři.

„TARGETING ZERO CAMPAIGN“ V PŘÍSTUPU KE KOMPLIKACÍM DLOUHODOBÝCH CENTRÁLNÍCH ŽILNÍCH VSTUPŮ – REALITA, NEBO MÝTUS?

KUNDERLIK M., VERTAKOVÁ KRAKOVSKÁ B.

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

U onkologických pacientů je nevyhnutné zvažovat najoptimálnější venózní vstup už při rozvahe o podání multimodální protinádorové léčby. Ideální čas na rozhodnutí je ještě před začátkem samotné léčby. V ostatním období zaznamenáváme nárůst počtu periférně implantovaných venózních katétrů, tzv. PICCov. S implementací nové metodiky, resp. v čase její renesance, přicházejí i komplikace. Aké sú najčastejšie? Ako im predísť? Dá sa priblížiť k „povestnej nule“? Na tieto otázky sa pokúsím odpovedať v mojej prednáške na základe dostupných faktov z odbornej literatúry a skúsenosti nášho pracoviska.

ZÁSADY HEMOTERAPIE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

LEJDAROVÁ H.

Transfuzní a tkáňové oddělení, FN Brno

Hemoterapie je nezbytnou součástí onkologické léčby. Vzhledem ke své biologické podstatě však představuje pro příjemce transfuze řadu rizik. Se zvyšující se úrovní onkologické léčby a rostoucí délkou přežití pacientů s nádorovými onemocněními narůstá i význam dodržování zásad účelné hemoterapie s maximálním dosažitelným stupněm bezpečnosti. Hlavním rizikem krevní transfuze je nebezpečí přenosu infekcí z dárce krve na příjemce. ČR, na rozdíl od většiny ostatních evropských zemí, zatím nepřistoupila k povinnému PCR testování. Přesto však některá zařízení transfuzní služby tuto technologii zavedla (TTO FN Brno již v roce 2010), a zvýšila tak pravděpodobnost zachytu krví přenosných chorob a bezpečnost podaných transfuzí. S transfuzí krve jsou spojeny i imunitní komplikace. Výběr transfuzního přípravku pro konkrétního pacienta je v tomto ohledu jednou z mnoha výzev personalizované medicíny, kdy je kladen stále větší důraz na co možná nejvyšší antigenní shodu mezi dárce a příjemcem. Základním požadavkem na transfuzní přípravky používané pro léčbu onkologických pacientů je de leukotizace. Signifikantní snížení obsahu leukocytů zvyšuje bezpečnost hemoterapie snížením imunosupresivního účinku krevní transfuze, přenosu intraleukocytárních virů a dalších komplikací. V závislosti na stupni imunosuprese onkologického pacienta je nutné uvážlivě indikovat ozáření transfuzních přípravků zářením v dávce 25–50 Gy. Ozařováním je likvidována populace T lymfocytů, které by mohly být u imunokompromitovaných pacientů příčinou těžké potransfuzní komplikace (TA-GvHD), současně však dochází i k určitému úbytku elementů, které mají být transfundovány. U závažných projevů alergické reakce na plazmatické bílkoviny u pacienta lze indikovat promytí transfuzních přípravků (erytrocytů a trombocytů), v případě nutnosti podání plazmy je možné použití směsné plazmy ošetřené redukcí patogenů, která riziko alergické reakce minimalizuje. Cílem onkologických center v oblasti hemoterapie by měla být preference de leukotizovaných, skupinově shodných transfuzních přípravků s co nejvyšším stupněm citlivosti testů použitých k vyšetření infekcí. Vhodná je proto orientace na zařízení transfuzní služby, která mají možnost tuto úroveň hemoterapie zajistit.

EVROPSKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST SESTER – DOHLÉDNĚME I ZA HRANICE NAŠÍ ZEMĚ (EONS JAKO PŘÍLEŽITOST)

NOHAVOVÁ I.¹, NEČASOVÁ A.², POPELKOVÁ M.³

¹ European Oncology Nursing Society, Brusel, Belgie, ² FN Hradec Králové, ³ Onkologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Evropská onkologická společnost sester (European Oncology Nursing Society – EONS) je nezisková organizace reprezentující onkologické sestry z 31 evropských zemí čítající celkem více než 21 000 členů. Hlavním pilířem pro realizaci aktivit a naplňování strategického plánu EONS jsou čtyři pracovní skupiny „CARE“. C = communication (komunikace), A = advocacy (prosazování zájmů), R = research (výzkum) a E = education (vzdělávání). Každá pracovní skupina má dvanáct členů, z nichž dva jsou zároveň zvolenými zástupci předsednictva EONS. Jednotliví členové jsou pečlivě vybíráni na základě curricula a tak, aby skupina měla zástupce z co nejrozmanitějšího počtu evropských zemí. Členství je na 2 roky s možností prodloužení na 6 let. Aktivní spolupráce v rámci pracovní skupiny je vedena formou videokonferencí (čtyřikrát za rok) a osobních pracovních setkání (min. jednou ročně). Členství v pracovní skupině je na bázi dobrovolné činnosti, bez nároku na honorář. Jednotlivé pracovní skupiny a jejich hlavní úkoly jsou podrobněji představeny na webových stránkách EONS (www.cancernurse.eu). O něco mladší, ale neméně významnou skupinou, je Young Cancer Nurses Network (YCN), tedy síť Mladých onkologických sester do 35 let. YCN zastupují reprezentanti jednotlivých evropských zemí, kteří se snaží budovat vlastní síť mladých sester v domovské zemi. Cílem této skupiny je především usnadnit sestrám „juniorům“ vstup na onkologická pracoviště a dát jim podporu ve všech aspektech jejich práce. V roce 2018–2019 proběhl průzkum YCN, jehož výsledky byly prezentovány na ESMO 2019 a budou nyní předneseny i na BOD 2020.

POSUZOVÁNÍ PRACOVNÍ SCHOPNOSTI U PACIENTŮ PO ONKOLOGICKÉ LÉČBĚ

PETROVÁ M.

Ambulance pracovních lékařských služeb, MOÚ, Brno

Přibližně každý třetí člověk během svého života onemocní nějakým typem nádorového onemocnění. Díky efektivní komplexní onkologické léčbě se zvyšuje se počet přežívajících osob, zároveň se prodlužuje délka jejich života. Pozornost zdravotníků i společnosti se proto stále více zaměřuje na kvalitu jejich dalšího života. Příspěvek se nad touto problematikou zamýšlí z pohledu dalšího zapojení pacienta do pracovního procesu. Pracovní schopnost se u onkologického pacienta mění v čase a je výrazně individuální. Ovlivňuje ji onkologická diagnóza, typ použité léčby vč. jejích nežádoucích účinků, věk i individualita pacienta a stav jeho psychiky. Stejně důležitý je charakter původně vykonávané práce (fyzická a psychická zátěž v různém poměru), přítomné rizikové faktory práce,

možnosti změn či úprav pracovního prostředí a rozsahu výkonu práce. Roli hraje i postavení práce v hodnotovém žebříčku samotného pacienta, jeho sociální postavení, motivace, vztahy na pracovišti. Zaměstnavatel je veden pracovněprávními předpisy, zejména zákoníkem práce. Zaměstnanci může přidělovat pouze práce odpovídající jeho zdravotnímu stavu. Pro posouzení zdravotní způsobilosti ke konkrétní práci u konkrétního zaměstnavatele slouží preventivní prohlídky vstupní, periodické a mimořádné. Jejich výstupem je lékařský posudek, který způsobilost posuzovaného potvrdí, vyloučí nebo omezí (zákaz některých činností, úprava pracovních podmínek, používání zdravotních pomůcek či OOPP). Vodítkem pro rozhodnutí je lékařský seznam absolutních a relativních kontraindikací k práci. Přítomnost řady diagnóz kardiovaskulárních, metabolických, plicních, imunologických onemocnění a stavů tak může být překážkou pro výkon práce v prostředí s fyzikálními, chemickými vlivy, používání jedů, karcinogenů či alergenů, infekčních činitelů, práce v noci, práce na plný úvazek apod. Pokud pacient ze zdravotních důvodů nemůže v původní profesi pokračovat, jsou řešením rekvalifikace či nějaký stupeň invalidity. Zmínit je třeba také možnost, že se prodělané nádorové onemocnění na návrh ošetřujícího lékaře pracovně-lékařsky přešetří a uzná za nemoc z povolání. Tím získá pacient nárok na odškodnění ve formě finanční kompenzace cestou plnění z pojistného zaměstnavatele.

KOUŘENÍ A ONKOLOGICKÁ LÉČBA

POLÁŠEK V.

Onkologické oddělení, Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně

Kouření má podíl na 11,5 % všech úmrtí (údaj k roku 2015), v roce 2016 bylo zaznamenáno 9 milionů úmrtí v důsledku zhoubného nádoru. Historické zmínky o spojení tabákového kouře se strukturálními změnami tkání sahají do roku 1798. Cigaretový kouř je prokázaný komplexní karcinogen, který je směsí cca 60 karcinogenů. Etiologický podíl cigaretového kouře byl prokázán u řady nádorových onemocnění. Až 56 % pacientů po stanovení diagnózy nádorového onemocnění pokračuje v kouření. Pokračující kouření v průběhu onkologické léčby negativně ovlivňuje efekt léčby, kvalitu života a v konečném důsledku i celkové přežití. Produkty hoření tabáku jsou významnými promotory nádorové proliferace, podílejí se na angiogenezi, migraci nádorových buněk, invazi, ovlivňují apoptózu i tumorem asociované imunitní reakce. Kromě samotného biologického chování tumoru kouření komplexně ovlivňuje onkologickou terapii jak na úrovni farmakoterapie, tak i na úrovni radioterapie a úspěšnost chirurgické léčby. Poster předkládá komplexní informace o souvislosti hoření tabáku na vzniku nádorových onemocnění, historický vývoj povědomí o karcinogenním účinku, dále prezentuje mechanismy negativního ovlivnění biologického chování tumoru u pokračujícího kuřáka a v neposlední řadě stručně prezentuje výsledky některých studií srovnávajících úspěšnost onkologické léčby u kuřáků a exkuřáků. Součástí posteru jsou informace o krátké intervenci k ukončení kouření, která by měla být standardní součástí u každého onkologicky nemocného fumátora.

SPRÁVNÁ PÉČE O DRÉNY U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

PRÁŠEK M.

Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Cílem je seznámit lékaře s typy drénů používanými v současnosti, s technikou jejich zavádění a s tím pak související péče o ně u onkologicky nemocných. Zavedení drénu je vždy záležitostí dlouhodobou a správná péče o něj má zásadní vliv na jeho funkčnost a s tím související komfort života nemocných. Podrobněji se budeme zabývat péčí o dlouhodobé nefrostomie, biliární drény, a to jak zevní, tak zevně-vnitřní, a o drény hrudní a břišní.

