

KLINICKÁ ONKOLOGIE

SBORNÍK ABSTRAKT

PROCEEDINGS BOOK

XLI. brněnské onkologické dny

XXXI. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

Laboratorní diagnostika v onkologii 2017

26.–28. 4. 2017, Brno



OPDIVO[®]

dává šanci více pacientům

OPDIVO[®]

(nivolumab)

Opdivo významně prodlužuje život:



pacientům s pokročilým maligním melanomem^{1,2,4}



předléčeným pacientům s pokročilým NSCLC^{3,4,5}



předléčeným pacientům s pokročilým renálním karcinomem^{4,6}

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

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 nebo v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. Renální karcinom: jako monoterapie k léčbě pokročilého renálního karcinomu po předchozí terapii u dospělých. Klasický Hodgkinův lymfom (cHL): k léčbě recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. **Dávkování:** V monoterapii: dávka 3 mg/kg podávaná i.v. infuzí po dobu 60 minut každé dva týdny; v kombinaci s ipilimumabem: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí po dobu 60 minut s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí po dobu 90 minut každé 3 týdny u prvních 4 dávek, v další fázi nivolumab i.v. infuzí po dobu 60 minut každé 2 týdny. Léčba má vždy pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. **Způsob podání:** Pouze k intravenóznímu podání, jako intravenózní infuze po dobu 60 minut. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:*** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ má být nivolumab vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu nejméně 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, není tedy metabolizován enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léky a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými přípravky bude mít dopad na farmakokinetiku nivolumabu. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamickou aktivitou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva lze nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a také fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do lidského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu nivolumabem. **Nežádoucí účinky:*** Velmi časté: neutropenie, únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, hyperkalcemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem i hypotyreóza, bolest hlavy, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, horečka, a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a musí se okamžitě zahájit 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 koncentráty v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavým modrým, resp. šedým odklápěcím uzávěrem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Bristol-Myers-Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** únor 2017.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je od 1.1.2017 hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom v monoterapii. 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 seznámte s úplnou informací o přípravku.

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

1. Weber, J.S. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375–84.
2. Robert, C. et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.
3. Brahmer J. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35.
4. Opdivo[®] Souhrn údajů o přípravku, 2016
5. Borghaei H. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39.
6. Motzer, J.R. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803-1813

Generální sponzor:



Bristol-Myers Squibb

Hlavní sponzor:



Sponzoři:



Partneři:



Mediální partner:



pre-chemo
indikace

*Když karcinom prostaty přejde
do stadia mCRPC,
jediné co by se mělo změnit, je léčba!*



Zkrácená informace o léčivém přípravku XTANDI. **Název:** Xtandi 40 mg měkké tobolky. **Složení léčivého přípravku:** enzalutamidum 40 mg. **Indikace:** Léčba dospělých mužů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatičtí po selhání androgen deprivační terapie a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 160 mg (čtyři 40 mg tobolky) jako jedna perorální dávka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. **Zvláštní upozornění:** Při zahájení léčby má být stanoven přehled současně podávaných léčivých přípravků, protože enzalutamid je silný induktor enzymů. Je třeba se vyhnout současné-

mu podávání warfarinu a antikoagulancií kumarinového typu nebo provádět monitoraci INR. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Xtandi pacientům s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných predispozičních faktorů nebo kteří současně užívají léčivé přípravky, jež snižují práh vzniku epileptických záchvatů. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů se závažnou poruchou jater bylo zjištěno zvýšení poločasů léku, klinický význam zůstává neznámý. Ze studie AFFIRM byli vyloučeni pacienti se závažnými kardiovaskulárními chorobami (infarkt myokardu v posledních 6 měsících, nestabilní angina pectoris, srdeční selhání NYHA III a IV). Současné podávání enzalutamidu nemělo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu. **Interakce:** Doporučuje se vyhnout nebo podávat s opatrností silné inhi-

bitory nebo induktory CYP2C8 nebo snížit dávku enzalutamidu na 80 mg. Enzalutamid je silný induktor enzymů a při současném užívání přípravků, které jsou substráty CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, by měla být hodnocena případná ztráta farmakologických účinků během prvního měsíce léčby a měla by být zvážena úprava dávky. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým rozpětím, které jsou substráty pro P-gp, podávat s opatrností nebo upravit dávku. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Enzalutamid může mít středně závažný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se vyskytly epileptické záchvaty nebo jiné predisponující faktory, by měli být poučeni o riziku. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: návaly horka a bolest hlavy, časté: neutropenie, zrakové halucinace, úzkost, kognitivní porucha, poruchy paměti, hypertenze, suchá kůže, svě-

dění. K epileptickému záchvatu došlo u 0,4 % pacientů léčených enzalutamidem a u 0,1 % pacientů léčených placebem. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/13/846/001. **Zvláštní opatření pro uchování:** Žádné zvláštní podmínky. Doba použitelnosti 3 roky. **Poslední revize textu:** 04/2016. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, podmínky viz www.sukl.cz. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku dostupnou na www.ema.europa.eu nebo na adrese Astellas Pharma s.r.o., Meteor Centre Office Park, Sokolovská 100/94, 186 00 Praha 8, ČR.

Reference: 1. Sanda MG et al. N Engl J Med 2008; 358: 1250–61.

SBORNÍK ABSTRAKT

PROCEEDINGS BOOK

XLI. brněnské onkologické dny

XXXI. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

Laboratorní diagnostika v onkologii 2017

XLI. Brno Oncology Days

XXXI. Conference for Non-medical Healthcare Professionals

Laboratory Diagnostics in Oncology 2017

Brno

26.–28. 4. 2017

Mám rakovinu vaječníku.
OTESTUJTE MĚ
na BRCAm.

ZAČNĚTE MĚ LÉČIT
přípravkem Lynparza (olaparib).

Lynparza, jako udržovací léčba, prokázala významné prodloužení PFS (11,2 vs. 4,3 měs.; HR = 0,18; 95 % IS 0,10–0,31; P < 0,00001) u pacientek s relabujícím karcinomem vaječníku s BRCA mutací citlivým na léčbu platinou.*

Otestujte každou svou pacientku s karcinomem vaječníku* na přítomnost mutace BRCA a najděte tu, která bude mít užitek z léčby přípravkem Lynparza.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU LYNPARZA® 50 mg tvrdé tablety

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna tvrdá tableta obsahuje olaparibum 50 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek s relabujícím high-grade serózním epitelálním nádorem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním s mutací BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou) citlivým na léčbu platinou, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplně nebo částečně) na chemoterapii založenou na platině. **Dávkování a způsob podání:** Přítomnost mutace genu (buď zárodečnou nebo v nádoru) náchylnosti k rakovině prsu (BRCA) musí být u pacientky potvrzena před zahájením léčby přípravkem Lynparza. Doporučená dávka přípravku Lynparza je 400 mg (osm tobolek) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 800 mg. Léčba pacientek přípravkem Lynparza má být zahájena nejpozději 8 týdnů po podání poslední dávky režimu s deriváty platiny. V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem a anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování. Doporučuje se snížit dávku na 200 mg 2x denně. Pokud je potřeba výsledné dávkování ještě snížit, může být zváženo snížení na 100 mg 2x denně. Souběžné podávání silných a středně silných inhibitorů CYP3A se nedoporučuje a má se uvažovat o alternativních látkách. Pokud musí být silné a středně silné inhibitory CYP3A podávány souběžně, doporučená snížená dávka olaparibu je 150 mg dvakrát denně (ekvivalentní celkové denní dávce 300 mg) se silným inhibitorem CYP3A nebo 200 mg dvakrát denně (ekvivalentní celkové denní dávce 400 mg) se středně silným inhibitorem CYP3A. Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) bez úpravy dávkování. U pacientek se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lynparza 300 mg dvakrát denně (to odpovídá celkové denní dávce 600 mg). Použití přípravku Lynparza se nedoporučuje u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu renální nemoci (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min), protože nejsou k dispozici údaje o těchto pacientkách. Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class A) bez úpravy dávkování. Přípravek Lynparza se nedoporučuje u pacientek se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, protože bezpečnost a účinnost nebyla u těchto pacientek studována. Populační analýza dostupných dat neodhalila žádné údaje, že by hmotnost pacientky ovlivňovala plazmatické koncentrace olaparibu, a neprokázala vztah mezi plazmatickými koncentracemi olaparibu a věkem pacientky. Přípravek Lynparza je určen k perorálnímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení v průběhu léčby a 1 měsíc po podání poslední dávky. **Zvláštní upozornění:** Hematologická toxicita: Pokud se rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a má být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML): Pokud je v průběhu léčby přípravkem Lynparza potvrzen rozvoj MDS a/nebo AML, pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. Léčba přípravkem Lynparza má být přerušena v případě, že je doporučeno nasadit další protinádorovou léčbu. Přípravek Lynparza se nemá podávat v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou. Pneumonitida: Pokud se u pacientek objeví nové nebo se zhorší stávající respirační příznaky, jako například dušnost, kašel a horečka, nebo se objeví abnormality na radiologických snímcích, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka by měla být okamžitě vyšetřena. Pokud je pneumonitida potvrzena, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. Embryofetální toxicita: Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může olaparib podáváný těhotným ženám způsobit poškození plodu. **Interakce:** Souběžné podávání olaparibu se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A se nedoporučuje. Pokud se silné nebo středně silné inhibitory CYP3A musí podávat souběžně, dávka olaparibu se má snížit. Souběžné podávání olaparibu se silnými induktory CYP3A se nedoporučuje. V případě, že pacientka užívající olaparib má být léčena silným induktorem CYP3A, předepisující lékař si má být vědom, že účinnost olaparibu může být zásadně snížena. V případě, že pacientka, která užívá olaparib, má být léčena inhibitory P-gp, je třeba pečlivě monitorovat nežádoucí účinky olaparibu a doporučuje se korigovat tyto nežádoucí účinky snížením dávky. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Lynparza se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci v průběhu léčby a dále ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza. Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit snížení expozice substrátům pro CYP3A olaparibem cestou enzymové indukce, může být účinnost hormonální antikoncepce snížena při souběžném užívání olaparibu. Proto je třeba zvážit dodatečnou nehormonální metodu antikoncepce a pravidelné provádění těhotenských testů v průběhu léčby. Přípravek Lynparza je kontraindikován v průběhu kojení a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky. **Nežádoucí účinky:** Monoterapie olaparibem byla provázena nežádoucími účinky nejčastěji mírné nebo střední závažnosti, které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u pacientek užívajících monoterapii olaparibem (≥ 10 %) byly nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, únava, bolesti hlavy, poruchy chuti, snížená chuť k jídlu, závratě, anémie, neutropenie, lymfopenie, zvýšení středního objemu erytrocytů a zvýšený kreatinin. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30°C. **Balení přípravku:** Plastová HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 112 tvrdých tobolek. Balení obsahuje 448 tobolek (4 lahvičky po 112 tobolekách). **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/959/001. **Datum revize textu SPC:** 12. 12. 2016. **Referenční číslo dokumentu:** 12122016API.

Výdej léčivého přípravku vázán 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 92/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Registovaná ochranná známka LYNPARZA je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2017

* high-grade serózní epitelální nádor vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneální

Literatura:

1. Ledermann J et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology [online]. 2014, vol. 15, issue 8, s. 852–861 [cit. 2015-04-03]. DOI: 10.1016/s1473-2045(14)70228-1.

Editorial

Vážená kolegyně, vážený kolego,

držíte v ruce Sborník abstrakt XLI. ročníku Brněnských onkologických dnů (BOD), XXXI. ročníku Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky (KNZP) a konference Laboratorní diagnostika v onkologii 2017 (LDO). Pro Masarykův onkologický ústav je velkou ctí, že může každoročně pořádat největší celostátní odbornou akci, která zahrnuje všechny profese zabývající se onkologickou problematikou. Tak rozsáhlý odborný program, v rámci kterého bude **v letošním roce prezentováno celkem 406 příspěvků**, z toho 320 formou 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 nesplnila požadavky na rozsah či kvalitu. Kromě abstrakt je součástí sborníku i rubrika **Články ve sborníku/Conference Papers**, ve které jsou publikace spojené s přednáškou nebo posterem přihlášeným a přijatým k prezentaci na BOD. Tyto publikace prošly zkráceným recenzním řízením, ve kterém bylo zamítnuto 26 % příspěvků.

Celý sborník abstrakt je možné si kdykoli stáhnout v elektronické podobě z internetových stránek konference **www.onkologickedny.cz** nebo časopisu Klinická onkologie – www.linkos.cz. Jednotlivá abstrakta jsou rovněž dostupná v databázi tuzemských onkologických abstrakt na již uvedených stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP – www.linkos.cz, nebo je můžete mít trvale k dispozici ve vašich „chytrých“ mobilních telefonech a tabletech v aplikaci „SmartCongress BOD 2017“, kterou zdarma získáte v aplikačních storech Appstore, Googleplay a Windowsphone.

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

Mužík J, Novák J. Současné trendy epidemiologie solidních nádorů s ohledem na včasný záchyt onemocnění. Sborník abstrakt XLI. brněnských onkologických dnů, XXXI. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky a konference Laboratorní diagnostika v onkologii 2017. Klin Onkol 2017; 30 (Suppl 1): S32–S33.

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 České onkologické společnosti ČLS JEP – www.linkos.cz. Články se zasílají elektronicky na adresu: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko/index>.

Za pořadatele editoři sborníku



doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
za organizační a programový výbor BOD a KNZP
náměstek pro vědu, výzkum a výuku MOÚ



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



doc. RNDr. Lenka Zdražilová Dubská, Ph.D.
za programový výbor konference
LDO 2017

PRVNÍ

INHIBITOR
CDK 4/6
SCHVÁLENÝ
K LÉČBĚ mBC^{1,2}

SPOLEČNĚ MĚNÍME VYHLÍDKY

Přípravek IBRANCE® v kombinaci s letrozolem je **průlomovou terapií u nepředléčených pacientek** s mBC a ve studii prokázal **> 2 roky mPFS.**^{*1}

V kombinaci s fulvestrantem **přináší vyšší účinnost i pacientkám, které byly již dříve léčeny endokrinní terapií.**^{*1}

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 podstoupily předcházející ET

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

* Na základě výsledků randomizovaného klinického hodnocení fáze III.

AI = inhibitor aromatázy, ET = endokrinní terapie, HR+/HER2- = pozitivní pro hormonální receptor, negativní pro receptor lidského epidermálního růstového faktoru, LHRH = hormon uvolňující luteinizační hormon, mBC = metastatický karcinom prsu, mPFS = medián přežití bez progresu, CDK 4/6 = cyklin dependentní kinázy 4/6.

Literatura: 1. IBRANCE® – Souhrn údajů o přípravku (SPC). 2. McCain J. P&T. 2015;40(8):511-520.

▼ 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 bod 4.8, SPC.

Zkrácená informace o přípravku IBRANCE® 125 mg, 100 mg, 75 mg tvrdé tobolky

Složení – léčivá látka: palbociklibu odpovídající 125 mg, 100 mg, 75 mg palbociklibu v jedné tvrdé tobolce; 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 podávání:** Doporučená dávka je 125 mg palbociklibu 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. Užívání 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. Palbociklib v kombinaci s fulvestrantem byl u pre/perimenopauzálních žen sledován pouze při současném podání LHRH agonisty. 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 palbociklib 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 opatrnost. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně hlášenými u 20 % pacientů byly neutropenie, infekce, leukopenie, únava, nauzea, stomatitida, anémie, alopecie a průjem. **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:** Papírová krabička se 3 blistry (1 blister obsahuje 7 tvrdých tobolek nebo 21 tvrdých tobolek v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/16/1147/001-006. **Datum poslední revize textu:** 9. 11. 2016. **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.

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 2017

Programový výbor Brněnských onkologických dnů

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
předseda výboru

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D.

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

MUDr. Helena Bartoňková

doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.

MUDr. Renata Červená

MUDr. Petr Čoupek

doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.

MUDr. Vojtech Chrenko, CSc.

prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.

MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

MUDr. Jana Kleinová

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.

PharmDr. Šárka Kozáková, MBA

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.

MUDr. Markéta Palácová

MUDr. Katarína Petránková, Ph.D.

MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.

MUDr. Ondřej Sláma, 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

doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D.

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.

doc. RNDr. Lenka Zdražilová Dubská, Ph.D.

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Programový výbor Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

PhDr. Jana Koucourková, MBA
předsedkyně výboru

Věra Andrášková

Jana Badurová

Ing. Jiří Bártl

Tatiana Ciprová

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

Mgr. Jaromíra Mojžíšová

Bc. Hana Píšová

doc. 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.

 SERVIER

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 tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE*:** Léčba 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. **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. **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 nevyřešenou 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 u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin by měli být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. *Porucha funkce jater:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. *Proteinurie:* doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. *Intolerance laktosy:* Přípravek Lonsurf obsahuje laktosu. **INTERAKCE*:** Opatrnost 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 (zidovudin). **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*:** Během léčby 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, infekce horních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, monocytóza, hypalbuminémie, insomnie, dysgeuzie, periferní neuropatie, závratě, bolest hlavy, zčervenání, dušnost, kašel, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinémie, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, 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, plicní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, infekce dásní, herpes zoster, tinea pedis, kandidóza, bakteriální infekce, infekce, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, dehydratace, hyperglykémie, hyperkalémie, hypokalémie, hypofosfatémie, hypernatrémie, hyponatrémie, hypokalcémie, dna, úzkost, neurotoxicita, dysestázie, hyperestázie, hypostázie, synkopa, parestázie, pocit pálení, letargie, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, konjunktivitida, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpatace, embolie, hypertenze, hypotenze, plicní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukální polyp, krvácení dásní, glositida, periodontální nemoc, onemocnění zubu, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, biliární dilatace, olupování 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, pocit tíhy, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změně tělesné teploty, xeróza, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. *Post-marketingové zkušenosti:* hlášený případy intersticiálního plicního onemocnění u pacientů v Japonsku. **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:** 04/2016. **Registrační číslo:** EU/1/16/1096/001-006. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není k dispozici v lékárnách. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrzenych-ze-zdrav-pojisteni>. **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

Nový standard ve 2. linii mRCC²

ÚČINNOST & SPOLEHLIVOST

– TŘI SIGNÁLNÍ DRÁHY*

– TROJÍ EFEKT 

 **CABOMETYX[®]**
(kabozantinib) tablety
60 mg | 40 mg | 20 mg

CABOMETYX[®] je indikován k léčbě pokročilého karcinomu ledvin (mRCC) u dospělých, kteří už absolvovali terapii cílenou na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF).

* VEGF, MET, AXL

VEGF = vaskulární endoteliální růstový faktor

MET = růstový faktor hepatocytů

AXL = onkogen asociovaný s chronickou myeloidní leukémií

mRCC = pokročilý karcinom ledvin

ORR = overall response rate

OS = overall survival

PFS = progression free survival

Odkazy:

1. CABOMETYX[®] (kabozantinib) Souhrn údajů o přípravku revize 09/2016.
2. Escudier B, et al. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v58-v68.

Ipsen Pharma o.s., Olbrachtova 2006/9, 140 00 Praha 4, tel.: +420 242 481 821, www.ipsen.cz

Cabo2017/01/001

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. Hlášení podezření na nežádoucí účinky po 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 na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, internetové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

NÁZEV PŘÍPRAVKU: CABOMETYX 20 mg, 40 mg nebo 60 mg potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Jedna potahovaná tableta obsahuje kabozantinibi malas v množství ekvivalentním kabozantinibum 20 mg, 40 mg nebo 60 mg. **INDIKACE:** Léčba pokročilého karcinomu ledvin (RCC) u dospělých, kteří už absolvovali terapii cílenou na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Tablety CABOMETYX (kabozantinib) a tobolek COMETRIQ (kabozantinib) nejsou bioekvivalentní a nelze je vzájemně zaměňovat. Doporučená dávka přípravku CABOMETYX je 60 mg jednou denně. Léčba suspektních nežádoucích účinků si může vyžadovat dočasné přerušování léčby a/nebo snížení dávky. Tablety se polykají celé, nerozdrcené. Pacienti mají být poučeni, aby nic nejedli nejméně 2 hodiny před a hodinu po užití přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na teroukoly pomocnou látku. **INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY:** Opatrnosti je třeba dbát při současném použití se silnými inhibitory CYP3A4 (ritonavir, itraconazol, erythromycin, klarithromycin, grepový džus), substráty P-gp (např. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran-etexilát, digoxin, kolchicin,

maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol či tolvaptan) a s inhibitory MRP2. Je potřeba se vyhnout dlouhodobému souběžnému podávání silných induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital) nebo rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. Účinek kabozantinibu na farmakokinetiku antikoncepčních steroidů se nevyšetřoval. Protože není možné garantovat nezměněný antikoncepční účinek, doporučuje se používat další antikoncepční metodu, jako například bariérovou. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky byly: anémie, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, hypofosfatémie, hypoalbuminémie, hypomagnezémie, hyponatrémie, hypokalcémie, hyperkalémie, hypokalcémie, hyperbilirubinémie, dysgeuzie, bolest hlavy, závrať, hypertenze, dysfonie, dyspnoe, kašel, průjem, nauzea, zvracení, stomatitida, zácpa, bolest břicha, dyspepsie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, suchá kůže, bolest v končetinách, svalové spazmy, artralgie, proteinurie, únava, zánět sliznic, astenie, snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina ALT, AST a ALP v séru, zvýšená hladina kreatininu a triglyceridů, hyperglykémie, hypoglykémie, lymfopenie, neutropenie, trombocytopenie, zvýšená hladina GMT či amylázy, zvýšené hodnoty cholesterolu v krvi, zvýšená hladina lipázy. Kompletní seznam nežádoucích účinků pro jednotlivé indikace viz úplné SPC. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Protože se většina nežádoucích účinků může projevit na začátku léčby, lékař má pacienta pečlivě sledovat během prvních 8 týdnů léčby, aby posoudil, zda je odůvodněná úprava dávky. Účinky, které mají obecně časný nástup, jsou hypokalcémie, hypokalcémie, trombocytopenie, hypertenze, syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES), proteinurie a gastrointestinální příhody (bolest břicha, zánět sliznice,

zácpa, průjem, zvracení). Dále je třeba věnovat pozornost těmto stavům, které mohou nastat: perforace a píštěle, tromboembolické příhody, hemoragie, komplikace hojení ran, hypertenze, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, proteinurie, syndrom reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie, prodloužení QT intervalu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Těhotenství: Kabozantinib lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu kabozantinibem. Kojení: Kvůli možnému poškození dítěte musí matka kojení přerušit během léčby kabozantinibem a alespoň po dobu 4 měsíců po ukončení léčby. Fertilita: Z neklinických bezpečnostních hodnocení vyplývá, že fertilita mužů i žen může být zhoršena léčbou kabozantinibem. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 3 roky. **UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **VELIKOST BALENÍ:** 28 tablet (blistry) nebo 30 tablet (HDPE lahvička). **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/16/1136/001-006. **DATUM REVIZE TEXTU:** září 2016. **Ke dni tisku tohoto materiálu je přípravek vázán na lékařský předpis, není hrazen ze zdravotního pojištění.** Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

 **IPSEN**
Innovation for patient care

AVASTIN® 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku – Zkrácené informace o přípravku

Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/04/300/001-002. **Indikace:** Bevacizumab je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rektu v kombinaci chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu. Bevacizumab v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Pacienti, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčeni kombinací Avastin + kapecitabin. Bevacizumab přidáný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekabilním pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk. Bevacizumab v kombinaci s erlotinibem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nedlaždicovým nemalobuněčným plicním karcinomem s aktivující mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě dospělých pacientů s pokročilým (stádium III B, III C a IV dle klasifikace FIGO) epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem je indikován k léčbě dospělých pacientů s první rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého na platinu, kteří nebyli dosud léčeni bevacizumabem nebo jiným inhibitorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem je indikován k léčbě dospělých pacientů s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině, kteří nebyli léčeni více než dvěma předchozími režimy chemoterapie a kteří nebyli dosud léčeni bevacizumabem nebo jiným inhibitorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou nebo alternativně, u pacientek, kterým nemůže být podána léčba platinou, s paklitaxelem a topotekanem, je indikován k léčbě dospělých pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Těhotenství. **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zátlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (byly hlášeny případy závažných komplikací při hojení ran, včetně anastomotických komplikací, končící úmrtím), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulantů k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby závisí v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infuzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášeny při úžití v neregistrovaném nitroočním podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, irinotekanu, kapecitabinu, oxaliplatinu, paklitaxelu, doxorubicinu, interferonu alfa-2a a erlotinibu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinibu malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie (MAHA). Monoklonální protilátky proti EGFR nemají být podávány k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu v kombinaci s režimem chemoterapie zahrnujícím bevacizumab. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky – gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie, osteonekróza čelistí. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nauzea a jinak nespecifikované bolesti, selhání vaječníků, ve většině případů reversibilní, paronychium při léčbě s erlotinibem. **Dávkování a způsob podání – obecná doporučení:** První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávávejte jako bolus u nitrožilní injekce nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. **Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy:** viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1 × 100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1 × 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 26. 1. 2017. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. **Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Podmínky úhrady viz www.SUKL.cz. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Avastin nebo na adrese: **Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: 220 382 111.** Kontakt pro hlášení nežádoucích účinků: czech_republic.pa_susar@roche.com. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.ema.europa.eu.

MABTHERA® – Zkrácené informace o přípravku v hematologických indikacích

Držitel rozhodnutí o registraci: Roche Registration Ltd., Welwyn, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/98/067/001, EU/1/98/067/002, EU/1/98/067/003, EU/1/98/067/004. **Účinná látka:** Rituximabum. **Farmakoterapeutická skupina:** monoklonální protilátky. **ATC kód:** L01XC02. **Indikace:** Nehodgkinské lymfomy (pro intravenózní formu a subkutánní formu 1400 mg přípravku): Přípravek MabThera je indikován k léčbě dosud neléčených nemocných s folikulárním lymfomem III. a IV. klinického stádia v kombinaci s chemoterapií. Udržovací léčba přípravkem MabThera je indikována k léčbě pacientů s folikulárním lymfomem, kteří odpovídají na indukční léčbu. Přípravek MabThera je indikován k léčbě pacientů s folikulárním lymfomem III. – IV. klinického stádia, kteří se nacházejí ve druhém či dalším relapsu po chemoterapii nebo jejichž nádor je chemorezistentní. Přípravek MabThera je v kombinaci s chemoterapií CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednizolon) indikován k léčbě nemocných s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným nehodgkinským maligním lymfomem z B buněk. Chronická lymfatická leukémie (pro intravenózní formy přípravku a subkutánní formu 1600 mg přípravku): v kombinaci s chemoterapií první linie léčby pacientů s chronickou lymfatickou leukémií. **Kontraindikace:** Známa hypersenzitivita vůči jakémukoli složce přípravku nebo vůči myším bílkovinám. Aktivní závažné infekce. Pacienti se závažným útlumem imunitního systému. **Upozornění a hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Použití přípravku MabThera může souviset se zvýšeným rizikem progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), ve velmi závažných případech končící úmrtím. Podání přípravku MabThera je spojeno s reakcemi souvisejícími s infuzí, které mohou souviset s uvolněním cytokinů a/nebo dalších chemických mediátorů. Syndrom z uvolnění cytokinů může být klinicky nerozeznatelný od akutních hypersenzitivních reakcí. Po intravenózním podání bílkovin pacientům byly hlášeny anafylaktické nebo jiné hypersenzitivní reakce. V průběhu podání infuze se může objevit hypotenze, má být zvaženo předchozí vysazení antihypertenziv 12 hod před podáním MabThery. Pacienti s velkou nádorovou zátěží nebo s vysokým počtem (> 25x 10⁹/l) cirkulujících maligních buněk, mají být léčeni jen s nejvyšší opatrností. Tito pacienti mají být velmi pečlivě monitorováni v průběhu první infuze. V průběhu léčby se mohou objevit kardiální komplikace. Velmi vzácné byly popsány případy reaktivace hepatitidy B, včetně hlášení fulminantní hepatitidy, ačkoliv většina těchto pacientů byla rovněž léčena cytotoxickou chemoterapií. Během léčby přípravkem MabThera je třeba pravidelně kontrolovat kompletní krevní obraz, včetně počtu neutrofilů a trombocytů. Přípravek MabThera nemá být podáván pacientům s aktivním, závažným infekčním onemocněním (např. tuberkulóza, sepsis a oportunní infekcemi). Další nežádoucí účinky, které se objevily u nemocných léčených přípravkem MabThera v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií a zkušenosti získané po uvedení přípravku MabThera na trh viz platný Souhrn údajů o přípravku. Reakce, které se objevily v průběhu 24 hodin po subkutánní injekci, zahrnovaly především erytém, pruritus, vyrážka a reakce v místě vpichu injekce, jako např. bolest, otok a zarudnutí a obecně byly mírné až středně závažné (stupeň 1 nebo 2) a byly přechodného charakteru. Některé lokální kožní reakce se objevily po více než 24 hodinách po subkutánním podání přípravku MabThera. Většina lokálních kožních reakcí pozorovaných následně po podání přípravku MabThera pro subkutánní podání byly mírné až středně závažné a vymizely bez jakékoli specifické léčby. Přípravený roztok pro subkutánní podání přípravku není možné aplikovat jako intravenózní injekci. Bezpečnost očkování živými virovými vakcínami po léčbě přípravkem MabThera nebyla u pacientů s NHL studována a očkování živými virovými vakcínami není doporučeno. Pacienti léčení přípravkem MabThera mohou podstoupit očkování neživými vakcínami. Účinnost očkování neživými vakcínami však může být nižší. **Použití v pediatrii:** Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí nebyla zatím stanovena. **Těhotenství a laktace:** Přípravek by neměl být podáván kojícím ženám a těhotným ženám, pokud potenciální výhody léčby nepřeváží potenciální rizika. **Klinicky významné interakce:** Nejsou k dispozici žádná data o možných lékových interakcích přípravku. **Dávkování a způsob podání:** Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Předávkováání:** Ve studiích u lidí není zkušenost s předávkovááním. **Dostupná balení přípravku:** MabThera® 100 mg koncentrát k přípravě roztoku pro infuzi, MabThera® 500 mg koncentrát k přípravě roztoku pro infuzi, MabThera® 1400 mg subkutánní injekční roztok, MabThera® 1600 mg subkutánní injekční roztok. **Podmínky uchování:** Při teplotě 2 – 8 °C, chránit před světlem. **Datum poslední revize textu:** 26. 5. 2016. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. **Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku MabThera nebo na adrese: **Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: 220 382 111.** Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

HERCEPTIN® 150 mg / HERCEPTIN® 600 mg/5 ml injekční roztok – Zkrácené informace o přípravcích

HERCEPTIN® 150 mg. Registrační číslo: EU/1/00/145/001. **HERCEPTIN® 600 mg/5 ml injekční roztok.** Registrační číslo: EU/1/00/145/002. **Účinná látka:** trastuzumabum. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, Velká Británie. **Indikace:** Léčba metastazujícího karcinomu prsu u pacientek, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (human epidermal receptor 2): a) v monoterapii u pacientek, kteří byli po své metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy; b) v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientek, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná; c) v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientek, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; d) v kombinaci s inhibitorem aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem. Léčba pacientek s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu: a) po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní); b) po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem; c) v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu; d) v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií s následným podáním přípravku Herceptin v adjuvantní léčbě při lokálně pokročilém onemocnění nebo nádoru > 2 cm v průměru. Herceptin (jen Herceptin 150 mg) v kombinaci s kapecitabinem nebo 5-fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě nemocných s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastro-esofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Pacienti se známou přecitlivělostí na trastuzumab, myší proteiny nebo na některou z pomocných látek. Pacienti, kteří z důvodu komplikací spojených s pokročilým onkologickým onemocněním trpí klidovou dušností nebo vyžadují podpůrnou kyslíkovou terapii. **Upozornění:** Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů. Úžití samotného Herceptinu je spojeno s určitým rizikem kardiotoxicity, současně podávání přípravku v kombinaci s antracykliny toto riziko zvyšuje. U nemocných, kterým byly antracykliny podávány v minulosti, je riziko kardiotoxicity nižší než při současném podávání. Bezpečnost pokračování léčby nebo opětovného zahájení léčby přípravkem u pacientů s projevy kardiotoxicity nebyla prospektivně hodnocena. Nicméně u většiny pacientů, u kterých došlo v pilotních studiích s přípravkem k rozvoji srdečního selhání, se klinický stav zlepšil po podání standardní léčby. U většiny pacientů se srdečními příznaky a prokázaným prospěchem z léčby se pokračovalo v týdenní terapii přípravkem Herceptin bez dalších klinických srdečních příhod. **Klinicky významné interakce:** Studie lékových interakcí u lidí nebyly s přípravkem Herceptin prováděny. Riziko vzniku interakcí se současně užívanými přípravky proto nemůže být vyloučeno. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** při léčbě Herceptinem v monoterapii nebo v kombinaci s paklitaxelem byly příznaky hlášené ve spojení s podáním infuzí (obvykle po první infuzi přípravku) následující - hlavní horečka a/nebo třesavka, méně často nauzea, zvracení, bolest, ztuhlost, bolest hlavy, kašel, závratě, vyrážka, astenie, dušnost; žilní hypotenze, hypertenze, bronchospasmus, tachykardie, dechová přerážka, angioedém; alergické a hypersenzitivní reakce. Některé z těchto reakcí mohou být závažné. Dalšími čtenějšími nežádoucími účinky byly bolesti břicha, astenie, bolest na hrudi, třesavka, horečka, bolest hlavy, nespecifikovaná bolest, průjem, nauzea, zvracení; artralgie, myalgie, vyrážka, vypadávání vlasů. Byly zaznamenány izolované případy závažných plicních příhod, které v několika případech vedly k úmrtí pacienta. Tyto příhody mohou být součástí reakcí spojených s podáním infuze nebo k jejich výskytu může dojít později po podání přípravku. U nemocných léčených přípravkem Herceptin byly zaznamenány některé projevy srdeční toxicity jako snížení ejekční frakce a příznaky srdečního selhání, např. dušnost, ortopnoe, zvýšený kašel, plicní edém a třetí srdeční ozva. **Dávkování a způsob podání:** Herceptin 150 mg: Týdenní režim - Doporučená úvodní nasycovací dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání počáteční nasycovací dávky. Týdenní režim - Doporučená úvodní nasycovací dávka je 4 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 2 mg/kg tělesné hmotnosti 1x za týden, zahajuje se jeden týden po podání počáteční nasycovací dávky. Herceptin 600mg/5ml: Doporučená dávka přípravku Herceptin pro subkutánní podání je 600 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost pacienta. Není nutná úvodní nasycovací dávka. Tato dávka se musí podat každé po dobu 2-5 minut každé 3 týdny. **Dostupná balení přípravku:** Herceptin 150 mg, prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v injekční lahvičce. Herceptin 600 mg/5 ml injekční roztok: Injekční lahvička obsahuje 5 ml roztoku (600 mg trastuzumabu). Jedna krabíčka obsahuje jednu injekční lahvičku. **Podmínky uchování:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. **Datum poslední revize textu:** 10.3.2017 Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo na adrese: **Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111.** **Těhotenství:** Pokud pacientka otěhotní během léčby přípravkem Herceptin nebo během 7 měsíců po podání poslední dávky, nahláste prosím okamžitě těhotenství na kontakt Roche pro hlášení nežádoucích účinků czech_republic.pa_susar@roche.com či na 602 298 181. V průběhu těhotenství, při kterém byl plod vystaven účinku Herceptinu a během prvního roku života kojence, budete požádáni o poskytnutí doplňujících informací. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu Herceptinu a poskytnout příslušné informace regulačním autoritám (SÚKL), zdravotnickým pracovníkům a dalším pacientům. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.ema.europa.eu.

