

Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

Diethyldithiocarbamate-copper complex ignites the tumor microenvironment through NKG2D-NKG2DL axis

Dumut DC, Hajduch M, Zacharias AM et al.

Front Immunol 2025; 16: 1491450. doi: 10.3389/fimmu.2025.1491450.



Pokročilý metastazující kolorektální karcinom (colorectal cancer – CRC) s deficitem systému oprav chybného párování bází (mismatch repair deficiency – MMR-d), neboli imunitně „horký“ CRC, vykazuje významně lepší klinickou odpověď ve srovnání s MMR-proficientním (MMR-p), neboli imunitně „studeným“ CRC. Druhý jmenovaný typ představuje 95 % všech CRC a vyznačuje se nízkou imunogenicitou.

V poslední době si pozornost ve výzkumu rakoviny vysloužil disulfiram (Antabus), původně schválený pro léčbu alkoholizmu, a to díky své antineoplastické aktivitě v preklinických studiích. Řada prací upozornila na účinnost různých forem a metabolitů disulfiramu. Například metabolizací disulfiramu v gastrointestinálním traktu a krevním řečišti se tvoří diethyldithiokarbamát, silný chelátor dvojmocných kovů, jako jsou Cu^{2+} . Po chelataci Cu^{2+} diethyldithiokarbamátem vzniká primární protinádorová látka bis-diethyldithiokarbamát-měďnatý komplex (CuET). Ten je možné formulovat jako nanočástice či lipozomy a již prokázal účinnost v preklinických modelech, vč. CRC.

V recentně publikované studii autoři zkoumali vliv CuET nanočástic na nádorové mikroprostředí CRC. Ukazuje se, že CuET mění imunologicky neaktivní nádory na ohniska protinádorové imunitní odpovědi – s vyšší infiltrací lymfocytů, se zvýšenou cytotoxickou aktivitou NK a T buněk a lepším rozpoznáváním nádorových buněk lymfocyty prostřednictvím neklasické aktivace osy NKG2D/NKG2DL. *In vivo* pak byla prokázána silná protinádorová účinnost a relativní bezpečnost CuET.

Uvedená studie tedy odhaluje další mechanismus účinku CuET coby silného imunomodulátoru, měnící imunitně „chladné“ nádory na „horké“.

Quality of life in early breast cancer patients after adjuvant accelerated partial-breast irradiation (APBI) in randomized trial

Burkon P, Selingerova I, ... Kazda T et al.

Front Sci Rep 2025; 15(1): 1387. doi: 10.1038/s41598-025-85342-2.



Akcelerované parciální ozáření prsu (accelerated partial breast irradiation – APBI) představuje další možnost adjuvantní léčby u vybraných pacientek s časným karcinomem prsu (breast cancer – BC).

Naše prospektivní randomizovaná studie porovnává kvalitu života související se zdravím (health related quality of life – HRQoL) u žen léčených vysoce konformní technikou zevního ozáření APBI oproti ženám s častěji používaným mírně hypofrakcionovaným ozařováním celého prsu (hypofractionated whole-breast irradiation – hypo-WBI). Zařazovanými pacientkami byly ženy starší 50 let s časným BC (G1/2 DCIS $\leq$ 25 mm nebo s G1/2 invazivním nelobulárním, luminal-like HER2-negativním karcinomem $\leq$ 20 mm) po prs zachovávající operaci, s negativními resekčními okraji. V rameni APBI bylo aplikováno 30 Gy v 5 po sobě jdoucích denních frakcích, v rameni hypo-WBI 40 Gy v 15 frakcích plus boost 10 Gy v 5 frakcích do lůžka nádoru. Pacientky vyplňovaly oficiální český překlad dotazníků EORTC QoL, vč. dotazníku specifického pro onkologické pacienty QLQ-C30 a pro pacientky s karcinomem prsu QLQ-BR45, a to před ozařováním (výchozí stav), na konci ozařování (M0) a dále po 1, 3, 6, 12 a 24 měsících po ozařování. K analýze rozdílů v HRQoL mezi jednotlivými rameny byly použity lineární regresní modely.