STARŠÍ A NEJSTARŠÍ ČLENOVÉ SOUČASNÝCH PRACOVNÍCH TÝMŮ – JEJICH OSOBITOST, PŘÍNOS A OČEKÁVÁNÍ

SEHNALOVÁ A.

a.sense, s.r.o., Praha

V posledním období se začínají odlišnosti v osobnostní a profesní výbavě zaměstnanců promítat do nabídky a poptávky v personální oblasti. Obvykle se proto zaměřujeme na nejmladší generace, jejichž odlišnosti oproti starším generacím výrazně cítíme na většině pracovišť. Méně se už zamýšlíme nad příslušníky starších generací, jejich jedinečností, přínosy pro tým i rezervy, se kterými se potýkají oni sami i jejich pracovní prostředí. To chceme napravit a v této části budeme diskutovat o přednostech i rezervách starších pracovníků, o možných „chybách“ zaměstnavatelů ve vztahu ke starším generacím i o slabých stránkách těchto pracovníků samotných. Probereme jejich silné stránky vč. jejich využití v týmu i pro stmelování jeho členů a zamyslíme se nad možnostmi motivace a angažovanosti právě starších pracovníků. Vyjdeme z nejnovějších poznatků výzkumů ve světě i v našem českém prostředí.

VÝSLEDKY DLOUHODOBÉ POHYBOVÉ INTERVENCE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

SVOBODOVÁ H.¹, JANÍKOVÁ A.², INTERNÍ M.², MALÁ A.³

¹ Ordinace VPL, MUDr. Hana Svobodová, Křenovice, ² Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno, ³ FSS MU, Brno

Pravidelná fyzická aktivita hraje významnou roli v morbiditě a mortalitě populace obecně, to platí i u pacientů s onkologickým onemocněním. Z intervenčních studií vyplývá, že fyzický trénink lze aplikovat v kterékoliv fázi choroby a že u pacientů významně zlepšuje kvalitu života. Z hlediska objektivního hodnocení efektu pohybové intervence velmi záleží na stavbě tréninku, která musí reflektovat cíle, kterých chceme dosáhnout, věkové omezení (vzestup kondice doložen i u věku nad 65 let) a fyzickou limitaci jednotlivých pacientů. Během pobytu v českých nemocnicích v rámci vstupní diagnostiky či při podávání terapie nejsou pacienti vedeni k fyzické aktivitě. Pacienti rovněž nejsou většinou informováni o jejich konkrétních možnostech, příp. individuálních omezeních fyzické aktivity, takže si často automaticky vytvoří názor, že nejlépe svému tělu prospějí, když budou hlavně ležet a odpočívat, podobně jako k tomu byli vedeni při

pobyty v nemocnici [1]. Důvody vzniku dekonidice u onkologických pacientů jsou všeobecná úroveň kondice populace, působení základního onemocnění, režim pacientů v době léčby vč. hospitalizace, vliv onkologické léčby a následná péče o pacienty. Absence fyzické aktivity představuje nezanedbatelný faktor nejen při vzniku onkologického onemocnění, ale hraje významnou úlohu během terapie a jako forma či prostředek následné péče o pacienta po ukončené léčbě [2]. V příspěvku předkládáme výsledky, zkušenosti ze 7 let trvající pohybové intervence u onkologických pacientů. V pohybovém programu (PP) jsme se zaměřili na intenzitu aerobní zátěže (60–85 % TFmax), na subjektivní vnímání zátěže (Borgova škála), na zvyšování svalové síly, rozsah pohybu jednotlivých kloubů a tělesné složení. PP probíhá s frekvencí lekcí 3× v týdnu (prázdniny 2× v týdnu), významnou částí je kardiotrénink (spinning, kruhový trénink, tabata, tanec, třepačky, bosu, chůze a běh v terénu), body and mind lekce (jóga, pilates, SM systém, balance). Ze sportovních her badminton. Výsledky a vliv programu průběžně sledujeme z pohledu fyzických a psychosociálních faktorů.

Literatura: [1] Janíková A et al. Transfúze a hematologie dnes 2012; 18: 31–38. [2] Bade BC et al. J Thorac Oncol 2015; 10(6): 861–871.

MIKROBIOTA – POSTINFEKČNÍ SYNDROM, KLOSTRIDIOVÁ KOLITIDA

ŠACHLOVÁ M.

Gastroenterologické oddělení, MOÚ, Brno

Střevní mikrobiota je rozsáhlý ekosystém. Ovlivňuje řadu fyziologických funkcí. Životní styl, způsob stravování, užívání širokospektrých antibiotik a další faktory mohou vyústit v insuficienci střevní mikrobioty. Asi u 30 % pacientů, kteří prodělali ataku akutní gastroenteritidy, se může rozvinout tzv. postinfekční syndrom dráždivého tračníku. Syndrom je spojen se závažnými alteracemi střevní mikrobioty, se selháváním střevních bariérových funkcí a narušením střevní homeostázy. Projevuje se různými příznaky, jako je zácpa, průjem, nadýmání a/nebo bolesti břicha. Běžným vyšetřením nejsou zjištěny výrazné abnormality. Kauzální léčba není známá, vedle symptomatické léčby máme možnosti, jak ovlivnit složení a funkci střevní mikrobioty. Ve druhé části sdělení se dotkneme problematiky infekce *Clostridium difficile*. Ke vzniku klostridiové kolitidy může vést jakákoli destabilizace střevní mikrobioty (antibiotická terapie, poruchy imunity, inhibitory protonové pumpy, chemoterapie, porucha peristaltiky atd.) Přítomnost *C. difficile* jako součást mikrobiomu neznamena automaticky střevní infekci, ale narušení střevní mikrobioty vede ke snížení kolonizační rezistence a vytvoření podmínek pro pomnožení klostridií a vznik kolitidy.

XXXIII. Personalizovaný přístup v onkologii

PRECIZNÍ MEDICÍNA V ONKOLOGII – MINULOST, SOUČASNOST, BUDOUCNOST

GRELL P.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Precizní medicína představuje přístup k indikaci onkologické léčby šité na míru, který bere v úvahu molekulární a buněčné vlastnosti nádoru, jakož i vlastnosti jeho mikroprostředí a další charakteristiky jednotlivce, jako je genetika a životní styl. Tento koncept není zcela nový a jeho počátky lze pozorovat již dvě dekády dozadu. Nicméně moderní biotechnologie, které umožnily rozvoj genomiky a dalších -omik (transkriptomika, proteomika, metabolomika a další) současně s vývojem nových léčiv dostávají tento koncept na novou úroveň. Ukázalo se, že indikace terapie pro vybrané skupiny pacientů, jejichž nádory nesou specifické biomarkery, jako jsou jisté genové mutace, amplifikace, translokace nebo mikrosatelitní instabilita, vedou k bezprecedentnímu prodloužení přežití. Posouváme se tak od histo-morfologické charakteristiky nádorových onemocnění do klasifikace na základě biologického a buněčného podkladu malignizace, protože většina molekulárních změn v nádorech existuje u více typů nádorů. Bylo provedeno několik studií precizní medicíny, některé i poměrně rozsáhlé, které testovaly klinickou užitečnost molekulárního profilování, ale jejich výsledky nedosáhly očekávané efektivity. Tyto studie trpěly několika různými nedostatky, některé je možné odstranit již dnes (logistika, rozsah a senzitivita profilování), některé ale čekají na vyřešení (určení správného molekulárního cíle, kombinace více léků atd.). V poslední době proto vznikají studie precizní medicíny nové generace, které přinášejí inovativní přístupy, a umožní tak výrazně zvýšit efektivitu terapie. Dá se proto říct, že stanovení a správné zhodnocení komplexního molekulárního profilu nádoru a následná indikace správné terapie může přinést pacientům značný benefit.

DESIGN KLINICKÝCH STUDIÍ V ĚŘE PERSONALIZOVANÉ MEDICÍNY

HALÁMKOVÁ J.¹, DEMLOVÁ R.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Oddělení klinických hodnocení, MOÚ, Brno; Farmakologický ústav, LF MU, Brno

Personalizovaná medicína je nově vznikající přístup k léčbě a prevenci nemocí, který bere v úvahu individuální variabilitu genů, prostředí a životního stylu každého člověka. Je v kontrastu s univerzálním přístupem, ve kterém jsou pro průměrného člověka vyvinuty strategie léčby a prevence nemocí, bez ohledu na rozdíly mezi jednotlivci. Role precizní medicíny v současné každodenní zdravotní péči je sice relativně omezená, významný pokrok v porozumění biologii nádorů nám však stále více umožňuje do rozhodování o léčbě zahrnout individuální informace konkrétního pacienta. Cílem personalizované medicíny je identifikovat a porozumět řídicím procesům v nádoru a identifikovat léčiva, která mohou na tyto řídicí procesy cílit. Individualizace terapie však s sebou nese požadavek na změnu dosavadní strategie klinického hodnocení. Klasický design randomizované studie již nestačí a klinická hodnocení se musí přizpůsobit novým požadavkům. Designy studií využívané v personalizované medicíně jsou obecně nazývány Master protokoly, které zahrnují studie typu „basket“, které hodnotí více diagnóz léčených jediným typem terapie, a typu „umbrella“, kde je analyzováno více typů léčby v rámci jedné diagnózy. Platform design pak zahrnuje výzkum více intervencí současně u jedné diagnózy s adaptivní možností úpravy této intervence dle průběžného vyhodnocování efektivity léčby, které je definováno v protokolu. V případě výzkumu více terapeutických metod u více diagnóz lze design této studie nazvat komplexní (complex trial design). Přizpůsobení se tomuto novému a rychle se vyvíjejícímu přístupu je náročné a vyžaduje společné úsilí všech zúčastněných stran, zdravotnických pracovníků, farmaceutického průmyslu, akademického prostředí, patientských organizací, plátců péče i regulačních orgánů. Cílem budování nového konceptu klinických studií v rámci personalizované léčby by měla být snaha v co nejkratší době a co nejefektivněji analyzovat možnosti využití personalizované medicíny v klinické praxi.