KEYTRUDA

je v monoterapii u dospělých pacientů indikována k léčbě:

- pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) **melanomu**
- v první linii metastazujícího **NSCLC*** bez pozitivních nádorových mutací EGFR a ALK a s PD-L1 expresí s TPS ≥ 50 % a v dalších liniích** lokálně pokročilého nebo metastazujícího **NSCLC*** s pozitivní expresí PD-L1 (TPS ≥ 1 %)¹

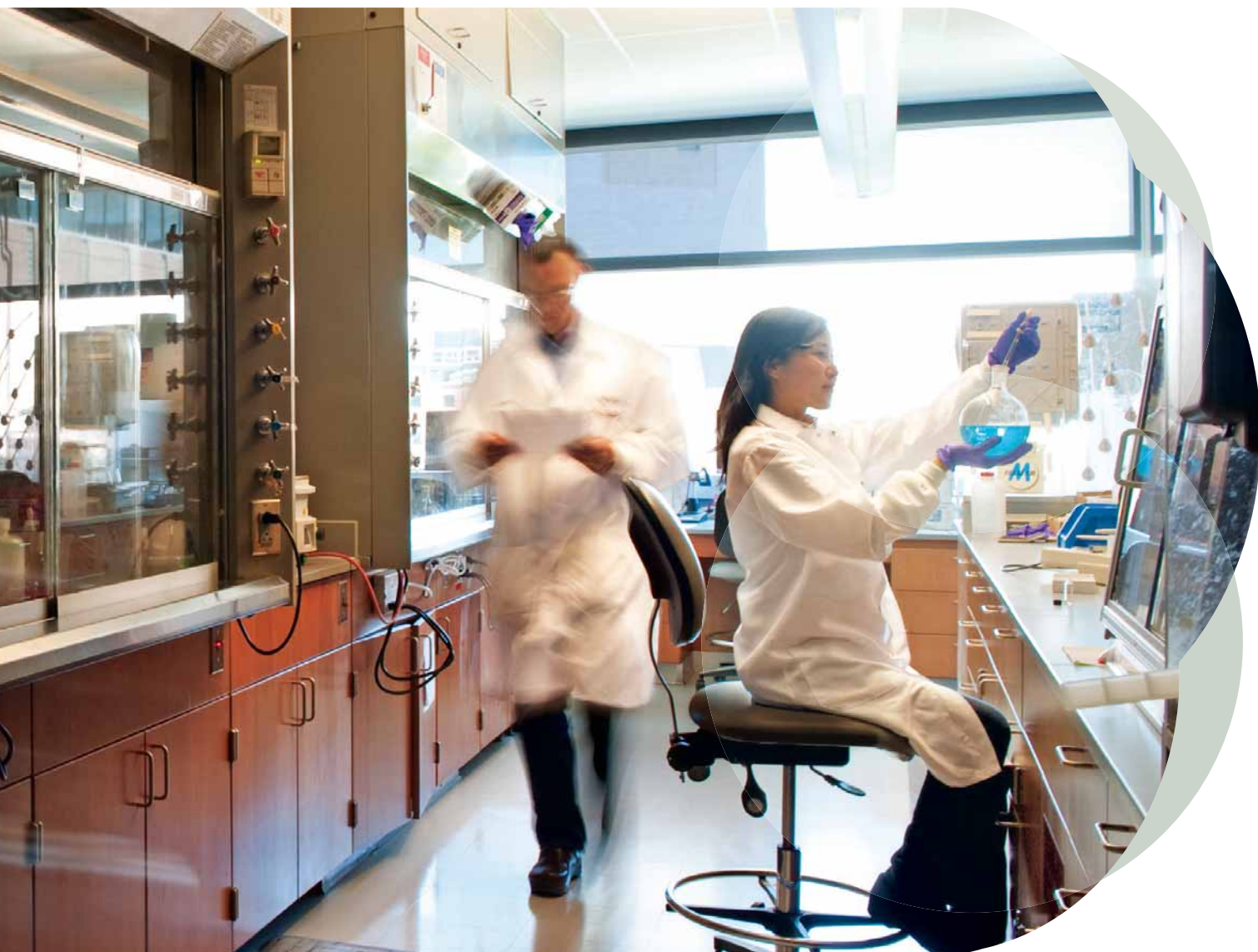
Zkrácená informace o léčivém přípravku. KEYTRUDA 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Léková forma: Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** *Léčivá látka:* Pembrolizumabum. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidín, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu histidinu. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je: 1. v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých; *2. v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung carcinoma - NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 se skóre nádorového podílu (tumor proportion score - TPS) ≥ 50 % bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 3. v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 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. ***Dávkování a způsob podání:** KEYTRUDA se podává intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Doporučená dávka je 200 mg u NSCLC v první linii a 2 mg/kg u pacientů s předlčeným NSCLC a melanomem. Přípravek nesmí být podán jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Léčba probíhá do progresu nemoci nebo do vzniku nepřijatelné 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. **Zvláštní upozornění:** Pacienti s NSCLC musí být při léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovaným testem. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** *Mohou se vyskytnout imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů. Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit: při toxicitě stupně 4 kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty substitučními hormony; pokud během 12 týdnů nelze snížit dávku kortikosteroidů na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den; pokud se toxicita související s léčbou během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA nesníží na stupeň 0 - 1; pokud se podruhé objeví jakákoli příhoda závažnosti stupně ≥ 3 ; při pneumonitidě stupně 3 nebo 4, nebo recidivující stupně 2; kolitidě stupně 4; nefritidě stupně ≥ 3 s kreatininem ≥ 3 násobku ULN; hepatitidě stupně ≥ 3 s AST nebo ALT > 5 násobek ULN nebo celkovým bilirubinem > 3 násobek ULN; v případě jaterních metastáz se zvýšením AST nebo ALT stupně 2 při zahájení léčby pak v případě, že AST nebo ALT stoupne o ≥ 50 % a trvá ≥ 1 týden; reakci spojené s infuzí stupně 3 nebo 4. Přípravek KEYTRUDA je nutno dočasně vysadit (než se nežádoucí účinky zlepší na stupeň 0 - 1) při: pneumonitidě stupně 2; kolitidě stupně 2 nebo 3; nefritidě stupně 2 s kreatininem $> 1,5$ až ≤ 3 násobek ULN; symptomatické hypofyzitidě; diabetu typu 1 s hyperglykemií stupně > 3 nebo spojeného s ketoacidózou; hypertyreóze stupně ≥ 3 ; hepatitidě stupně 2 s AST nebo ALT > 3 až 5 násobek ULN nebo celkový bilirubin $> 1,5$ až 3 násobek ULN. Přípravek má být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce, pokud nežádoucí účinek zůstává na stupni ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. **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** ($\geq 1/10$): průjem, pruritus, artralgie, únava. **Časté** ($\geq 1/100$ až $1/10$): anémie, reakce spojená s infuzí, hypertyreóza, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrat, dysgeuzie, suché oko, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, bříšní bolest, zácpa, suchá ústa, těžké kožní reakce, vitiligo, suchá kůže, erytém, ekzém, myozitida, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, artritida, astenie, edém, pyrexie, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená AST, ALT, ALP, zvýšený kreatinin. Pro podrobnější informace viz SPC přípravku. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Uchovávání:** V chladničce (2 °C - 8 °C). *Rekonstituovaný roztok má být použit okamžitě, nesmí být zmrazen a fyzikální a chemická stabilita po otevření byla prokázána při teplotě 2-8 °C maximálně po dobu 24 hodin od naředění. Až 6 hodin z tohoto 24 hodinového limitu je možné přípravek uchovávat při pokojové teplotě (≤ 25 °C) **Balení:** 15ml injekční lahvička à 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. Kontaktní e-mail: dproc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 2.2.2017. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Úhrada zatím nebyla stanovena.

Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se prosím s úplným souhrnem údajů 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.

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



PŘEV RATNÉ OBJEVY NOVÝCH LÉKŮ VZNIKAJÍ V LABORATOŘÍCH, ALE RODÍ SE UŽ V NAŠICH SRDCÍCH.

Přes 100 let pohání zaměstnance MSD společná touha: vyvíjet léky a vakcíny, které zlepšují miliony lidských životů. S podobnou péčí se věnujeme novým veterinárním přípravkům. Uvědomujeme si však, že je před námi ještě dlouhá cesta, proto klademe důraz na výzkum a vývoj. Stejně úsilí věnujeme zlepšování dostupnosti lékařské péče a spolupráci s těmi, kteří sdílejí naše nadšení pro zdravější svět. Víme, že to zvládneme. Dáváme do toho vše.

Chcete vědět více o našem poslání? Navštivte www.msd.cz



Obsah

I. Onkologická prevence a screening

- I/162. PROGRAMY PREVENCE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICĚ** S28
AUGUSTINOVÁ B.
- I/164. PREVENCE HPV INFEKCE** S28
MOUKOVÁ L.
- I/165. ÚČINNÁ PREVENCE A LÉČBA ZÁVISLOSTI NA TABÁKU** S28
ROUBÍČKOVÁ E.
- I/404. LIEČBA ZÁVISLOSTI NA TABÁKU – MÁ ZMYSEL AJ PO STANOVENÍ DIAGNÓZY Závažného ochorenia?** S28
POTREPČIAKOVÁ S.
- I/473. PREVENTIVNÍ ONKOLOGICKÉ PROHLÍDKY V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU – 10 LET ZKUŠENOSTÍ** S29
HALÁMKOVÁ J., KRÁLOVÁ J., HRABCOVÁ I., KONEČNÁ E., KISS I., VYZULA R.

II. Organizace a financování zdravotní péče

- II/160. NÁKLADNÁ PÉČE V ONKOLOGII** S30
BRANČÍKOVÁ D., HANÁKOVÁ L.
- II/166. PRIMÁRNÍ, SEKUNDÁRNÍ I TERCÍÁRNÍ PREVENCE KOUŘENÍ V PORADNĚ PRO ODVYKÁNÍ KOUŘENÍ** S30
HRNČIŘIKOVÁ I., SUCHODOLOVÁ V., TRENZOVÁ N.
- II/490. MULTIDISCIPLINÁRNÍ TÝM – ANALÝZA EFEKTIVITY V ÚVN PRAHA** S30
PUDIL J., PETRUŽELKA L., BATKO S., BARKMANOVÁ J., ROUSEK M., PAŽIN J., LANGER D., RYSKA M.

III. Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika

- III/66. SOUČASNÉ TRENDY EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ A STAV NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČESKÉ REPUBLIKY** S31
ABRAHÁMOVÁ J., MALÚŠKOVÁ D., MUŽÍK J., DUŠEK L.
- III/67. ZAJIŠTĚNÍ KVALITY DAT NOR Z POHLEDU ÚZEMNÍHO PRACOVNÍHO MÍSTĚ** S31
ROUŠAROVÁ M., POBORSKÝ J., MUŽÍK J.
- III/68. AKTUALIZACE KLASIFIKAČNÍCH SYSTÉMŮ PRO REGISTRACI ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ – MKN-O-3 VERZE 2011 A TNM8** S31
ZVOLSKÝ M., STŘÍTESKÝ J.
- III/69. ANALÝZA PŘÍPADŮ NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ V NOR A NET REGISTRU ČR DIAGNOSTIKOVANÝCH V OBDOBÍ LET 2009–2014** S32
BARKMANOVÁ J., ZVOLSKÝ M., ŠILAR J., SEDLÁČKOVÁ E.

- III/70. REGISTR TULUNG** S32
SKŘIČKOVÁ J., BORTLÍČEK Z., CHLOUPKOVÁ R., HEJDUK K., BRABEC P., DUŠEK L., PEŠEK M., KOLEK V., GRYGÁRKOVÁ I., KOUBKOVÁ L., ČERNOVSKÁ M., TOMÍŠKOVÁ M., ROUBEC J., HAVEL L., SALAJKA F., HRNČIŘIK M., ZEMANOVÁ M., ŠATÁNKOVÁ M., BENEJOVÁ A., SIXTOVÁ D., MAREL M., KREJČÍ J., OPÁLKA P., ČOUPKOVÁ H.

- III/71. SOUČASNÉ TRENDY EPIDEMIOLOGIE SOLIDNÍCH NÁDORŮ S OHLEDEM NA VČASNÝ ZÁCHYT ONEMOCNĚNÍ** S32
MUŽÍK J., NOVÁK J.

- III/72. AKTUÁLNÍ VÝSLEDKY PROGRAMŮ SCREENINGU ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICĚ** S33
MÁJEK O., NGO O., MUŽÍK J., DUŠEK L., DANEŠ J., SKOVAJSOVÁ M., ZAVORAL M., SUCHÁNEK Š., DVOŘÁK V., SEIFERT B.

- III/73. KLASIFIKACE HOSPITALIZOVANÝCH PACIENTŮ S PROTINÁDOROVOU LÉČBOU V CZ-DRG** S34
PAVLÍK T., BORTLÍČEK Z., KOVALČÍKOVÁ P., KLIKA P., UHER M., DUŠEK L.

- III/74. VYHODNOCENÍ KARCINOGENNÍHO RIZIKA U ČERNOUHELNÝCH HORNÍKŮ S PNEUMOKONÍOZOU UHLOKOPŮ ZA OBDOBÍ 1992–2013** S34
TOMÁŠKOVÁ H., ŠPLÍCHALOVÁ A., ŠLACHTOVÁ H., URBAN P., JIRÁK Z.

- III/161. POKROKY ONKOLOGICKÉ PÉČE Z POHLEDU DOSTUPNÝCH NÁRODNÍCH A MEZINÁRODNÍCH DAT** S34
DUŠEK L.

- III/334. NÁRODNÍ ONKOLOGICKÝ REGISTR POHLEDEM VŠEOBECNÉ SESTRY** S35
CHLUBNOVÁ J., ŠPAČKOVÁ J., DROZDOVÁ J., VALENTÍKOVÁ N., LEŠKOVÁ A., MALÍKOVÁ V., FIALOVÁ J., BOMBEROVÁ I., JELÍNKOVÁ E., KŠEŇÁKOVÁ K.

- III/442. NEMOCI Z POVOLÁNÍ U ZDRAVOTNÍKŮ V ČESKÉ REPUBLICĚ** S35
BRHEL P., PETROVÁ M.

- III/474. HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM V DATECH NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČESKÉ REPUBLIKY** S35
NOVÁK J., MUŽÍK J., MALÚŠKOVÁ D., FABIAN P.

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

- IV/51. ALTERNATIVNÍ, KOMPLEMENTÁRNÍ A INTEGRATIVNÍ MEDICÍNA Z POHLEDU ONKOLOGA** S37
HALÁMKOVÁ J.

- IV/317. PŘÍPRAVA RADIOFARMAK PRO PET S VYUŽITÍM INSTRUMENTÁLNÍCH METOD A JEJÍ VLIV NA VÝSLEDKY OSOBNÍ DOZIMETRIE** S37
BUDINSKÝ M.

- IV/319. BIOMONITORING ZDRAVOTNÍKŮ EXPOZOVANÝCH CYTOSTATIKŮM A IONIZUJÍCÍMU ŽÁŘENÍ – PRVNÍ VÝSLEDKY VYŠETŘENÍ METODOU FISH** S37
PETROVÁ M., SVOBODA M., RUBEŠ J., MUSILOVÁ P., GONĚC R., BRHEL P., ŠEBESTOVÁ H., VOZDOVÁ M.

- IV/416. POSUZOVÁNÍ PRACOVNÍ SCHOPNOSTI A SOCIÁLNÍ ASPEKTY PÉČE U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH** S38
BOSÁK M.

IV/441. PRÁCE VE ZDRAVOTNICTVÍ A SLEDOVÁNÍ ZDRAVOTNÍCH RIZIK U ZAMĚSTNANCŮ PETROVÁ M.	S38	V/459. STANOVENÍ SÉROVÝCH NÁDOROVÝCH MARKERŮ – VÝZNAMNÉ INTERFERENCE S NEONKOLOGICKÝMI FAKTORY ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., VALÍK D., GREPLOVÁ K., NEKULOVÁ M.	S42
IV/443. SLEDOVÁNÍ ZDRAVOTNÍKŮ PO PORANĚNÍ OSTRÝM PŘEDMĚTEM RAUSOVÁ L., FIALOVÁ J.	S38	V/470. EXTERNÍ AUDITY V RADIOTERAPII ŠLAMPA P.	S43
IV/445. KONTAMINACE PRACOVNÍCH PROSTOR CYTOSTATIKY NA LŮŽKOVÝCH A AMBULANTNÍCH ODDĚLENÍCH V NEMOCNICÍCH ČESKÉ REPUBLIKY BLÁHA L., DOLEŽALOVÁ L., BLÁHOVÁ L., KOZÁKOVÁ Š.	S39	VI. Onkochirurgie, lokální aplikace protinádorových léčiv	
IV/469. EXTERNÍ HODNOCENÍ KVALITY V PROCESU AKREDITACE ZDRAVOTNICKÉ LABORATOŘE MRKVICOVÁ M.	S39	VI/117. SOUČASNÉ INDIKACE A MOŽNOSTI HIPEC HOSKOVEC D., DYTRYCH P., VOČKA M., KRŠKA Z., PETRUŽELKA L., SKÁLA M.	S44
		VI/118. START NOVÉHO CENTRA PRO CYTOREDUKČNÍ CHIRURGII A HIPEC V PODMÍNKÁCH ČESKÉ REPUBLIKY KLOS D., RAU B., BRANDL A., PILKA R., DZVINČUK P., MELICHAR B., LEMSTROVÁ R., ZEZULOVÁ M., FRITSCHEROVÁ Š., BLAHUT L.	S44
		VI/119. HIPEC V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU ŠEFR R., NĚMEC L., ŠIMŮNEK R., KRŠIČKA P.	S44
		VI/120. CYTOREDUKTIVNÍ CHIRURGIE A HIPEC – ÚVODNÍ ZKUŠENOSTI KOC FNOL LEMSTROVÁ R., KLOS D., MELICHAR B., MOHELNÍKOVÁ-DUCHOŇOVÁ B.	S45
V. Diagnostické metody v onkologii		VII. Radioterapeutické metody	
V/58. DUŠNOST – JEDEN PŘÍZNAK, MNOHO PŘÍČIN I U NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ SKŘIČKOVÁ J.	S40	VII/168. NOVÉ TECHNIKY RADIOTERAPIE ČERVENÁ R., KOMÍNEK L., ŠLAMPA P.	S46
V/191. LAKTÁTDEHYDROGENÁZA – STARÝ NÁDOROVÝ MARKER VE SVĚTLE SOUČASNÝCH POZNATKŮ A V PŘEANALYTICKÝCH SOUVISLOSTECH GREPLOVÁ K., SELINGEROVÁ I., VALÍK D., PILÁTOVA K., ČEŠKOVÁ M., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.	S40	VII/304. WBRT ŠETŘÍCÍ LEVÝ HIPOKAMPUS – PLÁNOVACÍ STUDIE DZIACKÝ A., KAZDA T., VRZAL M., PROCHÁZKA T., DVOŘÁČEK P., BURKOŇ P., POSPÍŠIL P., NIKL T., JANČÁLEK R., LAKOMÝ R.	S46
V/192. REFERENČNÍ ROZMEZÍ, CUT-OFF HODNOTY A JINÉ STATISTICKÉ NÁSTROJE PRO VYHODNOCENÍ LABORATORNÍCH TESTŮ SELINGEROVÁ I.	S40	VII/312. MYCOSIS FUNGOIDES – TSEI (TOTAL SKIN ELECTRON IRRADIATION) – TIMING DOLEČKOVÁ M., CHOUROVÁ A., KRÁLOVÁ D., BERKOVSKÝ P., MALECHA P., STOLBENKO P., JURÁSKOVÁ T., NDIAYE I.	S46
V/193. JE MOŽNÉ POZOROVAT ETNICKOU DIFERENCI V ZÁKLADNÍCH KREVNÍCH TESTECH? ÚDAJE Z PROGRAMU ONKOLOGICKÉ PREVENCE V MOŮ ŘIHÁČEK M., VALÍK D., VYZULA R., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.,	S41	VII/315. EXTRAKRANIÁLNÍ STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE KOČÁROVÁ N., BÖHMOVÁ L., HŮLKOVÁ V.	S47
V/194. IPF JAKO DOPLŇKOVÝ PARAMETR KREVNÍHO OBRAZU A JEHO KLINICKÉ VYUŽITÍ PŘI DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE TROMBOCYTOPENII A PREDIKCI OBNOVY PRODUKCE TROMBOCYTŮ V KOSTNÍ DŘENI WAGNEROVÁ A., PILÁTOVÁ K., SELINGEROVÁ I., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.	S41	VII/316. USING OF METAL DELETION TECHNIQUE FOR RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH CARDIAC IMPLANTABLE ELECTRONIC DEVICES ODLOŽILÍKOVÁ A., KURZYUKOVA A., ŠTAVÍK M.	S47
V/195. HEMATOLOGICKÉ ABNORMALITY V MIKROSKOPU A V PRŮTOKOVÉM CYTOMETRU BAČÍKOVÁ L., PILÁTOVÁ K., ŘIHÁČEK M., BAČÍKOVÁ V., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.	S41	VII/386. SOUČASNÉ TRENDY V BIODOZIMETRII ŠINKOROVÁ Z., ZÁRYBNICKÁ L., TICHÝ A., PEJCHAL J.	S47
V/455. VYUŽITÍ F18 FLUOROMETHYLCHOLIN U PET/CT DIAGNOSTIKY KARCINOMU PROSTATY ĎULÍKOVÁ Z., KUČERA R.	S41	VII/451. INTRAKRANIÁLNÍ STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE MOZKOVÝCH METASTÁZ HYNKOVÁ L., KAZDA T., POSPÍŠIL P., ŠLAMPA P.	S48
V/456. MAGNETICKÁ REZONANCE MAMM – 12 LET ZKUŠENOSTÍ V MOŮ Z POHLEDU RADIOLOGICKÉHO ASISTENTA RAŠÍNOVÁ L., BARTÁKOVÁ H.	S42	VII/452. STEREOTAKTICKÁ RADIOCHIRURGIE HLAVY S NEINVAZIVNÍ FIXACÍ ŠIDLOVÁ I., HOLOUBKOVÁ K.	S48
V/458. NÁDOROVÝ MARKER HE4 A RENÁLNÍ INSUFICIENCE; KONCEPT HE4REN GREPLOVÁ K., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., SELINGEROVÁ I., VALÍK D., NÁLEŽINSKÁ M., CHOVANEC J.	S42	VII/453. EXTRAKRANIÁLNÍ STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE – INDIKACE, TECHNICKÉ MOŽNOSTI A VÝSLEDKY BURKOŇ P., KAZDA T., SLÁVIK M., ŠLAMPA P., PROCHÁZKA T., VRZAL M.	S48

VII/454. EXTRAKRANIÁLNÍ STEREOTAXE S ŘÍZENÝM DÝCHÁNÍM HŮLKOVÁ V., OSSOWSKA V.	S49	VIII/372. POTŘEBUJEME V ONKOLOGII DLOUHODOBÉ ŽILNÍ VSTUPY? MAŇÁSEK V., CHARVÁT J., CHOVANEC V., LISOVÁ K., FRICOVÁ J., SIROTEK L., POLÁK M.	S54
VIII. Nežádoucí účinky protinádorové léčby		VIII/373. PORT ČI PICC? INDIKACE, VÝHODY A NEVÝHODY JEDNOTLIVÝCH SYSTÉMŮ Z POHLEDU ONKOLOGA NAVRÁTIL J., SIROTEK L., MAŇÁSEK V., SVOBODA M.,	S55
VIII/22. CNS TOXICITA PO PROTONOVÉ RADIOTERAPII U PEDIATRICKÝCH PACIENTŮ LÉČENÝCH V PTC ONDROVÁ B., KUBEŠ J., SUMERAUER D., VINAKURAU S., VONDRÁČEK V.	S50	VIII/374. ODPORŮČANÉ POSTUPY PRE LIEČBU KATÉTROVÝCH INFEKCIÍ KUNDERLÍK M.	S55
VIII/23. VZDÁLENÉ RADIONEKRÓZY PO PROTONOVÉ LÉČBĚ V OBLASTI NEUROKRANIA MRAČEK J., SVOBODA T., FERDA J., PŘIBÁŇ V.	S50	VIII/375. TROMBOTICKÉ KOMPLIKACE PICC KATETRŮ – MÁME DŮVOD K OBAVÁM? SIROTEK L., JELÍNEK P., DVORSKÝ J., ŽÁK D., ZAPLETAL O.	S55
VIII/54. KARDIOTOXICITA BIOLOGICKÉ LÉČBY VYSKOČIL J., FURDEK M., JELÍNEK P.	S51	VIII/376. OBNOVENÍ FUNKCE CENTRÁLNÍHO ŽILNÍHO PORTU POMOCÍ NÍZKODÁVKOVÉ TROMBOLÝZY CHOVANEC V., RAUPACH J., VACKOVÁ J., RENC O., ŽÁK P., KUBALA E.	S56
VIII/103. EVEROLIMUS V DENNÍ KLINICKÉ PRAXI SE ZAMĚŘENÍM NA PROBLEMATIKU POSTIŽENÍ SLIZNICE DUTINY ÚSTNÍ – ZKUŠENOST ONKOLOGICKÉHO CENTRA V PRŮBĚHU ROKU 2016 VOKURKA S., VOTAVOVÁ M., ARNETOVÁ V., KORUNKOVÁ H., SVOBODA T., KULHÁNKOVÁ J., KALIŠOVÁ K., MATĚJKA M., FIALA O., FÍNEK J.	S51	VIII/401. ONKOFERTILITA V KLINICKÉ PRAXI CRHA I., HUSER M.	S56
VIII/179. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY IMUNOTERAPIE BRANČÍKOVÁ D.	S51	VIII/410. DOPADY ONKOLOGICKEJ LIEČBY NA KARDIOVASKULÁRNÝ SYSTÉM, MOŽNOSTI PREVENCIE MLADOSIEVIČOVÁ B.	S56
VIII/184. SEKUNDÁRNÍ HYPOGAMAGLOBULINEMIE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ HLAVÁČKOVÁ E.	S52	VIII/411. DŮLEŽITOST POHYBU U PACIENTŮ V PRŮBĚHU A PO UKONČENÍ ONKOLOGICKÉ LÉČBY – KDY ZAČÍT, JAKÉ AKTIVITY? KAPOUNKOVÁ K., HRNČÍŘIKOVÁ I., MALÁ A., DOVRTĚLOVÁ L., SVOBODOVÁ Z., STŘEŠTIKOVÁ R., POKORNÁ A.	S56
VIII/201. TEMSIROLIMUS – HYPERSENZITIVNÍ REAKCE I PŘES DOPORUČOVANOU PREMEDIKACI H1-ANTIHIISTAMINIKY GONĚC R., SVĚTLÁKOVÁ L., KOZÁKOVÁ Š., JUŘICA J.	S52	VIII/413. NEUROPATIE JAKO NÁSLEDEK PROTINÁDOROVÉ LÉČBY – MOŽNOSTI PREVENCE A LÉČBY VLČKOVÁ E., RAPUTOVÁ J., RAJDOVÁ A., BEDNAŘÍK J.	S57
VIII/286. PŘEHLED NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ IMUNOTERAPIE A SOUBOR DVOU KAZUISTIK MATZENAUER M., VRÁNA D., MELICHAR B.	S52	VIII/487. TĚŽKÁ KOLITIDA JAKO KOMPLIKACE ONKOLOGICKÉ LÉČBY JELÍNEK P., VYSKOČIL J., RUSÍN Š., SIROTEK L., FRGALOVÁ J.	S57
VIII/298. VÝSKYT KŘEČOVITÝCH STAVŮ U PACIENTA LÉČENÉHO ENZALUTAMIDEM – KAZUISTIKA RICHTER I., DVOŘÁK J., BARTOŠ J., FÖRSTER J.	S53	IX. Paliativní péče, podpurná a symptomatická léčba	
VIII/300. HYPOFRAKCIONOVANÁ AKCELEROVANÁ RADIOTERAPIE KARCINOMU PROSTATY – AKUTNÍ TOXICITA KRUPA P.	S53	IX/124. MODELŮ INTEGRACE PALIATIVNÍ PÉČE A ONKOLOGICKÉ PÉČE SLÁMA O.	S58
VIII/322. ZMĚNY KARDIOVASKULÁRNÍCH PARAMETRŮ JAKO POZDNÍ NÁSLEDEK ONKOLOGICKÉ LÉČBY ANTRACYKLINŮ V DĚTSTVÍ PUCHNEROVÁ V., HRSTKOVÁ H., SVAČINOVÁ J., NOVÁKOVÁ Z.	S53	IX/125. KONCEPT „ČASNÉ“ INTEGRACE PALIATIVNÍ PÉČE – PŘEHLED PUBLIKOVANÝCH DAT LOUČKA M.	S58
VIII/323. POUŽITÍ LIPEGFILGRASTIMU V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI V PROFYLAXI CHEMOTERAPIÍ INDUKOVANÉ NEUTROPENIE. INTERIM ANALÝZA PAN-EVROSPKÉ NEINTERVENČNÍ STUDIE KATOLICKÁ J., PICHLER P., CLAES N., MAZZA P., ZURAWSKI B., POTOCKI P., PETRU E., ŠEDIVÁ M., LANZA F., FONTAINE S.	S54	IX/126. PŘEDBĚŽNÉ VÝSLEDKY STUDIE PALINT V MOŮ POCHOP L., SLÁMA O., SVĚTLÁKOVÁ L., BÍLEK O., ŠEDO J.	S58
VIII/324. THE EUROPEAN ORAL CARE IN CANCER GROUP (EOCC) – EVROPSKÁ SKUPINA PRO PĚČI O DUTINU ÚSTNÍ PACIENTŮ S MALIGNITAMI VOKURKA S., QUINN B., MARGULIES A.	S54	IX/127. MODERNÍ ONKOLOGIE JAKO MOST MEZI PROTINÁDOROVOU LÉČBOU A HOSPICOVOU PĚČÍ SOCHOR M.	S59
		IX/169. PALIATIVNÍ PÉČE JAKO PŘÍKLAD PERSONALIZOVANÉ MEDICÍNY SLÁMA O.	S59

IX/170. PŘECHOD PALIATIVNÍ LÉČBY V SYMPTOMATICKOU HANÁKOVÁ L.	559	XI/331. VYUŽITÍ PICC KATETRŮ A PORTŮ U PACIENTŮ S ONKOLOGICKOU DIAGNÓZOU ŠEBELOVÁ H., ŠPAČKOVÁ J., KOUŘILOVÁ P., KALODOVÁ HADAČOVÁ J., HUTÁKOVÁ B.	566
IX/174. PALIATIVNÍ PÉČE V KOC LIBEREC – PRVNÍ ZKUŠENOSTI PO ZAHÁJENÍ PROJEKTU SPOLU AŽ DO KONCE HRSTKOVÁ D., BARTOŠ J., SOCHOR M.	560	XI/332. OŠETŘOVATELSKÁ PÉČE O PACIENTA S ONKOLOGICKOU RÁNOU – PŘEHLED A KAZUISTIKA LEXOVÁ P., VRÁNA D., MATZENAUER M., CWIERTKA K.	566
IX/175. CO MŮŽE NABÍDNOUT MOBILNÍ SPECIALIZOVANÁ PALIATIVNÍ PÉČE SLÁMOVÁ R.	560		
IX/198. MOŽNOSTI FARMAKOTERAPIE U REFRAKTERNÍ BOLESTI GREGOROVÁ J.	560		
IX/200. ÚSKALÍ LÉČBY BOLESTI SILNÝMI OPIOIDY KUDÉLOVÁ J.	561		
IX/486. LÉČBA CHRONICKÉ NÁDOROVÉ BOLESTI U POLYMORBIDNÍCH NEMOCNÝCH S POLYPRAGMAZÍÍ HOLUBEC L.	561		
IX/488. PÉČE O NOVÉHO PACIENTA SE STOMIÍ V ČESKÉ REPUBLICE – ZAKRESLENÍ STOMIE PŘED OPERACÍ, INFORMACE PACIENTŮM PŘI PROPUŠTĚNÍ Z NEMOCNICE ŘEDINOVÁ M., PLACHÁ E.	561		
X. Nutriční podpora v onkologii		XII. Psychosociální péče	
X/52. RIZIKA NUTRIČNÍCH DEFICITŮ VYBRANÝCH MÓDNÍCH „DIET“ SUCHODOLOVÁ V.	563	XII/326. ERGOTERAPEUTICKÉ AKTIVITY A SKUPINOVÁ RELAXACE JAKO SOUČÁST PSYCHOLOGICKÝCH INTERVENČÍ V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU V BRNĚ ALEXANDROVÁ R., ŠIFFELOVÁ K., CHODŮR T., MÍCHALOVÁ J.	567
X/447. PŘÍČINY MALNUTRICE TUČEK Š., TOMÁŠEK J., PODHOREC J., HALÁMKOVÁ J.	563	XII/327. PSYCHOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA V ONKOLOGII, DOPORUČENÍ PRO LÉKAŘE. KAZUISTIKA ÚZKOSTNĚ-DEPRESIVNÍHO KLINICKÉHO OBRAZU PACIENTKY S RAKOVINOU PRSU BUCHTOVÁ P.	567
X/448. ŽILNÍ VSTUPY PRO PARENTERÁLNÍ VÝŽIVU – DRUHY, INDIKACE, OŠETŘOVÁNÍ, KOMPLIKACE MAŇÁSEK V., LISOVÁ K.	563	XII/328. STRUKTURA PORADNY PRO ONKOLOGICKY NEMOCNÉ A JEJICH BLÍZKÉ PŘI ORAK FN PLZEŇ ROMANOVÁ V., VACHUDOVÁ K., VAVRUŠKOVÁ L.	567
X/449. VSTUPY PRO ENTERÁLNÍ VÝŽIVU – DRUHY, INDIKACE, OŠETŘOVÁNÍ, KOMPLIKACE ŠACHLOVÁ M.	564	XII/333. MENTORING PROGRAM U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ VYHLÍDAL T., VYHLÍDALOVÁ K.	567
X/450. LZE NUTRIČNÍ INTERVENČÍ UŠETŘIT? MAŇÁSEK V.	564	XII/400. PSYCHOLOGICKÉ PROBLÉMY U VYLÉČENÝCH ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ: „PŘEŽIL JSEM RAKOVINU – A CO DÁL?“ ALEXANDROVÁ R.	568
XI. Ošetrovatelská péče a rehabilitace		XII/489. RIZIKOVÉ MOMENTY V PROCESU PALIATIVNÍ PÉČE Z POHLEDU PSYCHOTERAPIE PETROŠOVÁ B., DUFKOVÁ V.	568
XI/57. VYŠETŘENÍ OROFARYNGEÁLNÍ DYSFAGIE METODOU FEES DUBOVÁ M., LASOTOVÁ N.	565	XIII. Hereditární nádorové syndromy	
XI/329. METODIKA PRO POŘÁDÁNÍ ZOTAVOVACÍCH AKCÍ V DĚTSKÉ ONKOLOGII – SPECIFIKA POHYBOVÉHO PROGRAMU VYHLÍDAL T., JEŠINA O.	565	XIII/151. DĚDIČNOU PŘÍČINOU NÁDORŮ OVARIÍ NEJSOU JEN MUTACE V BRCA1 A BRCA2, ALE I V DALŠÍCH GENECH VYUŽITELNÝCH V PRAXI KLEIBL Z., SOUKUPOVÁ J., ZEMÁNKOVÁ P., VOČKA M., BORECKÁ M., ZDARILOVÁ K., MACHÁČKOVÁ E., JANATOVÁ M., KLEIBLOVÁ P., FORETOVÁ L.	569
XI/330. CVIČENÍ NEJEN PRO STOMIKY, BROŽURA „JAK PŘEDCHÁZET VZNIKU KÝLY PO OPERACI BŘICHA“ TYRPEKLOVÁ A., ŘEDINOVÁ M., TYRPEKL K.	565	XIII/152. SLEDOVÁNÍ ŽEN S VYSOKÝM RIZIKEM PRO KARCINOM PRSU – NOSIČEK MUTACE V GENU BRCA1 A BRCA2 V PREVENTIVNÍ AMBULANCI MOŮ – 20LETÉ ZKUŠENOSTI PALÁCOVÁ M., ONDRAČKOVÁ A., FORETOVÁ L., PETRÁKOVÁ K., KRÁSENSKÁ M.	569
		XIII/153. MOŽNOSTI A LIMITY PÉČE O OSOBY S HEREDITÁRNÍ PREDISPOZICÍ KE VZNIKU NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ ZIMOVJANOVÁ M., BIELČIKOVÁ Z., MIŠKOVIČOVÁ M., PŘIBYLOVÁ J., PETRUŽELKA L.	570
		XIII/154. DĚDIČNÉ SYNDROMY V DĚTSKÉM VĚKU, DIAGNOSTIKA A MOŽNOSTI PERSONALIZOVANÉ LÉČBY BAJČIOVÁ V., ZITTERBART K., GAILYOVÁ R.	570

XIII/188. HEREDITÁRNÍ NÁDOROVÉ SYNDROMY – SPEKTRUM KLINICKÝCH OBRAZŮ, DIAGNOSTIKA, LÉČBA A FOLLOW-UP NA POZADÍ KAZUISTIK BENCŠIKOVÁ B.	570	XIV/109. PROFYLAKTICKÁ MASTEKTOMIE Z POHLEDU PLASTICKÉ CHIRURGIE TŘEŠKOVÁ I., ŇARŠANSKÁ A., ZEDNÍKOVÁ I., VICARI P., POLANKA F., KYDLÍČEK T., BURSA V.	576
XIII/313. PRVÉ SKŮSENOSTI S MASÍVNÝM PARALELNÝM SEKVENOVÁNÍM PANELOV GÉNOV V ONKOGENETICE DOLEŠOVÁ L., KONEČNÝ M., MLKVÁ I., VALACHOVÁ A., BAROŠOVÁ J., CISÁRIK F., HAMIDOVÁ O.	571	XIV/110. RADIOTERAPIE KARCINOMU PRSU V 10 MINUTÁCH VRÁNA D., MATZENAUER M.	576
XIII/314. NGS ANALÝZA U BRCA NEGATIVNÍCH PACIENTEK SE SUSPEKTNÍ HEREDITÁRNÍ FORMOU KARCINOMU OVARIA MACHÁČKOVÁ E., HÁZOVÁ J., VAŠÍČKOVÁ P., ŠTAHLOVÁ HRABINCOVÁ E., NAVRÁTILOVÁ M., SVOBODA M., FORETOVÁ L.	572	XIV/147. ADJUVANTNÍ LÉČBA U KARCINOMU PRSU – CO NOVÉHO PO SABCS A ST. GALLEN PETRÁKOVÁ K.	576
XIII/467. INTERPRETÁCIA DNA VARIANTOV IDENTIFIKOVANÝCH MASÍVNÝM PARALELNÝM SEKVENOVÁNÍM Z POHLEDU MOLEKULÁRNEHO GENETIKA KONEČNÝ M., MICHALOVSKÁ R., HRABÍKOVÁ M., VLČKOVÁ Z.	572	XIV/148. STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ OLIGOMETASTÁZ KARCINOMU PRSU BURKOŇ P., SLÁVIK M., KAZDA T., ŠLAMPÁ P., ČOUPEK P., PROCHÁZKA T., VRZAL M.	577
		XIV/149. RADIOTERAPIE A KARCINOM PRSU – JE NĚCO NOVÉHO? SOUMAROVÁ R.	577
		XIV/150. GRAVIDITA A KARCINOM PRSU PALÁCOVÁ M.	577
XIV. Nádory prsu			
XIV/99. INTRAMAMMÁRNÍ UZLINA U KARCINOMU PRSU Z POHLEDU CHIRURGA FAIT V., KRŠIČKA P., ZAPLETAL O., SILÁK J., CHRENKO V., FABIAN P.	573	XV/130. PŘEDPOKLADY ÚSPĚCHU IMUNOTERAPIE, ANEB MÁME PREDIKTORY NA ÚROVNI CELÉHO ORGANIZMU? LAKOMÝ R., POPRACH A., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., VYZULA R.	578
XIV/100. REKONSTRUKCE PRSU LALOKEM LATISSIMUS DORSI KOMBINOVANÁ S PŘENOSEM TUKOVÉ TKÁNĚ DO M. PECTORALIS A M. LATISSIMUS DORSI STREIT L., DRAŽAN L., SCHNEIDEROVA M., KUBEK T., ŠÍN P., PACIOREK M., VESELÝ K., VESELÝ J.	573	XV/133. IMUNOTERAPIE U MALIGNÍHO MELANOMU KRAJSOVÁ I.	578
XIV/101. LÉČEBNÁ ODPOVĚĎ NA NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII U PACIENTEK S MUTACÍ GENŮ BRCA1 A BRCA2 – RESTROSPEKTIVNÍ ANALÝZA PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU LÉČENÝCH V MOŮ HOLÁNEK M., PETRÁKOVÁ K., BÍLEK O.	573	XV/141. MOŽNÝ ABSKOPÁLNÍ EFEKT INDUKOVANÝ KRYOTERAPIÍ U PACIENTA S METASTATICKÝM MELANOMEM, KTERÝ PROGREGDOVAL NA LÉČBĚ ANTI-CTLA-4 KODET O., LACINA L., DŮRA M., ŠUKOVÁ T., ŠTASTNÝ M., KRAJSOVÁ I.	578
XIV/102. VLASTNOSTI CÍRKULUJÍCÍCH NÁDOROVÝCH BUNĚK PACIENTEK PODSTUPUJÍCÍCH NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII BIELČIKOVÁ Z., JAKABOVÁ A., KOLOŠTOVÁ K., PINKAS M., ZEMANOVÁ M., BOBEK V.	574	XV/178. IMUNOTERAPIE V LÉČBĚ POKROČILÉHO MALIGNÍHO MELANOMU LAKOMÝ R., POPRACH A., KOUKALOVÁ R., KAZDA T.	579
XIV/105. RESEKČNÍ OKRAJE V LÉČENÍ ČASNÉHO KARCINOMU PRSU GATĚK J.	574	XV/287. KOMPLEXNÍ LÉČBA METASTATICKÉHO MALIGNÍHO MELANOMU – KAZUISTIKA ZYCHÁČKOVÁ K., KOHOUTEK M.	579
XIV/106. HODNOCENÍ RESEKČNÍCH OKRAJŮ PO ZÁCHOVNÉM VÝKONU PRO KARCINOM PRSNÍ ŽLÁZY, ZPRACOVÁNÍ RESEKÁTU VÁŽAN P.	575	XV/288. EFEKT RADIOTERAPIE V LÉČBĚ SLIZNIČNÍHO MALIGNÍHO MELANOMU – KAZUISTIKY PROROKOVÁ M., DVORSKÁ J., POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.	579
XIV/107. MAGNETICKÁ REZONANCE V PŘEDOPERAČNÍ DIAGNOSTICE LOBULÁRNÍCH KARCINOMŮ PRSU COUFAL O., SCHNEIDEROVÁ M., PETRÁKOVÁ K., BABÁNKOVÁ I., SELINGEROVÁ I.	575	XV/289. ONKOLOGICKÁ DUPLICITA – AGRESIVNÍ LYMFOM V NEOBÝVKLÉ LOKALIZACI A RECIDIVUJÍCÍ MALIGNÍ MELANOM MAZÚR R., ŠMARDOVÁ L., POPRACH A., LAKOMÝ R., KALODOVÁ HADAČOVÁ J., MAYER J.	580
XIV/108. MAMÁRNÍ DIAGNOSTIKA A NEADJUVANTNÍ TERAPIE KARCINOMU PRSU SCHNEIDEROVÁ M., RYBNÍČKOVÁ S., PROCHÁZKOVÁ M.	575	XV/461. EPIDERMOLYSIS BULLOSA CONGENITA – PREKANCERÓZA SPINOCELULÁRNÍHO KARCINOMU VOKURKOVÁ J., BUČKOVÁ H., KOŠKOVÁ O.	580
		XV/462. HODNOCENÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK PRO LÉČBU EPIDERMOLYSIS BULLOSA ZALOŽENÝ NA MSC – PILOTNÍ DATA Z VÝROBY LP A CHARAKTERIZACE MSC GOSPOŠOVÁ E., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., PILÁTOVÁ K., VIDLÁKOVÁ P., VOKURKOVÁ J., BUČKOVÁ H., FLAJSÁROVÁ L., DEMLOVÁ R., MERHAUTOVÁ J., VALÍK D.	581

XV/466. STANOVENÍ BRAF MUTOVANÉ VOLNÉ NÁDOROVÉ DNA JAKO NÁSTROJ PRO MONITORING PACIENTŮ LÉČENÝCH PRO METASTAZUJÍCÍ MELANOM 581
PUTZOVÁ M., ŠEDIVCOVÁ M., VANĚČEK T., MICHAL M.