U 85 zařazených pacientek nebyly na začátku studie mezi oběma rameny zjištěny žádné rozdíly ve skóre HRQoL. Pacientky v rameni APBI uváděly v 6. měsíci příznivější hodnocení celkového zdravotního stavu ($p = 0,055$). Ostatní funkční škály vykazovaly v rameni hypo-WBI na konci ozařování pokles ($p = 0,027$ pro fyzické fungování), během ozařování se naopak zvýšilo symptomatické skóre.

Mezi rameny byly na konci ozařování pozorovány významné rozdíly u hodnot škály bolesti ($p = 0,002$), nežádoucích účinků systémové léčby ($p = 0,004$) a symptomů souvisejících s prsem ($p < 0,001$), přičemž vyšší skóre bylo zaznamenáno v rameni hypo-WBI. Během sledování se skóre na symptomatických škálách vrátilo minimálně na výchozí hodnoty. Pacientky s časným BC léčené pomocí APBI vykazovaly ve srovnání s hypo-WBI non-inferiorní krátkodobé i pozdní výsledky HRQoL. V návaznosti na předchozí zjištění týkající se toxicity léčby naznačují slibné výsledky dosažené v doménách bolesti a symptomů souvisejících s prsem, že by APBI mělo být důsledně zvažováno jako možnost léčby u vybraných pacientek s BC s nízkým rizikem.



Biomarkers, omics and artificial intelligence for early detection of pancreatic cancer

Murray K, Oldfield L, Stefanova I et al.

Semin Cancer Biol 2025; 111: 76–88. doi: 10.1016/j.semcancer.2025.02.009.

Duktální adenokarcinom slinivky břišní (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC) je často diagnostikován až v pozdních stádiích, kdy jsou možnosti léčby omezené. Na rozdíl od jiných nádorových onemocnění neexistují pro záchyt PDAC žádné populační screeningové programy. Včasné odhalení všech případů onemocnění, ačkoli je naléhavě potřebné, tak zůstává stále nedosažitelné. Screening nebo sledování jsou nabízeny pouze jedincům z určitých vysoce rizikových skupin.

Ve vědecké literatuře lze najít mnoho navrhovaných biomarkerů s potenciálem včas detekovat PDAC. Téměř výlučně byly tyto kandidátní biomarkery identifikovány a validovány ve vzorcích odebraných od jedinců, u nichž již byl PDAC diagnostikován. Účinnost biomarkerů při záchytu onemocnění ve stádiích I a II je často prezentována jako důkaz, že biomarkery mohou odhalit časné onemocnění. PDAC však postupuje rychle a schopnost biomarkerů detekovat onemocnění během měsíců potřebných k diagnóze, pokud pacienti nebyli časné na tyto biomarkery testováni, zůstává neznámá.

Vzhledem k individuálním rozdílům a heterogenitě nádorů je již dlouho známo, že žádný jednotlivý biomarker neodhalí všechny jedince s PDAC, ale že bude zapotřebí používat spíše celé panely biomarkerů. Budoucí modely, které integrují biomarkery získané z tělesných tekutin např. s algoritmy umělé inteligence využívajícími elektronických zdravotních záznamů, představují významnou příležitost ke zlepšení přesnosti a účinnosti včasné detekce PDAC. Pokročily i schopnosti zobrazovacích metod stejně jako metod analýzy obrazových dat, vč. radiomiky a algoritmů umělé inteligence.

Tzv. nositelná elektronika si zase získala pozornost pro svůj potenciál cenově dostupného monitorování zdravotního stavu pacientů, rychlý přístup ke zdravotním datům a neinvazivitu. V současné době však neexistuje nositelná elektronika, která by dokázala odhalit zánět slinivky břišní nebo její karcinom. Nicméně objevují se údaje o časných, nenápadných příznacích rakoviny obecně, které mohou být přístupné pro detekci pomocí elektronických senzorů a pro další sledování, např. pomocí chytrých telefonů.

Souběžně s výzkumem a identifikací biomarkerů je nezbytné posoudit nákladovou efektivitu navrhovaných testů, a pomoci tak tvůrcům zdravotních politik při rozhodování o jejich zavedení do praxe. Stejně tak je nezbytné posoudit, zda budou navrhované metody testování akceptovatelné osobami, pro které jsou vyvíjeny. Nedílnou součástí výzkumu biomarkerů by tedy mělo být i ověření způsobů, jak oslovit veřejnost.