Jak pracovat s nadějí u pokročile onkologicky nemocných pacientů

How to Work with Hope in Patients with Advanced Cancer

Slezáčková A.^{1,2}

¹ Psychologický ústav, FF MU, Brno

² Ústav lékařské etiky, LF MU, Brno

Souhrn

Naděje pacienta úzce souvisí s jeho duševním zdravím, jež je významnou složkou kvality života. V kontextu léčby závažného onemocnění lze nahlížet na naději jako na očekávání budoucího pozitivního výsledku, který je osobně hodnotný a reálně dosažitelný. Výzkumy dokládají, že osoby s vyšší mírou naděje vykazují lepší adaptaci, nižší hladinu stresu, méně trpí úzkostí, depresí a udržují si aktivní přístup k řešení problémů. Pro posouzení a ovlivnění míry naděje u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním vznikly dotazníkové a intervenční metody, jejichž efekt byl empiricky ověřen. Zjišťovány byly také zdroje a konkrétní obsahy pacientových nadějí, jež se mění v závislosti na životní situaci a závažnosti onemocnění. Opakovaně se ukázalo, že naděje pacientů s pokročilým onemocněním se netýkají výhradně vyléčení z nemoci, ale jsou směřovány spíše do psychosociální oblasti kvality života. Mezi hlavní zdroje naděje patří existence vztahu s blízkou osobou, možnost dosažení dílčích smysluplných životních cílů, kladně hodnocený prožitý život, pocit vlastní hodnoty a spirituální podpora. Naopak negativní vliv na naději má pocit osamělosti, přetrvávající bolest a snížené sebehodnocení. Ukazuje se také, že pacientova naděje je do velké míry ovlivněna kvalitou komunikace s lékaři a ostatními zdravotnickými pracovníky. V rozhovoru o nepříznivé prognóze pacienti nejvíce oceňují empatický dialog, v němž je upřímnost a jasnost sdělení vyvážena povzbuzením, které ponechává prostor pro naději. Znalost obsahu nadějí, přání a životních hodnot pacienta může významně přispět k rozhodování o optimální péči v závěru života.

Klíčová slova

naděje – komunikace – kvalita života – onkologické onemocnění

Summary

The patient's hope is closely related to his mental health, which is an important component of quality of life. In the context of the treatment of a serious illness, hope can be seen as the expectation of a future positive outcome that is personally valuable and realistically achievable. Research has shown that people with higher level of hope show better adaptation, lower stress levels, less anxiety and depression, and maintain an active approach to problem solving. Questionnaires and intervention methods have been empirically verified to assess and influence the level of hope in patients with advanced cancer. The sources and specific contents of the patient's hopes, which change depending on the life situation and the severity of the disease, were also determined. It has been repeatedly found that the hopes of patients with advanced cancer do not relate solely to cure from the disease but are directed more towards the psychosocial aspects quality of life. The main sources of hope include the existence of a good relationship with a close person, the possibility of achieving partial meaningful life goals, a positively assessed life, a sense of self-worth, and spiritual support. On the other hand, the feeling of loneliness, persistent pain and reduced self-esteem have a negative effect on hope. It also shows that the patient's hope is largely influenced by the quality of communication with doctors and other healthcare professionals. In an interview on unfavorable prognosis, patients most appreciate the empathic dialogue in which the sincerity and clarity of the message delivered by the doctor is balanced by the encouragement that leaves room for hope. Knowledge of the patient's hope, wishes and life values can make a significant contribution to making optimal end-of-life care decisions.

Key words

hope – communication – quality of life – cancer

Práce byla realizována za podpory Technologické agentury České republiky pod grantovým číslem TL02000360.

The work was realized with the support of the Technology Agency of the Czech Republic under the grant number TL02000360.

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares she has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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

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



doc. PhDr. Alena Slezáčková, Ph.D.

Psychologický ústav

Filozofická fakulta Masarykovy univerzity

Arne Nováka 1

602 00 Brno

e-mail: alena.slezackova@phil.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 2. 2020

Přijato/Accepted: 1. 3. 2020

Úvod

V rámci holistického přístupu ke zdraví přibývá studií věnovaných bio-psycho-sociálním aspektům kvality života pacientů. Také v léčbě pacientů s onkologickým onemocněním je kvalita života vnímána jako jedno z důležitých kritérií kvality celkové péče [1].

Mezi základní faktory ovlivňující kvalitu života nemocného patří fyzická kondice, funkční zdatnost, spokojenost s léčbou, sociální vztahy a v neposlední řadě psychický a emocionální stav pacienta [2,3].

Právě psychické zdraví pacienta je výrazně zasaženo stresem, jenž je spojen s diagnózou a léčbou onkologického onemocnění. Psychosomatická reakce na stres, zahrnující pocity strachu, úzkosti, deprese, zvýšenou únavu, poruchy spánku a kognitivních funkcí apod., může snížit schopnost pacienta spolupracovat při léčbě a čelit nádorovému onemocnění. Naopak efektivní zvládání stresu a snížení míry anxiety a deprese významně zlepšují prožívání a kvalitu života onkologických pacientů [4], a to i v případě pacientů v terminálním stadiu [5]. Redukce stresu, jíž lze dosáhnout pomocí psychosociální opory, vhodně zvolených komunikačních strategií a cílených psychotherapeutických intervencí, by tedy měla být jednou z důležitých složek podpůrné onkologické léčby [6,7]. Její součástí by měla být i citlivá práce s nadějí, a to především u pacientů s pokročilým onemocněním.

Naděje jako předmět vědeckého zkoumání

Diagnóza onkologického onemocnění je spojena s ohrožením pacientových hodnot, životních plánů a nadějí. Udržení a posilování naděje je tedy vnímáno jako jeden z klíčových faktorů napomáhajících optimálnímu průběhu léčby [8].

Naděje pro většinu lidí znamená víru v pozitivní budoucnost a dobrý konec. V kontextu léčby závažného onemocnění lze nahlížet na naději jako na očekávání budoucího pozitivního výsledku, který je osobně hodnotný a reálně dosažitelný [9]. Můžeme rozlišit generalizovanou naději coby obecnou víru v dobrou budoucnost a konkrétní naději, která se

Tab. 1. Zdroje a překážky nadějí u nevléčitelně nemocných pacientů [21].

Zdroje naděje

kladné mezilidské vztahy	udržování a rozvíjení blízkých, důvěrných vztahů
dosažitelné cíle	stanovování dílčích, dosažitelných a smysluplných cílů
duchovní stránka	modlitby, rozhovory, četba nebo poslech duchovních textů
pozitivní vlastnosti	odhodlání, odvaha, klid, schopnost udržet si nadhled
odlehčení situace	pocity potěšení, drobné radosti, vhodné využívání humoru
příjemné vzpomínky	vybavování si pozitivních vzpomínek na dobré věci v životě
pocit vlastní hodnoty	akceptace, uznání a ocenění druhými lidmi

Překážky naděje

osamělost	pocit opuštění a izolace na fyzické nebo emocionální rovině
bolest a diskomfort	nekontrolovatelná bolest nebo výrazná tělesná nepohoda
devalvace vlastní osoby	ponižování, bagatelizace a nevhodné reakce od okolí

týká určitého cíle [10]. Obsah a význam pacientových nadějí je však individuální a mění se v závislosti na konkrétní situaci a stadiu onemocnění [11,12].

V současné odborné psychologické literatuře nalezneme několik teoretických přístupů k naději – může být definována jako určitý způsob myšlení, jako jedna ze základních pozitivních emocí, jako povahový rys anebo fenomén spirituální povahy [13].

Podstatou většiny praktických intervencí na posílení naděje je Snyderova kognitivní teorie, v níž je naděje chápána jako způsob myšlení, jenž tvoří základ jakékoli k cíli zaměřené aktivity. Zahrnuje dvě vzájemně interagující složky: schopnost jedince zvažovat různé způsoby a cesty k dosažení žádoucího cíle, a schopnost udržet si energii, motivaci a vůli [14]. Výzkumy ukazují, že lidé s vyšší schopností nadějněho myšlení jsou obecně zdravější, odolnější, lépe zvládají stres a dosahují vyšší životní spokojenosti [13,14].

Jiný pohled na naději nabízí koncept tzv. prožívané naděje [15], který ji vymezuje jako hlubokou důvěru v pozitivní vývoj událostí, a to především v náročných životních situacích, které nemů-

žeme přímo ovlivnit. Prožívaná naděje je úzce spojena s vnímanou smysluplností života, spiritualitou a lepší kvalitou mezilidských vztahů [16].

Naděje v situaci onkologického onemocnění

Studium naděje v kontextu onkologického onemocnění se rozvíjí od konce 20. století a dalo vzniknout několika metodám zaměřeným na zjišťování naděje u pacientů [17,18]. Výzkumy dokládají, že lidé s vyšší nadějí více důvěřují svým schopnostem vyrovnat se svou nemocí, jsou méně náchylní k pesimistickému myšlení, udržují si aktivní přístup k řešení problémů a volí efektivní strategie snižující úzkost [19]. Odhaleny byly také vztahy vyšší naděje s menším počtem fyzických (bolest, únava) i psychických (stres, deprese) symptomů onemocnění [20].

První a zásadní práci zaměřenou na prozkoumání fenoménu naděje u pacientů byla studie Herthové [21]. Na základě analýzy výpovědí 30 osob rozlišila sedm pozitivních a tři negativní kategorie ovlivňující míru naděje (tab. 1).

Konkrétní obsah nadějí u pacientů v paliativní péči byl cílem výzkumu ně-

Tab. 2. Obsah nadějí a přání pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním.

Autoři	Soubor	Kategorie nadějí (% odpovědí)
Benzein et al [34]	n = 11	vyléčení co nejnornálnější život přítomnost blízkého vztahu smíření se životem a smrtí (% neuvedena)
DeMartini et al [26]	n = 265	dobrá kvalita života (42 %) delší život (32 %) stabilizace nádoru (26 %) remise onemocnění (20 %) dožít se významné události (14 %) úplné vyléčení (12 %) obecné zlepšení (9 %)
Duggleby et al [22]	n = 10	již více netrpět žít do poslední chvíle naplno poklidně zemřít existence života po smrti lepší život pro svou rodinu (% neuvedena)
Sanatani et al [8]	n = 50 (nKP = 29, nPP = 21)	zlepšení kvality života (KP 45 %, PP 48 %) úplné vyléčení (KP 24 %, PP 33 %) emoční pohoda (KP 17 %, PP 5 %) návrat k normalitě (KP 10 %, PP 10 %)

KP – pacienti v kurativní péči, PP – pacienti v paliativní péči

Tab. 3. Obsah intervenčního programu zvyšování naděje podle K. Herth [18].