XVI. Nádory jícnu a žaludku

XVI/59. KLINICKÉ VÝSLEDKY LAPAROSKOPICKÉHO A RADIOLOGICKÉHO ISCHEMICKÉHO CONDITIONINGU ŽALUDKU PŘED RESEKCI PRO NÁDORY JÍCNU 582
PROCHÁZKA V., GROLICH T., KALA Z.

XVI/182. NOVINKY V SYSTÉMOVÉ LÉČBĚ POKROČILÉHO A METASTATICKÉHO KARCINOMU ŽALUDKU 582
EID M., BRANČÍKOVÁ D., OSTŘÍŽKOVÁ L.

XVI/293. STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ RECIDIV KARCINOMŮ JÍCNU 582
VRÁNA D., MATZENAUER M.

XVI/321. SRDEČNÍ TAMPONÁDA JAKO ZÁVAŽNÁ KOMPLIKACE KARCINOMU JÍCNU – KAZUISTIKA 583
STRIGÁČOVÁ Z., MONHART Z., HOLOUBEK J.

XVI/421. NEW AGENTS IN GASTRIC CANCER 583
LORDICK F.

XVI/495. PROTONOVÁ RADIOTERAPIE KARCINOMU JÍCNU – TRANSLACE DOZIMETRIE DO KLINICKÉ VÝHODY 583
VÍTEK P., KUBEŠ J., VINAKURAU S., VONDRÁČEK V.

XVII. Nádory tlustého střeva a konečníku

XVII/64. LAPAROSKOPICKÉ VS. OTEVŘENÉ RESEKCE JATER PRO METASTÁZY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU – ONKOLOGICKÉ VÝSLEDKY 585
ŠUBRT Z., FERKO A.

XVII/65. JATERNÍ METASTÁZY CRC – LZE NĚCO ZÍSKAT ODDÁLENÍM CHIRURGICKÉ LÉČBY? 585
KYSELA P., KALA Z., PENKA I., ANDRAŠINA T.

XVII/111. MOŽNÝ VLIV LOKALIZACE PRIMÁRNÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU NA ÚČINNOU TERAPII 585
RYSKA M., PETRUŽELKA L.

XVII/112. PRAVOSTRANNÁ HEMIKOLEKTOMIE S KOMPLETNÍ MEZOKOLICKOU EXCIZÍ 586
GROLICH T., KALA Z., PROCHÁZKA V., ZETELOVÁ A., FROLA L.

XVII/113. LAPAROSKOPICKÁ LEVOSTRANNÁ HEMIKOLEKTOMIE – KOMPLETNÍ MEZOKOLICKÁ EXCIZE 586
MORÁVÍK J., REJHOLEC J.

XVII/115. KARCINOM REKTA A JEHO METASTAZOVÁNÍ V MEZOREKTU – METASTAZOVÁNÍ JE DISKONTINUÁLNÍ, NERESPEKTUJE LOKALIZACI ANI U MALÝCH NÁDORŮ 586
FERKO A., LINTER KAPIŠINSKÁ M., HOVORKOVÁ E., VOŠMIK M., SIRÁK I., HODEK M., ŠUBRT Z., TACHECÍ I., ZÁVALOVÁ V., KUNEŠ M.

XVII/116. KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM U PACIENTŮ S IBD 587
MAREK F., KALA Z., PROCHÁZKA V., OSTŘÍŽKOVÁ L., ZBOŘIL V.

XVII/121. KRÁTKODOBÉ ONKOCHIRURGICKÉ VÝSLEDKY PO RESEKCI REKTA METODOU TATME 587
GROLICH T., KALA Z., PROCHÁZKA V., FARKAŠOVÁ M., OSTŘÍŽKOVÁ L.

XVII/122. LOKÁLNÍ VÝKONY U NÁDORŮ REKTA 587
ROBEK O., HEMMELOVÁ B., ČAN V., KALA Z., HRIVNÁK R.

XVII/123. FUNKČNÍ VÝSLEDKY PO RADIKÁLNÍ LÉČBĚ KARCINOMU REKTA. LARS SYNDROM 587
HEMMELOVÁ B., KALA Z., PROCHÁZKA V., PENKA I., ROBEK O.

XVII/142. NEW POSSIBILITIES WITH CANCER IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER 588
HOLUBEC L., POLÍVKA J.

XVII/143. VZÁJEMNÝ VZTAH PRIMÁRNÍCH ŘASINEK, PD-1 A CD8⁺ TUMOR INFILTRUJÍCÍCH LYMFOCYTŮ U ADENOKARCINOMU TENKÉHO STŘEVA A KOLOREKTA 588
DVOŘÁK J., HADŽI NIKOLOV D., DUŠEK L., FILIPOVÁ A., RICHTER I., BUKA D., RYŠKA A., MELICHAR B., BÜCHLER T., ABRAHÁMOVÁ J.

XVII/180. NOVÉ NÁZORY U NÁDORŮ KOLOREKTA 589
OSTŘÍŽKOVÁ L.

XVII/189. MOLEKULÁRNÍ PATOLOGIE KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU, MIKROSATELITOVÁ NESTABILITA – ZPŮSOB DETEKCE, VZTAH K PATOFYZIOLOGII A PROGNÓZE 589
BRYCHTOVÁ V., ŠEFR R., HRSTKA R., VÍDEŇSKÁ P., BENCSIKOVÁ B., HANÁKOVÁ B., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., NENUTIL R., BUDINSKÁ E.

XVII/294. TRANSANÁLNÍ ENDOSKOPICKÁ MIKROCHIRURGIE A KARCINOM REKTA 589
STARÝ L., VYSLOUŽIL K., KLEMENTA I., ZBOŘIL P., SKALICKÝ P., NEORAL Č.

XVII/295. VLASTNÍ KLINICKÉ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU AFLIBERCEPTEM V KOMBINACI S CHEMOTERAPEUTICKÝM REŽIMEM FOLFIRI V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU 590
NOVÁK R., BENEŠOVÁ V., KATOLICKÁ J.

XVII/297. MULTIMODÁLNÍ LÉČBA KARCINOMU KOLOREKTA – KAZUISTIKA 590
POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.

XVII/409. NEOBVYKLÉ LOKALIZACE METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU A JEJICH MINIINVAZIVNÍ CHIRURGICKÉ ŘEŠENÍ – VIDEOKAZUISTIKY 590
FARKAŠOVÁ M., KALA Z., PROCHÁZKA V., ČAN V.

XVII/425. MÁ STRANOVÁ LOKALIZACE PRIMÁRNÍHO NÁDORU MCRC ZÁSADNÍ VÝZNAM PRO TERAPII V BĚŽNÉ PRAXI? ANO, MÁ 591
PETRUŽELKA L.

XVII/426. MÁ STRANOVÁ LOKALIZACE PRIMÁRNÍHO NÁDORU MCRC ZÁSADNÍ VÝZNAM PRO TERAPII V BĚŽNÉ PRAXI? PROTI 591
KISS I.

XVII/429. POSTAVENÍ NEOADJUVANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU REKTA Z POHLEDU RADIOTERAPEUTA. NEOADJUVANCE MÁ ZÁSADNÍ PŘÍNOS 591
ŠLAMPA P.

XVII/430. POSTAVENÍ ADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE PO NEOADJUVANTNÍ CHEMORADIOTERAPII U KARCINOMU REKTA

TOMÁŠEK J., TUČEK Š.

592

XVII/482. PREDIKCE ODPOVĚDI NA CÍLENOU ANTI-EGFR TERAPII METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU – RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA DAT PACIENTŮ LÉČENÝCH V MOŮ

NĚMEČEK R., BERKOVCOVÁ J., SELINGEROVÁ I., MLČOCHOVÁ J., VYCHYTILOVÁ-FALTEJSKOVÁ P., SLABÝ O., SVOBODA M.,

592

XVII/494. VNITŘNÍ HETEROGENITA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU Z HLEDISKA HISTOPATOLOGIE, IMUNITNÍ ODPOVĚDI A MIKROBIOMU

BUDINSKÁ E., BRYCHTOVÁ V., HANÁKOVÁ B., ŠEFR R., HRSTKA R., BENCŠIKOVÁ B., VÍDEŇSKÁ P., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., POPOVICI V., NENUTIL R.

593

XVII/499. AKADEMICKY INICIOVANÁ KLINICKÁ STUDIE RASMIR PRO 1. LINII LÉČBY PACIENTŮ S METASTATICKÝM KRAS/NRAS NEMUTOVANÝM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM

SVOBODA M., KISS I., OBERMANNOVÁ R., SELINGEROVÁ I., SLABÝ O.

593

XVIII. Nádory slinivky, jater a žlučových cest

XVIII/60. TUMORY DUODENA JAKO VZÁCNÁ DIAGNÓZA – NAŠE ZKUŠENOSTI ZA POSLEDNÍCH 5 LET

KUNOVSKÝ L., KALA Z., HLAVSA J., PROCHÁZKA V., POTRUSIL M., DASTYCH M., KROUPA R., NOVOTNÝ I., PAVLOVSKÝ Z., ANDRAŠINA T.

594

XVIII/61. LEVOSTRANNÁ LAPAROSKOPICKÁ PANKREATEKTOMIE A SPLENOPANKREATEKTOMIE U PANKREATICKÝCH NEUROENDOKRINNÍCH TUMORŮ (PNET)

PROCHÁZKA V., KALA Z.

594

XVIII/63. RADIKALITA RESEKČNÍHO VÝKONU PRO KARCINOMU PANKREATU

HLAVSA J., KALA Z., PROCHÁZKA V., PENKA I., MORAVČÍK P., POTRUSIL M., ANDRAŠINA T., MAZANEC J., OSTRŽÍŽKOVÁ L.

594

XVIII/377. DEREGULACE DRÁHY KRAS VE TKÁNI KARCINOMU PANKREATU A JEJÍ VLIV NA PROGNÓZU PACIENTŮ

LEMSTROVÁ R., OLIVERIUS M., KALA Z., LOVEČEK M., SOUČEK P., HUGHES D., BRYNYCHOVÁ V., HLAVSA J., MOHELNÍKOVÁ-DUCHOŇOVÁ B.

594

XVIII/405. MÁ GENERALIZOVANÝ ADENOKARCINOM ŽLUČNÍKU ZCELA INFAUSTNÍ PROGNÓZU? KLINICKÁ KAZUISTIKA

HOLUBEC L., FELTL D., ŠAFANDA M.

595

XVIII/483. REGORAFENIB – NOVÁ MOŽNOST LÉČBY 2. LINIE HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

KUBALA E.

595

XIX. Nádory skeletu a sarkomy

XIX/309. VYUŽITÍ METODY FISH V DIAGNOSTICE SARKOMŮ 596

ŽMOLÍKOVÁ J., URBANOVSKÁ I., UVÍROVÁ M., PITRONOVÁ S., ŠIMOVÁ J., KONVALINKA D., ŽIAK D., DVOŘÁČKOVÁ J.

XIX/310. MOLEKULÁRNÍ DIAGNOSTIKA NÁDORŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ 596

KRSKOVÁ L., KALINOVÁ M., MRHALOVÁ M., VAJNEROVÁ R., KODETOVÁ D., KODET R.

XIX/406. GASTROINTESTINÁLNÍ STROMÁLNÍ TUMORY REKTA 596

SVATOŇ R., KALA Z., KYSLA P., PROCHÁZKA V., VÁLEK V., OSTRŽÍŽKOVÁ L., STREKOVÁ J., CHLOUPKOVÁ R.

XIX/484. MINIINVAZIVNÍ BIOPSIE MUSKULOSKELETÁLNÍCH NÁDORŮ POD CT KONTROLOU 597

HRUŠKA L., SUŠKEVIČ I.

XX. Nádory hlavy a krku

XX/55. RIZIKOVÉ FAKTORY A VÝZNAM VIRŮ V PATOGENEZI NÁDORŮ HLAVY A KRKU 598

BINKOVÁ H.

XX/56. LOGOPEDICKÁ PÉČE U PACIENTŮ S NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM HLAVY A KRKU 598

LASOTOVÁ N., DUBOVÁ M.

XX/408. KARCINOM SLINNÉ ŽLÁZY LÉČENÝ ANTI-HER2 TERAPIÍ, BIOLOGICKÁ PODOBNOST S KARCINOMY JINÝCH LOKALIZACÍ – KAZUISTIKY 598

DOBIAŠOVÁ B., PETRÁKOVÁ K.

XX/496. DEFINITIVNÍ RADIOTERAPIE V KOMBINACI S CETUXIMABEM V LÉČBĚ KARCINOMU HLAVY A KRKU. ZKUŠENOSTI ÚRO 599

PÁLA M., VESELÁ L., DRBOHLAVOVÁ T., VRÁNA A., NOVÁKOVÁ P., PODLEŠÁK T.

XXI. Nádory plic, průdušek a pleury

XXI/40. ZOBRAZOVACÍ METODY V DIAGNOSTICE KARCINOMU PLIC 5100

KŘÍKAVOVÁ L.

XXI/41. PET/CT V DIAGNOSTICE KARCINOMU PLIC 5100

ŘEHÁK Z.

XXI/43. ÚLOHA CHIRURGIE V DIAGNOSTICE KARCINOMU PLIC 5100

PEŠTÁL A.

XXI/44. POSTAVENÍ PATOLOGIE A MOLEKULÁRNÍ GENETIKY V DIAGNOSTICE KARCINOMU PLIC 5101

RYŠKA A.

XXI/45. CHARAKTERISTIKY PACIENTŮ S NSCLC A AKTIVAČNÍMI MUTACEMI EGFR LÉČENÝCH INHIBITORY TYROZINKINÁZY PO STANOVENÍ DIAGNÓZY – REÁLNÁ DATA Z ČESKÉ REPUBLIKY 5101

SKŘIČKOVÁ J., CHLOUPKOVÁ R., BORTLÍČEK Z., HEJDUK K., BRABEC P., DUŠEK L., PEŠEK M., KOLEK V., GRYGÁRKOVÁ I., KOUBKOVÁ L., ČERNOVSKÁ M., TOMÍŠKOVÁ M., ROUBEC J., HAVEL L., SALAJKA F., HRNČIARIK M., ZEMANOVÁ M., ŠATÁNKOVÁ M., BENEJOVÁ A., SIXTOVÁ D., MEREL M., KREJČÍ J., OPÁLKA P., ČOUPKOVÁ H.

XXI/46. PŘEŽITÍ NEMOCNÝCH NSCLC LÉČENÝCH NIVOLUMABEM V RÁMCI PROGRAMU ČASNÉHO PŘÍSTUPU 5101

PEŠEK M., KRÁKOROVÁ G., DŮROVÁ J., SVATOŇ M.

XXI/140. ÚNAVA STUPNĚ 3/4 VEDOUČÍ K UKONČENÍ LÉČBY NIVOLUMABEM, ASOCIOVANÁ U DVOU NSCLC PACIENTŮ S DLOUHOTRVAJÍCÍ PARCIÁLNÍ ODPOVĚDÍ I BEZ NÁSLEDNÉ ANTI-PD-1 TERAPIE	S102
JAKUBÍKOVÁ L., SKŘIČKOVÁ J., ŠTASTNÝ M., TOMÍŠKOVÁ M., ŠPELDOVÁ J.	
XXI/176. VÝVOJ LÉČBY RAKOVINY PLIC	S103
SKŘIČKOVÁ J.	
XXI/311. DETECTION OF HPV INFECTION IN NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA – A RETROSPECTIVE STUDY	S103
JAWOREK H., POTOČKOVÁ J., SLAVKOVSKÝ R., KOUDELÁKOVÁ V., DRÁBEK J., TROJANEC R., HAJDÚCH M.	
XXI/465. GENETICKÉ ALTERACE U NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC – CÍL PROTINÁDOROVÉ LÉČBY A DOSAVADNÍ ZKUŠENOSTI S DETEKČÍ	S103
BÍLEK O., RATHOUZSKÁ Š., MARTINA M., BENEJ M., HORKÝ O., FABIAN P., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.	
XXI/480. ÚSKALÍ RESEKCE ADENOIDNĚ CYSTICKÉHO KARCINOMU TRACHEY A VELKÝCH BRONCHŮ	S104
SZKORUPA M., SALZMAN R., CHUDÁČEK J., HANULIAK J., NEORAL Č., KOLEK V.	

XXII. Gynekologická onkologie

XXII/146. IMUNOTERAPIE A CÍLENÁ LÉČBA V GYNEKOLOGII – HISTORIE A SOUČASNOST	S105
NÁLEŽINSKÁ M., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., CHOVANEC J.	
XXII/290. BEVACIZUMAB V LÉČBĚ KARCINOMU DĚLOŽNÍHO ČÍPKU – ZKUŠENOSTI FN BRNO	S105
BEDNAŘÍKOVÁ M., WEINBERGER V., MINÁŘ L., BEDNAŘÍK O., JANDÁKOVÁ E., HAUSNEROVÁ J., BOHATÁ Š., KOUKALOVÁ R., BRANČÍKOVÁ D.	
XXII/291. ROBOTIC VS. LAPAROSCOPIC HYSTERECTOMY AND LYMFADENECTOMY FOR ENDOMETRIAL CANCER	S105
KROUSOVÁ Z., VANČO M., BLŠŤÁK I.	
XXII/292. SPINOCELULÁRNÍ KARCINOM POCHYVY U 35LETÉ PACIENTKY	S106
RYBKOVÁ D., KOHOUTEK M., POSPÍŠKOVÁ M.	
XXII/378. MOŽNOSTI PERSONALIZOVANÉ DIAGNOSTIKY V SOUČASNÉ REÁLNĚ PRAAXI U PACIENTEK S KARCINOMEM OVARIA	S106
SEDLÁKOVÁ I., CALTOVÁ K., LACO J., TOŠNER J., ČERVINKA M., ŠPAČEK J.	
XXII/403. PRAKTICKÉ RADY PRO PACIENTKY PO UKONČENÍ KURATIVNÍ LÉČBY Z POHLEDU ONKOGYNEKOLOGA	S106
MOUKOVÁ L.	
XXII/457. SCREENING KARCINOMU VAJEČNÍKU – HISTORIE A SOUČASNOST	S107
NÁLEŽINSKÁ M., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., CHOVANEC J.	

XXIII. Uroonkologie

XXIII/86. MOŽNOSTI PREDIKCE SENZITIVITY/REZISTENCE KARCINOMU PROSTATY NA HORMONÁLNÍ LÉČBU A CHEMO-/RADIOTERAPII	S108
BOUCHAL J., KOLÁŘ Z.	

XXIII/87. PŘEDPOKLADY PRO ÚSPĚŠNÉ PODÁNÍ RADIA-223	S108
CHODACKI A.	
XXIII/88. ALGORITMUS SYSTÉMOVÉ LÉČBY PACIENTA S KARCINOMEM PROSTATY	S108
MATOUŠKOVÁ M.	
XXIII/89. DIAGNOSTIKA KARCINOMU PROSTATY – MPMR, MR-TRUS BIOPSIE	S109
HANZLÍKOVÁ P., PAVLOSEK T.	
XXIII/90. STEREOTAKTICKÁ PROTONOVÁ RADIOTERAPIE NÍZCE A STŘEDNĚ RIZIKOVÉHO KARCINOMU PROSTATY – PRŮBĚŽNÉ HODNOCENÍ VÝSLEDKŮ	S109
KUBEŠ J., SLÁVIKOVÁ S., VINAKURAU S., VÍTEK P., ONDROVÁ B., DĚDĚČKOVÁ K., VONDRÁČEK V., RADOSTOVÁ N.	
XXIII/92. ABIRATERON V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY PŘED PODÁNÍM CHEMOTERAPIE	S109
RICHTER I., DVOŘÁK J., BARTOŠ J., HEJZLAROVÁ V., BARSOVÁ L., FÖRSTER J.	
XXIII/93. PRVNÍ KLINICKÉ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU MCRPC V SEKVENCI DOCE TAXEL-CABAZITAXEL-ENZALUTAMID NA DVOU PRACOVÍŠTÍCH V ČESKÉ REPUBLICE	S109
RICHTER I., FILIPENSKÝ P., ROTNÁGLOVÁ S., SVOBODOVÁ S., NOVÁK R.	
XXIII/94. OVLIVNÍ HLADINA TESTOSTERONU PRŮBĚH ONEMOCNĚNÍ ZHOUBNÝM NÁDREM PROSTATY?	S110
MATOUŠKOVÁ M., KRÁLOVÁ V., DUDKOVÁ V.	
XXIII/95. NESVĚTLBUNĚČNÝ RENÁLNÍ KARCINOM	S110
POPRACH A., LAKOMÝ R., CHLOUPKOVÁ R., BORTLÍČEK Z., BÜCHLER T., SVOBODA M., KOVÁČOVÁ J., STANÍK M.	
XXIII/96. VÝSLEDKY INDUKČNÍ CHEMOTERAPIE A KONSOLIDAČNÍ CYSTEKTOMIE U UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE S UZLINOVÝM POSTIŽENÍM	S110
STANÍK M., POPRACH A., MACÍK D., ČAPÁK I., MALÚŠKOVÁ D., MAREČKOVÁ N., LAKOMÝ R., DOLEŽEL J.	
XXIII/134. IMUNOTERAPIE U NÁDORŮ MOČOVÉ SOUSTAVY	S111
POPRACH A., LAKOMÝ R., KOVÁČOVÁ J., VYZULA R., STANÍK M.	
XXIII/145. PROGNOŠTICKÝ VÝZNAM PARAMETRŮ VYCHÁZEJÍCÍCH Z MARKERŮ SYSTÉMOVÉ ZÁNĚTLIVÉ REAKCE U INVAZIVNÍCH NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE	S111
MAREČKOVÁ N., STANÍK M., ČAPÁK I., MACÍK D., JARKOVSKÝ J., MALÚŠKOVÁ D., DOLEŽEL J.	
XXIII/299. STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE PROSTATY S FIDUCIÁLNÍMI MARKERY	S111
KOVÁŘÍKOVÁ J., ŠIDL OVÁ I., PROCHÁZKA T.	
XXIII/301. VYUŽITÍ FÚZNÍHO VYŠETŘENÍ POZITRONOVÉ EMISNÍ TOMOGRAFIE A MAGNETICKÉ REZONANCE (PET/MRI) A INDEXU ZDRAVÍ PROSTATY (PHI) V PŘEDOPERAČNÍ DIAGNOSTICE HIGH-RISK KARCINOMU PROSTATY	S112
DOLEJŠOVÁ O., ERET V., SVOBODOVÁ H., HORA M., FERDA J., BAXA J., HES O., FUCHSOVÁ R., TOPOLČAN O.	

XXIII/302. ROLE PLASTICKÉHO CHIRURGA V MEZIOBOROVÉ SPOLUPRÁCI S UROLOGEM PŘI CHIRURGICKÉM ŘEŠENÍ KARCINOMU PENISU	S112	XXIV/24. POOPERAČNÍ RADIOCHEMOTERPIE S INTEGROVANÝM BOOSTEM REZIDUA	S117
DOLEJŠ M., TRÁVNÍČEK I., HORA M., DOLEJŠOVÁ O., BURSA V.		CVEK J., MOLENDLA L., KNYBEL L.	
XXIII/407. VZÁCNÝ PŘÍPAD METASTÁZY KARCINOMU PROSTATY DO ZEVNÍHO POUZDRA CHRONICKÉHO SUBDURÁLNÍHO HEMATOMU – KAZUISTIKA	S112	XXIV/25. STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ RECIDIVUJÍCÍCH HIGH-GRADE GLIOMŮ	S117
HRABOVSKÝ D., JANČÁLEK R., CHRASTINA J.		HYNKOVÁ L., POSPÍŠIL P., KAZDA T., FADRUS P., BELANOVÁ R., GARČIC J., VRZAL M., ŠÍKOVÁ I., SELINGEROVÁ I., ŠLAMP A P.	
XXIII/476. CHIRURGICKÁ LÉČBA KARCINOMU PROSTATY	S113	XXIV/27. KAZUISTIKA MLADÉHO DOSPĚLÉHO SE SEKUNDÁRNÍM GLIONEURÁLNÍM NÁDREM MOZKU	S118
SOCHOROVÁ N., PERNIČKA J.		EMMEROVÁ R., LUXEMBURGOVÁ J.	
XXIII/477. SEKVENČNÍ LÉČBA KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY V OTÁZKÁCH A ODPOVĚDÍCH	S113	XXIV/28. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ KLINICKÉ STUDIE ZABÝVAJÍCÍ SE GLIOMY PUBLIKOVANÉ V LOŇSKÉM ROCE	S118
KATOLICKÁ J.		KAZDA T., LAKOMÝ R., ŠLAMP A P.	
XXIII/478. ZMĚNY V LÉČEBNÝCH ALGORITMECH METASTATICKÉHO KARCINOMU PROSTATY	S113	XXIV/29. VLIV KORTIKOTERAPIE NA DIAGNOSTICKOU VÝTĚŽNOST STEREOTAKTICKÉ BIOPSIE U NEMOCNÝCH S LYMFOMEM MOZKU	S118
KATOLICKÁ J.		CHRASTINA J., HERMANOVÁ M., JANČÁLEK R., FEITOVÁ V., HRABOVSKÝ D., NOVÁK Z.	
XXIII/479. SOUČASNÉ MOŽNOSTI TERAPIE RELABUJÍCÍCH TESTIKULÁRNÍCH GERMINÁLNÍCH NÁDORŮ	S114	XXIV/30. INTRAKRANIÁLNÍ GERMINÁLNÍ NÁDORY – DVĚ KAZUISTIKY	S119
POKRIVČÁK T., LAKOMÝ R.		MALINOVÁ B., KINDLOVÁ A.	
XXIV. Nádory nervového systému		XXIV/31. DLOUHODOBÁ LÉČBA PACIENTA S MULTIFOKÁLNÍM GLIOBLASTOMEM	S119
XXIV/14. POROVNÁNÍ WHO KLASIFIKACÍ 2007 A 2016 NA SOUBORU PACIENTŮ S GLIÁLNÍMI NÁDORY	S115	MALÁ P., PETERA J., KAŠPAROVÁ P., BARTOŠ M.	
KALITA O., MEGOVÁ M., HALAJ M., VAVERKA M., TROJANEC R., HRABÁLEK L., TUČKOVÁ L., HAJDÚCH M., VRBKOVÁ J.		XXIV/32. MAINTANANCE LÉČBA CHEMOTERAPIÍ (TEMOZOLOMID) PACIENTŮ S OBJEMNÝMI GLIÁLNÍMI NÁDORY MOZKU NÍZKÉHO STUPNĚ S NEGATIVNÍMI PROGNOSTICKÝMI ZNAKY A NEMOŽNOSTI RADIKÁLNÍ CHIRURGICKÉ INTERVENCE	S119
XXIV/15. ENDOSKOPICKÁ BIOPSIE V DIAGNOSTICE MOZKOVÝCH NÁDORŮ	S115	TŘEBICKÝ F., BARTOŠ R.	
VYBÍHAL V., FADRUS P., NEUMAN E., SOVA M., SVOBODA T., KŘEN L., SMRČKA M.		XXIV/33. INHIBITORY IMUNITNÍCH CHECKPOINTŮ V LÉČBĚ GLIOBLASTOMU – OD PREKLINICKÝCH VÝZKUMŮ K PRVNÍM KLINICKÝM VÝSLEDKŮM	S120
XXIV/16. VYUŽITÍ MRI SPEKTROSKOPIE U NAVIGOVANÝCH STEREOTAKTICKÝCH BIOPSÍ TUMORŮ MOZKU	S115	POLÍVKA J. JR., HOLUBEC L., POLÍVKA J.	
MALUCELLI A., BARTOŠ R., WAGNEROVÁ D., HÁJEK M., SAMEŠ M.		XXIV/34. OLIGODENDROGLIOM GRADE II-III – KAZUISTIKA	S120
XXIV/17. PEROPERAČNÍ SONO – OD B MODU K VIRTUÁLNÍMU NAVIGÁTORU. 17LETÉ ZKUŠENOSTI	S116	CHORVÁTH M., KAZDA T., POSPÍŠIL P., PROCHÁZKA T., KALINA P., RYCHLÝ B., POVINEC P., ŠLAMP A P., ŠTEŇO J., BOLJEŠÍKOVÁ E.	
FILIP M., LINZER P., JUREK P., MITAL M., ŠVEHLÁK A., ŠKOLOUDÍK D.		XXIV/303. SELEKTIVNÍ BIOPSIE GLIÁLNÍCH TUMORŮ MOZKU JAKO CESTA LEPŠÍMU POZNÁNÍ MIKROSKOPICKÝCH, CYTOGENETICKÝCH A MOLEKULÁRNÍCH VLASTNOSTÍ NÁDOROVÉ TKÁNĚ V KORELACI SE ZOBRAZENÍM MAGNETICKOU REZONANCÍ	S120
XXIV/18. RECURRENT EPENDYMOMA OF THE IV THE VENTRICLE – A CASE REPORT	S116	VALEKOVÁ H., JANČÁLEK R., HERMANOVÁ M.	
SMRČKA M., ŠTĚRBA J.		XXIV/305. SROVNÁNÍ ÚBYTKU KONCENTRACE N-ACETYLASPARTÁTU V HIPOKAMPU A BÍLÉ MOZKOVÉ HMOTĚ PO CELOMOZKOVÉM OZÁŘENÍ U PACIENTŮ S MOZKOVÝMI METASTÁZAMI	S121
XXIV/19. DLOUHODOBÉ PŘEŽITÍ PACIENTŮ S GBM (4 KAZUISTIKY). MAJÍ VÝZNAM OPAKOVANÉ RESEKCE?	S116	POSPÍŠIL P., SOLÁR P., KAZDA T., JANČÁLEK R.	
BARTOŠ R., TŘEBICKÝ F., MALUCELLI A., SAMEŠ M., ŠMEJKALOVÁ D., ŠIMONOVÁ G.		XXIV/306. HIPOKAMPÁLNÍ KONCENTRACE N-ACETYLASPARTÁTU VE VZTAHU K VERBÁLNÍ PAMĚTI U PACIENTŮ S MOZKOVÝMI METASTÁZAMI	S121
XXIV/20. EPILEPSIE – PRAKTICKÝ PŘÍSTUP K DIAGNOSTICE A LÉČBĚ	S116	SOLÁR P., POSPÍŠIL P., KAZDA T., BULÍK M., DOBÍÁŠKOVÁ M., BURKOŇ P., HYNKOVÁ L., ŠLAMP A P., JANČÁLEK R.	
DOLEŽALOVÁ I., BRÁZDIL M.			
XXIV/21. PROTONOVÁ RADIOTERAPIE NÁDORŮ CNS U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ – SOUBOR PTC	S117		
VINAKURAU S., KUBEŠ J., ONDROVÁ B., VÍTEK P., DĚDEČKOVÁ K., HAAS A., VONDRÁČEK V., SLÁVIKOVÁ S., PÁSZTOROVÁ A., KASÁČOVÁ G.			

XXIV/307. INCIDENCE METASTÁZ V PRAVÉM A LEVÉM HIPOKAMPU – ANALÝZA 473 PACIENTŮ S 4 063 MOZKOVÝMI METASTÁZAMI S121
KUKLOVÁ A., KAZDA T., BURKOŇ P., POSPÍŠIL P., HYNKOVÁ L., DZIACKY A., BELANOVÁ R., LAKOMÝ R., JANČÁLEK R., ŠLAMPA P.

XXIV/308. ÚSPĚŠNÁ LÉČBA BRAF V600E+ PILOCYTÁRNÍHO ASTROCYTOMU KOMBINOVANOU INHIBICÍ DABRAFENIB/TRAMETINIB PO PŘEDCHOZÍM SELHÁNÍ MONOTERAPIE VEMURAFENIBEM S122
PAVELKA Z., HORKÝ O., SKOTÁKOVÁ J., KŘEN L., ŠTERBA J., SOUČKOVÁ L.

XXV. Hematoonkologie

XXV/181. NOVINKY V LÉČBĚ MNOHOČETNÉHO MYELOMU S123
ŠTORK M., POUR L., ADAM Z., KREJČÍ M., SANDECKÁ V., VACULOVÁ J.

XXV/381. ASOCIACE GENETICKÝCH POLYMORFIZMŮ V GENECH INDUKOVANÝCH HYPOXIÍ (HIF-1 ALFA A HIF-1 BETA) S MONOKLONÁLNÍMI GAMAPATIEMI (MGUS A MM) S123
VAŠKŮ A., ALMÁŠI M., BEŠŠE L., BROŽOVÁ L., POUR L., ADAM Z., PENKA M., HÁJEK R., ŠEVČÍKOVÁ S.

XXV/382. VÝZNAM DEREGULACE MIKRORNA V MOLEKULÁRNÍ PATOGENEZI A HISTOLOGICKÉ TRANSFORMACI FOLIKULÁRNÍHO LYMFOMU S123
MUSILOVÁ K., DEVÁN J., ZLÁMALÍKOVÁ L., KŘEN L., MÓCIKOVÁ H., PROCHÁZKA V., MAYER J., TRNĚNÝ M., JANÍKOVÁ A., MRÁZ M.

XXVI. Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých

XXVI/144. IMUNOTERAPIE NÁDORŮ V DĚTSKÉ ONKOLOGII V KLINICKÉ PRAXI – VAKCINACE DENDRITICKÝMI BUŇKAMI PRODUKUJÍCÍMI IL-12 U DĚTÍ, ADOLESCENTŮ A MLADÝCH DOSPĚLÝCH S VYSOCE RIZIKOVÝMI SOLIDNÍMI NÁDORY S125
MŮDRY P., HLAVÁČKOVÁ E., MAZÁNEK P., PAVELKA Z., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., RÁČIL Z., ŠTERBA J., DEMLOVÁ R., VALÍK D.

XXVI/163. DŮVODY A VÝZNAM SLEDOVÁNÍ DOSPĚLÝCH PO ONKOLOGICKÉ LÉČBĚ V DĚTSKÉM VĚKU S125
BAJČIOVÁ V., KEPÁK T.

XXVI/398. TRANZICE PÉČE Z DĚTSKÉHO DO DOSPĚLÉHO VĚKU A CELOŽIVOTNÍ DISPENZÁRNÍ PÉČE PO LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ V DĚTSKÉM A ADOLESCENTNÍM VĚKU S125
KEPÁK T., BAJČIOVÁ V., HRSTKOVÁ H., MAZÚR R., KATOLICKÁ J., ŠTERBA J.

XXVII. Varia (ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)

XXVII/48. DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA IKTERU S127
EHRMANN J.

XXVII/49. METABOLICKÝ SYNDROM A MALIGNITY S127
DÍTĚ P.

XXVII/50. CELIAKIE – ÚSKALÍ DIAGNOSTIKY, TERAPIE, RIZIKA ROZVOJE MALIGNITY S127
BULIKOVÁ B., KROUPA R.

XXVII/185. NEJVÝZNAMNĚJŠÍ PROBLÉMY BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE V SOUČASNOSTI A ČINNOST ANTIBIOTICKÉHO STŘEDISKA S128
TEJKALOVÁ R.

XXVII/186. IMUNOSUPRESIVNÍ ÚČINEK STRESU S128
FĚDOROVÁ L.

XXVII/285. PODPORUJE TYREOIDÁLNÍ SUBSTITUCE VZNIK NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ? S129
GIMUNOVÁ O.

XXVII/446. ZAMĚŠTNÁVÁNÍ OSOB 50+, PRVNÍ VÝSLEDKY MĚŘENÍ JEJICH PRACOVNÍ SCHOPNOSTI V ČESKÉ REPUBLICE S129
POKORNÝ B.

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

XXVIII/320. ANALÝZA NÁKLADŮ NA LÉČBU CETUXIMABEM A PANITUMUMABEM V 1. LINII LÉČBY MCRC S130
HRADECKÁ I., ŘÍHOVÁ B., DEMLOVÁ R.

XXVIII 468. SPECIFIKA LABORATORNÍCH VYŠETŘENÍ PACIENTŮ V KLINICKÉM HODNOCENÍ S130
JURÁNKOVÁ L., HAIČMANOVÁ J., VALÍK D.

XXVIII 491. „ME-TOO DRUGS“ V CÍLENÉ ONKOLOGICKÉ LÉČBĚ SOLIDNÍCH NÁDORŮ – SOUČASNÁ SITUACE V ČESKÉ REPUBLICE S130
HEJNOVÁ R., DEMLOVÁ R.

XXVIII 492. IMUNOMONITORING PERSONALIZOVANÉHO HODNOCENÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU NA BÁZI PROTINÁDOROVÝCH IMUNOSTIMULAČNÍCH DENDRITICKÝCH BUŇEK S131
ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., PILÁTOVÁ K., FĚDOROVÁ L., BAČÍKOVÁ L., MŮDRY P., FLAŽŠAROVÁ L., HLAVÁČKOVÁ E., ČERNÁ D., VALÍK D., DEMLOVÁ R.

XXVIII/497. PRINCIPY STANOVOVÁNÍ CEN A ÚHRAD LÉČIV V ČR S131
DEMLOVÁ R.

XXIX. Základní a aplikovaný výzkum v onkologii

XXIX/187. CÍRKULUJÍCÍ MYELOIDNÍ SUPRESOROVÉ BUŇKY A JEJICH ÚLOHA V NÁDOROVÉ IMUNOLOGII S132
PILÁTOVÁ K., BUDINSKÁ E., BENCSIKOVÁ B., NENUTIL R., ŠEFR R., FĚDOROVÁ L., HANÁKOVÁ B., BRYCHTOVÁ V., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.

XXIX/190. VLIV DIABETICKÉHO MIKROPROSTŘEDÍ NA VZNIK A ROZVOJ NÁDORŮ S132
PÁCAL L., CHALÁSOVÁ K., MÜLLER P., HRSTKA R., KAŇKOVÁ K.

XXIX/335. MICRORNA EXPRESSION PATTERN PREDICTS TIME TO PROGRESSION IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS	S132	XXIX/347. ANTIOXIDAČNÉ PÔSOBENIE RASTLINNÝCH PRIRODZENÝCH SUBSTANCIÍ V EXPERIMENTÁLNEJ MAMÁRNEJ KARCINOGENÉZE	S137
AHMAD P., ŠÁNA J., SLÁVIK M., ŠLAMPÁ P., SMILEK P., HERMANOVÁ M., SLABÝ O.		KAPINOVÁ A., KUBATKA P., MURÍN R., MAHMOOD S., PÉČ M., DOBROTA D.	
XXIX/336. EVALUATION OF PLASMA MICRORNAS AS DIAGNOSTIC BIOMARKER IN PANCREATIC CANCER	S133	XXIX/348. MOLEKULÁRNÍ CHAPERONY – WORKOHOLICI V NÁDOROVÉ TRANSFORMACI	S138
GABLO N., PROCHÁZKA V., MACHÁČKOVÁ T., VENCOVSKÁ E., VYCHYTILOVÁ-FALTEJSKOVÁ P., KALA Z., KARÁSEK P., SLABÝ O.		MARTINKOVÁ V., TRČKA F., ĎURECH M., KŘIVÁNKOVÁ K., DVOŘÁKOVÁ P., HERNYCHOVÁ L., VOJTĚŠEK B., MÜLLER P.	
XXIX/337. ANALÝZA EXPRESE LNCRNA U MULTIFORMNÍHO GLIOBLASTOMU POMOCÍ SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACE	S133	XXIX/349. DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POTENCIÁL MEMBRÁNOVÉHO HSP90	S138
VEČEŘA M., ŠÁNA J., BŮTOVÁ R., REGULI Š., HERMANOVÁ M., KŘEN L., LIPINA R., SMRČKA M., SLABÝ O.		VACEK O., PASTOREK M., ĎURECH M., VOJTĚŠEK B., MÜLLER P.	
XXIX/338. DEREGULACE VYBRANÝCH MIKORNA U DLAŽDICOBUNĚČNÉHO SINONAZÁLNÍHO KARCINOMU – HLEDÁNÍ POTENCIÁLNÍCH PROGNOTICKÝCH BIOMARKERŮ	S134	XXIX/350. ENCYCLOPEDIA OF CLL SUBSETS – NOVÝ BIOINFORMATICKÝ NÁSTROJ A UNIKÁTNÍ DATABÁZE PRO VÝZKUM A KLINICKÉ VYUŽITÍ SUBSETŮ STEREOTYPNÍCH B BUNĚČNÝCH RECEPTORŮ U CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE	S138
KOVAŘÍKOVÁ H., BUBANCOVÁ I., LACO J., VOŠMIK M., DUNDR P., NĚMEJCOVÁ K., MICHÁLEK J., PALÍČKA V., CHMELAROVÁ M.		REIGL T., BYSTRÝ V., KREJČÍ A., BRÁZDILOVÁ K., PLEVOVÁ K., POSPÍŠILOVÁ Š., DARZENTAS N.	
XXIX/339. ANALÝZA MIKORNA V MOZKOMÍŠNÍM MOKU U PACIENTŮ S GLIOMY	S134	XXIX/351. VYUŽITÍ PORÓZNÍHO HYDROGELU JAKO 3D SCAFFOLDU PRO RŮST LEUKEMICKÝCH B LYMFOCYTŮ	S139
KOPKOVÁ A., ŠÁNA J., VEČEŘA M., JURÁČEK J., FADRUS P., SMRČKA M., SLABÝ O.		STUDENÁ R., HORÁK D., BALOUN J., PLICHTA Z., POSPÍŠILOVÁ Š.	
XXIX/340. ANALÝZA MIKORNA U EPITELIÁLNÍHO KARCINOMU VAJEČNÍKU	S134	XXIX/352. ELEKTROCHEMICKÝ TEST PRO DETEKCI HPV DNA	S139
SOMMEROVÁ L., ĎURÍKOVÁ H., PODHOREC J., HRSTKA R.		BARTOŠÍK M., HRSTKA R.	
XXIX/341. ASCITICKÁ TEKUTINA U NÁDORU VAJEČNÍKŮ MŮŽE POSKYTNOUT INFORMACE VHODNÉ PRO DIAGNOSTIKU	S135	XXIX/353. STANOVENÍ DNA METYLACE V BRCA2 GENU NA ELEKTRODOVÝCH BIOČIPECH	S139
STUCHLÍKOVÁ E., ZAHRADNÍKOVÁ M., NENUTIL R., VALÍK D., VOJTĚŠEK B., NOVOTNÝ M., HERNYCHOVÁ L.		BARTOŠÍK M., BARTÁKOVÁ D.	
XXIX/342. THE PROGNOSTIC ROLE OF CTCS/DTCS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER	S135	XXIX/354. VYUŽITÍ METODY PLA PRO DETEKCI KOMPLEXŮ P53/P63/P73 IN SITU V NÁDOROVÝCH BUŇKÁCH A NÁDOROVÉ TKÁNI	S140
ŘEHULKOVÁ A., PROKOPOVÁ A., VAHALÍKOVÁ M., CHUDÁČEK J., ŠKARDA J., KLEIN J., GRYGÁRKOVÁ I., VRBKOVÁ J., SROVNAL J., HAJDÚCH M.		HRABAL V., NEKULOVÁ M., NENUTIL R., HOLČÁKOVÁ J., COATES P., VOJTĚŠEK B.	
XXIX/343. ANALÝZA CIRKULUJÍCÍCH PLAZMATICKÝCH BUNĚK U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM	S136	XXIX/355. ZMĚNY V BIOMECHANICKÝCH VLASTNOSTECH BUNĚK JAKO SLIBNÝ MARKER EPITELIÁLNĚ-MEZENCHYMÁLNÍ TRAZICE U NÁDORŮ V OBLASTI HLAVY A KRKU (PILOTNÍ STUDIE)	S140
SEDLAŘÍKOVÁ L., BEZDĚKOVÁ R., ŘÍHOVÁ L., ALMÁŠI M., KUBACZKOVÁ V., RADOVÁ L., PENKA M., ŠTORK M., POUR L., ŠEVČÍKOVÁ S.		SVOBODOVÁ M., RAUDENSKÁ M., KRATOCHVÍLOVÁ M., PELTANOVÁ B., POLANSKÁ H., PŘIBYL J., BALVAN J., GUMULEC J., KOSTŘICA R., MASARÍK M.	
XXIX/344. IDENTIFICATION OF THREE DISTINCT MOLECULAR SUBTYPES IN MENINGIOMA SAMPLES USING MICROARRAYS FOR COPY-NUMBER VARIANTS	S136	XXIX/356. MEZENCHYMÁLNÍ BUŇKY VYKAZUJÍCÍ CHARAKTERISTIKY NÁDOROVĚ ASOCIOVANÝCH FIBROBLASTŮ V GLIOBLASTOMECH A JEJICH VLIV NA MIGRACI ENDOTELIÁLNÍCH A GLIÁLNIÍCH BUNĚK	S140
SROVNAL J., BALÍK V., HOUDOVÁ MEGOVÁ M., EHRMANN J., VAVERKA M., HRABÁLEK L., TROJANEC R., STAFFOVÁ K., VRBKOVÁ J., HAJDÚCH M.		BUŠEK P., BALÁŽIOVÁ E., STOLLINOVÁ ŠROMOVÁ L., VÝMOLA P., VLAŠICOVÁ K., TOMÁŠ R., KRAMÁŘ F., ŠEDO A.	
XXIX/345. VLIV NÁDOROVÉ EXPRESE KANABINOIDNÍCH RECEPTORŮ 1 A 2 NA PŘEŽITÍ PACIENTŮ S NEMALOBUNĚČNÝM KARCINOMEM PLIC	S136	XXIX/357. CHARAKTERIZACE BUNĚČNÝCH LINIÍ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU SE SNÍŽENOU HLADINOU PROTEINU AGR2	S141
VAHALÍKOVÁ M., SROVNAL J., BERTA E., PROKOPOVÁ A., GURSKÁ S., ŘEHULKOVÁ A., VRBKOVÁ J., PRÁŠIL P., KLEIN J., HAJDÚCH M.		JIRÁKOVÁ L., ONDROUŠKOVÁ E., HRSTKA R.	
XXIX/346. ASOCIÁCIA POLYMORFIZMOV V GÉNE FGF10 A FGFR2 S VÝSKYTEM RAKOVINY PRSŇÍKA V SÚBORE SLOVENSKÝCH ŽIEN	S137	XXIX/358. NOTHOBRANCHIUS FURZERI JAKO NOVÝ MODEL PRO STUDIUM KARCINOMU LEDVIN	S141
DANKOVÁ Z., KAPINOVÁ A., ŽÚBOR P., GRENDÁR M., ZELINOVÁ K., JAGELKOVÁ M., KASAJOVÁ P., GONDOVÁ A., KALMAN M., LASABOVÁ Z.		SOUČKOVÁ K., BLAŽEK R., HERMANOVÁ M., REICHARD M., SLABÝ O.	
		XXIX/359. TESTOVÁNÍ SEPTINU 9 U KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU KITEM EPIPROCOLON	S142
		STANĚK L., MIHLOVÁ R., ŠLĚGROVÁ S., ŠTIKA J., FRIDRICHOVÁ K.	

XXIX/360. EFEKT EXOGENNÍ SUPLEMENTACE SARKOSINEM NA PROTEOM NEMALIGNÍCH, MALIGNÍCH A METASTATICKÝCH BUNĚK PROSTATY	S142	XXIX/379. TUMORPREVENTÍVNE ÚČINKY KLINČEKA V MODELI KARCINÓMU PRSNÍKA	S145
STRMISKA V., MICHÁLEK P., GURÁŇ R., ZÍTKA O., ADAM V., HEGER Z.		KUBATKA P., URAMOVÁ S., KELLO M., KAJO K., ŽÚBOR P., MOJŽIŠ J., LASABOVÁ Z., PÉČ M., ADAMKOV M., DANKO J.	
XXIX/361. MĚŘENÍ BIOMECHANICKÝCH VLASTNOSTÍ PROSTATICKÝCH NÁDOROVÝCH BUNĚK S VYUŽITÍM MIKROSKOPIE ATOMÁRNÍCH SIL	S142	XXIX/380. VÝZNAM POSTTRANSLAČNÍCH MODIFIKACÍ HISTONŮ V NÁDOROVÉ REZISTENCI	S145
ŠTĚPKA P., KRATOCHVÍLOVÁ M., RAUDENSKÁ M., PŘIBYL J., POLANSKÁ H., FOJTŮ M., GUMULEC J., MASAŘÍK M.		ECKSCHLAGER T., PLCH J., HRABĚTA J., VÍCHA A.	
XXIX/362. ZMĚNY AMINOKYSELINOVÉHO PROFILU NÁDOROVÝCH BUNĚK V SOUVISLOSTI S PROGRESÍ KARCINOMU PROSTATY A POSOUZENÍ VLIVU AKUMULACE ZINEČNATÝCH IONTŮ	S143	XXIX/383. VČASNÁ DETEKCE LEUKÉMIE POMOCOU APTAMÉROVÉHO BIOSENZORA	S145
KRATOCHVÍLOVÁ M., RAUDENSKÁ M., HEGER Z., RICHTERA L., MASAŘÍK M., GUMULEC J., NOVÁKOVÁ M.		POTURNAYOVÁ A., BÁBELOVÁ L., BURÍKOVÁ M., BIZÍK J., LEITNER M., EBNER A., HIANIK T.	
XXIX/363. POVRCHOVÉ MODIFIKACE RUTHENIOVÝCH NANOČÁSTIC POLYMERY A Vliv NA KINETIKU UVOLŇOVÁNÍ A CYTOTOXICITU DOXORUBICINU	S143	XXIX/385. DVOUŘETĚZCOVÉ ZLOMY DNA VE VÝZKUMU RAKOVINY	S146
BUCHTELOVÁ H., STRMISKA V., DOSTÁLOVÁ S., MICHÁLEK P., KRÍŽKOVÁ S., KOPEL P., ADAM V., HEGER Z.		FALK M., FALKOVÁ I., KOPEČNÁ O., PAGÁČOVÁ E., BAČÍKOVÁ A., DEPEŠ D., LUKÁŠOVÁ E., MASAŘÍK M., GUMULEC J., HORÁKOVÁ Z.	
XXIX/364. TERMÁLNĚ SYNTETIZOVANÉ ZLATÉ NANOČÁSTICE S PEROXIDÁZOVOU AKTIVITOU PRO ZNAČENÍ SARKOSINU	S143	XXIX/387. INTERAKCE IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ A LASERU	S146
RUTTKAY-NEDECKÝ B., DOČEKALOVÁ M., UHLÍŘOVÁ D., STAŇKOVÁ M., KEPINSKÁ M., KIZEK R.		EFREMOVA Y., ŠINKOROVÁ Z., NAVRÁTIL L.	
XXIX/365. ZINEČNATÝMI IONTY MODIFIKOVANÝ NANOTRANSPORTÉR ANTRACYKLINOVÝCH ANTIBIOTIK PRO CÍLENOU TERAPII NÁDORU PRSU	S144	XXIX/460. STANOVENÍ SÉROVÝCH NÁDOROVÝCH MARKERŮ – VÝZNAMNÉ INTERFERENCE S PREAMALYTICKÝMI VLIVY	S147
SKALIČKOVÁ S., GARGULÁK M., LÖFFELMANN M., RUTTKAY-NEDECKÝ B., KEPINSKÁ M., PARÁK T., KIZEK R.		RAMPULOVÁ I., ČEŠKOVÁ M., GREPLOVÁ K., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., VALÍK D.	
XXIX/366. FULLERENOVÝ NANOTRANSPORTÉR DOXORUBICINU PRO CÍLENOU INTERAKCI S MUTOVANÝM GEMEM BRCA2	S144	XXIX/463. NANOVLÁKENNÉ MATERIÁLY – ZPŮSOBY VÝROBY, VLASTNOSTI A MOŽNÉ BIOLOGICKÉ APLIKACE	S147
SKALIČKOVÁ S., LÖFFELMANN M., GARGULÁK M., DOČEKALOVÁ M., RUTTKAY-NEDECKÝ B., SUCHÝ P., KEPINSKÁ M., KIZEK R.		LUKÁŠ D., HORÁKOVÁ J., JENČOVÁ V., KUŽELOVÁ-KOŠŤÁKOVÁ E., MIKEŠ P., CHVOJKA J.	
XXIX/367. Vliv CISPLATINY A KARBOPLATINY NA AKUMULACI MĚDI A ZINKU V NÁDOROVÉ TKÁNI	S144	XXIX/464. NANOTECHNOLOGIE V ONKOLOGII	S147
POLANSKÁ H., KRATOCHVÍLOVÁ M., FOJTŮ M., GUMULEC J., VACULOVIČ T., VACULOVIČOVÁ M., MASAŘÍK M.		PERLOVSKÁ HARVANOVÁ M., BARTOŇ TOMÁNKOVÁ K., JIRAVOVÁ J., MALOHLAVÁ J., KOLÁŘOVÁ H.	
		XXIX/498. N-GLYKANOVÉ PROFILOVÁNÍ BUNĚČNÝCH LINIÍ ODVOZENÝCH OD RAKOVINY VAJEČNÍKŮ S RŮZNOU REAKCÍ NA PODÁNÍ CISPLATINY	S148
		ZAHRADNÍKOVÁ M., NENUTIL R., VOJTĚŠEK B., VALÍK D., NOVOTNÝ M., HERNYCHOVÁ L.	
		XXIX/155. MOŽNOSTI CÍLENÉ LÉČBY U VZÁCNÝCH NÁDOROVÝCH SYNDROMŮ	S148
		SVOBODA M.	

Pozn.: Arabské číslice odpovídají číslu příspěvku v programu.

Články ve sborníku

STANOVENÍ DNA METYLACE V <i>BRCA2</i> GENU NA ELEKTRODOVÝCH BIOČIPECH BARTOŠIK M., BARTÁKOVÁ D.	S149
MOLEKULÁRNÍ PATOLOGIE KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU, MIKROSATELITOVÁ NESTABILITA – ZPŮSOB DETEKCE, VZTAH K PATOFYZIOLOGII A PROGNÓZE BRYCHTOVÁ V., ŠEFR R., HRSTKA R., VÍDEŇSKÁ P., BENCSIKOVÁ B., HANÁKOVÁ B., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., NENUTIL R., BUDINSKÁ E.	S153
LAKTÁTDEHYDROGENÁZA – STARÝ NÁDOROVÝ MARKER VE SVĚTLE SOUČASNÝCH POZNATKŮ A V PREANALYTICKÝCH SOUVISLOSTECH GREPLOVÁ K., SELINGEROVÁ I., VALÍK D., PILÁTOVÁ K., ČEŠKOVÁ M., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.	S156
VYUŽITÍ METODY PLA PRO DETEKCI KOMPLEXŮ P53/P63/P73 <i>IN SITU</i> V NÁDOROVÝCH BUŇKÁCH A NÁDOROVÉ TKÁNI HRABAL V., NEKULOVÁ M., NENUTIL R., HOLČÁKOVÁ J., COATES P. J., VOJTĚŠEK B.	S159
VÝZNAM DEREGULACE MIKRORNA V MOLEKULÁRNÍ PATOGENEZI A HISTOLOGICKÉ TRANSFORMACI FOLIKULÁRNÍHO LYMFOMU MUSILOVÁ K., DEVÁN J., ZLÁMALÍKOVÁ L., KŘEN L., MÓCIKOVÁ H., PROCHÁZKA V., MAYER J., TRNĚNÝ M., JANÍKOVÁ A., MRÁZ M.	S163
CIRKULUJÍCÍ MYELOIDNÍ SUPRESOROVÉ BUŇKY A JEJICH ÚLOHA V NÁDOROVÉ IMUNOLOGII PILÁTOVÁ K., BUDINSKÁ E., BENCSIKOVÁ, NENUTIL R., ŠEFR R., FĚDOROVÁ L., HANÁKOVÁ B., BRYCHTOVÁ V., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.	S166
JE MOŽNÉ POZOROVAT ETNICKOU DIFERENCI V ZÁKLADNÍCH KREVNÍCH TESTECH? ÚDAJE Z PROGRAMU ONKOLOGICKÉ PREVENCE V KOMPLEXNÍM ONKOLOGICKÉM CENTRU V ČESKÉ REPUBLICE ŘIHÁČEK M., VALÍK D., VYZULA R., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.	S170
ZINEČNATÝMI IONTY MODIFIKOVANÝ NANOTRANSPORTÉR ANTRACYKLINOVÝCH ANTIBIOTIK PRO CÍLENOU TERAPII NÁDORU PRSU SKALIČKOVÁ S., GARGULÁK M., LÖFFELMANN M., RUTTKAY-NEDECKÝ B., KEPINSKÁ M., PARÁK T., KIZEK R.	S174
FULLERENOVÝ NANOTRANSPORTÉR DOXORUBICINU PRO CÍLENOU INTERAKCI S MUTOVANÝM GENEM <i>BRCA2</i> SKALIČKOVÁ S., LÖFFELMANN M., GARGULÁK M., DOČEKALOVÁ M., RUTTKAY-NEDECKÝ B., SUCHÝ P., KEPINSKÁ M., KIZEK R.	S177
ANALÝZA MIKRORNA U EPITELIÁLNÍHO KARCINOMU VAJEČNÍKU SOMMEROVÁ L., ĎURÍKOVÁ H., PODHOREC J., HRSTKA R.	S180
VYUŽITÍ PORÓZNÍHO HYDROGELU JAKO 3D SCAFFOLDU PRO RŮST LEUKEMICKÝCH B LYMFOCYTŮ STUDENÁ R., HORÁK D., BALOUN J., PLICHTA Z., POSPÍŠILOVÁ Š.	S184
ASCITICKÁ TEKUTINA U NÁDORU VAJEČNÍKŮ MŮŽE POSKYTNOUT INFORMACE VHODNÉ PRO DIAGNOSTIKU STUHLÍKOVÁ E., ZAHRADNÍKOVÁ M., NENUTIL R., VALÍK D., VOJTĚŠEK B., NOVOTNÝ M., HERNYCHOVÁ L.	S187
DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POTENCIÁL MEMBRÁNOVÉHO HSP90 VACEK O., PASTOREK M., ĎURECH M., VOJTĚŠEK B., MÜLLER P.	S191
EVEROLIMUS V DENNÍ KLINICKÉ PRAXI SE ZAMĚŘENÍM NA PROBLEMATIKU POSTIŽENÍ SLIZNICE DUTINY ÚSTNÍ – ZKUŠENOST ONKOLOGICKÉHO CENTRA V PRŮBĚHU ROKU 2016 VOKURKA S., VOTAVOVÁ M., ARNETOVÁ V., KORUNKOVÁ H., SVOBODA T., KULHÁNKOVÁ J., KALIŠOVÁ K., MATĚJKA V. M., FIALA O., FÍNEK J.	S195
JMENNÝ REJSTŘÍK	S198

I. Onkologická prevence a screening

I/162. PROGRAMY PREVENCE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICE

AUGUSTINOVÁ B.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno

Screening znamená plošné vyšetřování osob, které jsou bez potíží, s cílem zjistit onemocnění zavčas. Ke screeningovým programům jsou vhodné nádory, které splňují tři základní kritéria, a to všechny současně – mají relativně vysokou morbiditu = je jich hodně, existuje účinná léčba v časných stádiích a pro detekci je k dispozici dostupný a laciný test. Na doporučení Rady EU máme v ČR tři aktivní screeningové programy. Významným nástrojem při hodnocení českých preventivních programů nádorových onemocnění je Národní onkologický registr ČR (NOR ČR). Jsou to Screening karcinomu prsu od roku 2002, karcinomu děložního hrdla od roku 2008 a karcinomu tlustého střeva a konečníku od roku 2009. Screening karcinomu prsu: V ČR je každoročně diagnostikováno více než 6 500 nových případů onemocnění. Na následky karcinomu prsu zemře každý rok přibližně 2 000 českých žen. Mamografický screening je aktivní vyhledávání časných forem zhoubného nádorového onemocnění prsu. V roce 2014 bylo vyšetřeno 62,8 % žen, u nichž je vyšetření vhodné. Povzbudivý je pokles mortality o 11 %. Screening kolorektálního karcinomu: Každý rok je v ČR zhoubný nádor tlustého střeva či konečníku zjištěn asi u 8 000 osob a zhruba 4 000 pacientů na toto onemocnění v naší zemi každoročně umírá. Lidé ve věku 50–54 let mohou podstoupit každý rok vyšetření na okultní krvácení do stolice (TOKS), od 55 let pak 1× za 2 roky. Od 55 let se asymptomatickým jedincům nabídne buď opakovaný TOKS à 2 roky nebo primární screeningová kolonoskopie. Screening karcinomu děložního čípku: Ročně je v ČR diagnostikováno 1 050–1 100 případů rakoviny děložního čípku a zhruba 350–400 žen na toto onemocnění každý rok zemře. Cílem preventivních prohlídek je odhalit přednádorové změny na děložním hrdle (prekancerózy) dříve, než dojde k rozvoji zhoubného nádoru. Prevence rakoviny děložního čípku je založena na cytologii a kolposkopii. Třetí rok adresného zvaní osob ke screeningu: V lednu 2014 bylo zahájeno adresné písemné zvaní osob, které by se měly objednat ke screeningovému vyšetření. Obecně pozorujeme největší zájem o screening kolorektálního karcinomu. Zatímco v roce 2013 program pokrýval 26,5 % populace, v roce 2014 již 30,8 % populace. V poslední době pozorujeme snižování mortality u všech tří diagnóz.

I/164. PREVENCE HPV INFEKCE

MOUKOVÁ L.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Lidské papillomaviry (human papillomavirus – HPV) patří k aktuálním tématům dnešní doby. Přestože je nám známo o těchto virech již velké množství informací, stále nebyl dosud nalezen účinný lék na jejich přímé zničení. Dostupné profylaktické neživé vakcíny proti HPV zůstávají na prvním místě v prevenci těchto infekcí. U jedinců, kteří ještě nezahájili ať už pohlavní či nepohlavní styk, můžeme zajistit vakcinací při dobrém imunitním systému 100% ochranu pro dané typy HPV, jehož „virus like particles“ vakcíny zahrnují. U sexuálně aktivní populace mají vakcíny proti HPV taktéž jasně prokázанны benefit. Dle onkogenního potenciálu dělíme HPV na high-risk (typy 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) a low-risk (typy 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 70, 72, 74, 81). HPV patří k sexuálně přenosným virům. Z malignit se podílí se na etiopatogenezi karcinomu děložního hrdla, análního karcinomu, dále karcinomu pochvy a zevního genitálu, karcinomu penisu a ve 20 % i na vzniku orofaryngeálních tumorů. K benigním nepříjemným projevům low-risk HPV typu 6 a 11 patří zejména sexuálně přenosné bradavice (condylomata accuminata), jejichž incidence je 400/100 000 obyvatel. Obecně HPV infekce získává ideální podmínky pro zabudování do organismu v místě mikrotraumat s koincidencí dalších sexuálně přenosných infekcí při imunosupresi organismu (např. permanentní stres, přecházení virů atd.). V současné době máme na českém trhu registrovány 3 vakcíny proti HPV – bivalentní Cervarix, kvadrivalentní Silgard a nanovalentní Gardasil9. Dle mého názoru představuje nanovalentní vakcína vrchol profylaktických vakcín, která zahrnuje nejširší spektrum nejčastěji se vyskytujících high-risk onkogenních HPV virů. Další „level“ budou představovat terapeutické a profylakticko-terapeutické vakcíny, které jsou ve stádiu výzkumu.

I/165. ÚČINNÁ PREVENCE A LÉČBA ZÁVISLOSTI NA TABÁKU

ROUBÍČKOVÁ E.

Společnost pro léčbu závislosti na tabáku, Praha

V dnešní době se společnost stále více zabývá problematikou škodlivosti kouření. Světová zdravotnická organizace uvádí, že kouření je nejvýznamnější preventabilní příčinou předčasných úmrtí ve světě. Vzhledem k tomu by měla být kontrola tabáku hlavní prioritou společnosti. Jedná se především o progresivní zdanění cigaret, úplný zákaz reklamy, prodej cigaret pouze v obchodech s licencí a ochrana před pasivním kouřením. Účinné je též varování s obrázky následků kouření na cigaretových krabičkách. Tato opatření by měla vést společnost ke zdravému způsobu života, a tudíž k nekouření. Více či méně úspěšně se uvádí v platnost zákony omezující reklamu tabáku a zákaz kouření na veřejnosti. V ČR je 36 Center pro závislé na tabáku, která nabízejí dostupnou a účinnou léčbu. Zahrnuje intenzivní psychobehaviorální intervenci a farmakoterapii k potlačení abstinence příznaků. Léčba by ale měla být alespoň v minimální intenzitě jako krátká intervence v délce do 10 min nabízena každému kuřákovi v rámci každého klinického kontaktu každým zdravotníkem.

I/404. LIEČBA ZÁVISLOSTI NA TABÁKU – MÁ ZMYSEL AJ PO STANOVENÍ DIAGNÓZY ZÁVAŽNÉHO OCHORENIA?

POTREPČIAKOVÁ S.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Úvod: Závislosť na tabaku patrí medzi najčastejšie a najrýchlejšie sa rozvíjajúce drogové závislosti. Na svete je 1,3 miliardy fajčiarov. Z toho je približne 80 % závislých na nikotíne. Je to ochorenie, ktoré by sa malo liečiť. Má dve zložky – psychickú (psychosociálnu) a fyzickú. Správne vedená liečba je zameraná na

obidve zložky závislosti. **Ciel:** Fajčenie tabakových výrobkov spôsobuje 70 % všetkých chronických respiračných ochorení, 20–30 % kardiovaskulárnych ochorení a 30 % všetkých onkologických ochorení. V krajinách EÚ je každý rok 660 000 úmrtí, ktoré sú v priamej súvislosti s fajčením. Fajčiari zomierajú v priemere o 15 rokov skôr, ako keby nefajčili. V ČR zomiera na následky fajčenia každý šiesty človek. Až 70 % fajčiarov by chcelo prestať, ale len 4–5 % to dokáže bez pomoci. V súčasnosti máme k dispozícii účinné spôsoby liečby závislosti na tabaku, ktoré dokážu odstrániť alebo výrazne zmierniť abstinenčné príznaky. **Záver:** Liečba závislosti na tabaku má zmysel v každom veku a aj u pacientov so závažnými chronickými ochoreniami. Abstinencia fajčenia tabakových výrobkov znižuje riziko vzniku ďalších závažných ochorení, komplikácií onkologickej liečby a zlepšuje kvalitu života. Najdôležitejšie je rozhodnutie prestať fajčiť.

I/473. PREVENTIVNÍ ONKOLOGICKÉ PROHLÍDKY V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU – 10 LET ZKUŠENOSTÍ

HALÁMKOVÁ J.¹, KRÁLOVÁ J.¹, HRABCOVÁ I.², KONEČNÁ E.³, KISS I.¹, VYZULA R.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Úsek informačních technologií, MOÚ, Brno, ³ Oddělení informatiky, MOÚ, Brno

Východiska: Světová zdravotnická organizace (WHO) odhaduje, že přibližně polovina všech případů malignit vzniká z ovlivnitelných rizikových faktorů nebo může být zjištěna jako prekursorová léze před vývojem nemoci s metastatickým potenciálem. Je tak zřejmé, že strategie moderní onkologické péče je právě v zaměření na preventivní projekty. **Soubor pacientů a metody:** V letech 2006–2016 bylo v ambulanci Preventivní onkologie v Masarykově onkologickém ústavu provedeno celkem 18 822 komplexních vyšetření, která byla retrospektivně zhodnocena. Obsahem vyšetření bylo odebrání anamnestických údajů se zaměřením na výskyt rizikových faktorů z hlediska onkologických onemocnění, dále zhodnocení predispozičních faktorů a subjektivních potíží. Součástí bylo i vyšetření krevního tlaku, elektrokardiogramu, prostý rentgenový snímek srdce a plic, ultrazvukové vyšetření břišních orgánů a pánve, test na okultní krvácení stolice. U mužů pak ultrazvukové vyšetření varlat, u žen ultrazvukové vyšetření prsou, případně mamografické vyšetření. Z laboratorních vyšetření je provedeno základní hematologické vyšetření, elektroforéza bílkovin krevního séra, vyšetření iontů, jaterního souboru, ledvinných funkcí, glykemie, lipidové spektrum, vyšetření sérové amylázy, albuminu, celkové bílkoviny, TSH a vybrané tumorové markery s ohledem na pohlaví a věk klienta. Rozšíření o kolonoskopii a gynekologické vyšetření je individuální. **Výsledky:** Z celkového počtu 18 822 klientů bylo asymptomatických 90 %. Radiodiagnostickými metodami bylo zjištěno 38 jasných onkologických nálezů a 1 311 nálezů bylo pro podezření na onkologické onemocnění došetřováno. Celkem bylo zachyceno a následně verifikováno 194 onkologických nálezů převážně časných stadií u asymptomatických nemocných. **Závěr:** Preventivní onkologický program, který je dostatečně efektivní a současně cenově dostupný, umožňuje klientům aktivně se podílet na péči o své zdraví. Velkým benefitem je využití všech aktuálně v ČR doporučených screeningových programů na jednom pracovišti v jedné době, společně s nábavbou dalších vyšetřovacích metod. Lze také adresně informovat přímo jednotlivce i o primární prevenci zhoubných nádorů, edukativně působit na jejich rizikové chování a současně vyhledávat rodiny s vysokým rizikem vzniku zhoubných novotvarů a včas je zařadit do specifických screeningových programů pro rizikovou populaci.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

II. Organizace a financování zdravotní péče

II/160. NÁKLADNÁ PÉČE V ONKOLOGII

BRANČÍKOVÁ D., HANÁKOVÁ L.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Protinádorová léčba velmi často spadá do kategorie „léčby velmi nákladné“. Začíná to již diagnostikou, potom pokračuje i mnohdy komplikovanými chirurgickými výkony, ozařováním, někdy i transplantací kostní dřeně nebo třeba jater u vhodných hepatocelulárních karcinomů a systémovou léčbou. Dobrý efekt a prodloužení přežití onkologických pacientů v dobré kvalitě znamená pro společnost poměrně velký finanční náklad. Přednáška objasňuje základní pojmy jako hodnocení nákladové efektivity (cost effectiveness analysis – CEA), postavení cílového parametru CEA, kterým je tzv. QALY (quality-adjusted life years), která provazuje dosažený zdravotní účinek s délkou života, a hodnotí tak i dobu trvání získaného účinku, LYG – jde o parametr hodnotící pouze změnu délky života pacienta. Jde o rok získaného života navíc. Vysvětluje důležitost zdrojů dat pro zpětné vyhodnocení zavedených postupů, na obrazu tumoru střeva a tumoru ledviny ukazuje analýzu nákladů a na nádoru prsu analýzu nákladu léku užitých v adjuvanci a paliaci. Dále se zaměřuje na možnost tvorby protokolu pro léčbu u jednotlivé diagnózy a nutnosti zpětné vazby týkající se hlavně toxicity. Zmiňujeme i závěry studie EURO-CARE-5 přes vzrůstající počet nádorů úmrtnost na ně v ČR klesá a prodlužuje se přežití pacientů, u pětiletého relativního přežívání podle typu nádoru o více než 15–30 % za posledních 15–20 let.

II/166. PRIMÁRNÍ, SEKUNDÁRNÍ I TERCÍÁRNÍ PREVENCE KOUŘENÍ V PORADNĚ PRO ODVYKÁNÍ KOUŘENÍ

HRNČÍŘIKOVÁ I., SUCHODOLOVÁ V., TRENZOVÁ N.

MOÚ, Brno

Východiska: Kouření tabáku je nejčastějším původem onemocnění člověka. Zaměření na prevenci a léčbu kouření je důležitou součástí léčby pacientů. Terapie odvykání kouření je dlouhodobým procesem, proto je k dispozici specializované pracoviště s časovým prostorem pro pacienty. Poradna patří do skupiny Center pro léčbu závislosti na tabáku. V terapii odvykání kouření jsou používány přístupy kognitivně behaviorální odvykání kouření a terapie motivačních rozhovorů. Práce s klientem se skládá z několika konzultací. Pomocí standardizovaných dotazníků je určena míra závislosti na nikotinu, míra motivace ke změně závislého chování, schopnost odolnosti nekouřit. Na základě výsledků je určen průběh a délka terapie odvykání kouření. Kuřák je edukován o rizicích závislého chování, a také o zdravotních rizicích. Při každé návštěvě je změřeno CO ve vydechaném dechu, provedena základní klinická vyšetření, doporučen vhodný postup terapie a léčby. Léčba je rozdělena do úrovní dle míry závislosti. Od náhradní nikotinové léčby po farmakoterapii. Tato terapie zatím probíhá individuálně, do budoucna uvažujeme o skupinové terapii. Poradna úzce spolupracuje s dalšími odborníky – lékaři a specializovanými zařízeními. Poradnu je možno navštívit bez doporučení lékaře.

II/490. MULTIDISCIPLINÁRNÍ TÝM – ANALÝZA EFEKTIVITY V ÚVN PRAHA

PUDIL J.¹, PETRUŽELKA L.², BATKO S.³, BARKMANOVÁ J.², ROUSEK M.¹, PAŽIN J.¹, LANGER D.¹, RYSKA M.¹

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

Úvod: Multidisciplinární týmy (MDT) se staly v ČR v posledních 10 letech podmínkou optimální péče o onkologické nemocné. Chirurgové prosadili úhradu MDT kódem 51881, který představuje informaci o multioborovém rozhodnutí o optimální terapii u konkrétního pacienta. MDT vedou dle dostupných údajů v literatuře k signifikantnímu zlepšení přežívání i DFI. Konsenzus v léčbě znamená i optimální nákladový cost/benefit a pozitivní zprávu je i mezioborové ovlivnění znalostí. Mezi negativa se uvádí prodloužení intervalu mezi stanovením diagnózy a zahájením terapie a absence hodnocení kvality činnosti MDT. **Metoda:** S MDT jsme začali v Ústřední vojenské nemocnici Praha v roce 2009, 1× týdně se zabýváme nádorovými onemocněními dutiny břišní – především kolorektálním karcinomem (pacienti s onemocněním slinivky břišní jsou prezentováni odděleně). V týmu spolupracuje onkochirurg, klinický onkolog, gastroenterolog, radiolog a fakultativně patolog. V analýze roku 2016 jsme sledovali počet pacientů a počet referování, nejčastěji navrhované postupy, četnost změn terapeutických plánů, důvody změn a četnost odchylky od závěru MDT. **Výsledky:** V roce 2016 jsme v rámci MDT prezentovali 405 pacientů, u kterých jsme zaznamenali 499 prezentací. Pacienti s kolorektálním karcinomem (s nebo bez metastáz jater) jsme prezentovali téměř v 70 %, dále se jednalo o pacienty s primárními tumory jater či karcinomem žaludku. V 11 % jsme využili MDT i pro neonkologické pacienty. Nejčastějším navrhovaným postupem byla chirurgická léčba (60 %), dále systémová léčba, event. radioterapie (17 %). S menší četností byly navrhovány další postupy. Ve 24 % závěr neodpovídal navrhovanému postupu. Nejčastější změnou byl ústup od chirurgické léčby (66 %), kdy bylo ještě doporučeno většinou dovyšetření, event. zahájení systémové léčby. Odchylku od závěru jsme našli v necelých 5 %, kdy důvodem byl nejčastěji výsledek doplňujícího vyšetření či odmítnutí závěru ze strany pacienta. Znalost konkrétního pacienta prezentujícím lékařem považujeme za opomíjenou, ale zásadní ve funkci MDT. **Závěr:** MDT je podmínkou optimálních léčebných výsledků. Analýzou našich dat jsme zjistili, že až u 1/4 pacientů vede ke změně diagnosticko-terapeutického postupu. Shoda na léčbě je pro nemocného zárukou optimálního postupu, pro zúčastněné pak i forenzní ochranou. Za klíčovou považujeme znalost prezentovaného pacienta prezentujícím lékařem, tedy *de facto* spoluúčast informovaného pacienta. Rezervy v činnostech MDT přetrvávají, nutná je především zpětná vazba činnosti MDT a bližší mezioborová sounáležitost.