Téma	Cíl
zdroje naděje	identifikace životních oblastí spojených s nadějí, uvědomění si zdrojů naděje a rizik její ztráty
propojenost	posilování existujících vztahů s druhými lidmi a vyhledávání zdrojů širší sociální opory ve společnosti
smysluplnost	ujasnění životních hodnot, smyslu a účelu života, identifikace zdrojů vnitřních sil
nadějné myšlení	osvojení si strategií kognitivního přerámcování, upřesnění cílů a zdrojů posílení energie (pozitivní vzpomínky, pobyt v přírodě)

kolika novějších studií, z nichž zařazujeme ty nejvýznamnější (tab. 2). Výsledky ukazují, že naděje pacientů v terminálním stadiu se netýkají pouze léčby jako takové, ale zahrnují řadu psychosociálních

témat. Víra ve vyléčení většinou nefigurovala mezi nejčastěji uváděnými nadějemi, neboť pacienti směřovali své naděje spíše k cílům týkajícím se kvality jejich života a vztahů.

Naděje pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním v paliativní péči může posílit možnost dosažení krátkodobých cílů, podpora rodiny a přátel, zanechání odkazu nebo dědictví, udržování pozitivního myšlení a získávání upřímných a pravdivých informací [22]. Lepší adaptaci starších pacientů napomáhá také jejich akceptace vlastního stáří a vědomí dobře prožitého života [23].

Praktickou metodu zvyšování naděje „Hope intervention“ vytvořila Herthová [18], která experimentálně ověřila její účinnost u 115 onkologických pacientů. Obsahem bylo šest setkání, v nichž se diskutovala čtyři témata (tab. 3). Výsledkem bylo významné zvýšení naděje a celkové kvality života pacientů, které bylo potvrzeno i v opakovaných měřeních po dalších 3, 6 a 9 měsících po skončení intervence.

Gum et al [24] uvádějí další možnosti podpory naděje u terminálních pacientů, které zahrnují společné stanovení adekvátních cílů péče, zvažování a promyšlení způsobů jejich naplnění a volbu a využívání zdrojů posilujících motivaci pacienta.

Duggleby et al [25] ověřili efekt psychosociální podpurné intervence zvané „Living with Hope Program“ (LWHP) pro starší onkologické pacienty v domácí paliativní péči. Program zahrnoval shlédnutí filmu o naději a poté týdenní aktivity, jejichž cílem bylo odhalit a posílit aktuální zdroje naděje. Pacienti, kteří absolvovali LWHP, vykazovali statisticky významně vyšší míru naděje a kvality života než osoby v kontrolní skupině.

Výzkumy týkající se naděje v komunikaci s pokročile onkologicky nemocnými ukazují, že pacienti nejčastěji hovoří o svých nadějích se svým partnerem/partnerkou, ostatními členy rodiny a také se svými onkology [26].

V komunikaci s lékaři týkající se prognózy onemocnění pacienti nejvíce oceňují empatický dialog, v němž je upřímnost a jasnost sdělení vyvážena uklidňujícími a povzbuzujícími slovy, která ponechávají prostor pro naději [27–29].

Naopak neempatický vztah mezi pacientem a lékařem bývá spojen s nižší úrovní naděje [30]. Jandík [31] spatřuje nejčastější chyby v komunikaci buď ve

formě bagatelizace symptomů primární choroby anebo ve vnucování „reálných nadějí“ tam, kde to není vhodné.

Závěr

Z aktuálních poznatků vyplývá, že podpora naděje v komunikaci s pacienty se nemusí týkat pouze vyhlídek na úspěšné vyléčení. V případech, že uplatníme širší, psychosociálně-spirituální pohled na naději, je možné naději plně podporovat i v případech nepříznivé prognózy [32,33].

Naději lze konkrétně rozvíjet rozhovorem s pacientem o tom, co měl nebo má v životě rád, na čem mu záleží a co považuje za důležité, čeho by chtěl dosáhnout před koncem svého života a kdo a jak mu s tím může pomoci.

Tyto otázky mohou pacientovi pomoci ujasnit si, jak nejlépe a smysluplně využít zbývajících čas. Ať již je to zaznamenávání nejčinnějších vzpomínek, psaní pamětí, příklon k duchovním hodnotám, vyjádření vděčnosti anebo rozhodnutí odpustit někomu blízkému a dojít ke smíření, to vše může významně přispět k naplnění naděje poslední – naděje na dobrou kvalitu života až do konce.

Literatura

- Salajka F. Kvalita života onkologicky nemocných – kritérium úspěšnosti naší péče. *Klin Onkol* 2001; 14(1): 27–29.
- Anderková L, Elfmarková N, Svěrák T et al. Kvalita života měřená jako změna v čase u českých žen s karcinomem prsu. *Klin Onkol* 2016; 29(2): 113–121. doi: 10.14735/amko2016113.
- Slováček L, Slováčková B, Blažek M et al. Kvalita života onkologicky nemocných – definice, koncepce, možnosti hodnocení. *Klin Onkol* 2006; 19(3): 163–166.
- Spiegel D. Mind matters in cancer survival. *JAMA* 2011; 305(5): 502–503. doi: 10.1001/jama.2011.69.
- Raudenská J, Javurková A. Diagnostika a zvládání deprese v terminálním stádiu nádorového onemocnění. *Palliat Med Liec Boles* 2011; 4(1): 12–15.
- Adam Z, Klimeš J, Pour L et al. Maligní onemocnění, psychika a stres. Praha: Grada 2019.
- Švec J, Švec P, Bencová V et al. Anxio- depresivní syndrom v onkologii – bio psychosociální model suportivní terapie. *Klin Onkol* 2015; 28(3): 177–182. doi: 10.14735/amko2015177.
- Sanatani M, Schreier G, Stitt L. Level and direction of hope in cancer patients: an exploratory longitudinal study. *Support Care Cancer* 2008; 16(5): 493–499. doi: 10.1007/s00520-007-0336-6.
- O'Connor AP, Wicker CA, Germino BB. Understanding the cancer patient's search for meaning. *Cancer Nurs* 1990; 13(13):167–175. doi: 10.1097/00002820-199006000-00006.
- Clayton JM, Butow PN, Arnold RM et al. Fostering coping and nurturing hope when discussing the future with terminally ill cancer patients and their caregivers. *Cancer* 2005; 103(9): 1965–1975. doi: 10.1002/cncr.21011.
- Daneault S, Lussier V, Mongeau S et al. Ultimate journey of the terminally ill: Ways and pathways of hope. *Can Fam Physician* 2016; 62(8): 648–656.
- Elliott J, Olver I. The discursive properties of "hope": a qualitative analysis of cancer patients' speech. *Qual Health Res* 2002; 12(2): 173–193. doi: 10.1177/104973230201200204.
- Slezáčková A. Hope and well-being: psychosocial correlates and benefits. Malta: University of Malta 2017.
- Snyder CR. Handbook of hope: theory, measures and applications. San Diego: Academic Press 2000.
- Krafft AM, Perrig-Chiello P, Walker AM (eds.). Hope for a good life. Results of the hope-barometer international research program. Cham: Springer 2018.
- Slezáčková A, Cefai C, Prošek T. Psychosocial correlates and predictors of perceived hope across cultures: a study of Czech and Maltese contexts. In: Krafft AM, Perrig-Chiello P, Walker AM (eds.). Hope for a good life. Results of the hope-barometer international research program. Cham: Springer 2018: 165–197.
- Nowotny ML. Assessment of hope in patients with cancer: development of an instrument. *Oncol Nurs Forum* 1989; 16(1): 57–60.
- Herth K. Enhancing hope in people with a first recurrence of cancer. *J Adv Nurs* 2000; 32 (6): 1431–1441. doi: 10.1046/j.1365-2648.2000.01619.x.
- Taylor JD. Confronting breast cancer: hopes for health. In: Snyder CR (ed). Handbook of hope: theory, measures and applications. San Diego: Academic Press 2000: 355–371.
- Berendes D, Keefe FJ, Somers TJ et al. Hope in the context of lung cancer: relationships of hope to symptoms and psychological distress. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40(2): 174–182. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.01.014.
- Herth K. Fostering hope in terminally ill people. *J Adv Nurs* 1990; 15(11): 1250–1259. doi: 10.1111/j.1365-2648.1990.tb01740.x.
- Duggleby W, Wright K. Elderly palliative care cancer patients' descriptions of hope-fostering strategies. *Int J Palliat Nurs* 2004; 10(7): 352–359. doi: 10.12968/ijpn.2004.10.7.14577.
- Lannie A, Peelo-Kilroe L. Hope to hope: experiences of older people with cancer in diverse settings. *Europ J Oncol Nurs* 2019; 40(1): 71–77. doi: 10.1016/j.ejon.2019.02.002.
- Gum A, Snyder CR. Coping with terminal illness: the role of hopeful thinking. *J Palliat Med* 2002; 5(6): 883–894. doi: 10.1089/10966210260499078.
- Duggleby WD, Degner L, Williams A et al. Living with hope: initial evaluation of a psychosocial hope intervention for older palliative home care patients. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33(3): 247–257. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.09.013.
- DeMartini J, Fenton JJ, Epstein R et al. Patients' hopes for advanced cancer treatment. *J Pain Symptom Manage* 2019; 57(1): 57–63. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.09.014.
- Back AL, Trinidad SB, Hopley EK et al. Reframing the goals of care conversation: "we're in a different place". *J Palliat Med* 2014; 17(9): 1019–1024. doi: 10.1089/jpm.2013.0651.
- Bergqvist J, Strang P. Breast cancer patients' preferences for truth versus hope are dynamic and change during late lines of palliative chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2019; 57(4): 746–752. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.12.336.
- Mori M, Fujimori M, Ishiki H. et al. Adding a wider range and "hope for the best, and prepare for the worst" statement: preferences of patients with cancer for prognostic communication. *Oncologist* 2019; 24(9): 943–952. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0643.
- Ripamonti CI, Miccinesi G, Pessi MA et al. Is it possible to encourage hope in non-advanced cancer patients? We must try. *Ann Oncol* 2016; 27(3): 513–519. doi: 10.1093/annonc/mdv614.
- Jandík P. Sonda do psychologické situace onkologického pacienta. *Klin Onkol* 2005; 18(3): 107–109.
- Dostálová O. Péče o psychiku onkologicky nemocných. Praha: Grada Publishing 2016.
- Linhartová V. Praktická komunikace v medicíně: pro mediky, lékaře a ošetřující personál. Praha: Grada Publishing 2007.
- Benzein E, Norberg A, Saveman BI. The meaning of the lived experience of hope in patients with cancer in palliative home care. *Palliat Med* 2001; 15(2): 117–126. doi: 10.1191/026921601675617254.

Mindfulness/všímavost v paliativní péči – léčivý efekt přítomného okamžiku

Mindfulness in Palliative Care – the Healing Effect of the Present Moment

Světlák M.

Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU, Brno

Souhrn

Paliativní péče je multidisciplinární přístup, jehož cílem je zlepšení kvality života pacientů a jejich rodin, které čelí život ohrožujícím onemocněním, a to prostřednictvím prevence a mírnění jejich utrpení. Abychom mohli lidem účinně s utrpením pomáhat, je třeba dobře chápat jeho podstatu, dynamiku a to, jak vzniká. Výzkum účinku přístupů založených na mindfulness/všímavosti opakovaně dokládá, že jde o velmi efektivní nástroj v pomoci pacientům v modulování a mírnění jejich utrpení spojeného s nemocí. Prostřednictvím tréninku schopnosti záměrně věnovat pozornost tomu, co se děje v přítomném okamžiku, a to bez posuzování, hodnocení a očekávání, získáváme hluboký vhled do dynamiky utrpení a následně také svobodu nad tím, jak budeme na strasti života reagovat. Rozvíjení naší schopnosti být v přítomném okamžiku představuje jeden ze základních pilířů podpory životní spokojenosti a duševního zdraví a intervence založené na mindfulness/všímavosti by měly být nedílnou součástí komplexní onkologické a paliativní péče.

Klíčová slova

všímavost – paliativní péče – kvalita života

Summary

Palliative care is a multidisciplinary approach that improves the quality of life of patients and their families facing the problem associated with a life-threatening illness, through the prevention and relief of suffering. To help people relieve suffering effectively, the deep understanding of the nature of suffering and its dynamic is a crucial condition for it. The research of the mindfulness-based approaches in oncology and palliative care has repeatedly revealed that mindfulness meditation training is an efficient and feasible tool in helping people with the relief and modulation of suffering associated with cancer. In mindfulness training, we help people to develop an awareness that arises through paying attention, on purpose, in the present moment, non-judgmentally with the aim to convey them a deep inside to the fundamental principles of the mind functioning. This kind of inside brings them freedom in reaction to how they can respond to symptoms. The development of the skill to be in the present moment, with acceptance and non-judgmental manner to whatever arises in our experience represents the fundamental pillar in the background of well-being and mental health. From this point of view, the mindfulness-based programs and interventions should be an integral part of complex oncology and palliative care.

Key words

mindfulness – palliative care – quality of life

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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

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



doc. PhDr. Miroslav Světlák, Ph.D.
Ústav psychologie a psychosomatiky
LF MU
Kamenice 3
625 00 Brno
e-mail: msvetlak@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 2. 2020
Přijato/Accepted: 1. 3. 2020

Život je strastiplný a dříve nebo později se musíme všichni podřídít zákonitostem života, jako je nemoc, stáří a smrt. Setkání lékaře a pacienta se vždy odehrává na pozadí této existenciální vrženosti do světa [1], která je stejně tak zúzkostňující jako osvobozující. Přináší svobodu v tom, že je ve skutečnosti jen na nás, jaký význam životu dáme. Lékař a pacient, dva soupeřící na této cestě, každý však v jiné fázi stejné trajektorie života, spoluvytvářejí společné významy běhu věcí. V lidském dialogu a setkání dojednávají, co je utrpení, jak vzniká a jak se z něj pomocí farmak a nefarmakologických metod vymanit, jak se osvobodit – a i v posledních minutách žít život, který stojí za to žít.

Symptom, který nás původně dovedl do nemocnice a informoval o tom, že něco není v pořádku, se na sklonku života může paradoxně stát připomínkou, že vše je tak, jak má být. Ztráta chuti k jídlu, která byla na začátku nemoci znepokojujícím signálem, je na jeho konci přirozeným během věcí. Z momentu na moment můžeme se zvědavostí a akceptací přihlížet umírání a lékaři, který nás touto přístupem naučil v průběhu nevyčísitelné nemoci, a sám jej také svým chováním zosobňuje, můžeme paradoxně poděkovat, že nám vlastně zachránil život. Osvobodil nás od marného lpění na fyzickém těle, o kterém lze s trochou nadsázky prohlásit, že směřovalo ke smrti už od prvního nádechu. Daroval nám čas v přítomnosti, o který bychom v marném boji, zmítání smutkem z minulosti a strachem z budoucnosti, přišli.

Už od dob před 2 500 lety, kdy datujeme pravděpodobný začátek Buddhova učení, je zřejmé, že nevědomost toho, jak funguje naše mysl, představuje hlavní příčinu lidského utrpení a že kultivace schopnosti vědomě pozorovat, jak vzniká naše zkušenost v přítomném okamžiku, představuje jeden ze základních pilířů duševního zdraví. Je fascinující, že žijeme v době, kdy výzkum přináší přesvědčivé důkazy o efektivitě mentálních cvičení zavedených samotným Buddhem a že se tyto principy stávají integrální součástí komplexní onkologické a paliativní léčby [2]. Mezi nejlépe zavedené a mnoha metaanalýzami ověřené programy patří Mindfulness-Based

Stress Reduction [3] a Mindfulness-Based Cognitive Therapy [4].

Symptomy spojené s léčbou a nemocí, jako je např. bolest, představují nepříjemný podnět, který u každého z nás vyvolává jakési základní pocitové ladění. Nemusí jít o jasně uvědomovaný pocit, který umíme v každý moment pojmenovat, ale spíše o celkový dojem, rozpoložení, které zažíváme na úrovni příjemné, nepříjemné a neutrální. Bez tohoto vzhledu nevnímáme, že základní pocitové ladění funguje často jako spouštěč řetězce myšlenek, emocí a představ. Obvykle pak nereagujeme na dění v přítomném okamžiku, ale spíše na emoce a myšlenky, které naše mysl ve své automatickosti spustila.

Výzkum v oblasti afektivních neurověd dokládá existenci dvou nezávislých komponent našeho Já [5]. Na jedné straně je to tzv. narativní (také konceptuální, autobiografické self), které udržuje kontinuitu naší identity v čase, a tzv. prožívající self, které reprezentuje náš aktuální prožitek v přítomném okamžiku. V tomto kontextu lze uvažovat, že se z bolesti/nocicepce (prožívající self) stává utrpení až ve chvíli, kdy je vztažena k tomu, kým si myslíme, že jsme (narativní self). Ne tedy symptom sám, ale způsob, jak jej vnímáme a jak na něj reagujeme, určuje míru našeho prožívání utrpení [3].

Uvažujme například, že cítíte svíravý pocit v podbřišku, který po chvíli odezní. Pokud si somatické senzací všimneme jen v modu prožitkového self, pojmenujeme jej jako svírání, pozorujeme jej a zjistíme, že po chvíli odezní stejně jako se objevil. Stejný podnět však může spustit proud myšlenek a emocí, které naše narativní self zpracuje jako strach z rakoviny, strach o děti, až třeba pocitu bezmoci. Vidíme, že svíravý pocit v břiše může gradovat k utrpení v podobě generalizované úzkosti, přičemž spojení mezi somatickou senzací a výsledným nepříjemným stavem si už často ani neuvedomujeme. Ve výsledku pak můžeme naše negativní emoce zaměnit za bolest a žádat o analgetika.

Paliativní péče je multidisciplinární přístup, jehož cílem je zlepšení kvality života pacientů a jejich rodin, které čelí život ohrožujícím onemocněním, a to

prostřednictvím prevence a mírněním jejich utrpení [6,7].

Jestliže mindfulness/všímavost a programy, které ji využívají, redukuje a modulují míru našeho utrpení, její rozvíjení by pak mělo být nedílnou součástí onkologické a paliativní péče. V určitém ohledu bychom mohli mindfulness/všímavost nazvat jako moudrou pozornost a definovat ji jako „schopnost záměrně věnovat pozornost tomu, co se děje v přítomném okamžiku, a to bez posuzování, hodnocení a očekávání“ [3]. Shapiro et al [8] hovoří o třech komponentách mindfulness/všímavosti, a to záměru, postoji a pozornosti. Záměr odpovídá na otázku, proč meditovat. Bez jasného záměru je obtížné dělat v životě cokoli, co vyžaduje úsilí. Otevřená pozornost je kognitivní funkce, která je během meditace rozvíjena. Nejčastěji je to zaměření pozornosti na konkrétní objekt, jako je např. dech, anebo je pozornost věnována všemu, co se objeví, ať už jsou to somatické senzací, zvuky, myšlenky a emoce. Postoj pak představuje základ toho, jak přistupovat k naší zkušenosti. Je důležité přijímat vše s akceptací, neposuzováním, zvědavostí a laskavostí, a být otevřeni všemu, co se objeví, ať už je to cokoli. Laskavost a sebe-soucit představují klíčové komponenty tréninku. Přirozeností naší mysli je neustálý proud nekonečné řady mentálních obsahů (myšlenky, fantazie, emoce). Snažit se tento proud zastavit povede nejen k frustraci z nezdaru, zlosti na sebe, ale také k touze po změně. Jak ale měnit něco, co měnit nelze? Změna našeho prožívání přichází paradoxně až ve chvíli, kdy se o jakoukoli změnu přestaneme snažit. Objeví-li se jakýkoli nepříjemný pocit, zůstáváme s ním a pozorujeme jej. Nejčastěji objevíme, že jde o reakci na myšlenky. Akceptujeme také, že jsou věci (bolest, nevolnost atd.), které ovlivnit nemůžeme (často se však i ty během cvičení zmírní). Sama akceptace je pak léčivá právě tím, že se můžeme přestat vzpírat a bojovat.

Výsledek takového procesu popisuje Goodman ve své knize *The Empire City*: „Zakrátko smířlivě vdechoval skutečnost toho, že je v koncích. Vychutnával elixír nemohoucnosti, kdy se překvapením stává vše, co se objeví. Jeho vlastní nejzákladnější věci (které ho nikdy neu-

činily šťastným) mu už nedávaly žádný smysl; cítil jasně, jak mu unikají; a přeci se za nimi v zoufalství nenatahoval. Místo toho se dotkl svého těla, rozhlédl se a pocítil: „Jsem tady a teď“ a nezmocnila se ho panika.“ [9].