Práce byla podpořena MO 2012.

III. Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika

III/66. SOUČASNÉ TRENDY EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ A STAV NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČESKÉ REPUBLIKY

ABRAHÁMOVÁ J.¹, MALÚŠKOVÁ D.², MUŽÍK J.², DUŠEK L.²

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ² Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Úvod: Národní onkologický registr ČR (NOR) je klíčovou databází pro sledování výskytu novotvarů v české populaci. Hlášení nádorových onemocnění do registru je dle platné legislativy povinné a za období 1976–2014 obsahuje NOR již více než 2,2 milionu záznamů. Svým celopopulačním charakterem i dostupným časovým obdobím se NOR řadí mezi několik málo unikátních databází nejen v evropském, ale i celosvětovém měřítku, a umožňuje hodnotit epidemiologii, diagnostiku i výsledky léčby nádorových onemocnění v dlouhodobém horizontu na národní i regionální úrovni. **Výsledky:** Incidence nádorových onemocnění v ČR dlouhodobě roste, což je dáno několika faktory, zejména stárnutím populace a též zlepšující se diagnostikou. Velkou roli hraje i úspěšnější léčba českých onkologických pacientů, což na jedné straně stabilizuje či dokonce snižuje mortalitu na zhoubné nádory, na straně druhé ale v populaci zvyšuje počty osob s již dříve diagnostikovaným nádorovým onemocněním, u nichž existuje vyšší pravděpodobnost vzniku dalších novotvarů. Kromě jiných kožních nádorů (C44) byly podle absolutních počtů v české populaci v letech 2010–2014 nejčastějšími novotvary kolorektální karcinomy, následované karcinomem prsu u žen, karcinomem prostaty a zhoubnými novotvary průdušky, průdušnice a plíce (průměrně 8 084, 6 904, 6 904, resp. 6 506 ročně). U uvedených hlavních diagnóz stále pozorujeme velké rozdíly v podílu jednotlivých klinických stadií při diagnóze. Zatímco u karcinomu prsu a prostaty je téměř 80 % nádorů zachyceno ve stadiu I a II, u nádorů kolorekta je to méně než polovina a u nádorů plic jen necelých 20 %. Většina pacientů je zde tedy diagnostikována s pokročilým onemocněním, které znamená vyšší náklady a nižší naděje na úspěšnou léčbu. Data NOR jsou využívána nejen k hodnocení aktuální situace a výsledků léčby, ale také k predikování dalšího vývoje epidemiologie zhoubných novotvarů a počtu léčených onkologických pacientů, a to i pro jednotlivé konkrétní preparáty. I díky těmto údajům se následně daří zajišťovat finanční prostředky na léčbu onkologických pacientů v dostatečné výši. **Závěr:** Data NOR představují klíčový zdroj informací pro českou onkologii. Samotný sběr dat NOR je realizován prostřednictvím sítě regionálních pracovišť NOR, jejichž provoz vyžaduje systémovou finanční podporu, kterou se díky spolupráci s vedením ministerstva zdravotnictví daří v posledních letech zajišťovat. Je nanejvýš žádoucí tuto situaci udržet, a zajistit tak kontinuitu v úplnosti a kvalitě sběru dat NOR, který zcela právem můžeme považovat za „rodinné stříbro“ české onkologie.

III/67. ZAJIŠTĚNÍ KVALITY DAT NOR Z POHLEDU ÚZEMNÍHO PRACOVIŠTĚ

ROUŠAROVÁ M.¹, POBORSKÝ J.¹, MUŽÍK J.²

¹ Národní onkologický registr (NOR), FN Plzeň, ² Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Úvod a metodika: Kvalita dat Národního onkologického registru (NOR) je závislá na včasném nahlášení jednotlivých novotvarů tiskopisem Incidence a léčba zhoubného novotvaru na příslušné územní pracoviště NOR, na správném vyplnění požadovaných údajů a na jejich následném ověření. V tomto příspěvku budou uvedeny zkušenosti pracoviště NOR FN Plzeň za období 2006–2014. **Výsledky:** Pracoviště NOR FN Plzeň spravuje celkem sedm územních (okresních) pracovišť v Plzeňském kraji a tři v Karlovarském kraji, ročně více než 10 000 záznamů novotvarů. Podíl záznamů, které byly pracovištěm FN Plzeň dohlášeny za lékaře nemocnic i soukromých zdravotnických zařízení, narostl celkově na více než 50 %. Podle údajů pracoviště NOR Plzeň-město (dohlašuje cca 44 % záznamů NOR za danou oblast) je podíl dohlašovaných záznamů různý u jednotlivých diagnóz: ZN plic (C34) 36 %, ZN prsu (C50) 26 %, ZN prostaty (C61) 73 %, ZN pankreatu (C25) 89 %. Kromě neúplnosti hlášení novotvarů lékaři „z terénu“ byla zaznamenána také poměrně vysoká chybovost, u 1 341 hlášení zaslaných v roce 2014 dosáhla 35 %. **Závěr:** Úplnost a kvalitu sběru dat NOR ovlivňuje řada faktorů a je celkově podmíněna odpovídající aktivitou a kvalitou práce lékařů, kteří mají povinnost novotvary hlásit dle platné legislativy a metodiky. Otázkou je, jaké kroky je potřeba provést ke zlepšení stávající situace.

III/68. AKTUALIZACE KLASIFIKAČNÍCH SYSTÉMŮ PRO REGISTRACI ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ – MKN-O-3 VERZE 2011 A TNM8

ZVOLSKÝ M.¹, STRÍTESKÝ J.²

¹ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha, ² Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii (MKN-O) je mezinárodním standardem používaným především pro zařazování a registraci onkologických onemocnění podle morfologických charakteristik tkání (čtyřmístný kód morfologie), biologického chování a anatomické lokalizace (čtyřmístný kód topografie). Světová zdravotnická organizace (WHO) publikovala 3. verzi této klasifikace (MKN-O-3) v roce 2000, v českém překladu vyšla v roce 2004 a od roku 2005 je používána pro sběr dat v Národním onkologickém registru (NOR). V roce 2011 byla na úrovni WHO vydána aktualizace, která přináší celkem 53 změn na úrovni kombinace morfologického kódu a chování a 14 položek je nově překódováno. Výrazně je inovováno např. rozdělení hematologických onemocnění. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) připravuje aktualizovanou verzi českého překladu MKN-O-3 k vydání během roku 2017. Pro podrobný popis stadií onkologických onemocnění je jako mezinárodní standard používán klasifikační systém TNM, který vzniká od roku 1943 a je spravován Union for International Cancer Control (UICC). Verzi TNM7 používá NOR k záznamu případů od roku 2011. Na konci roku 2016 byla publikována verze TNM8. Nově jsou klasifikovány oblasti – novotvary orofaryngu p16+, novotvary krčních uzlin neznámého původu, kůže hlavy a krku, brzlík, neuroendokrinní tumory pankreatu, osteosarkomy

pánve a páteře a sarkomy měkkých tkání hlavy, krku, retroperitonea a hrudních a břišních orgánů. U dalších 10 skupin byly provedeny větší, u 9 jen malé nebo žádné změny. Celkové změny prezentuje oficiální prezentace UICC dostupná z adresy http://uicc.org/sites/main/files/atoms/files/TNM_Classification_of_Malignant_%20Tumours_8th_edition_NEW_updated_0.pptx. ÚZIS ve spolupráci s experty z řad odborné společnosti provede překlad a publikaci TNM8 v češtině.

III/69. ANALÝZA PŘÍPADŮ NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ V NOR A NET REGISTRU ČR DIAGNOSTIKOVANÝCH V OBDOBÍ LET 2009–2014

BARKMANOVÁ J.¹, ZVOLSKÝ M.², ŠILAR J.³, SEDLÁČKOVÁ E.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ² Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha, ³ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Základním a také největším zdrojem informací v epidemiologii nádorů je v ČR celoplošný Národní onkologický registr (NOR). Snaha o podchycení pacientů se vzácnými, resp. méně často se vyskytujícími nádory nás někdy ale vede k založení specializovaného registru, jakým je např. od roku 2009 registr neuroendokrinních nádorů (NET). Měli jsme k dispozici data obou onkologických registrů, NOR a registru NET ČR za srovnatelné období let 2009–2014. V NOR bylo zaznamenáno celkem 7 814 případů neuroendokrinních nádorů diagnostikovaných v tomto období a v NET celkem 1 210 případů (vč. malobuněčných a velkobuněčných nádorů plic). Identifikovali jsme 641 případů zaznamenaných v obou registrech. V další analýze jsme vyřadili záznamy s morfologiemi 8041/3 (malobuněčný neuroendokrinní karcinom) a 8013/3 (velkobuněčný neuroendokrinní karcinom), které vzhledem k odlišným charakteristikám a typu terapie mohou zkreslovat analýzu. Dále jsme pak pracovali s 2 307 záznamy NOR a 1 017 záznamy NET zbývajících morfologií, 436 případů bylo zaznamenáno do obou registrů. Hodnotili jsme regionální kompletnost sběru dat mezi oběma registry, výskyt stadií v registrech a záznamy o léčbě. Předpokládali jsme, že v NET registru bude evidován menší počet případů než v NOR, ale bude se jednat o vyšší stadia onemocnění, což jednoznačně souvisí s centralizací nemocných do jednotlivých specializovaných center. Analýza tento předpoklad potvrdila. Kromě stoupající incidence neuroendokrinních nádorů jsme také potvrdili, že každý druhý až třetí nemocný s neuroendokrinním nádorem se díky vyššímu stadiu onemocnění a potřebě adekvátní léčby dostává do péče odborníků některého specializovaného pracoviště. NOR je vhodný ke sledování incidence a mortality v rámci ČR, NET registr je vhodnější pro sledování podrobností o léčbě a k získání informací o relapsech a přežívání. Oba registry jsou napojeny na mezinárodní spolupráci.

III/70. REGISTR TULUNG

SKŘIČKOVÁ J.¹, BORTLIČEK Z.², CHLOUPKOVÁ R.², HEJDUK K.², BRABEC P.², DUŠEK L.², PEŠEK M.³, KOLEK V.⁴, GRYGÁRKOVÁ I.⁴, KOUBKOVÁ L.⁵, ČERNOVSKÁ M.⁶, TOMIŠKOVÁ M.¹, ROUBEC J.⁷, HAVEL L.⁶, SALAJKA F.⁸, HRNČIARIK M.⁸, ZEMANOVÁ M.⁹, ŠATÁNKOVÁ M.¹, BENEJOVÁ A.¹, SIXTOVÁ D.¹⁰, MAREL M.⁵, KREJČÍ J.¹¹, OPÁLKA P.¹¹, ČOUPKOVÁ H.¹²

¹ Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, ² Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ³ Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň, ⁴ Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc, ⁵ Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, ⁶ Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ⁷ Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF OU a FN Ostrava, ⁸ Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové, ⁹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ¹⁰ I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN v Praze, ¹¹ Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha, ¹² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: TULUNG je klinický registr pacientů s NSCLC. Jedná se o společný projekt České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS), České onkologické společnosti (ČOS) a Institutu biostatistiky a analýz (IBA) obsahující klinická data nemocných léčených afatinibem, bevacizumabem, erlotinibem, gefitinibem, crizotinibem, nintedanibem, pemetrexedem a nivolumabem. **Soubor pacientů a metody:** Na pneumoonkologických pracovištích, která jsou součástí komplexních onkologických center, bylo od roku 2005 do října 2016 léčeno výše uvedenými preparáty a má úplný záznam v registru TULUNG 5 625 nemocných. Pro analýzu byli vybráni ti nemocní, kteří mají korektně vyplněny tyto parametry – pohlaví, datum narození, kouření, TNM klasifikaci a stadium primárního nádoru, histologický a/nebo cytologický typ primárního nádoru, PS v době zahájení léčby, datum zahájení léčby, stadium onemocnění v době zahájení léčby a linii léčby, ve které je cílená léčba podána. **Výsledky:** Nejvíce úplných záznamů je v registru o nemocných s NSCLC léčených erlotinibem – 3 822. V léčbě 1. linií byl užít u 387 nemocných, v léčbě 2. linií u 1 916 nemocných, v léčbě 3. linií u 1 462 nemocných a u 57 ve 4. a vyšší liniích. Druhým nejčetněji nasazeným preparátem je pemetrexed, celkem 2 403 nemocných s úplným záznamem. Použit v 1. linii byl u 1 036 nemocných, ve 2. linii u 1 165, ve 3. linii u 177 a ve 4. linii u 25 nemocných. 211 nemocným byl pemetrexed podáván v udržovací pokračovací léčbě v 1. linii. Celkem 327 pacientů má záznam o léčbě bevacizumabem v 1. linii. Nemocných léčených gefitinibem, u kterých je úplný záznam, je 274, nemocných léčených nivolumabem je 115, afatinibem 80. Záznamy o léčbě crizotinibem jsou od 52 nemocných a nintedanibem od 7 nemocných. **Závěr:** Výsledky analýzy definované subpopulací z registru TULUNG se v řadě aspektů liší od údajů získaných v rámci randomizovaných kontrolovaných studií a jejich interpretace je podmíněna určitými limity. Registr na druhou stranu věrně ilustruje používání nákladné léčby v podmínkách běžné praxe. V některých parametrech je odlišnost od publikovaných výsledků randomizovaných kontrolovaných klinických studií dána kromě odlišné populace i pravděpodobně méně striktní metodologií. S opatrností musíme interpretovat četnost výskytu nežádoucích účinků při léčbě. Z hlediska metodologie je relativně nejméně zranitelným parametrem celkové přežití. I přes výše uvedené nedostatky je jasně patrné, u jakých nemocných byl ten který preparát podáván a jak často, což lze velmi dobře využít při jednání v rámci odborných společností i v rámci jednání s plátcí péče.

III/71. SOUČASNÉ TRENDY EPIDEMIOLOGIE SOLIDNÍCH NÁDORŮ S OHLEDEM NA VČASNÝ ZÁCHYT ONEMOCNĚNÍ

MUŽÍK J.¹, NOVÁK J.²

¹ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ² Úsek Národního onkologického registru, MOÚ, Brno

Úvod: Jedním z nejdůležitějších faktorů pro úspěšnou léčbu zhoubných nádorů (ZN) je jejich včasný záchyt. Díky datům Národního onkologického registru (NOR) můžeme analyzovat dlouhodobé trendy zastoupení klinických stadií v době diagnózy, popsat vývoj včasného záchytu novotvarů na populační úrovni

a identifikovat vliv nových vyšetřovacích metod a screeningových programů. **Metodika:** Z databáze NOR byla provedena analýza záznamů solidních nádorů v období 1995–2014. Pro jednotlivé nádorové topiky, resp. jejich skupiny, byl zpracován přehled zastoupení jednotlivých klinických stadií (I–IV). Do spektra klinických stadií bylo u odpovídajících nádorových lokalizací přiřazeno rovněž stadium 0 (novotvary *in situ*). **Výsledky:** Z pohledu záchytu časných stadií onemocnění (stadium 0, I, II) mohou být solidní novotvary rozděleny do tří skupin (tab. 1). První skupinu představují většinou obtížně detekovatelná onemocnění s vysokou mortalitou, u nichž je dlouhodobě podíl časných stadií nízký (do 34 %). Patří sem některé ZN trávicí soustavy (játra, žlučník a žlučové cesty, slinivka břišní, jícen), část ZN orofaciální oblasti a ZN dolních cest dýchacích. Tato skupina představuje cca 19 % solidních novotvarů. Druhou skupinu s vysokým podílem časných stadií (více než 66 %) představují ZN, které mohou být efektivně zjištěny pomocí vhodných diagnostických metod často již v premaligním nebo iničiálním stadiu. Do této skupiny náleží ZN kůže vč. melanomu, nádory močového měchýře, varlete, těla děložního, prostaty, štítné žlázy a lokalizace se zavedeným screeningovým programem – prsu a hrdla děložního. Tato skupina představuje cca 63 % solidních novotvarů. Třetí skupinu s podílem časných stadií 33–66 % představují preventabilní nádorová onemocnění, u nichž lze předpokládat možnost zlepšení časného záchytu onemocnění s rozvojem vhodných diagnostických metod. Patří sem ZN ledviny, žaludku, hrtanu a především nádory tlustého střeva a konečníku (se zavedeným screeningovým programem). Tato skupina představuje cca 18 % solidních novotvarů. Vývoj trendů časného záchytu onemocnění u nejčastějších diagnóz bude podrobněji uveden v prezentaci. **Závěr:** NOR je jedinečným zdrojem informací o záchytu stadií na populační úrovni, který umožňuje komplexní analýzu zastoupení klinických stadií zhoubných novotvarů vč. nádorů *in situ*. S ohledem na zjištěné výsledky bude nutno brát na tento komplexní přístup v hodnocení populačních trendů patřičný zřetel.

Tab. 1. Stadium onemocnění u vybraných solidních novotvarů diagnostikovaných v ČR v letech 2010–2014. Lokalizace jsou seřazeny podle podílu časných stadií (stadium 0, I, II). Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR.

Zhoubný novotvar (kód diagnózy MKN-10)	Počet záznamů (n)	Stadium (%)					
		0	I	II	III	IV	neznámo
Kůže, ne-melanomové (C44, D04)	121 144	6,1	84,9	6,4	0,4	0,1	2,1
Hrdlo děložní (C53, D06)	18 689	75,0	11,7	3,3	5,0	3,6	1,4
Melanom kůže (C43, D03)	13 854	20,0	53,5	14,4	5,8	3,1	3,1
Močový měchýř (C67, D09.0)	13 902	21,1	45,8	14,2	4,9	9,2	4,9
Prs u žen (C50, D05)	37 478	7,1	41,6	30,7	11,5	6,7	2,4
Varle (C62)	2 371	0,0	65,4	12,2	9,8	0,0	12,6
Tělo děložní (C54, C55, D07.0)	9 868	0,9	64,9	10,5	8,9	5,9	8,9
Prostata (C61, D07.5)	34 548	0,1	40,0	30,4	12,3	12,6	4,6
Ledvina mimo pánevní (C64)	15 338	0,0	51,5	9,6	12,0	18,4	8,5
Tlusté střevo a konečník (C18–C20, D01.0–D01.2)	44 160	8,5	22,3	22,2	22,4	17,8	6,8
Hrtan (C32, D02.0)	2 787	3,4	22,4	13,1	15,1	33,4	12,6
Anus (C21, D01.3)	775	7,9	9,3	18,5	15,5	5,5	43,4
Žaludek (C16, D00.2)	7 785	1,0	17,2	16,6	16,4	37,6	11,1
Jícen (C15, D00.1)	3 132	1,1	10,0	14,2	28,3	33,3	13,2
Vaječník (C56)	5 321	0,0	17,4	7,2	34,8	28,5	12,1
Slinivka břišní (C25)	10 672	0,0	5,3	12,9	7,9	44,9	29,0
Játra, žlučník a žlučové cesty (C22–C24)	8 985	0,7	6,6	9,8	13,5	38,1	31,2
Průdušnice, průdušky a plíce (C33, C34, D02.1, D02.2)	32 565	0,1	9,2	7,3	22,7	51,0	9,6

III/72. AKTUÁLNÍ VÝSLEDKY PROGRAMŮ SCREENINGU ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICE

MÁJEK O.^{1,2}, NGO O.^{1,2}, MUŽÍK J.^{1,2}, DUŠEK L.^{1,2}, DANEŠ J.³, SKOVAJSOVÁ M.⁴, ZAVORAL M.⁵, SUCHÁNEK Š.⁵, DVOŘÁK V.⁶, SEIFERT B.⁷

¹ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ² Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha, ³ Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze,

⁴ Breast Unit Prague, ⁵ Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha, ⁶ Centrum ambulanti gynekologie a primární péče, Brno,

⁷ Ústav všeobecného lékařství, 1. LF UK v Praze

Východiska: V ČR byly postupně celoplošně implementovány organizované screeningové programy nádorových onemocnění prsu (od roku 2002), tlustého střeva a konečníku (od roku 2000) a děložního hrdla (od roku 2008). Od začátku roku 2014 došlo k posílení screeningových programů zavedením adresného zvaní cílové populace. Zvány jsou osoby, které se těchto programů dlouhodobě neúčastí. Cílem předkládaného sdělení je popsat vývoj v epidemiologii zhoubných nádorů cílených screeningovými programy a přednést aktuální výsledky projektu adresného zvaní. **Materiál a metody:** K hodnocení dopadu českých screeningových programů na vývoj zátěže populace nádorovými onemocněními byl využit Národní onkologický registr ČR (NOR ČR). Úmrtnost byla hodnocena prostřednictvím dat o příčinách úmrtí publikovaných Českým statistickým úřadem (ČSÚ). V rámci projektu adresného zvaní ke screeningu byly osoby zvány přímo svými zdravotními pojišťovnami, které rovněž poskytly administrativní data pro hodnocení výsledků adresného zvaní. **Výsledky:**

V roce 2014 bylo celkem diagnostikováno 7 008 nových onemocnění karcinomem prsu, 8 160 onemocnění karcinomem kolorekta a 823 onemocnění karcinomem děložního hrdla, ve stejném roce zemřelo na tato onemocnění 1 581, 3 434, resp. 310 osob. Při hodnocení vývoje hrubé mortality jsme v období 2004–2014 zaznamenali pokles o 18 % u karcinomu prsu, o 24 % u karcinomu kolorekta a o 15 % u karcinomu děložního hrdla. V rámci pilotního projektu adresného zvaní bylo od ledna 2014 do června 2015 zdravotními pojišťovnami rozesláno přes 3,5 milionu pozvánek. Do jednotlivých programů screeningu karcinomu děložního hrdla, prsu a kolorekta bylo zasláno v tomto období přibližně 1,1 milionu, 1 milion a 2,7 milionu pozvánek. Na první pozvánku ke screeningu děložního hrdla (665 000 žen), prsu (587 000 žen) a kolorekta (1,7 milionu osob) zareagovalo 13,5, 19,7, resp. 19,5 % pozvaných. Po adresném zvaní došlo k navýšení pokrytí screeningovými programy (pokrytí u cervikálního screeningu vzrostlo z 55,8 % v roce 2013 na 56,3 % v roce 2015, u mamografického z 58,2 na 61,5 % a nejvýrazněji u kolorektálního z 26,9 na 33,1 %). **Závěr:** Údaje NOR ČR svědčí o viditelném dopadu programů časného záchytu na zátěž české populace nádorovými onemocněními. V rámci pilotního projektu adresného zvaní byla ověřena funkčnost navrženého systému adresného zvaní jeho monitoringu a došlo k výraznému posílení zejména programu screeningu kolorektálního karcinomu. Pojišťovny budou nadále v rámci období udržitelnosti projektu pokračovat v rozesílání adresných pozvánek.

III/73. KLASIFIKACE HOSPITALIZOVANÝCH PACIENTŮ S PROTINÁDOROVOU LÉČBOU V CZ-DRG

PAVLÍK T., BORTLÍČEK Z., KOVALČÍKOVÁ P., KLIKA P., UHER M., DUŠEK L.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Východiska: Hospitalizace onkologických pacientů představují významnou část akutní lůžkové péče v ČR nejen s ohledem na četnost, ale i nákladovost. Cílem tohoto příspěvku je ukázat pozici protinádorové terapie ve struktuře nového klasifikačního systému hospitalizačních případů CZ-DRG, který umožní lepší monitoring a korektnější ocenění akutní lůžkové péče poskytované onkologickým pacientům. **Pacienti a metody:** Pro účely vývoje systému CZ-DRG byly Odborem pro dohled nad zdravotními pojišťovnami MZ ČR předána ÚZIS ČR data o vykázané akutní lůžkové péči v ČR za roky 2014 a 2015. Předané soubory pokrývají data všech poskytovatelů akutní lůžkové péče v ČR. První verze klasifikačního systému CZ-DRG vychází ze stávajících primárních klasifikací (MKN-10, seznam zdravotních výkonů) a standardní sady proměnných popisujících hospitalizační případ. Návrh systému probíhá ve spolupráci s odbornými společnostmi. **Výsledky:** Nový systém CZ-DRG zohledňuje akutní lůžkovou péči poskytovanou onkologickým pacientům již na úrovni tzv. DRG kategorie, druhé ze čtyř hierarchických úrovní. Tento krok umožňuje připravit návrh DRG bází (třetí ze čtyř hierarchických úrovní) individuálně pro jednotlivé DRG kategorie, tj. umožňuje zohlednit spektrum poskytované akutní lůžkové péče pacientům s danou diagnózou. Návrh DRG bází pro jednotlivá onkologická onemocnění respektuje následující: 1. invazivní povahu diagnostického a terapeutického přístupu, 2. rozsah a radikalitu terapeutického přístupu, 3. léčbu, která je vázána na centra vysoce specializované péče. Jako ukázka bude prezentována struktura DRG bází pro novotvary trávicí soustavy, hepatobiliárního systému a slinivky. **Závěr:** Návrh nového klasifikačního systému CZ-DRG respektuje specifika akutní lůžkové péče o onkologické pacienty v ČR. Klasifikační pravidla budou veřejně dostupná v maximálně detailní formě na webovém portálu systému CZ-DRG – <http://drg.uzis.cz/klasifikace-pripadu/>.

III/74. VYHODNOCENÍ KARCINOGENNÍHO RIZIKA U ČERNOUHELNÝCH HORNÍKŮ S PNEUMOKONIÓZOU UHLOKOPŮ ZA OBDOBÍ 1992–2013

TOMÁŠKOVÁ H.¹, ŠPLÍCHALOVÁ A.¹, ŠLACHTOVÁ H.¹, URBAN P.², JIRÁK Z.³

¹ Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, ² Státní zdravotní ústav, Praha, ³ Ostravská univerzita

Úvod: Cílem studie bylo vyhodnocení karcinogenního rizika u horníků černouhelných dolů ČR s přiznanou nemocí z povolání pro diagnózu pneumokonióza uhlokopů (PNU) za období 1992–2013. Tato studie navazuje na studii z roku 2005–2009. **Metodika:** Původní kohorta horníků s PNU byla doplněna o horníky s odškodněnou PNU v letech 2007–2013, celkem soubor tvořilo 3 476 horníků. Karcinogenní riziko bylo sledováno na základě incidence zhoubných nádorů žaludku (C16 dle MKN-10), tlustého střeva (C18), plic (C34), ledvin (C64) a močového měchýře (C67). Karcinogenní riziko u horníků ve srovnání s populací mužů ČR bylo vyjádřeno jako SIR (standardized incidence ratio) s 95% CI. **Výsledek:** Za období 1992–2013 onemocnělo sledovaným nádorovým onemocněním (C16, C18, C34, C64 a C67) 263 horníků s PNU. Rakovina plic byla diagnostikována nejčastěji (n = 151). Mimo karcinom močového měchýře (C67) byly hodnoty SIR pro sledované diagnózy vyšší než 1 (C16: SIR = 1,36 (95% CI 0,84–2,08), C18: SIR = 1,05 (95% CI 0,75–1,42), C34: SIR = 2,01 (95% CI 1,70–2,36), C64: SIR = 1,05 (95% CI 0,70–1,50), C67: SIR = 1,05 (95% CI 0,52–1,28)), statisticky významné riziko bylo zjištěno pro rakovinu plic (C34). Riziko rakoviny plic stoupalo se závažností onemocnění PNU (iniciální forma PNU: SIR = 0,98 (95% CI 0,42–1,92), PNU prostá: SIR = 1,99 (95% CI 1,64–2,38), PNU komplikovaná: SIR = 3,15 (95% CI 1,79–5,09), PNU ve spojení s TBC: SIR = 4,05 (95% CI 2,07–6,99)). **Závěr:** U horníků s PNU bylo zjištěno statisticky významné riziko onemocnění rakovinou plic proti běžné populaci. Výsledky této studie potvrdily a zpřesnily výsledky předchozí studie za období 2005–2009, na základě kterých byla rakovina plic uznána jako nemoc z povolání u horníků s PNU.

Studie je realizována na základě finanční podpory nadace Research Support Foundation, Vaduz. Markus R. Tödtli Consulting.

III/161. POKROKY ONKOLOGICKÉ PÉČE Z POHLEDU DOSTUPNÝCH NÁRODNÍCH A MEZINÁRODNÍCH DAT

DUŠEK L.

Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Východiska: Příspěvek vychází z dostupných národních a mezinárodních populačních dat o epidemiologii nádorů a z dat popisujících výsledky onkologické péče, vč. dosahovaného přežití. V důsledku pokroku v léčbě a v důsledku jejich inovací dochází v současnosti k řadě závažných změn v epidemiologii nádorových onemocnění. Tyto změny následně ovlivňují nároky na dostupnost a obsah léčebné péče. Mezi hlavní faktory, které objektivně ovlivňují tyto trendy, lze vyjmenovat demografické stárnutí populace, významně se prodlužující přežití pacientů a rostoucí počet opakovaných malignit u téhož pacienta. Všechny tyto trendy nevyhnutelně vedou k růstu incidence léčených (v ČR +1–2 % ročně) a zejména prevalence léčených (v ČR +4–5 % ročně). Vedle

epidemiologických faktorů a samotné léčby se na výše popsaných trendech do značné míry promítá i pozitivní trend v zachytu onkologických onemocnění. Postupně sílí běžící plošné screeningové programy a dosahují stále většího pokrytí cílové populace (screening nádorů kolorekta dosáhl pokrytí téměř 40 %, screeniny nádorů prsu a hrdla děložního více než 66 %). Velmi významně narůstá podíl časně zachycených klinických stadií také u nádorů prostaty, ledvin a u zhoubného melanomu. **Cíl:** Pokroky v léčbě a diagnostice zhoubných nádorů významně mění množství a spektrum pacientů, kteří vyžadují dlouhodobou péči. Příspěvek představí důsledky, které tyto trendy mají pro zátěž onkologických pracovišť. Rostoucí počet pacientů, zejména pacientů trpících více metachronními malignitami, a měnící se složení prevalence léčených a dispenzarizovaných pacientů klade nové nároky na organizaci péče a také na hodnocení jejich výsledků a kvality. Příspěvek představí nová metodická doporučení pro tyto oblasti vyplývající ze současných evropských projektů.

III/334. NÁRODNÍ ONKOLOGICKÝ REGISTR POHLEDEM VŠEOBECNÉ SESTRY

CHLUBNOVÁ J., ŠPAČKOVÁ J., DROZDOVÁ J., VALENTÍKOVÁ N., LEŠKOVÁ A., MALÍKOVÁ V., FIALOVÁ J., BOMBEROVÁ I., JELÍNKOVÁ E., KŠEŇÁKOVÁ K.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Národní onkologický registr (NOR) registruje onkologická onemocnění a pravidelně sleduje jejich následující vývoj. NOR poskytuje souhrnná data pro statistické účely na národní i mezinárodní úrovni, pro epidemiologické studie a zdravotnický výzkum. Slouží taktéž k podpoře diagnostiky a léčby nádorových onemocnění. Data jsou podkladem pro tvorbu, provedení a vyhodnocení preventivních zdravotnických programů, pro odhad potřebných finančních výdajů na zabezpečení komplexní onkologické péče v ČR. **Metoda:** Cílem průzkumu bylo zjistit úroveň znalostí všeobecných sester o NOR. Kritériem pro zařazení do průzkumu byl výkon povolání ve FN Brno a ve FN u sv. Anny na pozici všeobecná sestra a současná praxe na ambulanci nebo oddělení, která se zabývá problematikou onkologických onemocnění. Pro získání dat byla zvolena metoda kvantitativního šetření realizovaná pomocí anonymních dotazníků vlastní konstrukce. Sběr dat probíhal od ledna do února 2016. Rozdáno bylo celkem 197 dotazníků. Vráceno bylo 177 dotazníků. Návratnost činila 89,8 %. V důsledku nedostatečného vyplnění byly 2 dotazníky vyřazeny. Analýza výsledků je provedena z celkového počtu 175 (100 %) respondentů. **Výsledek:** Na otázky odpovídalo 170 (97,1 %) žen a 5 (2,9 %) mužů. Z analýzy výsledků vyplývá, že 58,3 % respondentů správně uvedlo, že NOR je registr onkologických onemocnění a periodické sledování jejich dalšího vývoje u obyvatel ČR, 52,9 % respondentů získalo první informace o NOR v zaměstnání a 48,0 % respondentů správně uvedlo, že správcem NOR je Ústav zdravotnických informací a statistiky. V druhé části průzkumu, zaměřené na úroveň znalostí všeobecných sester o hlášení do NOR, označili respondenti 71,9 % správných odpovědí o tom, kdo se podílí na vyplňování prvotního hlášení a 86,3 % respondentů z našeho souboru správně uvedlo, že zkratka T, která je součástí klasifikace rozsahu nádorového šíření, určuje rozsah primárního nádoru. Své teoretické znalosti o hlášení novotvaru ohodnotilo 83,3 % respondentů známkou 3 a horší. **Závěr:** Lze konstatovat, že respondenti mají povědomí o NOR a o hlášení do NOR, ale informace jsou nedostačující. Myslíme si, že každá všeobecná sestra, která pracuje na oddělení nebo ambulanci, které se zabývá onkologickou problematikou, by měla vědět co je NOR, čím se zabývá, jaký je účel zjišťování dat, kdo je správcem, kdo má povinnost hlásit nebo co znamená zkratka TNM, která je součástí klasifikace rozsahu nádorového šíření. Pozitivním zjištěním je, že více než polovina respondentů projevila zájem o zlepšení informovanosti.

III/442. NEMOCI Z POVOLÁNÍ U ZDRAVOTNÍKŮ V ČESKÉ REPUBLICE

BRHEL P., PETROVÁ M.

Klinika pracovního lékařství LF MU a FN u sv. Anny v Brně

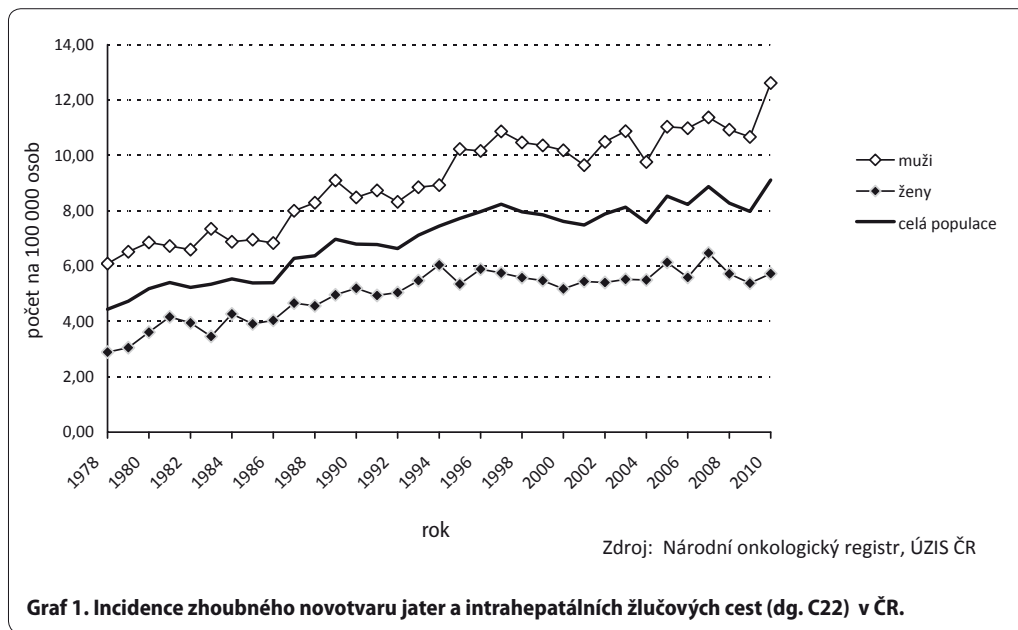
Východiska: Byla provedena analýza volně dostupných anonymních dat Národního registru nemocí z povolání v ČR. **Soubor pacientů a metody:** Statistická jednotka: nově vzniklá nemoc z povolání (NZP) u osob v pracovním poměru k zaměstnavateli se sídlem na území ČR. Data byla srovnávána v letech 2008–2010 a 2011–2015 v kategoriích: diagnóza v Seznamu NZP, pohlaví, věk, pracovní zařazení, délka výkonu profesí, rozdělení podle odvětví. **Výsledky:** Ve sledovaném období došlo k mírnému poklesu počtu všech hlášených profesionálních onemocnění. Incidence NZP byla zjištěna 30–31 případů/100 000 pojištěnců, 14–16 % všech NZP vzniklo v odvětví zdravotní a sociální péče, což řadí zdravotnictví dlouhodobě na jedno z prvních tří míst v počtu hlášených NZP vůbec. 76–81 % z NZP ve zdravotnictví tvořily přenosné a parazitární nemoci, jiná profesionální onemocnění byla hlášena méně často: nemoci z přetěžování horních končetin, dermatózy, alergie dýchacích cest, rakovina z ionizujícího záření. 40 % NZP u zdravotníků se týkalo sester, 24 % sanitárek a 11 % lékařů, zbytek dalších zdravotnických profesí. Výrazně častěji byly mezi zdravotníky postiženy ženy (78–87 %), medián věku 39 let, doba expozice rizikovému faktoru 2–3 roky. Nejčastějším infekčním onemocněním s profesní souvislostí byl scabies (69 %), dále virové hepatitidy (8 %), chřipka, tuberkulóza. **Závěr:** Při poskytování zdravotní péče pacientům je zdravotník trvale vystaven působení řady rizikových faktorů práce a pracovního prostředí. Řadu z nich nelze eliminovat a mohou vyústit do poškození zdraví pracovníka, při splnění kritérií i ve formě odškodnitelné NZP. Řada z těchto diagnóz je preventabilní – je třeba klást důraz na informovanost zdravotníků o rizicích jejich práce, preventivní očkování, správné pracovní postupy, proškolení a zavádění moderních a bezpečnějších metod zdravotní péče.

III/474. HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM V DATECH NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČESKÉ REPUBLIKY

NOVÁK J.¹, MUŽÍK J.², MALÚŠKOVÁ D.², FABIAN P.³

¹Úsek Národního onkologického registru, MOÚ, Brno, ²Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ³Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

Úvod: Primární zhoubné nádory (ZN) jater představují v celosvětovém měřítku jednu z početně nejvýznamnějších malignit. Náleží mezi 10 nejčtenějších ZN u mužů i u žen a zaujímají 2. místo v mortalitě na zhoubná nádorová onemocnění. Ve více než 80 % jsou diagnostikovány u obyvatel rozvojových zemí. **Metodika:** Z anonymizované databáze Národního onkologického registru (NOR) ČR let 1984–2010 (celkem 1 525 155 záznamů) byly zpracovány záznamy morfologicky ověřených hepatocelulárních karcinomů (HCC) – celkem 6 698 záznamů. Byl sledován vývoj incidence (absolutní hodnoty, hrubá incidence,



Graf 1. Incidence zhoubného novotvaru jater a intrahepatálních žlučových cest (dg. C22) v ČR.

jména v incidenci u mužů (graf 1). Téměř polovina případů HCC byla v letech 1995–2010 diagnostikována v pokročilém stadiu (III a IV). V celosvětovém porovnání je incidence i mortalita ZN jater u nás nízká. **Závěr:** HCC náleží u nás do skupiny méně častých, resp. vzácných ZN s mírným trendem růstu incidence u mužů. Údaje o mortalitě ZN jater a HCC jsou však v porovnání s jinými nádorovými topikami poměrně nespolehlivé – nejspíše nesprávným řazením jaterních metastáz pod dg. C22. Na příkladu konkrétní nádorové topiky jsou demonstrovány možnosti využití NOR k získávání jedinečných údajů z oblasti onkologické epidemiologie i informací týkajících se hodnocení onkologické zdravotní péče.

ASR[w]) i mortality a věkově specifická incidence. Za vybraná časová období bylo zjištěno zastoupení klinických stadií a podíl jednotlivých léčebných modalit u primárního onemocnění. Incidence a mortalita ZN jater v mezinárodním kontextu byla porovnána s mezinárodními odhady (Globocan 2012). **Výsledky:** V ČR představují ZN jater cca 1,5 % všech zhoubných nádorových onemocnění. HCC se u nás podílí na všech ZN zhruba 0,5 %. V souboru morfologicky ověřených případů je HCC zastoupen 57 % (cholangiokarcinom tvoří 23 %, zbývajících 20 % představují ostatní morfologické typy). Postižení bývají převážně muži (75 %, průměrný věk 65 let, medián 66 let), ženy ve 25 % (průměrný věk 68 let, medián 70 let). Hodnoty incidence i mortality vykazují ve sledovaném období mírný vzestup, který je patrný ze-

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

IV/51. ALTERNATIVNÍ, KOMPLEMENTÁRNÍ A INTEGRATIVNÍ MEDICÍNA Z POHLEDU ONKOLOGA

HALÁMKOVÁ J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Se vzrůstajícím zájmem o alternativní medicínu se i klasická západní medicína musí zabývat užíváním těchto metod pacienty nejrůznějších medicínských specializací. Jednoznačně je třeba od sebe oddělit alternativní postupy, které jsou definovány jako léčba nahrazující standardní medicínská doporučení a dále komplementární přístupy, které mají formu doplnění standardní terapie. Oborem, který se snaží o „evidence-based“ právě komplementárních postupů je Integrativní medicína. Hlavním cílem je posoudit nejen efektivitu těchto postupů, ale současně odhalit případná možná rizika současného využití při standardní terapii. Jedná se převážně o fytoterapeutika, potravinové doplňky, dietní opatření, tzv. mind-body techniky, akupunkturu a další přístupy, některé z nich prokázaly ve standardních klinických zkoušeních svůj efekt. Během onkologické léčby užívá komplementární a alternativní léčbu přes 50 % (některé studie udávají až 90 %) pacientů, z nichž kolem 70 % aniž by o tom informovali svého ošetřujícího lékaře. Jako zdroj informací jim pak slouží internet, většinou neodborné knihy, lékaři jiných oborů, příbuzní a známí. Bez ohledu na zdroj těchto informací plně důvěřuje až 80 % pacientů. Drtivá většina z nich je pak přesvědčena, že tyto metody zvýší účinnost standardní léčby a prodlouží jejich přežití. Téměř 30 % z těchto pacientů užívá potenciálně nebezpečné kombinace preparátů, z nichž některé nejen že zvyšují toxicitu, ale snižují i efektivitu ověřené onkologické léčby. A i když se některé z přístupů, jako např. relaxační techniky či akupunktura, zdají být bezpečné, systémově podávané přírodní látky mohou interferovat s metabolickými enzymy a transportními proteiny a tím narušovat metabolismus standardně podávaného léčiva. Většina interakcí se zdá být sice méně závažná, ale celá řada těchto preparátů nebyla dosud vůbec studována a o jejich potenciálních rizicích nemáme žádné informace. O to více je třeba komunikací v pacientovi vyvolat důvěru, aby byl ochoten o současném užívání dalších postupů lékaře informovat, lékař by však měl být schopen se k těmto metodám adekvátně odborně vyjádřit a jejich vhodnost u konkrétního pacienta posoudit. Řada pacientů má obavu z případného odmítnutí, a proto svého ošetřujícího lékaře o těchto metodách neinformuje, lékař tak nemůže reagovat na potenciálně nebezpečný souběh některých postupů, který může končit až závažným poškozením zdraví.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

IV/317. PŘÍPRAVA RADIOFARMAK PRO PET S VYUŽITÍM INSTRUMENTÁLNÍCH METOD A JEJÍ VLIV NA VÝSLEDKY OSOBNÍ DOZIMETRIE

BUDINSKÝ M.

Ústavní lékárna, MOÚ, Brno

Příprava radiofarmak je spojena s Ústavní lékárnou Masarykova onkologického ústavu již od jejího vzniku v roce 1992. Od této doby zaznamenala příprava radiofarmak mnoho změn a úprav nejen dle požadavků legislativních, ale především dle požadavků postupného vývoje oborů radiofarmacie a nukleární medicíny a zvyšující se poptávkou po diagnostice metodami nukleární medicíny. K zásadním změnám došlo v roce 2003 se zavedením PET, v roce 2007 byl provoz přemístěn do PET centra Brno. V témže roce byla uvedena do provozu nová PET/CT kamera. V průběhu roku 2016 byla příprava PET radiofarmak rozšířena o zařízení KARI100 pro přípravu FDG, a také stávající PET kamera byla obměněna za druhou PET/CT kameru. Zvyšující se počty příprav a rozšiřující se spektrum o nová PET radiofarmaka znamená navýšení dávek radiační expozice pro personál. Optimalizace radiační ochrany zaváděním nových instrumentálních metod v oblasti radiofarmaceutické přípravy umožňuje postupně snižování dávek radiační expozice.

IV/319. BIOMONITORING ZDRAVOTNÍKŮ EXPOUNOVANÝCH CYTOSTATIKŮM A IONIZUJÍCÍMU ZÁŘENÍ – PRVNÍ VÝSLEDKY VYŠETŘENÍ METODOU FISH

PETROVÁ M.¹, SVOBODA M.^{2,3}, RUBEŠ J.⁴, MUSILOVÁ P.⁴, GONĚC R.^{5,6}, BRHEL P.⁷, ŠEBESTOVÁ H.⁴, VOZDOVÁ M.⁴

¹ Ambulance pracovně lékařských služeb, MOÚ, Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ³ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno, ⁴ Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v. v. i., Brno, ⁵ Ústavní lékárna, MOÚ, Brno, ⁶ Úsek klinických hodnocení, MOÚ, Brno,

⁷ Klinika pracovního lékařství LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Východiska: Cytogenetická analýza periferních lymfocytů CAA je v ČR používána k biomonitoringu osob exponovaných genotoxickým látkám. Zachycuje nestabilní aberace vzniklé z různých podnětů v posledních 3 měsících, proto má hodnocení jejich výsledků řadu omezení. V prezentovaném projektu je u zdravotníků exponovaných v práci stopovým množstvím cytostatik nebo ionizujícímu záření testována možnost detekce stabilních chromozomálních aberací metodou fluorescenční *in situ* hybridizace. **Materiál a metody:** Pro účast v projektu byli osloveni zaměstnanci zdravotnického zařízení poskytujícího pacientům komplexní onkologickou péči. Byl podepsán informovaný souhlas a vyplněn dotazník mapující expozice genotoxickým látkám. Získaná data byla anonymizována a počítačově zpracována. Odebraný vzorek žilní krve byl laboratorně zpracován. Získané buňky lymfocytů byly vyšetřeny pod fluorescenčním mikroskopem metodou FISH s využitím celochromozomových sond. **Výsledky:** Jsou zpracovány vzorky krve od 100 pracovníků z devíti provozů s rizikem expozice cytostatikům (centrální příprava cytostatik, chemoterapeutický stacionář, lůžková oddělení onkologie, onkourologie a onkogynekologie) nebo ionizujícímu záření (centrální příprava radiofarmak, oddělení nukleární medicíny a radiační onkologie). Vnitřní kontrolu představuje 18 zaměstnanců, kteří v riziku nepracují.

Podle předběžného statistického hodnocení se žádné z pracovišť signifikantně neliší ve frekvenci chromozomálních přestaveb od kontrolní skupiny. Signifikantní je korelace mezi počtem translokací a věkem ($r = 0,504$). Průměrný věk na jednotlivých pracovištích se neliší od kontroly s výjimkou jednoho oddělení s devíti zaměstnanci, kde je vyšší ($p = 0,015$). Ve frekvenci translokací se však mírně vyšší věk neprojevil zvýšenou frekvencí. Výstupem dosavadních vyšetření je celkový počet translokací extrapolovaný na celý genom v rámci jednotlivých pracovišť. Zjištěný celkový počet translokací se neliší ani u zdravotníků exponovaných ionizujícímu záření. Byli zachyceni jedinci se zvýšenými hodnotami proti nálezům na jednotlivých pracovištích a proti kontrole. **Závěr:** Metoda FISH na rozdíl od CAA poskytuje informace o frekvenci stabilních chromozomových aberací vzniklých v lymfocytech vlivem dlouhodobé kumulativní expozice genotoxickým vlivům. První výsledky naznačují, že metoda je vhodná pro biomonitoring u exponovaných zdravotníků. V praxi by mohla při preventivních prohlídkách pomoci k lepšímu posouzení rizika u konkrétního zdravotníka při rozhodování o jeho zdravotní způsobilosti či nezpůsobilosti k práci s genotoxickými látkami.

IV/416. POSUZOVÁNÍ PRACOVNÍ SCHOPNOSTI A SOCIÁLNÍ ASPEKTY PÉČE U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

BOSÁK M.

Česká správa sociálního zabezpečení, Praha

Posuzování zhoubných novotvarů pro účely nároku na invalidní důchod: Hlavními právními předpisy (ve znění pozdějších předpisů) jsou: zákon č. 582/1991 Sb., o organizaci a provádění sociálního zabezpečení; zákon č. 155/1995 Sb., o důchodovém pojištění a vyhláška č. 359/2009 Sb., kterou se stanoví procentní míry poklesu pracovní schopnosti a náležitosti posudku o invaliditě a upravuje posuzování pracovní schopnosti pro účely invalidity. Zhoubné novotvary se pro účely nároku na invalidní důchod posuzují dle přílohy k vyhl. č. 359/2009 Sb., konkrétně dle kapitoly II. Při hodnocení míry poklesu pracovní schopnosti se vychází z funkčního postižení, na kterém se podílí jak nádorová nemoc, tak onkologická terapie. Přitom se hodnotí celkový stav, postižení funkce orgánů nebo tělesných systémů, dlouhodobé nebo trvalé postižení způsobené následkem chemoterapie, radioterapie, hormonoterapie, biologické léčby, postižení po alogenní transplantaci krevtvořných buněk, rozsah zachovaných funkčních schopností a schopnost vykonávat denní aktivity. Za denní aktivity se považují aktivity podle Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví. Při stanovení míry poklesu pracovní schopnosti je třeba zhodnotit funkční schopnosti z hlediska kurability, probíhající onkologické léčby ve vztahu k definovanému období a následků nádoru nebo terapie a zaměřit se i na reverzibilní nebo léčbou kontrolované zdravotní problémy. Údaje o počtech a výsledcích posouzení zdravotního stavu: Od roku 2012 dochází k postupnému mírnému snižování počtu žádostí o invalidní důchod u osob se ZN. Nejčastějšími příčinami uznání invalidity I. stupně jsou: ZN prsu, Hodgkinův lymfom, tlustého střeva. U invalidity II. stupně: ZN prsu, tlustého střeva, konečníku. Nejčastější důvody invalidity III. stupně: ZN prsu, ZN průdušky, ZN tlustého střeva. Dlouhodobě nepřiznivý zdravotní stav může kromě invalidity odůvodňovat také nárok na dávky a služby pro osoby zdravotně postižené z nepojistných systémů. Ostatní sdělení: S nejnovějšími poznatky z oblasti onemocnění a léčby onkologických onemocnění jsou posudkoví lékaři pravidelně seznamováni v rámci pravidelných konferencí, tato problematika je též pravidelně zařazována na program inovačních kurzů. Statistické údaje z oblasti činnosti LPS mohou odrážet pokrok medicíny v oblasti diagnostiky i léčby, ale sloužit též např. jako podklad při vytváření návrhů některých screeningových programů.

IV/441. PRÁCE VE ZDRAVOTNICTVÍ A SLEDOVÁNÍ ZDRAVOTNÍCH RIZIK U ZAMĚSTNANCŮ

PETROVÁ M.

Ambulance pracovně lékařských služeb, MOÚ, Brno

Východiska: Zdravotníci jsou při své práci vystaveni působení různorodých faktorů, které často dosahují zdravotně významných úrovní. Nejčastěji jsou to infekční agens, chemické látky, fyzikální faktory, ionizující i neionizující záření a nadměrná psychická a fyzická zátěž. Rizikové faktory pracovního prostředí se vzájemně kombinují a současně se liší jejich skladba mezi obory, jednotlivými pracovišti i mezi odděleními stejného charakteru. K požadavkům pro výkon zdravotnického povolání patří vedle kvalifikace, bezúhonnosti a odborné způsobilosti také zdravotní způsobilost. Zdravotní způsobilost pro práci ve zdravotnictví posuzuje registrující praktický lékař pro dospělé, a to před zahájením výkonu zdravotnického povolání, po přerušení výkonu práce zdravotníka na dobu delší než 3 roky nebo při důvodném podezření na změnu zdravotního stavu posuzovaného. Předpisem jsou stanovena onemocnění nebo stavy, které jsou kontraindikací k výkonu zdravotnického povolání. Ostatní preventivní prohlídky zdravotníka v průběhu jeho práce ve zdravotnictví (vstupní, periodické, mimořádné a výstupní) probíhají u smluvního lékaře pracovně lékařských služeb u aktuálního zaměstnavatele. Mají detailně posoudit vhodnost práce zdravotníka vzhledem k jeho aktuálnímu zdravotnímu stavu v daných podmínkách, pracovním prostředí a režimu práce. Jejich rozsah a obsah je dán vyhláškou o pracovně lékařské péči. **Cíl:** Preventivní opatření k ochraně zdraví zaměstnanců se ve zdravotnictví nastavují a aplikují hůře než v jiných oborech. Zaměstnavatel je povinen ve spolupráci se zaměstnanci nastavit postupy, které rizika eliminují nebo alespoň minimalizují. Je to především pravidelné sledování rizik a důkladné předávání informací o nich zaměstnancům, nastavování správných pracovních postupů, používání ochranných pomůcek, proškolení zaměstnanců. Nezbytné je také aktivní přístup vedoucích pracovníků, v jejichž gesci je výkon kontrolní činnosti a ukládání nápravných opatření. Na rozdíl od většiny jiných profesí mají všechny faktory působící na zdravotnického pracovníka zásadní vliv na všudypřítomné riziko nenapravitelných odborných, etických a emocionálních chyb směrem k pacientovi. Tato skutečnost je z hlediska společenského hodnocení odpovědnosti zdravotnického personálu stále hluboce nedocenená. Pojmy zdravý zdravotník a co nejlepší pracovní prostředí ve zdravotnictví by, z mnoha důvodů, neměly být pro společnost pouhým klišé.

IV/443. SLEDOVÁNÍ ZDRAVOTNÍKŮ PO PORANĚNÍ OSTRÝM PŘEDMĚTEM

RAUSOVÁ L.¹⁻³, FIALOVÁ J.³

¹ Ambulance PLS, FN Brno, ² Klinika interní, geriatrické a praktického lékařství LF MU a FN Brno, ³ Ústav ochrany a podpory zdraví, LF MU, Brno

Zdravotnický personál je na rozdíl od ostatních profesí ohrožen specifickým druhem pracovního úrazu, a to poraněním ostrým předmětem kontaminovaným biologickým materiálem, jehož původ neznáme. Nejčastěji se jedná o bodná poranění použitou jehlou a řezná poranění, ale do skupiny sledovaných úrazů řadíme i potřísnění sliznic či otevřených ran zdravotníka biologickým materiálem. K těmto poraněním dochází nejčastěji vlivem nepozornosti vlastní či kolegů, špatných pracovních postupů, nedostatečným používáním osobních ochranných pracovních prostředků (OOPP) či při ošetřování nevladatelného

pacienta. Povinnost sledování zdravotníků a dalších odborných pracovníků po poranění je zakotvena v české legislativě, přesný postup pak bývá stanoven příslušným orgánem ochrany veřejného zdraví. Primární opatření by mělo proběhnout ihned na místě poranění – sejmout OOPP, omytí rány vodou a mýdlem, dezinfekce přípravkem s virucidním účinkem. Pokud rána krvácí, doporučuje se několik minut nechat ránu krváčet bez zbytečné traumatizace rány a opětovně ji dezinfikovat. Poté by mělo následovat nahlášení pracovního úrazu na oddělení, kde k úrazu došlo, zápis do knihy úrazů a nejpozději do 72 hod od poranění návštěva lékaře PLS. Lékař PLS událost přezkoumá, zapíše a na základě zjištěných informací rozhodne o dalším průběhu sledování, jehož součástí je odběr legislativou stanovených parametrů pro včasné odhalení krví přenosných nemocí, jako je virová hepatitida typu B, C a HIV, případně dalších onemocnění dle uvážení lékaře PLS. Sledování zdravotníků poraněných ostrým předmětem kontaminovaným biologickým materiálem trvá 6 měsíců. Nejvíce poraněných zdravotníků přichází z chirurgických oddělení a jedná se především o střední zdravotnický personál. Největším nepřítelem úspěšného sledování zdravotníků po poranění je podhlášenost těchto typů poranění následovaná nedostatečným samovyšetřením zdravotníků. Tyto skutečnosti nejčastěji vycházejí z neznalosti všech souvislostí (nejen legislativních) a z bagatelizování těchto událostí. Proto je velice důležité opakovaně zdravotnický personál instruovat nejen o správném používání OOPP, dodržování doporučených pracovních postupů při manipulaci s ostrými kontaminovanými předměty vč. správného třídění a bezpečného ukládání odpadu, ale i dostatečně informovat zaměstnance a jejich nadřízené o správném postupu po poranění.

IV/445. KONTAMINACE PRACOVNÍCH PROSTOR CYTOSTATIKY NA LŮŽKOVÝCH A AMBULANTNÍCH ODDĚLENÍCH V NEMOCNICÍCH ČESKÉ REPUBLIKY

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

¹ RECETOX – Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí, PřF Mu, Brno, ² Ústavní lékárna, MOÚ, Brno

Východiska: Cytostatická léčiva jsou nezbytnou součástí léčby nádorových onemocnění, ale díky svým vlastnostem mohou představovat také zdravotní rizika pro pracovníky, kteří s nimi nakládají. Monitoring cytostatik umožňuje posuzovat nebezpečnost těchto látek, identifikovat problematická místa a navrhnout nápravy a zlepšení. Cílem příspěvku je představit aktuální stav kontaminace cytostatiky v nemocnicích ČR a poukázat na možnosti kontroly a prevence. **Materiál a metody:** Výsledky vycházejí z dlouhodobého projektu monitoringu, který je realizován ve spolupráci Masarykova onkologického ústavu a centra RECETOX na Masarykově univerzitě v Brně. Monitoring je realizován opakovaně (1–2x za rok), využívá odběrové a analytické metody, které jsou validovány v rámci projektu CYTO (www.cytostatika.cz). Prezentovány jsou výsledky HPLC-MS/MS a ICP-MS analýz nejčastěji používaných cytostatik (fluorouracil – FU, cyklofosamid – CP a platinová cytostatika – Pt) ve stěrech pracovního prostředí v 21 nemocnicích ČR z let 2008–2016. **Výsledky:** Zatímco při přípravě (tj. lékárny) je problém relativně dobře kontrolován, v dalších pracovních prostorách v nemocnicích (lůžková a ambulantní oddělení, denní stacionáře, zázemí – sesterny atd.) jsou ve 30–40 % (v závislosti na konkrétním cytostatiku) překračovány doporučené limity maximální kontaminace (DLMK): tj. 67 pg/cm² pro CP, 12 pg/cm² pro Pt a 38 pg/cm² pro FU. Maximální pozorované hodnoty byly nalezeny na denních stacionářích (max. CP – 29 690 pg/cm²; FU – 49 510 pg/cm²). Jsou mnohonásobně vyšší než DLMK. **Závěry:** Na rozdíl od lékáren, kde dlouhodobý monitoring prokazuje sestupné trendy v kontaminaci (celkově se zlepšující situace), patří mezi obecně nejrizikovější místa v nemocnicích pracovní prostory na denních stacionářích. První nově získaná data také poukazují na značný problém na odděleních dětské onkologie. Pro omezení rizik je na pracovištích třeba zajistit pravidelné školení pracovníků, ustavit a kontrolovat zónování (vč. pravidelného monitoringu), a také pracovat s nejlepšími dostupnými technologiemi (např. pokročilé aplikační sady).

IV/469. EXTERNÍ HODNOCENÍ KVALITY V PROCESU AKREDITACE ZDRAVOTNICKÉ LABORATOŘE

MRKVICOVÁ M.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Účast v programech externího hodnocení kvality (EHK) laboratorních vyšetření je nezbytná a povinná součást správné laboratorní praxe, naplnění národních akreditačních kritérií a požadavků ČSN EN ISO 15189 „Zdravotnické laboratoře – Požadavky na kvalitu a způsobilost“ (kapitola 5.6.3.1) a je také požadována plátcí zdravotní péče. Norma ISO 15189 vyžaduje, aby se zdravotnické laboratoře účastnily mezilaboratorních porovnání (jako jsou programy EHK nebo programy zkoušení způsobilosti) odpovídajících příslušnému laboratornímu vyšetření a interpretaci výsledků tohoto vyšetření. Programy EHK by měly vyhovovat požadavkům ČSN EN ISO/IEC 17043 „Posuzování shody – Všeobecné požadavky na zkoušení způsobilosti“. Český institut pro akreditaci, o.p.s. (ČIA) doporučuje laboratorním účast přednostně v programech EHK organizovaných poskytovateli, u kterých bylo splnění požadavků na způsobilost doloženo akreditací podle výše uvedené normy a laboratoře tudíž nemusejí samostatně prověřovat odbornou způsobilost svých dodavatelů. Upřesňující požadavky ČIA pro účast v programech EHK pro zdravotnické laboratoře jsou uvedeny v Metodickém pokynu pro akreditaci (MPA) 30-03-15 „Politika ČIA pro účast v národních a mezinárodních aktivitách v oblasti zkoušení způsobilosti“. Aktivity v oblasti EHK musí být plánované. Při tvorbě plánu účasti v programech EHK musí laboratoř analyzovat své potřeby a zvolit si vhodnou úroveň a četnost účasti. Tento plán musí být pravidelně revidován s přihlédnutím např. k personálním změnám, změnám v pracovních postupech vyšetření či přístrojového vybavení. Zvolený program EHK musí, pokud je to možné, poskytovat klinicky relevantní podněty tím, že simuluje vzorky pacienta a chová se jako kontrola celého procesu laboratorního vyšetření zahrnující nejen analytickou, ale také pre- a postanalytickou fázi laboratorního vyšetření. V případech, kdy pro dané laboratorní vyšetření neexistují odpovídající programy EHK, musí laboratoře zavést jiné vhodné způsoby mezilaboratorního porovnání. Laboratoř musí sledovat výsledky EHK a v případě neuspokojivých výsledků pak analyzovat příčinu těchto neshod a přijímat vhodná opatření k nápravě. O činnosti v oblasti EHK musí být vedeny záznamy a postupy EHK musí být vhodně dokumentovány. Akreditované zdravotnické laboratoře jsou povinny před pravidelnou dozorovou návštěvou informovat ČIA o své účasti v programech EHK i o řešení příčin neuspokojivých výsledků. V procesu akreditace je z pohledu ČIA účast v programech EHK považována za důležitý nástroj k prokázání odborné způsobilosti a k udržování kvality výkonnosti laboratoře.

V. Diagnostické metody v onkologii

V/58. DUŠNOST – JEDEN PŘÍZNAK, MNOHO PŘÍČIN I U NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

SKŘIČKOVÁ J.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Dušnost je subjektivní pocit nedostatku vzduchu, provázený zvýšeným dýchacím úsilím. Jedná se o častý příznak, který provází pokročilá nádorová onemocnění, ale vyskytuje se i u dalších chorob. Patologickou se dušnost stává tehdy, je-li pocit ztíženého dýchání neúměrný dané situaci. Etiologie: Dušnost z mimoplicních příčin: Při hypoxii, anémii (s touto se u nemocných s nádory setkáváme nejčastěji), metabolické acidóze (hyperglykemické ketoacidotické koma), uremii, poruchách dýchacích center, při horečce, hypertyreóze, těhotenství, nadváze, z emočních faktorů, u hyperventilačního syndromu nebo po podání některých farmak. Dušnost plicního původu je nejčastěji zapříčiněna výpotkem, pneumotoraxem, pneumonií, fibrotizujícími procesy, astmatem, bronchitidou, emfyzémem, plicními nádory, metastázami, karcinomatózní lymfangoitidou, plicní embolií, primární plicní hypertenzí, chorobami dýchacího svalstva a hrudní stěny (obrba bránice, poliomyelitida, trauma, nádor, idiopaticky). I u nemocných s nádory se můžeme setkat s dušností srdečního původu. Je způsobena myokarditidami, kardiomyopatiemi, diastolickou dysfunkcí levé komory, hypertenzí, chloppenními vadami, perikarditidou, nádory srdce, vrozenými zkratovými srdečními vadami nebo cor pulmonale. Patogeneze: Pocit dušnosti nevzniká z bronchů, plicního parenchymu, ani z kloubních receptorů. Příčinou dušnosti není hypoxemie ani hyperkapnie. Řada pacientů i těžce dušných má normální hladiny krevních plynů. Dušnost vzniká, jestliže respirační systém nemůže bez námahy pracovat v takovém rozsahu, který vyžadují pochody probíhající v organismu. Klinický obraz: Dušnost může být náhlá, akutní a dušnost chronická, která vzniká v průběhu týdnů až měsíců a může být stacionární nebo progreduje, dále klidová a námahová. Vyskytují se u plicních a kardiálních onemocnění. Záchvatová (paroxysmální) dušnost je stav náhle nastupující dušnosti, charakteristický pro astma bronchiale či cardiale. Dušnost inspirační se stridorózním dýcháním vzniká při překážce ve velkých dýchacích cestách (překážka může být podmíněna endobronchiálně rostoucím nádorem nebo metastázou). Dušnost expirační při obstrukci v periferních dýchacích cestách. Psychogenní dušností označujeme dechové obtíže udávané nemocným, aniž zjistíme orgánové postižení či jiné abnormality. Pro emoční dušnost je charakteristický údaj o občasném nucení k hlubšímu nadechnutí (dodýchnutí). Dále se v našem sdělení budeme zabývat základy diagnostiky dušnosti, diferenciální diagnostiky a základy léčby u onkologických nemocných, a to především se zaměřením na to, co lze poznat a léčit v ambulanci.

V/191. LAKTÁTDEHYDROGENÁZA – STARÝ NÁDOROVÝ MARKER VE SVĚTLE SOUČASNÝCH POZNATKŮ A V PREANALYTICKÝCH SOUVISLOSTECH

GREPLOVÁ K.¹, SELINGEROVÁ I.², VALÍK D.^{1,2}, PILÁTOVA K.^{1,2}, ČEŠKOVÁ M.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{1,2}

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

S postupným rozvojem a klinickou aplikací imuno- a angiomodulační protinádorové terapie a získáváním poznatků o významu nádorového mikroprostředí nabývá laktátdehydrogenáza (LDH) jako nádorový marker znovu na klinickém významu. Zásadním preanalytickým interferentem se stanovením LDH je fyzikální extravaskulární hemolýza, k níž dochází při komplikovaném či nesprávném odběru krve. Vztahem hodnot volného hemoglobinu k hladinám LDH stanoveným v plazmě u 99 937 vzorků jsme popsali míru interference hemolýzy se stanovením LDH. Přírůstek katalytické aktivity LDH způsobený hemolýzou vzorku je 0,002násobkem koncentrace volného hemoglobinu v plazmě; tedy jako kompenzovanou hodnotu LDH „očistěnou“ od hemolýzy uvažujeme [(LDH (změřené) (μkat/l) – 0,002 × volný hemoglobin (mg/l))]. Zjednodušené řečeno, každý nárůst hemolýzy ekvivalentní 100 mg/l volného hemoglobinu v plazmě přidá koncentraci LDH o cca 0,2 μkat/l. Z pohledu predikce léčebné odpovědi, prognózy maligního onemocnění i sledování dynamiky sérové/plazmatické hladiny LDH je zásadní klinicky interpretovat hladinu biomarkeru bez zatížení preanalytickou chybou. V tomto ohledu je třeba, aby laboratoř míru hemolýzy ve vzorku vyjadřovala kvantitativně.

V/192. REFERENČNÍ ROZMEZÍ, CUT-OFF HODNOTY A JINÉ STATISTICKÉ NÁSTROJE PRO VYHODNOCENÍ LABORATORNÍCH TESTŮ

SELINGEROVÁ I.

RECAMO, MOÚ, Brno; Ústav matematiky a statistiky, PřF MU, Brno

Velmi důležitým zdrojem informací pro správnou volbu léčby pacienta jsou bezpochyby výsledky laboratorních vyšetření. Přispívají mimo jiné k určení diagnózy, sledování průběhu léčby či ke stanovení prognózy stavu pacienta. Kdykoli se setkáme s laboratorním výsledkem, zajímáme se především, zda je změněná hodnota „normální“ (fyziologická), snižená či zvýšená. Tento požadavek na klasifikaci laboratorních výsledků vedl od konce 60. let 19. století k rozvoji koncepce referenčního rozmezí, historicky označovaného také jako normální rozmezí. Referenčním rozmezím chápeme takové hodnoty laboratorního testu, mezi kterými leží většina hodnot referenční populace. Při interpretaci výsledku je třeba vzít v úvahu, jakým způsobem ke stanovení referenčního rozmezí došlo, tedy co je myšleno referenční populací a pojmem většina. Také statistický přístup ke stanovení referenčního rozmezí přináší několik různých pojetí. Rovněž je třeba si uvědomit, že v některých případech závisí referenční hodnoty na věku, jindy se liší u mužů a žen. Mohou se lišit i v závislosti na použité metodě, a proto by každá laboratoř měla uvádět své referenční hodnoty. Při závěrečné klasifikaci výsledků je navíc nutné počítat s nejistotou měření. Od referenčních mezí je nutné odlišovat tzv. rozhodovací limity, někdy zvané též kritické hodnoty či hodnoty cut-off. Tyto limity jsou stanoveny odlišnými statistickými metodami na základě jiné populace. Jejich cílem je rozdělit tuto populaci na skupinu bez přítomnosti choroby a skupinu s výskytem choroby. Toto rozdělení však nelze provést dokonale. Vždy pracujeme pouze s určitou specifitou a senzitivitou. Ať už uvažujeme referenční rozmezí či rozhodovací limity, můžeme se setkat s jistou individuální odlišností jednotlivých pacientů. Ideální by bylo mít individuální limity pro daného jedince, což však není prakticky možné. Alternativním přístupem však může být sledování dynamiky několika měření stejného pacienta. Z uvedených skutečností pak vyplývá, že je důležité ponechat si nadhled a referenční rozmezí a rozhodovací limity považovat za pomůcku při rozhodování, ne za striktní pravidlo.

V/193. JE MOŽNÉ POZOROVAT ETNICKOU DIFERENCI V ZÁKLADNÍCH KREVNÍCH TESTECH? ÚDAJE Z PROGRAMU ONKOLOGICKÉ PREVENCE V MOÚ

ŘIHÁČEK M.¹, VALÍK D.^{1,2}, VYZULA R.³, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{1,2}

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

Východiska: Laboratorní vyšetření jsou základní součástí vyšetření zdravotního stavu a důležitým nástrojem při diagnostice, plánování a zhodnocení léčby či monitorování onemocnění. Pro většinu vyšetřovaných parametrů si musí klinická laboratoř stanovit referenční meze zdravé populace (95% CI nebo 2,5–97,5 percentil). V této studii jsme se zaměřili na etnickou diferenci v základních krevních parametrech relevantních pro populaci v ČR. **Pacienti a metody:** Studie byla provedena na vzorcích 13 126 jedinců v programu onkologické prevence. Jedinci byli rozděleni do dvou podskupin – 1. česká populace a 2. vietnamská populace. Byly porovnány základní laboratorní parametry mezi jednotlivými skupinami vč. rozdělení dle pohlaví. **Výsledky:** Statisticky významný rozdíl byl pozorován ve většině krevních testů. Zjištěné rozdíly lze vysvětlit na základě etnické diference v základních biochemických parametrech (váha, povrch těla atd.), případně odlišnými dietními zvyky. Jako příklad lze uvést hladinu celkového cholesterolu či plazmatického kreatininu, které byly u vietnamské populace naměřeny signifikantně nižší. Rozdíly v hematologických parametrech, např. v počtu erytrocytů a středním objemu erytrocytů naopak spíše reflektují vyšší incidenci hemoglobinopatií, např. thalasémie. **Závěr:** Pozorovali jsme statisticky signifikantní rozdíl v parametrech mezi českou populací a populací vietnamského původu. Vzhledem ke klinicky často využívanému parametru, odhadu glomerulární filtrace, je však nutné vzít v úvahu zejména podstatně nižší hodnoty kreatininu u jedinců vietnamského původu.

V/194. IPF JAKO DOPLŇKOVÝ PARAMETR KREVNÍHO OBRAZU A JEHO KLINICKÉ VYUŽITÍ PŘI DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE TROMBOCYTOPENIÍ A PREDIKCI OBNOVY PRODUKCE TROMBOCYTŮ V KOSTNÍ DŘENI

WAGNEROVÁ A.¹, PILÁTOVÁ K.¹, SELINGEROVÁ I.², ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{1,2}

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

Východiska: Stanovení krevního obrazu je základní screeningové vyšetření krve důležité pro sledování řady onemocnění. V současné době hematologické analyzátoři umožňují vyšetření také speciálních parametrů krve, mezi které patří procentuální zastoupení nezralých trombocytů (IPF) v periferní krvi. Tento parametr odráží schopnost produkce krevních destiček kostní dřeně jako rychle a jednoduše stanovitelný parametr tak může napomáhat při diferenciální diagnostice trombocytopenií. **Soubor pacientů a metody:** Parametr IPF je v naší laboratoři vyšetřován na hematologických analyzátořích Sysmex řady XE/XT. Za účelem stanovení referenčního rozmezí byl parametr IPF vyšetřen u 170 osob referenční populace. Dále uvádíme tři kazuistiky popisující význam stanovení IPF v diferenciální diagnostice trombocytopenií, a to na případech 1. imunitní trombocytopenické purpury (ITP), 2. útlumu kostní dřeně při jejím metastatickém postižení a 3. trombocytopenie po podání myelosupresivní chemoterapie. **Výsledky:** Na základě vyšetření referenční populace bylo stanoveno referenční rozmezí IPF 0,7–5,8 %. Z uvedených kazuistik je patrná zvýšená hodnota IPF (6,9 %) u pacienta s ITP v důsledku zvýšené produkce mladých trombocytů v kostní dřeni jako odpovědi na zvýšenou periferní destrukci. U pacientky s trombocytopenií při útlumu kostní dřeně v důsledku metastatického postižení skeletu hodnota IPF zvýšená není (3,7 %). Při trombocytopenii po podání chemoterapie lze po iniciální nízké frakci IPF pozorovat v případě fyziologické funkce kostní dřeně postupné zvyšování IPF, které poukazuje na postupnou regeneraci krvetvorné tkáně v kostní dřeni a které předchází zvýšení počtu trombocytů v periferní krvi. **Závěr:** Z uvedených kazuistik je patrné, že parametr IPF spolehlivě odráží schopnost kostní dřeně produkovat trombocyty a lze ho použít také ke sledování obnovy funkce kostní dřeně z hlediska tvorby trombocytů, např. po myelosupresivní chemoterapii.

V/195. HEMATOLOGICKÉ ABNORMALITY V MIKROSKOPU A V PRŮTOKOVÉM CYTOMETRU

BAČÍKOVÁ L.¹, PILÁTOVÁ K.², ŘIHÁČEK M.³, BAČÍKOVÁ V.⁴, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{1,2}

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

Kvantitativní a kvalitativní diagnostika založená na stanovení buněčných složek periferní krve je základním vyšetřením napříč klinickými obory humánní medicíny. Kompletní krevní obraz obvykle nebývá definitivním diagnostickým testem a je nutné se podívat na výsledky spolu s výsledky dalších krevních testů. U zdravé populace, která nemá žádné známky nebo příznaky nemoci, mohou být i hodnoty krevního obrazu mírně mimo normální rozmezí důvodem k následnému došetření. Nicméně v prostředí onkologického ústavu u pacientů podstupujících léčbu rakoviny je třeba brát výsledky krevního obrazu v kontextu s protinádorovou terapií, a i velká patologie výsledku krevního obrazu může zůstat bez došetření, pokud odpovídá diagnóze či klinickému stavu pacienta. Ve sdělení budou prezentovány kazuistiky hematologických abnormalit zachycených na Oddělení laboratorní medicíny MOÚ s rozбором nálezu v automatickém hematologickém analyzátoru, morfologického nálezu a imunofenotypizace leukocytů pomocí průtokového cytometru.

V/455. VYUŽITÍ F18 FLUOROMETHYLCHOLIN U PET/CT DIAGNOSTIKY KARCINOMU PROSTATY

ĎULÍKOVÁ Z., KUČERA R.