Literatura

1. Sartre JP. Bytí a nicota: pokus o fenomenologickou ontologii. Praha: OIKOYMENH 2018.
2. Latorraca CD, Martimbianco AL, Pachito DV et al. Mindfulness for palliative care patients. Systematic review. Int J Clin Pract 2017; 71(12). doi: 10.1111/ijcp.13034.
3. Kabat-Zinn J. Život samá pohroma. Brno: Jan Melvil Publishing 2016.
4. Segal ZV, Williams JM, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: a new approach to preventing relapse. New York: The Guildford Press 2002.
5. Farb NA, Segal ZV, Mayberg H et al. Attending to the present: mindfulness meditation reveals distinct neural modes of self-reference. Soc Cogn Affect Neurosci 2007; 2(4): 313–322. doi: 10.1093/scan/nsm030.
6. WHO. Global atlas of palliative care at the end of life. [online]. Available from: <https://www.who.int/cancer/publications/palliative-care-atlas/en/>.
7. Světláková L, Sláma O, Světlák M et al. Prevalence of anxiety and depression and their impact on the quality of life of cancer patients treated with palliative antineoplastic therapy – results of the PALINT trial. Klin Onkol 2019; 32(3): 201–207. doi: 10.14735/amko2019201.
8. Shapiro SL, Carlson LE, Astin JA et al. Mechanisms of mindfulness. J Clin Psychol 2006; 62(3): 373–386. doi: 10.1002/jclp.20237.
9. Goodman P. The empire city. USA: Random House 1978.

Jmenný rejstřík

A					
Absolonová P.	26	Bouchal J.	59, 76, 98	Drlíková K.	52
Abukhovich K.	40	Brabec P.	23	Duben J.	59
Adam J.	114, 115	Brančíková D.	104	Dudešek B.	59
Adamcová S.	112	Broďák M.	96	Dudová Z.	129
Adamkov M.	121	Brogyuk N.	121	Duchoňová-Mohelníková B.	39, 79
Adámková Krákorová D.	80	Brožová L.	65	Dušek L.	20, 23, 24
Al Tukmachi D.	105	Brychtová V.	70, 74, 117, 119	Dušek M.	73
Alexandrová R.	54	Budinská E.	35, 70, 74, 117	Dušková Š.	39
Almáši M.	110	Budinský M.	30, 31, 115, 129	Dvorský J.	31
Andrášková V.	50	Büchler T.	62, 67, 68, 96, 98, 99	Dvořáčková J.	124
Andreev G. I.	83	Buchtová M.	82	Dvořák J.	40, 100
Antoš F.	39	Burkoň P.	72	Dvořák Z.	82
B				Dyková I.	122
Babánková I.	92	Búřil J.	96	Dymáčková R.	128
Bábelová A.	34, 78	Búřilová P.	96	Dzian A.	86
Babjuk M.	23, 96	Bušek P.	123	Dzvinčuk P.	39
Bajčiová V.	112	Búťová R.	110	Ď	
Balihar K.	62	Bystrý V.	122	Ďulíková Z.	31
Balik V.	122	C			
Banáš D.	118, 127	Cacek T.	93	E	
Barkmanová J.	67	Cacková H.	54	Ehrmann J.	59
Bartoš J.	90, 100	Catela Ivković T.	112	Eid M.	68
Bartoš R.	33, 105	Ciprova T.	26, 46	F	
Bartoška P.	38, 39	Coates P.	119	Fabian M.	109
Bartůněk P.	119	Cocarta A.	124	Fabian P.	58
Bartůňková M.	24	Coufal O.	58	Fadrus P.	105, 107
Bařinová M.	23	Ćwierotka K.	106	Fähræus R.	126
Baxa J.	89	Č			
Bazgier V.	126	Čapák I.	101	Falk M.	117
Bednaříková M.	57	Čápková L.	23	Fandák J.	32
Belanová R.	108	Čepa A.	114	Fanta J.	69, 86
Belšánová B.	89	Čermáková Z.	82	Fedorová L.	34, 35, 81, 115, 129
Bencsiková B.	30, 35, 67, 74, 117	Černá D.	81	Feranec R.	92
Benešová L.	38, 89, 121	Čípková M.	129	Fernandez C.	118
Berka K.	126	D			
Berkeš A.	40	Darzentas N.	25	Fiala O.	62, 68, 89
Berkovský P.	42	Dastych M.	65	Fialová P.	44, 99
Berta E.	72	Daum O.	73	Filimonenko V.	97
Beržinec P.	86	Demlová R.	66, 115, 133	Fínek J.	62, 68, 96, 99
Bezděk K.	50	Dokoupilová M.	68	Flašarová D.	79, 94
Bezděková R.	110	Dolečková M.	42	Floriánová I.	53
Bielčíková Z.	58, 60	Dolejská M.	31	Folber F.	110
Bílek O.	86	Dolejšová M.	97	Foretová L.	56
Bílý V.	110	Doležalová K.	54	Frič D.	46
Bláha L.	26, 27, 28	Doležalová L.	26, 27, 28	Fryba V.	63, 76
Blaháková I.	57	Doležel J.	97, 101	G	
Bláhová L.	26, 27, 28	Doležel M.	83	Gachechiladze M.	98
Blažek R.	122	Doleželová R.	53	Gál B.	40
Blumová B.	122	Donátová Z.	98	Garčic J.	105
Bobek L.	42, 78	Doubek M.	57	Gatěk J.	59
Bortlíček Z.	24	Drábek J.	106, 124	Gimunová O.	69
Bořilová S.	76	Dražan L.	40	Grell P.	133
				Gregorová J.	86, 110

Greplová K.	32, 129	Chovanec J.	56, 92, 93, 94, 93, 117	Komínek J.	80
Grochová I.	57	Chowaniec G.	86	Konvalinka D.	124
H		Chrápavá M.	23	Konvalinka J.	123
Habětínek V.	65	I		Kopecká K.	34, 78
Haddad Y.	127	Ihnátová I.	117	Kopecký J.	99
Hadrabová M.	27	J		Kopková A.	105, 107, 121
Hajdúch M.	72, 106, 122	Jakubáč L.	107	Koranda P.	83
Hájek M.	33	Jakubíková L.	87	Kosíková I.	68
Hajnová Fukasová E.	52	Jamárik J.	70	Koštovalová L.	32
Halaj M.	106	Jančálek R.	106, 107, 108, 121, 126	Košuriaková G.	86
Halámková J.	133	Janíková A.	27, 131	Koudelková M.	23
Halbhuber Z.	25	Janíková M.	59	Kouřil J.	20
Hálková T.	38, 89, 121	Janovský V.	42	Kozáková Š.	26, 27, 28, 30, 46, 58, 115
Hálová A.	129	Jarkovský J.	78	Kozel Z.	32
Hároniková L.	126	Jarolímová P.	50	Koželský P.	63, 76
Hašková L.	52	Jasík M.	122	Král M.	98
Házová J.	56	Jašek K.	121	Králová D.	42
Hatina J.	97	Jedličková L.	110	Krasavin E.	117
Hausmann M.	117	Jelenek G.	92	Kratochvíl Z.	118
Heger Z.	118, 119, 120, 124, 125, 127	Ježová M.	45	Krejčí D.	20, 23
Heinz P.	82	Jílek J.	80	Kremerová R.	24
Hejduk K.	20, 23, 24, 65	Jirásek T.	90	Kripnerová M.	97
Hejnová R.	106, 115	Juráň V.	107	Krolupper M.	80
Hendrych M.	106, 117, 126	Jurečková A.	44, 104	Kroupa R.	65, 77
Hermanová M.	106, 121, 126	Juřica J.	86, 114	Křen L.	107, 126
Hernychová L.	126	K		Křepela E.	123
Hes O.	97	Kabelka L.	48	Křístek J.	48, 80
Hlaváčková E.	115	Kajo K.	121	Křivánková K.	123
Hlavsa J.	78	Kala Z.	70	Kubala E.	44, 77
Hložek J.	40, 78	Kalina P.	109	Kubatka P.	121
Hobzová R.	124	Kalita O.	106	Kubek T.	40
Hodolič M.	106	Kapounková K.	27	Kubeš J.	78
Hoch J.	38	Karlík M.	109	Kučera R.	31
Holánek M.	86	Kazda T.	62, 105, 106, 107, 108, 121, 128	Kudlová P.	49
Holečková P.	69, 86	Kello M.	121	Kudová E.	126
Holubec L.	47, 48, 72, 108	Kepinska M.	118, 121, 122	Kulhánková J.	62
Honzíková K.	46	Kharaišvili G.	98	Kultán J.	88
Hora M.	97	Kielberger L.	62	Kuncová J.	97
Horák P.	69, 86	Kiss I.	21, 71, 76	Kunderlík M.	130
Horváthová B.	76	Kizek R.	118, 121, 122, 125, 127	Kunovský L.	77
Hoskovec D.	38	Klein J.		Kuta J.	26
Houfková K.	97	Klimeš D.	24, 39	Kutáková Havránková J.	29
Hrabal V.	119	Klos D.	39	Kvasnica M.	126
Hrabálek L.	106	Klozar J.	82	Kwak J.	124
Hrivňáková M.	70, 74, 117	Knight A.	107	Kýr M.	112
Hrnčířiková I.	27	Kocourková J.	52	L	
Hron T.	25	Kodetová M.	124	Lakomý R.	62, 99, 106, 107, 108
Hrstka R.	70, 126	Kohlová B.	107	Lattová E.	117
Hulová M.	97, 101	Kohlová T.	60	Lazecká V.	34
Hurník P.	82	Kohoutek M.	63, 100, 108, 109	Lejdarová H.	130
Hynšt J.	25	Kokešová M.	78	Lemstrová R.	39
CH		Kolář Z.	59	Levý M.	38, 39
Charousová M.	118	Kolářová H.	92	Liberko M.	65
Chen S.	126	Kolářová K.	79	Lipina R.	126
Chloupková R.	99	Kolečková M.	59	Lisnerová L.	72
Chourová A.	42			Liška V.	68
				Lísková A.	121

M					
Macík D.	97, 101	Noguera M.	121, 122	Pokorná Z.	119
Mackerle Z.	106	Nohavová I.	130	Pokrivčák T.	99
Macková K.	34, 78	Nosková H.	45, 113	Polášek V.	131
Mahdal M.	80	Novák P.	93	Polívka J.	89, 108
Machač Š.	92	Nováková D.	93	Polívka Jr. J.	108
Macháčková E.	56	Novosadová V.	34	Pombinho A.	119
Machová E.	53	Novotný F.	120	Popelková M.	130
Májek O.	20, 23, 24	Novotný I.	70, 73	Popovici V.	117
Malá A.	27, 131	Novotný M.	117	Poprach A.	23, 62, 68, 99, 108
Malucelli A.	33	O		Porc J.	25, 98
Maňásek V.	28, 50, 52			Pörsök S.	71
Mariančíková L.	42		44, 65, 66	Pospíšil P.	72, 105, 107
Martínek P.	108		42	Pospíšilová Š.	25, 57
Martynova N. I.	83		96	Pospíšková M.	39, 68, 81, 100, 108
Mašek M.	69, 86		126	Poturnayová A.	34, 78
Mašek T.	67		29	Pour L.	110
Mateu R.	123		126	Prášek M.	131
Matoušková M.	98		27, 56	Prausová J.	23
Mayer J.	110		82	Princ D.	42, 92
Mazánek P.	115		68	Procházka V.	70, 78
Melichar B.	39, 59, 65, 79, 81, 99		68	Procházková M.	60
Menclová K.	38		92	Ptáčková R.	38, 89, 121
Merhautová J.	81	P		Ptáková N.	73
Merta T.	112		33	Pudil J.	38
Mičková A.	98		25	Puchertová M.	109
Michal M.	73, 80, 90		83	Pumera M.	120
Michálek P.	72, 119		45	Puterová J.	70
Michálková H.	120		122	Putnová B.	82
Michl P.	82		34	R	
Mikhailov A. V.	83		45, 46	Raba Vosmíková L.	57
Miklasová K.	25		24	Radová L.	110
Minárik M.	38, 89, 121		38	Raisová G.	81
Mistrik M.	98		80	Rárová L.	126
Mohelníková-Duchoňová B.	39, 79		121	Rauh S.	50
Mojžíš J.	121		23, 78	Rázga F.	34, 78
Mouková L.	56, 92		114	Reigl T.	25
Mrkvicová M.	33		118	Reichard M.	122
Mrkvová Z.	119		89	Ressnerová A.	120
Múdry P.	81, 112, 115		97	Rex S.	118, 120, 127
Mukenšnábl P.	89		53	Richter I.	100
Müller P.	123		112	Robek O.	
Mužík J.	23, 24		47, 59	Ručková M.	121
N			119	Ruttkay Nedecký B.	118, 121, 122, 125
			130	Růžicka J.	125, 127
			32, 34, 35, 81,	Růžicková Kirchnerová O.	89
			96, 115	Rybničková S.	60, 92
			39	Rychlíčková J.	115
			82	Rychlý B.	109
			107	Ryska M.	38
			34	Ryšavá G.	107
			124	Ř	
			82		
Náležinská M.	92, 93, 117	Pilátová K.	32, 34, 35, 81,		
Navrátil J.	99	Pilka R.	96, 115		
Navrátilová Hrabánková D.	52	Pink R.	39		
Navrátilová M.	56	Piskáček M.	82		
Navrátilová P.	48	Piš T.	107		
Navrkalová V.	25	Pitronová S.	34		
Nečasová A.	130	Planck L.	124		
Němec L.	39, 40	Plevová K.	82	Ředinová M.	22
Němejcová K.	88	Plvan J.	25	Řehák Z.	30, 58, 92, 106, 115
Némethová V.	34, 78	Pochop L.	48	Řehulková A.	72, 122
Nenutil R.	56, 70, 74, 117	Pochop P.	28	Řežábek K.	94
Neudertová H.	78		124	Řiháček M.	34
Ngo O.	20, 24				

S			Š		
Samec M.	121		Šafanda M.	47, 48, 72	
Sameš M.	33		Šácha P.	123	
Santa Guzman L.	117		Šachlová M.	73, 132	
Sapožnikov O.	22		Šámal V.	100	
Sehnal K.	118, 121		Šána J.	97, 105, 106, 107, 108, 121, 126	
Sehnalová A.	55, 131		Šedo A.	123	
Selingerová I.	35, 108, 115, 128		Šefr R.	40, 70, 74, 117	
Semyakina A.	89, 121		Šelc M.	34, 78	
Schneider M.	49		Šenkyřík J.	45	
Schneiderová M.	40, 58, 60		Ševčíková S.	110	
Schwetzová D.	57		Šimončík O.	123	
Sidorová S.	105		Šimoničová L.	43	
Siegl F.	107		Šimová J.	124	
Sirotek L.	28		Šimová L.	35	
Skálová J.	98		Šimůnek R.	80	
Skříčková J.	89		Šípová S.	52	
Skřivanová K.	78		Širc J.	124	
Skutilová H.	56, 78		Šišková L.	39	
Slabý O.	59, 97, 105, 106, 107, 108, 110, 112, 121, 122, 126		Škoda P.	35	
			Škrovina M.	50	
Sláma O.	49, 128		Šlampa P.	42, 72, 107, 108, 128	
Slaninová I.	119		Šmardová L.	111	
Slavík H.	122		Šmídová V.	124	
Slávik M.	128		Šorejs O.	68	
Slavíková Š.	55		Šplíchal Z.	125	
Slavkovský R.	122		Šporíková Z.	106	
Slezáčková A.	55, 134		Šrámková K.	46	
Smatana S.	74		Šrámková T.	46	
Smolíková M.	124		Štefanová H.	122	
Smrčka M.	105, 108, 121, 126		Štembírek J.	82	
Snopek P.	49, 107		Štěpánková S.	86	
Sobol M.	97		Štěřba J.	45, 46, 80, 112	
Sochor M.	90		Štork M.	110, 115	
Součková K.	122		Šubrtová H.	119, 125	
Soumarová R.	96, 100		Šuk J.	63	
Sovadinová Š.	42		Šustáčková B.	35	
Sporková M.	82		Šustková Z.	52	
Srovnal J.	72, 122		Šustr J.	62	
Sťahlová Hrabincová E.	56		Šuta Kimle K.	63, 76	
Standara M.	80, 101		Švajdler Jr. M.	108	
Staník M.	97, 101		Švajdler M.	73	
Staňková M.	118, 121, 122, 125, 127		Švojgr K.	124	
			T		
Steinbauerová H.	90		Tesařová B.	118	
Streit L.	40		Tolmáči B.	39	
Strnad M.	126		Tomášek J.	40, 46, 73, 76	
Strouhal O.	79		Tomášková H.	25	
Stupka I.	40		Tomková D.	42	
Suchánek Š.	121		Tomková H.	63	
Svatoň M.	89		Tóthotová Z.	118, 122, 125, 127	
Světlák M.	49, 138		Traboulsi E.	121	
Svoboda M.	56, 59		Trachtová K.	112, 121	
Svobodová H.	131		Trizuljak J.	57	
Svobodová I.	20		Trna J.	71, 72	
Svobodová Z.	27		Trojanec R.	107	
Sýkorová Z.	52, 52		Tuček Š.	50, 51, 80	
			Tučková L.		
			106		
			Tůmová M.		
			29		
			Turková L.		
			52		
			Tvrđý P.		
			82		
			U		
			Uher M.		
			24		
			Uhlík J.		
			124		
			Uhlířová D.		
			118, 121, 122, 125, 127		
			Uhrík L.		
			117, 126		
			Uldrijan S.		
			119		
			Ulrych J.		
			63, 76		
			Urbanovská I.		
			124		
			Uvírová M.		
			124		
			V		
			Válek V.		
			74		
			Valeková H.		
			106		
			Valíčková A.		
			56		
			Valík D.		
			33, 34, 56, 66, 81, 115, 117, 129		
			Vaňáková K.		
			124		
			Vandová V.		
			123, 124		
			Vaněček T.		
			89		
			Vaníčková Z.		
			123		
			Vašíčková P.		
			56		
			Vašina J.		
			80, 86, 101, 106, 115		
			Vašků V.		
			44		
			Vaverka M.		
			106		
			Večeřa L.		
			72, 121		
			Večeřa M.		
			105, 107		
			Vejmělková K.		
			45, 46, 126		
			Vertakova Krakovska B.		
			25, 130		
			Veselá P.		
			112		
			Veselý J.		
			40		
			Veselý K.		
			80		
			Vídeňská P.		
			74		
			Vítek P.		
			78		
			Vítková M.		
			53		
			Vlček P.		
			94		
			Vodinská M.		
			107		
			Vohradská P.		
			97		
			Vojtěšek B.		
			117, 119, 123, 126		
			Vokurka S.		
			29, 47, 48, 52, 62		
			Vomáčková K.		
			59		
			Vondráček V.		
			78		
			Voňka P.		
			126		
			Vorobyov N. A.		
			83		
			Vošmik M.		
			84, 104		
			Vrána D.		
			50		
			Vrbkova J.		
			72		
			Vrzalová Z.		
			57		
			Všetičková M.		
			118, 122, 125, 127		
			Vybíhal V.		
			107		
			Vykoukalová E.		
			53		
			Výleta V.		
			78		
			Vyskočil J.		
			31, 47		
			Vysloužil J.		
			119		
			Vyšinský P.		
			129		

W

Wagnerová A.	34
Wang L.	126
Wintnerová J.	52

Z

Zábojníková M.	63, 100
Zachová V.	52
Zachoval R.	23
Zapletal R.	78
Zatloukalová P.	119

Zavadil Kokáš F.	122
Zavoral M.	121
Zdražilová Dubská L.	30, 34, 35, 6, 70, 74, 80, 86, 115, 117
Zemánek T.	79
Zemanová M.	90
Zimovjanova M.	60
Zitterbartová J.	113
Zvaríková M.	92, 94
Zvolský M.	24
Zwinsová B.	70, 74, 117
Zycháčková K.	63, 109

Ž

Žák D.	31
Žák J.	122
Žďárská H.	50
Žiak D.	82
Židlík V.	82
Žitňanská L.	77
Životská H.	127
Žmolíková J.	124
Žúbor P.	121

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

Doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D., Jihlava

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
MUDr. Roman Goněc

doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
Doc. MUDr. Martin Doležal, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlagler, CSc., Praha
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA

doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D., Praha
Andrea Lancia, M.D., Rome
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Ľuboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, Praha

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

Čestní členové redakční rady

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

prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc, Brno

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2020

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz.

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

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

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Irena Kratochvílová.

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2020 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Alexandra Manová, e-mail: alexandra.manova@carecomm.cz, tel.: +420 730 169 422.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <https://redakce.carecomm.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 15. 10. 2020

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

THE POWER TO GO BEYOND

FÁZE III.