MOÚ, Brno

V posledních letech PET/CT vyšetření s využitím radiofarmaka 18F-cholin nabývá na intenzitě a významu při problematice rakoviny prostaty. Především pak při biochemickém relapsu u pacientů, kteří prodělali pouze chirurgickou, radikální léčbu. Na našem oddělení Nukleární medicíny v Masarykově onkologickém ústavu provádíme PET/CT vyšetření pomocí 18F-cholinu průměrně 2x měsíčně po šesti pacientech. Cholin je důležitou součástí buněčných membrán a u buněk karcinomu prostaty dochází ke změně jeho metabolismu a výrazné absorpci. Fyziologicky se cholin vychytává v játrech, slinných žlázách, pankreatu, nadledvinách, ledvinách. Patologicky se vychytává v karcinomu prostaty a jeho metastázách, nebo v primárních plicních tumorech. Příprava pacienta na vyšetření je z velké části totožná jako na vyšetření pomocí FDG – spočívá v 4hod lačnění před vyšetřením a pacientovi je zavedena flexila pro

zajištění bezproblémové aplikace. Naopak pacientům se neměří glykemie a je odlišný i čas snímání. Za určitých podmínek je vhodné zařadit dynamické, časné snímání, které nám zobrazí oblast páneve ještě před vylučováním radioaktivní moči do močového měchýře. Vyšetření PET/CT pomocí 18F-cholinu má stoupající tendenci vzhledem ke zhodnocení rakoviny prostaty a hepatocelulárního karcinomu. Zařazení dynamické, časné fáze u daných pacientů může pomoci zpřesnit diagnostiku a přispět k zamezení falešně negativních či falešně pozitivních výsledků.

V/456. MAGNETICKÁ REZONANCE MAMM – 12 LET ZKUŠENOSTÍ V MOŮ Z POHLEDU RADIOLOGICKÉHO ASISTENTA

RAŠÍNOVÁ L., BARTÁKOVÁ H.

MOŮ, Brno

Zobrazování pomocí magnetické rezonance (MRI) se začalo uplatňovat v medicíně koncem 70. let 20. století. Nebývalý rozvoj výpočetní techniky v uplynulých desetiletích dal všechny předpoklady k tomu, aby se MRI stala rutinní zobrazovací metodou. První MRI pro medicínské účely byla instalována na našem území v Praze v roce 1988. V Brně ve Fakultní nemocnici v roce 1994, v Masarykově onkologickém ústavu pak až v roce 2005, a to jako čtvrté MRI zařízení ve městě Brně. Zobrazovací metoda má vysoký tkáňový kontrast, což umožňuje velmi dobré rozlišení měkkých anatomických struktur. V přísně vymezených indikacích je vhodnou metodou k vyšetření mamm. Dispenzarizace žen s vysokým rizikem vzniku Ca prsu – v současnosti nejčastější indikace v MOŮ (BRCA1, BRCA2, p53, rodinná zátěž, po ozáření hrudníku pro Morbus Hodgkin). Staging před léčbou u diagnostikovaného Ca prsu – multicentricita, multifokalita, synchronní bilaterální Ca, velikost primárního tumoru. Detekce rezidua Ca po operačním výkonu. Primum ignotum při dg. MTS Ca prsu a negativním UZ a MG. Hodnocení efektu neoadjuvantní chemoterapie. Suspekce Ca prsu s implantátem. Hodnocení po léčbě Ca prsu – jizva/recidiva (3 měsíce po operaci, 12–18 měsíců po RT). Nejasná dg. na UZ nebo MG – jen speciální indikace, metou volby je biopsie. Hodnocení celistvosti implantátu (ruptura implantátu). K MRI vyšetření mamm není nutná žádná speciální příprava. Ženy v reprodukčním věku vyšetřujeme ve 2. týdnu menstruačního cyklu, tzn. mezi 7.–14. dnem. Vyšetření je možné provést jen na přístroji se silným magnetickým polem, nejlépe 1,5 T. Je nutná speciální prsní (dedikovaná) povrchová cívka. Pro biopsii pod MRI využíváme „otevřenou“ intervenční prsní cívku. Intervence na prsu provádíme od roku 2011. V detekci karcinomu je vždy nutné dynamické podání kontrastní látky (charakteristické křivky syčení). Nativní vyšetření provádíme jen při podezření na rupturu silikonového implantátu u neonkologické pacientky. Příslibem do budoucna jsou moderní vícekanálová MRI zařízení a zobrazovací technika DWI, která by mohla umožnit vyšetření mamm bez podání kontrastní látky. Ročně provedeme více jak 800 MRI vyšetření mamm. Zhruba třetinu z celkového počtu tvoří vyšetření diagnostická a dvě třetiny vyšetření preventivní u rizikových žen. MRI v MOŮ se stala nedílnou součástí mamární diagnostiky.

V/458. NÁDOROVÝ MARKER HE4 A RENÁLNÍ INSUFICIENCE; KONCEPT HE4REN

GREPLOVÁ K.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{1,2}, SELINGEROVÁ I.², VALÍK D.^{1,2}, NÁLEŽINSKÁ M.³, CHOVANEC J.^{3,4}

¹ Oddělení laboratorní medicíny, MOŮ, Brno, ² RECAMO, MOŮ, Brno, ³ Oddělení gynekologické onkologie, MOŮ, Brno,

⁴ Klinika operační onkologie, MOŮ, Brno

Východiska: Nádorový marker HE4 (Human epididymis protein 4) je protein, který byl poprvé identifikován v distální části nadvarlete. Zvýšená hladina HE4 byla popsána především u karcinomu ovaria, kde vykazuje vysokou senzitivitu v časných stádiích onemocnění, dále u karcinomu endometria a plíc. V současné době slouží stanovení HE4 především k diferenciální diagnostice nálezů v oblasti malé páneve a k monitorování léčby a progresu ovarálního karcinomu. U karcinomu ovaria ze zárodečných buněk a u mucinózního typu dochází jen vzácně k produkci HE4, proto použití HE4 pro tento typ karcinomu není vhodné. Díky své velikosti (20–25 kDa) prochází HE4 glomeruly ledvin, vyšší hladiny HE4 tak mohou být způsobeny sníženou funkcí ledvin. Pro sledování renálních funkcí se využívá výpočet odhadu glomerulární filtrace (eGFR). Na skupině 66 jedinců bez maligního onemocnění jsme vyhodnotili hladinu HE4 v závislosti na eGFR vypočteného z plazmatického kreatininu. **Metody:** Hladina HE4 byla stanovena v séru CMIÁ metodou (Abbott). Kreatinin byl měřen v Li-heparin plazmě enzymovou metodou (Roche). Pro výpočet eGFR byl použit vzorec CKD-EPI, který bere v potaz hladinu kreatininu, věk a pohlaví jedince. Následně byl stanoven algoritmus HE4ren korigující HE4 na sníženou funkci ledvin. **Výsledky:** Věkový medián ve skupině byl 64,5 roku (IQR 51–74). Medián eGFR byl 1,2 ml/s/1,73 m² (IQR 0,9–1,4) a medián hladiny sérového HE4 34,5 pmol/l (IQR 22,3–58,3). Při eGFR ≤ 1,5 ml/s byly hladiny HE4 s klesající eGFR zvýšeny logaritmičticky. Ke korekci HE4 na sníženou funkci ledvin při eGFR ≤ 1,5 ml/s byl vytvořen algoritmus HE4, kdy HE4ren = exp [ln (HE4) + 1,3093 × (eGFR – 1,5)]. U hodnot eGFR > 1,5 ml/s hodnoty HE4ren odpovídaly naměřené hladině HE4. Lepší klinicky využitelné analytické vlastnosti HE4ren oproti HE4 jsme testovali a ověřili na preoperační predikci hloubky myometriální invaze u karcinomu endometria [Chovanec J, Selingerová I, Greplová K et al. Biomarker-based prediction of depth of myometrial invasion in endometrial cancer with a novel mathematical algorithm adjusting serum HE4 to glomerular filtration. Under review in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2017]. **Závěr:** Zvýšení hladiny HE4 v séru s věkem bez zvýšení HE4ren dokazuje, že je způsobené snížením renálních funkcí, které se s věkem zhoršují. Korekce HE4 na renální funkce poskytuje skutečnou hladinu HE4 produkovanou tkáněmi (ve zvýšené míře maligními) u jedinců se sníženou eGFR. Je doporučeno posuzovat hladinu HE4 vždy s ohledem na funkci ledvin.

Podpořeno MŠMT (BBMRI-CZ: LM2015089) a (NPU I pro RECAMO2020: LO1413).

V/459. STANOVENÍ SÉROVÝCH NÁDOROVÝCH MARKERŮ – VÝZNAMNÉ INTERFERENCE S NEONKOLOGICKÝMI FAKTORY

ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{1,2}, VALÍK D.^{1,2}, GREPLOVÁ K.¹, NEKULOVÁ M.²

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

Nádorové markery (TM) jsou substance produkované nádorem nebo organismem v reakci na nádor a jsou proto s větší či menší senzitivitou a specificitou využitelné coby indikátor přítomnosti maligního onemocnění. Většina solubilních nádorových markerů je v krvi přítomna bez přítomnosti maligního onemocnění a jedná se o koncentraci TM či ještě lépe o dynamiku koncentrace v čase, která poskytuje klinicky relevantní informaci [1]. Hladina solubilních/

/sérových markerů může být zvýšena z řady neonkologických příčin, které musí být v případě elevace TM, ať už nad hladinu cut-off, tak v dynamice u daného pacienta, vyloučeny. Dvě nejvýznamnější příčiny neonkologické elevace TM jsou 1. zvýšená produkce a 2. snížený katabolismus. Většina nádorových markerů je katabolizována v játrech a z těla vylučována ledvinami. Nejvýznamnější neonkologické příčiny elevace nádorových markerů (mimo neanalytické příčiny a analytické interference) jsou: AFP – jaterní cirhóza, akutní i chronická hepatitida, zánětlivé procesy plic, ledvin, GIT, těhotenství; HCG – těhotenství, mola hydatidóza; B2M – postižení ledvin, chronické záněty, poruchy imunity; CA 125 – ovariální cysty, záněty adnex, choroby jater, pankreatu, žlučníku, výpotky, těhotenství; CA 15-3 – jaterní cirhóza, akutní hepatitida, postižení ledvinových glomerulů, megaloblastová anémie; CA 19-9 – cirhóza jater, cholelitiáza, chronická hepatitida, akutní a chronická pankreatitida, choroby žlučových cest, diabetes, postižení ledvin; CA 72-4 – benigní mamární nádory, choroby GIT, léčba inhibitory protonové pumpy, NSAID či kortikosteroidy; CEA – zánětlivé choroby jater, ledvin, jaterní cirhóza, pankreatitida, kouření, Crohnova choroba; CYFRA 21-1 – jaterní cirhóza, postižení ledvinových glomerulů, myomy, ovariální cysty; chromogranin A – poruchy ledvin a jater, terapie kortikoidy či inhibitory protonové pumpy, atrofická gastritida; NSE – cerebrální krvácení či ischemie, plicní a jaterní onemocnění; PSA – benigní hyperplazie prostaty, záněty prostaty; S-100 B – poškození mozku, zlomeniny, postižení ledvinových glomerulů; SCC – postižení ledvinových glomerulů, záněty plic, kožní onemocnění; HE4 – postižení ledvin, výpotky; TK – virové infekce, proliferační procesy; B12 – deficiencie; proGRP – poruchy ledvin; TPA/S – infekční procesy obecně, jaterní cirhóza, pankreatitida.

[1] Valík D et al. *Klin Biochem Metab* 2014; 22(43): 22–38.

Práce byla podpořena MŠMT cestou BBMRI-CZ (LM2015089) a NPU I pro RECAMO2020 (LO1413).

V/470. EXTERNÍ AUDITY V RADIOTERAPII

ŠLAMPA P.

Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Náplní workshopu Externí audity v radioterapii bude diskuze nad průběhem a výsledky externích auditů, které proběhly na pracovištích radiační onkologie v loňském roce. Realizace auditů vycházela z legislativních ustanovení (Zákon 373/2011) a jejich náplní byla především kontrola úrovně shody místních standardů s národními radiologickými standardy. Kontrola vycházela jednak z technického a personálního zabezpečení, jednak z kontroly jednotlivých procesů v klinické praxi. Firmy (celkem tři), které se podílely na auditech, byly jmenovány Ministerstvem zdravotnictví po schválení jejich metodiky k provedení auditu. Zástupci auditorských firem sdělí své zkušenosti, které budou určité diskutovány přítomnými radiačními onkology, radiologickými fyziky a asistenty. Workshop navazuje na stejnou akci v rámci BOD v roce 2015, kde se na téma připravovaných auditů bouřlivě diskutovalo.

VI. Onkochirurgie, lokální aplikace protinádorových léčiv

VI/117. SOUČASNÉ INDIKACE A MOŽNOSTI HIPEC

HOSKOVEC D.¹, DYTRYCH P.¹, VOČKA M.², KRŠKA Z.¹, PETRUŽELKA L.², SKÁLA M.³

¹I. chirurgická klinika hrudní, břišní a úrazové chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze, ²Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ³Skala Medical Technology

Východiska: Rozsev maligního onemocnění po peritoneální dutině byl dlouho považován za neléčitelnou a terminální fázi onkologického onemocnění. V 80. letech 20. století vypracoval P. H. Sugarbaker koncept cytoreduktivní chirurgie (CRS) a hypertermické intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) k léčbě peritoneálního postižení. Výhodou je vysoká koncentrace cytostatika v peritoneální dutině, kterou nelze dosáhnout jinou cestou aplikace. Současně teplo působí také cytotoxicky a laváž bezprostředně po rozsáhlé resekční operaci napomáhá eliminaci maligních buněk. V současné době se celosvětově rozšiřuje počet center, která tuto léčbu nabízí. **Cíl:** CRS + HIPEC může být aplikován v adjuvantní terapii u pokročilých nádorů se známou tendencí k peritoneální diseminaci. Dále může být součástí potenciálně kurativní resekce u nádorů s limitovanou peritoneální karcinomatózou. Účinnost hypertermické chemoterapie se také potvrdila při snížení tvorby maligního ascitu. V současné době je jednoznačnou indikací CRS + HIPEC léčba pseudomyxomu peritonea a primárního peritoneálního mezoteliomu. U dalších nitrobršních nádorů je indikace CRS + HIPEC méně jednoznačná. V současné době je doporučováno použití CRS + HIPEC u selektovaných pacientů s limitovanou peritoneální karcinomatózou kolorektálního původu. Indikace u ovariálního karcinomu a karcinomu žaludku je doporučována pouze experimentálně a v rámci klinických studií. Rovněž je experimentálně zkoušena aplikace CRS + HIPEC u některých vzácných nádorů s šířením po peritoneu. Vlastní hypertermická laváž trvá obvykle 60–90 min. Obvyklá teplota je 41–43 °C. Technicky jde buď o otevřenou laváž (původně popsanou Sugarbakerem) nebo zavřenou laváž. Nejčastěji používaná cytostatika jsou deriváty platiny, mitomycin, doxorubicin. Dávkování není standardizované. Některá centra používají i kombinace cytostatik. V posledních letech se také začíná používat tzv. bidirekční HIPEC režimy, kdy se kombinuje intraperitoneální a intravenózní aplikace cytostatika. V ČR je v současné době pět pracovišť, které jsou vybavené k používání této metody – Nemocnice Na Bulovce, Všeobecná Fakultní nemocnice, Thomayerova nemocnice, FN Olomouc a Masarykův onkologický ústav. Podmínkou indikace pacienta je doporučení multioborového indikačního semináře.

Podpořeno RVO VFN 64165.

VI/118. START NOVÉHO CENTRA PRO CYTOREDUKČNÍ CHIRURGII A HIPEC V PODMÍNKÁCH ČESKÉ REPUBLIKY

KLOS D.¹, RAU B.², BRANDL A.², PILKA R.³, DZVINČUK P.³, MELICHAR B.⁴, LEMSTROVÁ R.⁴, ZEŽULOVÁ M.⁴, FRITSCHEROVÁ Š.⁵, BLAHUT L.⁶

¹Centrum pro peritoneální karcinomatózu, I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, ²Chirurgische Klinik, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, ³Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁴Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc,

⁵Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UP a FN Olomouc, ⁶Oddělení intenzivní péče chirurgických oborů, FN Olomouc

Úvod: Cytoreduktivní chirurgie (CRS) kombinovaná s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií je metodou rozvíjející se od konce 80. let 20. století a nabývající na celosvětové popularitě a těšící se nadále rostoucímu zájmu chirurgů a onkologů. Hlavní indikací jsou primární nádory peritonea a sekundární tumory pocházející ze zažívacího traktu či ovarii a dělohy. Vzhledem k poměrně náročnému chirurgickému výkonu, vzájemné mezioborové kooperaci, použití cytostatik v podmínkách operačního sálu, poměrně vysokému počtu pooperačních komplikací a dlouhé learning curve je nutné při startu tohoto programu dodržet několik základních podmínek tak, aby byla metodou úspěšnou a bezpečnou. **Metoda:** Základní podmínkou pro start nového centra je podpora nemocničního zařízení pro rozvoj peritoneálního onkologického programu. Nezbytností je jistě proaktivní nemocniční personál a dostatek ekonomických zdrojů. Před vlastním startem je nutné vytipovat lokalizaci pro tento projekt. Je nutná evaluace center v okolí v podmínkách daného státu. V ČR je tento krok poměrně jednoduchý, protože center je velmi málo. Jako nejvhodnější se jeví umístění do některého z komplexních onkologických center se zkušeným týmem chirurgů s dostatečnými zkušenostmi v celé oblasti kolorektální a abdominální chirurgie, onkogynekologů, klinických onkologů, radioterapeutů, endoskopistů, ale také anesteziologů, intenzivistů, psychologů, radiodiagnostiků a intervenčních radiologů a patologů. Důležitá je také návaznost na pre- a klinický výzkum. Management nemocnice musí zajistit detailní business plán projektu zahrnující očekávané náklady a výnosy v DRG systému ČR, podmínky bezpečnosti práce a pracovních podmínek. Základem týmu je zkušený chirurg či chirurgové, kteří musejí být aktivními organizátory a hybnou silou multidisciplinárního týmu, který rozhoduje o indikacích, pooperační péče, pre- či postoperační onkologické léčbě atd. Nezbytnou podmínkou pro úspěšný start CRS a HIPEC je odborná konzultace a mentoring některého z referenčních světových center s nutnými dlouhodobými edukačními pobyty a přímou účastí na operačních výkonech ve výukovém centru. Ve spolupráci s tímto centrem je nutné vytvořit vlastní standardizaci projektu, standardní operační proces, který umožňuje všem zúčastněným předvídatelnost indikačních rozhodnutí, vlastního průběhu operace i následné péče a monitoringu. **Závěr:** Při dodržení základních kroků pro start CRS a HIPEC centra je možné vytvořit úspěšný multioborový tým, který poskytuje vysoce kvalifikovanou a sofistikovanou péči o tyto pacienty.

VI/119. HIPEC V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU

ŠEFR R.^{1,2}, NĚMEC L.¹, ŠIMŮNEK R.¹, KRŠKA P.¹

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

Metoda cytoreduktivní chirurgie (CRS) a intraperitoneální hypertermické chemoterapie (HIPEC) představuje slibně se rozvíjející kombinovaný výkon určený k léčbě primárních, ale i sekundárních malignit peritonea. Provádí se na řadě pracovišť v západní Evropě, severní Americe, Japonsku, Číně i v Ruské federaci

a stává se, ve vybraných případech, součástí multimodálního přístupu k nádorovému postižení v dutině břišní, které bylo dříve považováno za „inoperabilní“ resp. inkurabilní. Přibývající zkušenosti posledních dvou dekad ukazují, že u selektovaných nemocných má metoda slibné výsledky, přesto kromě již ověřených účinků a efektu u maligního mezoteliomu a pseudomyxomu peritonea, je její použití u dalších malignit spíše v kontextu klinických studií. To se týká jak kolorektálního karcinomu, tak karcinomu žaludku stejně jako ovariálního karcinomu a některých dalších zhoubných nádorů. Indikace mohou být s kurativním záměrem, profylaktické nebo i paliativní. Program CRS a HIPEC byl v Masarykově onkologickém ústavu zahájen po předchozí přípravě 28. února 2017. Zajímavostí je použití multifunkčního perfuzního přístroje RAND, italské provenience, který zvládá nejenom perfuze břišní, ale i izolované perfuze končetinové a v neposlední řadě i hrudní. Cílem je nabídnout tuto možnost pacientům z regionu a zvýšit počty takto ošetřených nemocných v rámci ČR.

VI/120. CYTOREDUKTIVNÍ CHIRURGIE A HIPEC – ÚVODNÍ ZKUŠENOSTI KOC FNOL

LEMSTROVÁ R.¹, KLOS D.², MELICHAR B.¹, MOHELNÍKOVÁ-DUCHOŇOVÁ B.¹

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

Úvod: Cytoreduktivní chirurgie (CRS) a hypertermická intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) jsou metody, které kombinují extenzivní chirurgický výkon, při němž odstraníme maximum nádorových ložisek, s intraoperačním podáním chemoterapie zahřáté na 42 °C do peritoneální dutiny. **Pacienti a metody:** V roce 2016 podstoupilo na našem pracovišti CRS + HIPEC 13 pacientů s postižením peritonea: 4 pacienti s peritoneálním mezoteliomem (podána cisplatina + doxorubicin), 3 pacientky s adenokarcinomem ovaria (podána cisplatina), 3 pacienti s kolorektálním karcinomem (podána oxaliplatin), 2 pacienti s low-grade mucinózním adenokarcinomem apendixu (podána oxaliplatin) a 1 pacient s mucinózním adenokarcinomem nejasného primárního origa (podána oxaliplatin). U všech pacientů byl sledován pooperační průběh, toxicita léčby a výsledný efekt terapie. **Výsledky:** Nulové reziduum po cytoreduktivní operaci (CC0) bylo dosaženo u 5/13 pacientů, zatímco u 2/13 pacientů byla přítomná rezidua do 2,5 mm (CC1) a u 6/13 pacientů byla rezidua větší než 2,5 mm (CC2). 30denní pooperační mortalita dosáhla 7,6 % (1/13 pacientů). Závažná toxicita stupně 4 se vyskytovala v 23 % (3/13 pacientů) a toxicita stupně 3 v 85 % (11/13 pacientů). Jednalo se především o oběhovou instabilitu, respirační insuficienci, poruchy výživy, nauzeu, pneumonii a trombopenii. Závažná toxicita přetrvávala průměrně 13 dnů. Toxicita přetrvávající déle než 30 dnů se týkala především poruchy výživy, únavy, bolesti břicha a zánětlivých komplikací v oblasti jizvy. Toxicita a pooperační morbidita se lišily podle rozsahu peritoneálního postižení, radikalitity chirurgického výkonu a zvoleného cytostatika. **Závěr:** CRS + HIPEC jsou závažnou toxicitou srovnatelné s velkými chirurgickými výkony. Pacienti byli zatíženi závažnou toxicitou především v prvních 14 dnech v pooperačním období. Indikace vhodného pacienta je klíčovým kritériem bezpečnosti této metody.

VII. Radioterapeutické metody

VII/168. NOVÉ TECHNIKY RADIOTERAPIE

ČERVENÁ R., KOMÍNEK L., ŠLAMPA P.

Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Radioterapie, ačkoli patří historicky k nejmladším lékařským oborům, je již považována za jednu ze základních léčebných modalit v terapii zhoubných nádorů. Až 50 % pacientů s onkologickým onemocněním je indikováno k léčbě zářením. Radiační onkologie zaznamenala za posledních 20 let rychlý rozvoj. Pokrok v radioterapii byl umožněn díky vývoji nových technologií v oblasti diagnostických zobrazovacích metod (CT, MRI, PET/CT, PET/MRI), díky novým technickým možnostem lineárních urychlovačů a rozvoji počítačové techniky umožňující zavedení nejmodernějších plánovacích systémů. Technologický pokrok v radioterapii umožnil definovat přesnější cílové objemy, zlepšit konformitu ozáření cílového objemu spolu s větším šetřením okolních zdravých tkání. Nové postupy umožňují navýšení léčebné dávky záření, a tím i lepší lokální kontrolu onemocnění. V posledním desetiletí se zlepšila i dostupnost moderních technologií – každé komplexní onkologické centrum v naší republice je vybaveno moderními lineárními urychlovači s fotonovým a elektronovým zářením. Ve sdělení budou prezentovány moderní techniky radioterapie, např. radioterapie řízená obrazem (image guided radiotherapy – IGRT), radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity modulated radiotherapy – IMRT), rotační modulovaná radioterapie (intensity modulated arc therapy – IMAT), simultánní integrovaný boost (SIB), stereotaktické ozáření a další.

VII/304. WBRT ŠETŘÍCÍ LEVÝ HIPOKAMPUS – PLÁNOVACÍ STUDIE

DZIACKY A.¹, KAZDA T.², VRZAL M.³, PROCHÁZKA T.³, DVOŘÁČEK P.³, BURKOŇ P.², POSPÍŠIL P.², NIKL T.³, JANČÁLEK R.⁴, LAKOMÝ R.⁵

¹Lékařská fakulta MU, Brno, ²Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ³Oddělení radiologické fyziky, MOÚ, Brno,

⁴Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁵Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Úvod: V paliativní radioterapii (RT) u pacientů s mozkovými metastázemi nehodícími se k lokální léčbě je v současnosti hojně zkoumaným postupem celomozkové ozáření (WBRT) se šetřením hipokampusu (hippocampus avoidance – HA), s cílem snížit riziko iatrogenního zhoršení kognice, především verbální paměti. Jsou popisovány odlišné poradiační změny v obou hipokampech (Hip). Některé studie naznačují, že je paměť více postižena po iradiaci levého Hip. Nabízí se tedy otázka, zda by jednostranné šetření Hip nemohlo být dostačující z pohledu snížení neurotoxicity WBRT. Dozimetrické důsledky jednostranného šetření Hip nejsou známy. **Hypotéza:** Šetření pouze levého Hip během WBRT může ještě více snížit dávku záření v daném Hip a/nebo zlepšit prozáření mozku. Cílem této plánovací studie je porovnat HA WBRT plány s LHA WBRT (left HA). **Metody:** Celkem 10 pacientů (9 žen, průměrný věk 54) s dostupným plánovacím CT a MRI mozku. RT plány pro HA WBRT byly navrženy dle kritérií studie RTOG 0933 (předepsaná dávka 10×3 Gy, PTV_D2% $\leq 37,5$ Gy, PTV_D98% ≤ 25 Gy, D_{max} zrakového nervu nebo chiasma opticum $\leq 37,5$ Gy, Hip D100% ≤ 9 Gy a $D_{max} \leq 16$ Gy). Tyto HA WBRT plány sloužily jako baseline. Experimentální LHA WBRT byly navrženy dvěma metodami: 1. se zachováním stejné dozimetrie levého Hip jako v baseline („BEST PTV“) a 2. se zachováním stejných parametrů prozáření PTV jako v baseline („BEST left Hip“). **Výsledky:** HA WBRT plány splnily RTOG 0933 protokol s průměrným conformity indexem 1,09 a průměrným homogeneity indexem 0,21. Průměrné hodnoty D100% a D_{max} pro pravý vs. levý Hip byly 7,8 vs. 8,5 Gy a 14,0 vs. 13,8 Gy. V případě „BEST PTV“ se podařilo snížit PTV_D2% o 2,5 %, zvýšit PTV_D98% o 5 %, snížit homogenitu o 32 % a také snížit D_{max} optických nervů a chiasmatu o 1,0 Gy. V „BEST left Hip“ se podařilo snížit D100% levého Hip o 12 % a D_{max} o 11 %. **Diskuze:** Plán šetřící levý Hip s označením „BEST PTV“ popisuje teoretické zlepšení ozáření mozku a současně splňuje kritéria RTOG 0933 pro levý Hip. Plán s označením „BEST left Hip“ popisuje teoretické zlepšení ve smyslu většího šetření jednostranného Hip za splnění kritérií dle studie RTOG 0933 pro PTV. Pacienti, kteří měli vyšší D100% v předchozích studiích, uspěli v některých paměťových testech hůř. Proto je další snižování záření na oblast Hip klinicky relevantní. **Závěr:** WBRT šetřící pouze jeden Hip může zlepšit dozimetrické parametry ozáření mozku a/nebo více snížit dávku záření na šetřený Hip. Klinickou relevancí tohoto postupu s jednostranným šetřením levého Hip ověří pouze prospektivní studie s testováním kvality života a kognice.

VII/312. MYCOSIS FUNGOIDES – TSEI (TOTAL SKIN ELECTRON IRRADIATION) – TIMING

DOLEČKOVÁ M., CHOUROVÁ A., KRÁLOVÁ D., BERKOVSKÝ P., MALECHA P., STOLBENKO P., JURÁSKOVÁ T., NDIAYE I.

Nemocnice České Budějovice, a. s.

Východiska: Mycosis fungoides (MF) je nejčastější NHL primárně postihující kůži. Radioterapie je léčba MF s nejlepší odpovědí. V současné době se řeší otázka dávky: vyšší dávky – delší remise a celkové přežití, ale současně i vyšší časné i pozdní poradiační reakce na kůži. Jak nízké mohou být dávky na kůži, abychom dosáhli dobrého efektu léčby a minimální nežádoucí reakcí? **Metody:** Na ONO Nemocnice České Budějovice, bylo od roku 1993 do současné doby ozářeno technikou TSEI (rotační nebo statickou) 68 pacientů s kožním lymfomem (97 % s MF). Naší snahou bylo podat dávku min. 36 Gy, později 30 Gy vždy v závislosti na časné poradiační dermatitidě (PD), pro kterou bylo záření přerušováno. Časná PD nás nutila přerušovat léčbu, někdy i na několik týdnů. Od roku 2014 využíváme času ke snížení nežádoucích účinků záření a k nástupu odpovědi na léčbu. TSEI provádíme střídavě, vždy 1 týden TSEI a další týden je pauza. **Charakteristika souboru:** Od roku 2014 jsme s týdenním timingem ozářili 12 pacientů: 11 s MF a 1 s primárním kožním lymfomem blíže neurčeným; 7 mužů a 5 žen; věk: medián 68 let; všichni pacienti byli předlčení, předcházející léčba trvala různě dlouho, byla různá a pro progredující relaps onemocnění byli indikováni k TSEI; u 11 pacientů provedena rotační TSEI technika, u 1 technika statická; aplikovaná dávka 8–38 Gy, medián 28 Gy. **Výsledky:** Kompletní odpověď byla u 100 %; relaps se vyskytl u 5 pacientů za 3, 4, 6, 7 a 14 měsíců: u 3 pacientů byl řešen retreatmentem TSEI (8, 10 a 14 Gy) a aplikací Roferonu-A, všichni 3 pacienti bez známek MF; u 1 pacienta byl řešen lokálním ozářením, u 1 byl relaps řešen systémovou léčbou, oba zemřeli na jinou příčinu se známkami MF; sledování pacientů bylo od 3–28 měsíců, medián 12 měsíců; kompletní remise 10 pacientů (83 %), parciální remise 2 (17 %);

9 pacientů žije, 8 bez známek onemocnění, 1 se známkami MF; 3 pacienti zemřeli: 1 na GVH, 1 na IM – oba se známkami onemocnění, 1 na IM bez známek MF; kompletní remisi po TSEI dobře udržuje aplikace Roferonu-A dlouhodobě byl aplikován u 7 pacientů, u 2 z nich se objevil drobnoložiskový lokální relaps. **Závěr:** Pravidelné týdenní pauzy nahradily nepravidelné přerušování TSEI při PD – dovolily lépe zhodnotit odpověď onemocnění na záření a minimalizovat časné a pozdní poiradiační reakce. Ukazuje se, že buňky MF mají malou schopnost reparace ze subletálního poškození a pauza umožní reparaci zdravé tkáně. Erytém na kůži byl minimální, nebyla bulózní dermatitida. Neobjevila se poiradiační fibróza, suchá dermatitida nebyla tak intenzivní.

VII/315. EXTRAKRANIÁLNÍ STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE

KOČÁROVÁ N., BÖHMOVÁ L., HŮLKOVÁ V.

Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

Extrakraniální stereotaktická radioterapie je efektivní a bezpečnou metodou léčby řady primárních i sekundárních nádorových ložisek jater, plic a dutiny břišní. Je vhodnou alternativou léčby pacientů, kteří z různých důvodů nemohou podstoupit chirurgický výkon. Při této technice se aplikuje vysoká dávka záření v malém počtu fracií a klade se důraz na maximální přesnost ozařované lokality. V praxi tuto metodu označujeme zkratkou SBRT, odvozenou od anglického názvu „stereotactic body radiotherapy“. V Masarykově onkologickém ústavu se aplikuje metoda SBRT od roku 2010. Nejdříve se léčebná metoda používala na lineárním urychlovači Varian Clinac iX, po přístavění nových ozařoven s modernějšími lineárními urychlovači Varian TrueBeam STx2.5 se ozařování technikou SBRT provádí pouze na těchto nových přístrojích. Modernější lineární urychlovač Varian TrueBeam STx disponuje novými funkcemi, jako je podpora FFF svazků, HD120MLC kolimátor a PerfectPitch 6DoF stůl. K indikaci SBRT je nutné individuální posouzení rozsahu onemocnění, jeho lokalizace a vztah k radiosenzitivním tkáním, celkového stavu pacienta a jeho přidružených chorob. Indikace probíhá cestou mezioborových komisí. Celý proces přípravy a vlastního ozáření se skládá z několika fází. K úspěšnému ozáření nádorového ložiska je nezbytná dokonalá fixace a reprodukovatelnost polohy pacienta. Jednou z možností je použití stereotaktického rámu s individuálně tvarovanou vakuovou dlahou a komprese žaludeční krajiny k omezení dýchacích pohybů bránice a tím nádorového ložiska. Dále se provádí plánovací CT, které je doplněno o skeny v expiru a inspiru. Všechny sady skenů se vzápětí fúzí v plánovacím systému Eclipse. Radiační onkolog zakreslí GTV (gross tumor volume) do jednotlivých CT skenů. Jednotlivá GTV jsou následně fúzována za vytvoření objemu ITV (internal target volume), zahrnující změny polohy ložiska při dýchání. Dávky jsou určeny dle tolerance okolních tkání a orgánů. Plánujeme pomocí techniky VMAT, při které probíhá svazek záření přes dynamicky se měnící tvar pole pomocí vícelamelového kolimátoru během otáčení hlavičky lineárního urychlovače. Vlastní ozáření probíhá na lineárním urychlovači Varian TrueBeam Stx. K ověření správnosti polohy pacienta a přesného zaměření nádorového ložiska se využívá CT přístroj s konickým svazkem (Cone beam CT), který je přímou součástí přístroje. Vlastní ozáření trvá asi 3–5 min.

VII/316. USING OF METAL DELETION TECHNIQUE FOR RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH CARDIAC IMPLANTABLE ELECTRONIC DEVICES

ODLOŽILÍKOVÁ A.¹, KURZYUKOVA A.², ŠŤAVÍK M.¹

¹ Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, ² Ural Federal University, Jekaterinburg, Russia

The rapid development of radiotherapy technologies promotes cancer patients quality irradiation. Currently, one of the mostly discussed issue is increasing number of patients indicated for radiotherapy and having cardiac implantable electronic devices (CIEDs). Unfortunately, ionizing radiation can cause damage of CIEDs during and after radiotherapy. In this respect, it is necessary make irradiation plans for these patients properly in order to minimize the dose received by pacemakers (PMs)/implantable cardioverter-defibrillator (ICDs) and electrodes. Indeed, there is a problem of correct contouring not only of critical organs-at-risk and planning target volumes (PTV), but also of cardiac devices and electrodes. Metal implants can cause the streaks of different greyness (artifacts) on CT scans. Apparently, it makes it difficult to identify CIEDs, electrodes, surrounding vital organs and regions of the tumor (Fig. 1). Moreover, artifacts contribute uncertainty to radiation plan and dose calculation received by CIEDs. Metal Deletion Technique (MDT) have been tested on nine cancer patients with different tumor localization and type of PM/ICD. In this study we have analyzed influence of MDT application on the plan parameters. Initially, cardiac devices and electrodes were contoured and radiotherapy plans were created in the VARIAN Planning System Eclipse 11.0 using 3D-CRT, IMRT, VMAT and SBRT irradiation techniques in CT without application of MDT method. Then cardiac devices and electrodes were contoured in CT with using of MDT method and the same plans were recalculated. Maximum and mean doses received by the PM/ICD and electrodes were compared in plans based on CT without and with application of MDT method. The biggest inaccuracy in determining the maximum dose received by CIEDs was observed in 3D-CRT plan of breast and lymph node irradiation and constituted approximately 3.2% (Fig. 2). In most plans without application of MDT method we have noticed a tendency to artificial reduction of maximum dose. In the analysis of the doses received by electrodes itself, the main uncertainty was observed in the calculation of medium dose and reached 3.5% in the case of esophagus irradiation. The data obtained from this experimental study confirm the necessity of MDT application for artifact reducing for cancer patients with implantable electronic devices who are referred for radiotherapy. This approach allows accurate estimation of the cumulative radiotherapy dose received by the PM/ICD and contributes to the safe management of cancer patients with a CIED.

VII/386. SOUČASNÉ TRENDY V BIODOZIMETRII

ŠINKOROVÁ Z., ZÁRYBNICKÁ L., TICHÝ A., PEJCHAL J.

Univerzita obrany, Hradec Králové

Katedra radiobiologie Fakulty vojenského zdravotnictví se dlouhodobě zabývá metodami pro kvalifikovaný zpětný odečet obdržené dávky ionizujícího záření nejen na buněčných liniích, experimentálních modelech, ale i na lidské periferní krvi. Současné biodozimetrické metody jsou zejména založeny na výrazné radiosenzitivitě lymfocytů periferní krve k ionizujícímu záření. Jejich úbytek po ozáření je dávkově závislý a na základě změn jejich absolutních počtů lymfocytů lze provést kvalifikovaný odhad obdržené dávky. Jednotlivé lymfocytární subpopulace se liší svojí přirozenou radiosenzitivitou. Zatímco

T lymfocyty jsou relativně radiorezistentní populací, B lymfocyty patří k nejcitlivějším lymfocytárním populacím v periferní krvi jak v systému *in vitro*, tak i v systému *in vivo*, a proto změny v jejich absolutních počtech i v jejich relativním zastoupení mohou potvrdit či vyvrátit domněnku u suspektně ozářených osob dříve, než je tomu u klasické biodozimetrické metody, která využívá pokles absolutních počtů všech lymfocytů v periferní krvi 24 hod po ozáření. Rychlá diagnostika je založena na metodě mnohobarevné průtokové cytometrie. V současné době pracujeme i na metodách zpětného odečtu dávky na základě kvantitativních změn proteinových markerů diagnostikovaných metodami molekulární biologie.