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

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

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

SLOŽENÍ: Každá tvrdá tobolka obsahuje 50 mg, resp. 75 mg encorafenibu. **INDIKACE:** Encorafenib v kombinaci s binimetinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu *BRAF* (viz SPC body 4.4 a 5.1). ***V kombinaci s cetuximabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC) s mutací V600E genu *BRAF*, kteří již dříve podstoupili systémovou léčbu (viz SPC body 4.4 a 5.1).** **DÁVKOVÁNÍ: Melanom:** Doporučená dávka encorafenibu je 450 mg (šest 75 mg tobolek) jednou denně v kombinaci s binimetinibem. ***Kolorektální karcinom:** Doporučená dávka encorafenibu je 300 mg (čtyři 75 mg tobolek) jednou denně, v kombinaci s cetuximabem. Úprava dávkování u obou indikací je popsána v SPC. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC, bod 6.1). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Encorafenib se má podávat v kombinaci s binimetinibem (u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu *BRAF*) nebo *v kombinaci s cetuximabem (u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutací V600E genu *BRAF*). Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu binimetinibem nebo *cetuximabem viz bod 4.4 SPC binimetinibu nebo cetuximabu. **INTERAKCE:** Encorafenib je primárně metabolizován CYP3A4. Během léčby encorafenibem je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných inhibitorů CYP3A. Pokud je souběžné podávání nezbytné, má se pečlivě monitorovat bezpečnost pacientů. Při současném podávání středně silných inhibitorů CYP3A s encorafenibem je třeba postupovat s opatrností. Podrobněji viz SPC, bod 4.5. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** uvádíme velmi časté, které se objevily v monoterapii, kombinaci s binimetinibem a *v kombinaci s cetuximabem: kožní papilom, melanocytární névus, anémie, snížení chuti k jídlu, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgezie, závratě, poruchy vidění, RPED, hemoragie, hypertenze, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, průjem, PPES, hyperkeratóza, vyrážka, suchá kůže, pruritus, alopecie, erytém, hyperpigmentace kůže, akneiformní dermatitida, artralgie, myalgie, myopatie, bolest končetin, bolest zad, únava, pyrexie, periferní edém, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, GGT a aminotransferáz. Podrobněji viz SPC, bod 4.8. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu k ochraně před vlhkostí. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Médicament, Boulogne-Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Braftovi 50 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/001 (28 tvrdých tobolek); EU/1/18/1314/003 (112 tvrdých tobolek); Braftovi 75 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/002 (42 tvrdých tobolek), EU/1/18/1314/004 (168 tvrdých tobolek). **DATUM REVIZE TEXTU:** 06/2020. Seznamte se s úplným Souhrnem údajů o přípravku, který je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky www.ema.europa.eu nebo na adrese: Pierre Fabre Médicament s.r.o., Prosecká 851/64, 19000 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com. **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Léčivý přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU MEKTOVI 15 mg potahované tablety

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

SLOŽENÍ: Jedna potahovaná tableta obsahuje binimetinibum 15 mg. Pomocná látka se známým účinkem: laktóza. **INDIKACE:** V kombinaci s encorafenibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu *BRAF*. **DÁVKOVÁNÍ V KOMBINACI S ENKORAFENIBEM:** Doporučená dávka binimetinibu je 45 mg (tři 15 mg tablety) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 90 mg, s přibližně 12 hodinovým odstupem. Úprava dávky je popsána v SPC. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC, bod 6.1). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Binimetinib se má podávat v kombinaci s encorafenibem. Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu encorafenibem viz bod 4.4 SPC encorafenibu. **INTERAKCE:** Induktory enzymů CYP1A2 a induktory transportu přes Pgp (jako je třezalka tečkovaná nebo fenyltinol) mohou snižovat expozici binimetinibu, což může vést k poklesu jeho účinnosti. Binimetinib je potenciálním induktorem CYP1A2 a při jeho současném podávání se senzitivními substráty (jako je duloxetin nebo theofylin) je zapotřebí postupovat s opatrností. Podrobněji viz SPC, bod 4.5. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Uvádíme velmi časté, které se objevily po dobu léčby binimetinibem v kombinaci s encorafenibem: anémie, periferní neuropatie, závratě, bolest hlavy, poruchy vidění, RPED, hemoragie, hypertenze, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, průjem, PPES, hyperkeratóza, vyrážka, suchá kůže, pruritus, alopecie, artralgie, myalgie, bolest zad, bolest končetin, pyrexie, periferní edém, únava, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, aminotransferáz a GGT. Podrobněji viz SPC, bod 4.8. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Médicament, Boulogne-Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/18/1315/001 (84 potahovaných tablet), EU/1/18/1315/002 (168 potahovaných tablet). **DATUM REVIZE TEXTU:** 10/2018. Seznamte se s úplným Souhrnem údajů o přípravku, který je k dispozici na www.ema.europa.eu nebo na adrese: Pierre Fabre Médicament s.r.o., Prosecká 851/64, 19000 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com. **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Léčivý přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Reference:

1. BRAFTOVI, SPC, kap. 5.1.2. MEKTOVI SPC, kap. 5.1.3. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with *BRAF*-mutant melanoma: a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, March 21, 2018. doi:10.1016/S1470-2045 (18)30142-6. 4. Dummer R; Abstract #9504. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in *BRAF*-mutant melanoma, June 4, 2018. Gogas H; Abstract #9567 Adverse events of special interest in the phase 3 COLUMBUS study, June 4, 2018.

Seznamte se, prosím, s úplným zněním souhrnů údajů o přípravcích BRAFTOVI a MEKTOVI (SPC), které jsou k dispozici na www.sukl.cz nebo na adrese: Pierre Fabre Médicament s.r.o., Prosecká 851/64, 190 00 Praha 9, Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com

BRAFTOVI[®] + MEKTOVI[®]
(encorafenib) capsules (binimetinib) tablets

 TECENTRIQ® ▼
atezolizumab

UDĚLEJTE VÍC PRO SVÉ PACIENTY...



NSCLC: Jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s aktivačními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC má být také podávána cílená léčba před podáním přípravku TECENTRIQ®.¹

V kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK.¹

V kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). U pacientů s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK je přípravek TECENTRIQ® v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby.¹



SCLC: V kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stadiem malobuněčného karcinomu plic.¹



TNBC: V kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1 ≥ 1 % a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění.¹



UC: Jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo meta-stazujícím uroteliálním karcinomem po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$.¹

TECENTRIQ 840 mg a 1200 mg koncentrát pro intruzní roztok. • Zkrácená informace o přípravku • Účinná látka: atezolizumab. Indikace 840 mg: Urotelární karcinom: Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím urotelárním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$. Nemalobuněžný karcinom plíce: Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cizlá léčba před podáním přípravku Tecentriq. TNBC: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění. Indikace 1200 mg: Urotelární karcinom: Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím urotelárním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$. Nemalobuněžný karcinom plíce: 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cizlá léčba před podáním atezolizumabu. 2) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných monoterapií cizlé léčby. 3) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK. Malobuněžný karcinom plíce: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněžného karcinomu plíce. Dávkováni 840 mg: monoterapie: doporučená dávka přípravku Tecentriq je 840 mg podávána intravenózně každé dva týdny nebo 1 680 mg podávána intravenózně každé čtyři týdny. Přípravek Tecentriq v kombinaci s nab-paklitaxelem v 1. linii mTNBC: doporučená dávka přípravku Tecentriq je 840 mg podána formou intravenózní infuze, po které následuje nab-paklitaxel 100 mg/m². Během každého 28denního cyklu je přípravek Tecentriq podáván ve dnech 1, 15 a nab-paklitaxel je podáván ve dnech 1, 8 a 15. Dávkováni 1200 mg: monoterapie: doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg podávána i.v. každé tři týdny. Infuze nemusí být podávána jako intravenózní infuze nebo bolus. V kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou: doporučená dávka přípravku Tecentriq v 1200 mg je 1 200 mg podána intravenózní infuzí, po které následuje bevacizumab, paklitaxel, a pak karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg, a po něm bevacizumab. V kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou: doporučená dávka přípravku Tecentriq v 1200 mg je 1 200 mg podána intravenózní infuzí, po které následuje nab-paklitaxel a karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Přípravek Tecentriq, nab-paklitaxel a karboplatina jsou podávány ve dnech 1, 8 a 15. Dávkováni 1200 mg: monoterapie: doporučená dávka přípravku Tecentriq v 1200 mg je 1 200 mg podána intravenózní infuzí, po které následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg. V kombinaci s karboplatinou a etoposidem: doporučená dávka přípravku Tecentriq v 1200 mg je 1 200 mg podána intravenózní infuzí, po které následuje karboplatina, a pak etoposid formou intravenózní infuze ve dnech 1 a 2. Etoposid se také podává intravenózní infuzí ve dnech 2 a 3. Tento režim se podává každé tři týdny po dobu čtyř cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg. Způsob podání: Přípravek Tecentriq je pro intravenózní podání. Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni přípravkem Tecentriq, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu, do progresse onemocnění nebo do nevdělatelné toxicity (blíže viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SÚD). Snížení dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravu dávky atezolizumabu u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti s dříve neléčeným UK a TNBC mají být k léčbě vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. Kontraindikace: hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. Upozornění: Z důvodu snáďšího zjetné zjevnosti biologických účinků přípravků má být obchodní název a číslo šarže podáváného přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci. Býly pozorovány imunitní podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém. Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků vyskytlých se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilní při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podupně péčí. Při podání na imunitně podmíněné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmíněných nežádoucích reakcí a doporučení pro léčbu naleznete v SPC. Všichni lékaři, kteří předepisují přípravky Tecentriq, musí dobře znát Pokyny a informace pro lékaře týkající se léčby. Předepisující lékař musí s pacientem probírat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále se sebou. Klinicky významné interakce: S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem by měla být vyváženo užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky: Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byly u pacientů s různým typem nádorů anémie, neutropenie, nauzea, únava, alopecie, průjem, vyrážka, muskuloskeletální bolest, bolest zad, zvracení, astenie, artralgie, pruritus a infekce močových cest. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byly u pacientů s různým typem nádorů anémie, neutropenie, nauzea, únava, alopecie, trombocytopenie, průjem, vyrážka, zácpa, periferní neuropatie, snížená chuť k jídlu. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u $\leq 5\%$ pacientů, zahrnovaly: pneumonitida, kolitida, hepatitida, $U < 1\%$ pacientů se vyskytl: hypertenze, insuficience nadledvin, hypofyziitida, diabetes mellitus, meningencefalitida, neuropatie, myastický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida a myozitida. Těhotenství a kojení: Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíci po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nežte výživno riziko pro novorozence/konjce. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojenu nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospekch kojenu pro dítě a prospekch léčby pro ženu. Balení přípravku: 1 injekční lahvička s uzavěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s plastovým odhracivým víčkem (1200 mg) obsahující 20 ml koncentrátu pro intruzní roztok nebo plastovým sedým (840mg) odhracivým víčkem obsahující 14 ml koncentrátu pro intruzní roztok. Podmínky uchování: Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Držitel registračního rozhodnutí: Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. Registrační číslo: EU/1/17/1220/001 a EU/1/17/1220/002. Poslední revize textu: 19. 08. 2020. Úvod léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je v monoterapii, v dávce 1200mg i.v. (vrazen z prostředků veřejného zdravotního opatření k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Další podmínky držení pro www.sukl.cz. O úhradě v dalších indikacích pacientů nelze předpokládat.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. * Všímněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Tecentriq
(datum poslední revize textu 19. 08. 2020).

M-C7-00000967