VII/451. INTRAKRANIÁLNÍ STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE MOZKOVÝCH METASTÁZ

HYNKOVÁ L., KAZDA T., POSPÍŠIL P., ŠLAMPA P.

Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

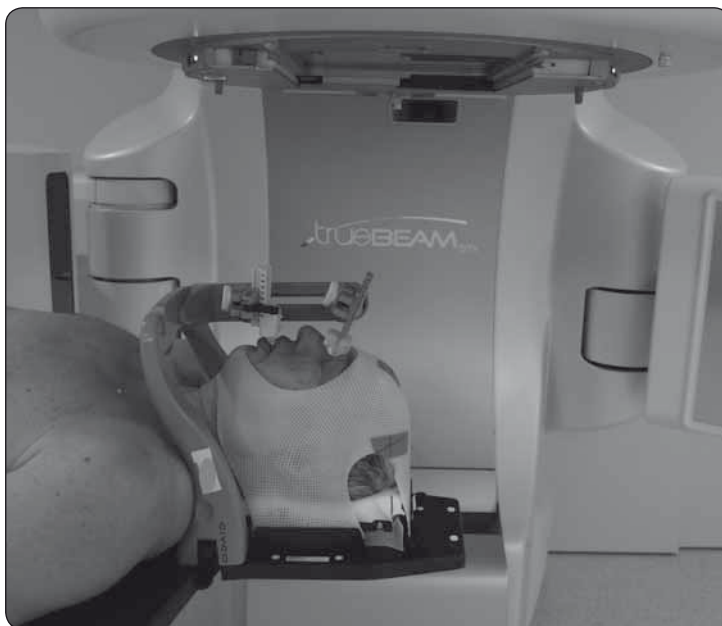
Východiska: Mozkové metastázy (MTS) postihují přibližně jednu třetinu onkologických pacientů. Stereotaktické metody ozařování jsou v jejich léčbě již zavedenou modalitou, přesto lze předpokládat jejich další rozšiřování v klinické praxi. K nesporným výhodám radiochirurgických metod patří vysoká biologická účinnost při aplikované vysoké dávce záření, krátká doba léčby (1–5 frakcí) a neinvazivnost. Studie hodnotící radiochirurgickou léčbu (SRS) byly navrženy ke srovnání kombinovaného režimu ozáření celého mozku (WBRT) + SRS oproti samotné WBRT nebo samotné SRS u pacientů v celkově dobrém stavu s 1–4 mozkovými MTS. Kombinovaná léčba snížila výskyt mozkových relapsů mimo původní MTS, nevedla však ke zlepšení přežití a zvyšovala riziko toxicity, zejména zhoršení neurokognitivních funkcí. Na druhou stranu samotná progresse onemocnění může také přispět ke snížení neurokognitivních funkcí. Tyto závěry se promítají do současných léčebných doporučení, kdy může být volena samostatná SRS s bedlivým sledováním pomocí magnetické rezonance k případnému brzkému zachytu často asymptomatické progresse onemocnění a následnou záchrannou terapií. Horizont radiochirurgie se rozšiřuje i k léčbě mnohočetného MTS postižení, kdy pro kontrolu onemocnění a indikaci SRS se zdá důležitější velikost ložisek než jejich počet. Dalším směrem zájmu je využití cíleného ozáření lůžka po resekci mozkové MTS, kde nejvíce hrozí riziko recidivy. **Cíl:** V příspěvku budou prezentovány základní charakteristiky řady ozařovacích technologií, které se v klinické praxi ke stereotaktickému ozařování využívají. Dále budou shrnuty pohledy na postavení radiochirurgické léčby v léčbě mozkových MTS a ukázány vlastní zkušenosti se stereotaktickým ozařováním s příklady léčebných odpovědí a nežádoucích účinků této léčby. **Závěr:** Stereotaktické metody ozařování mají své nezastupitelné místo v paliativní léčbě mozkových MTS. Při výběru této modality je důležitá kromě faktorů, jako je celkový stav pacienta, histologický typ, kontrola primárního onemocnění, rozsah mozkového postižení, také informovanost pacienta o léčebných modalitách, jejich nežádoucích účincích a v neposlední řadě i jeho spolupráce.

VII/452. STEREOTAKTICKÁ RADIOCHIRURGIE HLAVY S NEINVAZIVNÍ FIXACÍ

ŠIDLOVÁ I., HOLOUBKOVÁ K.

Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

Klinika radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu rozvíjí program intrakraniální stereotaktické radioterapie již od roku 2004. Modernizace a rozšíření kliniky o Centrum fotonové terapie, které bylo otevřeno v březnu 2016, umožnily další zlepšení v realizaci tohoto speciálního typu ozařování. V dubnu 2016 byly uvedeny do klinického provozu dva nové navzájem kompatibilní lineární urychlovače Varian TrueBeam STx 2.5. Oba tyto urychlovače disponují parametry a příslušenstvím s vysoce sofistikovanými funkcemi pro stereotaktické ozařování v oblasti celého těla s maximální přesností. V červenci 2016 jsme začali používat nový neinvazivní fixační systém firmy Civo s obchodním názvem trUpoint ARCH™ určený ke stereotaktickému ozařování intrakraniálních ložisek na lineárních urychlovačích. Pomocí kombinace termoplastické obličejové masky, tvarované kolíčky pod hlavou, fixátoru kořene nosu a individuální maxilární stabilizace – otisku zubů s precizní aplikací a přípravou všech součástí systému můžeme zaručit velmi přesné zaměření. Tato fixace se v publikacích též nazývá „bezrámová“.



VII/453. EXTRAKRANIÁLNÍ STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE – INDIKACE, TECHNICKÉ MOŽNOSTI A VÝSLEDKY

BURKOŇ P.¹, KAZDA T.¹, SLÁVIK M.², ŠLAMPA P.¹, PROCHÁZKA T.³, VRZAL M.³

¹Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ²Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, ³Oddělení radiologické fyziky, MOÚ, Brno

Pacientům s primárními nádory i oligometastatickým postižením, kteří nejsou z různých příčin indikováni k operaci či jiným invazivním metodám léčby, lze s výhodou nabídnout cílenou vysokodávkovanou radioterapii – SBRT (stereotactic body radiotherapy). Ozáření metastatických ložisek v plicích, játrech či dutině břišní bylo vždy vzhledem k radiosenzitivitě zdravých tkání a pohybu nádorových ložisek i okolních orgánů při dýchání velmi problematické. Nové technické možnosti – imobilizace pacienta, lepší zobrazovací techniky a moderní metody aplikace dávky záření – posunuly radioterapii mezi základní možnosti léčby těchto pacientů. Řada studií potvrdila efektivitu SBRT, její bezpečnost a při dodržení všech dávkových limitů i minimální toxicitu. Pacienti ocení

snadný a neinvazivní přístup, absenci anestezie či možnost ambulantního provedení. K dispozici jsou různé způsoby provedení SBRT (stereotaktický lineární urychlovač, kybernetický nůž, gama nůž či tomoterapie). Liší se technologickým zpracováním jednotlivých kroků léčby. Na našem pracovišti používáme fixaci pacientů ve speciálních stereotaktických pomůckách, plánování záření na bázi počítačové tomografie (CT) s 4D technologií řízení dýchacích pohybů, aplikaci dávky technikou Rapid Arc (VMAT) a navigací pomocí CT přímo při ozáření. Díky těmto technickým novinkám je možné aplikovat ablativní dávky záření do nádorových ložisek, aniž bychom se obávali minutí cíle či poškození okolních citlivých struktur. Klinické zkušenosti s cílenou vysokodávkovanou radioterapií v léčbě různých extrakraniálních ložisek za posledních 10 let exponenciálně vzrostly. Původně byla SBRT využívána k léčbě postižení plic, jater a páteře. Dnes se na řadě pracovišť používá také v oblasti hlavy a krku, mediastina, pankreatu, ledvin, prostaty či různých ložisek v dutině břišní a pánevi. Základní přehled technických možností, indikací a zkušeností při využití SBRT v léčbě nádorového postižení různých lokalit bude přednesen při ústním sdělení. Zjištěné výsledky odpovídají publikovaným údajům a ukazují na výbornou efektivitu této metody. Lokální kontrola radikálně ozářených ložisek byla v 1, 2 a 3 letech od ozáření 92, 77, resp. 65 %. Výše aplikované dávky je hlavním faktorem ovlivňujícím efektivitu léčby. Akutní i pozdní toxicita léčby je minimální.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

VII/454. EXTRAKRANIÁLNÍ STEREOAXE S ŘÍZENÝM DÝCHÁNÍM

HŮLKOVÁ V., OSSOWSKA V.

MOÚ, Brno

Extrakraniální radioterapie používá k léčbě nádorových ložisek vysoké dávky záření aplikované v malém počtu frakcí s velmi vysokou přesností. V praxi se pro tuto metodu léčby používá označení SBRT (stereotactic body radiotherapy). V Masarykově onkologickém ústavu se používá již od roku 2010. Jen v roce 2016 jsme ozářili 87 pacientů metodou stereotaktické radioterapie na lineárních urychlovačích Varian TrueBeam STx 2.5. Využívá se při léčbě primárních nádorů plic a jater, oligometastatického postižení plic, jater, kostí, patologické lymfadenopatie a v neposlední řadě recidiv v dutině břišní a pánevní. Indikace radiochirurgie je: celkový stav pacienta, nepřítomnost vícečetné diseminace a počet, velikost a uložení ložisek. Podmínkou je také dostatečná funkční kapacita postiženého orgánu (plíce, játra) a s tím spojené uspokojivé jaterní či plicní funkce. Hlavní výhody této metody spočívají v její vysoké efektivitě, vysoká dávka v jedné či několika frakcích má na buňky výrazný letální účinek. Buňky nejsou schopny reparovat subletální poškození a výsledkem je fibróza ozářeného ložiska. Dalšími výhodami jsou bezpečnost a minimální toxicita, neinvazivita a v neposlední řadě možnost ambulantní léčby. K dispozici jsou různé způsoby provedení SBRT. Princip je stejný, liší se v technologickém zpracování jednotlivých kroků a fixaci pacientů. Na naší klinice používáme k fixaci stereotaktický rám vystlaný pacientovi na míru připravenou vakuovou dlahou. K redukci pohybů nádorového ložiska spolu s dýcháním doplňujeme v indikovaných případech stlačení žaludeční oblasti. Ta nám pomůže výrazně omezit dýchací pohyby, a tím velikost cílového objemu. K plánování využíváme 4D technologii, při které jsme schopni přesně identifikovat polohu cílových ložisek v jednotlivých fázích dechového cyklu pacienta. Cílové objemy definuje lékař v jednotlivých fázích dechového cyklu; jejich fúzí následně vzniká ITV, který zahrnuje všechny změny polohy ložiska při dýchání. Dávky jsou určeny dle tolerance okolních tkání a orgánů – nejčastěji 54 Gy ve 3 frakcích, 55 Gy v 5 frakcích či 60 Gy v 8 frakcích. Cílená vysoko dávkovaná SBRT je efektivní a bezpečná metoda léčby řady primárních i sekundárních nádorových ložisek. Je vhodnou alternativou léčby pacientů, kteří z různých důvodů nemohou podstoupit chirurgický výkon. Účinky stereotaktického ozáření jsou srovnatelné s operačním řešením. Řada pacientů léčených SBRT může dosáhnout velmi dlouhého DFS hraničícího s vyléčením bez výraznějších nežádoucích účinků. Platí to i o nádorech, které jsou obecně považovány za velmi radiorezistentní.

VIII. Nežádoucí účinky protinádorové léčby

VIII/22. CNS TOXICITA PO PROTONOVÉ RADIOTERAPII U PEDIATRICKÝCH PACIENTŮ LÉČENÝCH V PTC

ONDROVÁ B.¹, KUBEŠ J.¹, SUMERAUER D.², VINAKURAU S.¹, VONDRÁČEK V.¹

¹ Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha, ² Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Cílem prezentace je zhodnocení CNS toxicity u pediatrických pacientů ozařovaných technikou IMPT (intensity modulated proton therapy), a to jak radiologických, tak klinických nálezů. Naše zjištění srovnáváme s publikovanou literaturou. **Soubor pacientů a metody:** V období od 4/2013 do 20. 2. 2017 ukončilo léčbu v PTC 108 dětských pacientů. Za pacienty v riziku CNS toxicity jsme považovali pacienty, kteří obdrželi na danou oblast dávku 50 CGE (Cobalt Gray Equivalent) a vyšší a zároveň k datu hodnocení měli odstup od ukončení radioterapie více než 3 měsíce. Tyto podmínky splňovalo 77 pacientů s primárními tumory CNS a baze lební a 3 další pacienti léčení pro jiné malignity, celkem 80 pacientů v riziku. Pacienti byli ozáření protonovým svazkem technikou IMPT. Předepsaná dávka, frakcionace a cílový objem respektovaly příslušný léčebný protokol nebo byly stanoveny individuálně po konzultaci s dětským onkologem. Cílený screening poradiačních změn nebyl prováděn, zobrazovací vyšetření byla realizována ve standardních intervalech nebo v případě klinické indikace. **Výsledky:** Radiologické známky CNS toxicity byly zjištěny u 21 dětí (26,3 %), u 7 pacientů po reiradiaci (z 10 reiradiovaných, tzn. 70 %), 14 pacientů v rámci primoterapie (20 % pacientů ozařovaných jednou sérií). Medián věku 7 let (range 2–15), medián sledování 21 měsíců (range 4–38), medián do vzniku 6 měsíců (range 1–22). U 5 pacientů byla zářena kraniospinální osa, 16 pacientů ozáření lokální; 9 pacientů mělo tumor uložený supratentoriálně, 12 infratentoriálně. Toxicitu jsme hodnotili dle NCI CTCA v.4.02. 12 pacientů nevyžadovalo léčebnou intervenci (toxicita G1), 9 pacientů bylo léčeno (6 pacientů po reiradiaci, 3 pacienti po primoterapii). Léčebná intervence zahrnovala samostatné podávání kortikosteroidů (dexametazon), kombinaci kortikoterapie s hyperbarickou komorou nebo kombinaci kortikoterapie s léčbou bevacizumabem, jednalo se tedy o toxicitu maximálně G3. Hodnotíme-li pouze pacienty léčené primoradioterapií, pak toxicita \geq G2 byla zaznamenána u 3 ze 70 pacientů v riziku. Incidence klinicky manifestované poradiační toxicity CNS v našem souboru tak činí 4,3 % při mediánu sledování 21 měsíců. **Závěr:** Incidence CNS toxicity pacientů léčených v PTC odpovídá publikované literatuře. Většina pacientů vykazuje pouze radiologické změny bez klinické symptomatologie, výjimkou je skupina pacientů podstupujících reiradiaci. Další sledování a vyhodnocování nálezů je nezbytné pro identifikaci rizikových faktorů vč. dozimetrických parametrů, které umožní minimalizovat riziko této závažné radiační toxicity.

Autoři	Diagnózy	Zdroj zářeží	Sledovaný jev	Počet pacientů/ /celkový	Incidence
Fouladi et al	meduloblastom	fotony	změny v bílé hmotě	22/134	16,4 %
Gunther et al	ependyomom	fotony/protony	radiologické změny	F 6/35 P 16/37	F 17 % P 43 %
Plimpton et al	solidní tumory CNS	forony	radiologické změny/ /symptomy	RDG nález 5/101 klinika 3/101	RDG 5 % klinika 3 %
Murphy et al	PNET	fotony	radiologické změny	8/236	3,7 % 1 úmrtí
Indelicato et al	solidní tumory CNS	protony	brainstem toxicita	?/313	3,8 % 1 úmrtí
Kralik et al	solidní tumory CNS	protony	radiologické změny	16/60	26,7 %
Giantsoudi et al	meduloblastom	protony	brainstem toxicita	?/111	3,6 %

VIII/23. VZDÁLENÉ RADIONEKRÓZY PO PROTONOVÉ LÉČBĚ V OBLASTI NEUROKRANIA

MRAČEK J.¹, SVOBODA T.², FERDA J.³, PŘIBÁŇ V.¹

¹ Neurochirurgická klinika LF UK a FN Plzeň, ² Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ³ Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

Východiska: Radioterapie má v léčbě mozkových nádorů dlouhodobě nezastupitelnou roli. Vedle standardně používaného fotonového záření se v posledních letech začíná častěji uplatňovat také léčba protony. Atraktivita protonové léčby je dána příznivými fyzikálními vlastnostmi protonového svazku, který by měl umožnit eskalovat dávku do oblasti nádoru, přesně nádor zacílit a šetřit zdravou tkáň. Z výhodnější dávkové distribuce a nižší toxicity léčby by měli profitovat zejména někteří nemocní s mozkovými nádory. **Popis případů:** S uvedenými daty nekorespondují dvě naše pozorování vzdálených radionekróz, které se objevily po ozáření protonovým svazkem. Prvním případem je mladá nemocná, u které byl operačně radikálně odstraněn ependyomom IV. komory mozkové. Následná protonová léčba vedla k rozvoji radionekrózy v oblasti prodloužené a horní krční míchy s fatálními klinickými následky. Druhý případ je dítě po subtotálním mikrochirurgickým odstranění kraniofaryngeomu, u kterého protonové ozáření drobného supraselárního rezidua způsobilo radionekrózu v oblasti pontu. **Závěr:** Zatímco nádorová pseudoprogrese, resp. radionekróza v oblasti ozařovaného cíle jsou známými průvodními jevy radioterapie, výskyt radionekrózy ve zdravé tkáni mimo cíl záření je závažná a etiologicky nejasná komplikace. V přednášce jsou analyzovány možné příčiny vzniku vzdálených radionekróz, jejichž výskyt je v rozporu s udávaným benefitem protonové léčby.

VIII/54. KARDIOTOXICITA BIOLOGICKÉ LÉČBY

VYSKOČIL J., FURDEK M., JELÍNEK P.

Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno

Incidence zhoubných novotvarů v populaci stále narůstá, ale zároveň se zlepšují léčebné možnosti a prodlužuje se celkové přežívání pacientů a rakovina se stává v mnoha případech chronickým onemocněním. V léčbě se čím dál více prosazuje tzv. biologická (cílená) léčba. Tímto termínem se označuje obecně terapie, která není založena na bázi klasických cytostatik. Spektrum nežádoucích účinků této moderní terapie je odlišné od standardní chemoterapie a nežádoucí účinky nebývají tak dramatické. Ale ani tzv. biologická léčba bohužel není vůči kardiovaskulárnímu (KV) aparátu intaktní. Kardiotoxicita cílené léčby nádorů se projevuje velmi rozmanitě. Nejobávanějším projevem je rozvoj chronického srdečního selhání (CHSS) vlivem anti-HER2 terapie či tyrozinkinázových inhibitorů (např. sunitinib, sorafenib) nebo jako důsledek jiných negativních vlivů terapie na KV aparát. Mezi významné rizikové faktory kardiotoxicity patří léčbou indukovaná či akcelerovaná arteriální hypertenze (AH). Mezi cílené léky, které mohou vést k rozvoji/akceleraci AH, patří inhibitory angiogeneze (bevacizumab, aflibercept, multikinázové inhibitory) nebo i klasická cílená léčba v podobě hormonální terapie (inhibitory aromatáz). Mezi další rizikové faktory CHSS patří fibrilace síní (AF) jako projev nejčastější arytmie u onkologických pacientů. K rozvoji AF přispívá sekundární ischemie myokardu při anémii, metabolické odchylky způsobené vlastním onemocněním či léčbou, TEN a uplatňuje se i přímé kardiotoxické působení onkologické léčby. TEN jako projev KV toxicity vídáme třeba u cílené hormonální terapie tamoxifenem a vysoké riziko arteriální trombembolie mají pacienti na léčbě antiangiogenní terapií (bevacizumab). V neposlední řadě se na rozvoji CHSS podílí i ICHS, k níž přispívá i rozvoj dyslipidemie u pacientek na terapii inhibitory aromatáz. Pacienti dlouhodobě přežívající onkologické onemocnění jsou významnou rizikovou skupinou pro rozvoj KV onemocnění. Je třeba myslet na to, že ani tzv. biologická nebo cílená léčba není zcela bez negativního vlivu na KV aparát.

VIII/103. EVEROLIMUS V DENNÍ KLINICKÉ PRAXI SE ZAMĚŘENÍM NA PROBLEMATIKU POSTIŽENÍ SLIZNICE DUTINY ÚSTNÍ – ZKUŠENOST ONKOLOGICKÉHO CENTRA V PRŮBĚHU ROKU 2016

VOKURKA S., VOTAVOVÁ M., ARNETOVÁ V., KORUNKOVÁ H., SVOBODA T., KULHÁNKOVÁ J., KALIŠOVÁ K., MATĚJKA M., FIALA O., FÍNEK J.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Východiska: Orální mukozitida, resp. mTOR asociovaná stomatitida, je významná komplikace léčby s everolimem (EVE) s incidencí 44–64 %. Přístup ke komplikaci v běžné denní praxi není dostatečně publikačně zpřehledněn. **Soubor pacientů a metody:** Retrospektivní analýza pacientů léčených EVE během roku 2016 v našem centru, n = 42 pacientů (ženy 69 %), věk medián 66 (37–81) let, karcinom prsu 20 (48 %) a renální karcinom 22 (52 %), vstupní dávka EVE 10 mg/den u 34 (81%) a 5 mg/den u 8 (19 %) pacientů. **Výsledky:** Dyskomfort a/nebo dysgeuzie bez defektů sliznic (grade 1 dle NCI-CTC) byl u 4/34 (12 %) pacientů, defekty sliznice bez omezení p.o. příjmu (grade 2) u 6/34 (17,5 %), defekty s omezením p.o. příjmu (grade 3) u 7/34 (20,5 %) pacientů. Intervencí při grade 1 byla redukce EVE na dávku 5 mg/den u 1/4 postižených pacientů, při grade 2 u 2/6 doporučen lokálně roztok s dexametazonem, u 4/6 redukce EVE na 5 mg/den (ve dvou případech redukce dále ponechána při recidivách komplikací), při grade 3 u 5/7 pacientů doporučen lokálně roztok s dexametazonem, u 1/7 přechodná redukce EVE na 5 mg/den, u 5/7 trvalá redukce pro recidivy aft, u 1/7 léčba s EVE ukončena. U pacientů vstupní dávky EVE 5 mg/den byl jeden případ (1/8, 12,5 %) mírného přechodného postižení grade 2 bez intervence. Rozvoj komplikací byl v rozmezí 2–20 týdnů od zahájení léčby (medián do 8 týdnů). **Závěr:** Incidence stomatitidy a její tíže v souboru je srovnatelná s publikovanými daty studií, potvrzuje významný výskyt těžších postižení s dopadem na kvalitu života, p.o. příjem a redukcí dávek onkologické léčby v běžné praxi. Přístup a volba intervence u obdobně postižených pacientů je mírně heterogenní, bývá ovlivněna individuálním přístupem lékaře. Při dobré toleranci stomatitidy s defekty je tendence léčbu nepřerušovat a udržet ji v dávce 10 nebo 5 mg/den, lokální léčba s dexametazonem ještě není plně využívána.

VIII/179. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY IMUNOTERAPIE

BRANČÍKOVÁ D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Imunoterapie se postupně stává součástí komplexní léčby u řady nádorových chorob. Tato moderní léčba s sebou zároveň přináší i změnu náhledu na léčbu a hodnocení léčebné odpovědi, ale i nové typy nežádoucích účinků (kromě tzv. finanční toxicity). Nejlepších výsledků bylo dosaženo při testování molekul, které se objevují na cytotoxických T lymfocytech po aktivaci a které slouží k regulaci imunitní reakce (molekuly CTLA-4, PD-1 a PD-L1, 2 (programmed cell death ligand 1,2)). Označují se obvykle jako „checkpoint inhibitory“. Regulační T lymfocyty tlumí protinádorovou imunitní odpověď, hromadí se v nádorovém mikroprostředí a exprimují tyto molekuly. Zablokování jejich aktivity monoklonálními protilátkami pak vede k převaze aktivity cytotoxických lymfocytů, které se tak mohou déle uplatňovat v protinádorové imunitní reakci. V praxi používanými léky jsou ipilimumab (Yelroy), nivolumab (Opdivo) a pembrolizumab (Keytruda). Ipilimumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG1, která se selektivně váže na antigen CTLA-4, který blokuje adaptivní imunitní odpověď. Jakmile je zablokováno, dojde k „odbrždění“ imunitní protinádorové odpovědi a ideálně k zničení nádoru cytotoxickými T lymfocyty. Prokázal účinek v léčbě melanomu. Závažné nežádoucí účinky jsou imunálně zprostředkované a označují se jako irAEs (immune related adverse events). Typické jsou enteritidy provázené průjmy, kožní exantém s pruritem či vitiligo, endokrinopatie (thyreoiditida, hypofyzitida) či hepatotoxicita. Frekvence a intenzita výskytu nežádoucích účinků potom souvisí s dávkou ipilimumabu. Léčba zahrnuje především včasnou aplikaci vysokých dávek kortikosteroidů následovaných u endokrinopatií obvykle celoživotní příslušnou hormonální substitucí. Nivolumab a pembrolizumab jsou plně humánní protilátky anti-PD-1 vykazují výrazný protinádorový účinek u pacientů s pokročilými solidními nádory, vč. nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu ledviny či maligního melanomu. Typickou reakcí je reakce akutní fáze při infuzi – teplota, někdy i třesavka, která by se měla dát zvládnout nesteroidními antipyretiky, pokud by se přidala i vyrážka, je vhodný kortikosteroid a antihistaminika. Kožní toxicita – vyrážky jsou časté a jsou různého stupně, největším rizikem je Stevens Johnson syndrom a toxická epidermální nekrolýza, které mohou být až život ohrožující. Dalším závažným nežádoucím účinkem může být kolitida, karditida, hepatitis, thyseitida a další. Budeme se věnovat některým nejčastějším.

VIII/184. SEKUNDÁRNÍ HYPOGAMAGLOBULINEMIE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

HLAVÁČKOVÁ E.

FN u sv. Anny v Brně

Sekundární hypogamaglobulinemie představuje sekundární imunodeficit vznikající v důsledku základního onemocnění, jeho komplikací nebo léčby. Převážně se u onkologických pacientů setkáváme s kombinovanou formou sekundární imunodeficiency s predominancí humorální nebo celulární složky. Hypogamaglobulinemii definujeme jako pokles hladin IgG pod 2 směrodatné odchytky pro danou věkovou skupinu. Při rozhodování o případné léčbě ale musíme brát v úvahu schopnost specifické protilátkou odpovědi a charakter a četnost infekčních komplikací u pacienta. Sekundární hypogamaglobulinemie v onkologii vzniká v důsledku základního převážně lymfoproliferativního onemocnění (mnohočetný myelom – MM, chronická lymfoblastická leukemie – CLL, a non-Hodgkinské B lymfomy – NHL) nebo je navozena iatrogeně (imunosupresiva, chemoterapeutika: steroidy, azatioprin, biologika: rituximab, alemtuzumab, TKI inhibitory: imatinib, dasatinib). Často se výše jmenované faktory kombinují. Samostatně postavení zaujímá sekundární hypogamaglobulinemie po alogenní transplantaci hematopoetických buněk. Exudativní enetropatie a malnutrice vede rovněž k manifestaci sekundární hypogamaglobulinemie. Substituční imunoglobulinová intravenózní terapie (IVIG) je doporučována u pacientů s CLL s rekurentními predominantně enkapsulovanými patogeny způsobenými infekty při IgG < 5 g/l, kteří neodpověděli adekvátně na profylaktickou antibiotickou léčbu a vykazují známky alterace specifické protilátkou odpovědi. Rovněž pro pacienty s MM s anamnézou závažných a rekurentních bakteriálních infekcí, selháním antibiotické profylaxe a nedostatečné odpovědi na diagnostickou vakcinaci by měla být zvažována profylaktická IVIG, event. subkutánní imunoglobulinová terapie (SCIG) po dobu 12 měsíců ve výši 0,4 g/kg/4 týdny. V případě terapie rituximabem se doporučuje znalost hladiny IgG před léčbou a následně monitoring hladin gamaglobulinů min. po 6 měsících po ukončení terapie za účelem vyselektování pacientů s protilátkovým imunodeficientem indukovaným rituximabem. Onkologická diagnóza a opakované podání anti-CD20 terapie je rizikovým faktorem perzistující sekundární hypogamaglobulinemie. U HSCT pacientů převažuje rovněž individualizovaný přístup s doporučením aplikace IVIG při poklesu IgG pod 5 g/l ve výši 0,5 g/kg/4 týdny. V případě zahájení IVIG substituce by měl být klinický a laboratorní stav pravidelně monitorován a přehodnocen za 6 a 12 měsíců. Příčina sekundární hypogamaglobulinemie u onkologických pacientů je multifaktoriální. Substituční imunoglobulinová léčba je indikována v přesně definovaných případech.

VIII/201. TEMSIROLIMUS – HYPERSENZITIVNÍ REAKCE I PŘES DOPORUČOVANOU PREMEDIKACI H1-ANTIHIAMINIKYGONĚC R.¹, SVĚTLÁKOVÁ L.³, KOZÁKOVÁ Š.¹, JUŘICA J.⁴¹ Ústavní lékárna, MOÚ, Brno, ² Úsek klinických hodnocení, MOÚ, Brno, ³ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ⁴ MOÚ, Brno

Východiska: Temsirolimus je inhibitor mTOR, reguluje translační faktorů, HIF-1 a HIF-2 alfa stimuluje produkci angiogenních faktorů. Temsirolimus se využívá v léčbě metastatického renálního karcinomu a lymfomu plášťových buněk, off-label pak i v řadě jiných indikací. Po podání temsirolimu se krom jiných nežádoucích účinků zahrnujících jak metabolické, tak imunosupresivní efekty, vyskytují četnější hypersenzitivní reakce, které někdy mají i charakter anafylaktické reakce. Tyto mohou být přičítány i pomocným látkám přípravku (Tween). Inhibitory mTOR by mohly posouvat populace T lymfocytů směrem k Th2, což znamená častější výskyt alergií se zvýšením IgE [1]. Hypersenzitivním reakcím se standardně předchází premedikací H1 antihistaminikem (bisulepin) před každou dávkou temsirolimu. V případě rozvinutí hypersenzitivní reakce je doporučeno přerušit infuzi alespoň na 30–60 min, dle stavu možno opět zahájit infuzi s podáním difenhydraminu (pokud nebyl předtím použit) nebo H2 antihistaminika 30 min před infuzí temsirolimu s pomalejší rychlostí [2]. Účinnost glukokortikoidů v prevenci hypersenzitivity nebyla přesvědčivě dokumentována [3]. **Popis případu:** U dvou pacientů nezávisle na sobě došlo po vykapání 3/4 infuze temsirolimu (25 mg) k obdobné hypersenzitivní reakci charakterizované třemorem, rozvojem dušnosti, hyposaturací, hypertenzí, erytemem v obličejí a na hrudníku se spastickým nálezem na plicích. Okamžitě byl zastaven přívod léčiva a pacienti byli přeloženi na JIP. Terapie reakce zahrnovala i.v. podání 200 mg hydrokortizonu, 1 mg bisulepinu, 8 mg dexametazonu, u druhého pacienta +10 ml kalcium glukonát 10 %. Poté následoval rychlý ústup hypersenzitivní symptomatiky. **Závěr:** Přestože se při podání temsirolimu postupuje dle obecných doporučení pro prevenci hypersenzitivní reakce, nelze se jí vyhnout ani přidáním glukokortikoidů do premedikace. V současné době však není evidence účinnosti glukokortikoidů v prevenci alergické reakce po podání temsirolimu. Mechanismus této alergické reakce zůstává dále nejasný.

Literatura: [1] Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105(4): 259–273. [2] DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 – [cited 2017 Feb 23]. Available from: <http://www.dynamed.com>. [3] MHRA 2009: Temsirolimus: severe hypersensitivity reactions during infusion. *Drug Safety Update* January 2009; 2[6]: 3.

Tento výstup vznikl s podporou projektu „Experimentální a translační farmakologický výzkum a vývoj“ č. MUNI/A/1063/2016.

VIII/286. PŘEHLED NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ IMUNOTERAPIE A SOUBOR DVOU KAZUISTIK

MATZENAUER M., VRÁNA D., MELICHAR B.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Východiska: Imunoterapie zažívá v posledních letech renezanci u značného počtu nádorových onemocnění (maligní melanom, nemalobuněčný karcinom plic, renální karcinom atd.) zejména v podobě checkpoint inhibitorů (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab a další), které potlačují inhibici imunitního systému nádorem a cílí zejména na receptory PD-1, CTLA-4 nebo protein PD-L1. Pro imunoterapii je specifické unikátní spektrum nežádoucích účinků s rozdílnou četností a závažností, které zahrnují projevy kožní, gastrointestinální, jaterní, endokrinní a další méně časté systémové zánětlivé stavy. Tyto komplikace mohou být u pacientů pouze přechodné a spontánně vymizet, ovšem mohou také skončit fatálně. Vyšší četnost a závažnost je dále prokázána u vzájemné kombinace checkpoint inhibitorů (ipilimumab a nivolumab). Liší se jednak dobou začátku a také možností reverzibility. Kožní projevy v podobě vyrážky a svědění představují nejčastější a nejdříve pozorovaný nežádoucí projev léčby imunoterapií. Potenciálně nejzávažnější mohou být kolitidy s průjmy, které u části pacientů vyústí až ve střevní perforaci. Mezi méně časté patří pneumonitidy, jejichž důsledky mohou být rovněž velmi závažné, a také endokrinopatie nejčastěji v podobě hypofyzitidy s pestrými klinickými projevy s obtížnou diferenciální diagnostikou. Z uvedených molekul je nejvyšší výskyt

nežádoucích účinků u ipilimumabu, který přinesl signifikantně delší celkové přežití u pacientů s maligním melanomem, odtud potom pochází většina získaných poznatků o nežádoucích účincích. U pacientů léčených těmito molekulami musíme na nežádoucí účinky pomýšlet v rámci diferenciální diagnostiky komplikací během léčby. **Cíle:** Prezentujeme přehled nejčastějších nežádoucích účinků imunoterapie, jejich základní charakteristiku spolu s principy terapie dle stupně závažnosti, kdy intervence sahají od prostého sledování po ukončení léčby s terapií vysokými dávkami kortikoidů či jiných imunosupresiv. Na přehledu dvou kazuistik pacientů s metastatickým maligním melanomem potom dokládáme vlastní zkušenost s nežádoucími účinky v podobě systémové endokrinopatie s hypopituitarizmem, v jednom případě v kombinaci s hepatopatií. Vzhledem k široké indikaci imunoterapie se s těmito komplikacemi budeme setkávat čím dál častěji.

VIII/298. VÝSKYT KŘEČOVITÝCH STAVŮ U PACIENTA LÉČENÉHO ENZALUTAMIDEM – KAZUISTIKA

RICHTER I.¹, DVOŘÁK J.², BARTOŠ J.¹, FÖRSTER J.³

¹ Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s., ² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha,

³ Radiační a klinická onkologie, Oblastní nemocnice Jičín, a.s.

Enzalutamid patří mezi nové možnosti léčby pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC). Léčba většinou probíhá u pacientů s dobrou tolerancí. Mezi méně obvyklé projevy toxicity enzalutamidu patří i postižení nervového systému s klinickým projevem křečovitých stavů. V rámci registrační studie AFFIRM se u pěti pacientů z 800 hodnocených vyskytly křeče stupně III–IV (0,6 % případů). Podkladem pro tuto komplikaci je skutečnost, že enzalutamid může inhibovat chloridové kanály GABA systému s důsledkem snížení prahu pro vznik křečí. Enzalutamid používáme na našem oddělení od listopadu 2014. V rámci konference bude prezentována kazuistika výskytu generalizovaného křečovitého stavu u 77letého pacienta s mCRPC po 5týdenní léčbě enzalutamidem.

VIII/300. HYPOFRAKCIONOVANÁ AKCELEROVANÁ RADIOTERAPIE KARCINOMU PROSTATY – AKUTNÍ TOXICITA

KRUPA P.

Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Úvod: Hypofrakcionovaná akcelerovaná radioterapie (HART) je dle stále rostoucího počtu studií optimálním frakcionačním režimem při léčbě lokalizovaných stadií karcinomu prostaty. Využívá se přitom specifických radiobiologických vlastností karcinomu prostaty, především poměru α/β , který je zřejmě výrazně nižší než u většiny nádorů, a odpovídá spíše pomalu reagujícím tkáním, nebo je ještě nižší – nejčastěji udávanou hodnotou je $\alpha/\beta = 1,5$ Gy. Při navyšování velikosti jednotlivé frakce proto paradoxně klesá pravděpodobnost pozdní toxicity pro kritické orgány při zachování nebo i zvýšení účinnosti. Existující klinické studie zatím tyto předpoklady potvrzují. Při návrhu frakcionačního režimu HART je třeba počítat také s akutní toxicitou, která s vyšší jednotlivou dávkou roste. Z toho důvodu vkládáme do ozařovacího schématu 1–2 volné dny týdně. **Metody:** Od roku 2011 byla na našem pracovišti zavedena metoda HART karcinomu prostaty. Je indikována u pacientů nízkého a středního rizika rekurence. U pacientů vysokého rizika rekurence pak jen v případě, že z důvodu interkurencí není indikováno ozáření celé pánve. U pacientů nízkého rizika je ozařována samotná prostata dávkou $20 \times 3,0$ Gy, pro kompenzaci akutní toxicity se vynechává 1 den v týdnu. U pacientů středního a event. vysokého rizika se dávkování liší dle užitých techniky. U klasické 3D CRT je to $15 \times 3,0$ Gy na oblast prostaty a bázi semenných váček, a $6 \times 3,0$ Gy na oblast prostaty. V případě simultánního boostu je to $21 \times 3,0/2,1$ Gy na oblast prostaty/bázi semenných váček. Pro kompenzaci akutní toxicity se vkládá střídavě 1 a 2 volné dny týdně. Při konturaci je užíván lem CTV-PTV 10 mm, směrem k rektu 8 mm. Při ozařování je denně kontrolována poloha cílového objemu pomocí cone beam CT. Následující graf porovnává akutní toxicitu u jednotlivých modalit. Jsou to hypofrakcionovaná akcelerovaná radioterapie technikou RapidArc (n = 158) a 3D CRT (n = 53), dále pak normofrakcionovaná radioterapie technikou RapidArc (n = 159) a IMRT bez IGRT (n = 152). **Závěr:** Použité schéma hypofrakcionované akcelerované radioterapie technikou RapidArc vykazuje nižší akutní toxicitu vůči stejné technice klasickou frakcionací. Ještě vyšší rozdíl je patrný vůči technice IMRT. Pro akcelerované schéma technikou 3D CRT chybí přímý srovnávací soubor, i tak lze říci, že je pozorovaná akutní toxicita poměrně mírná. Na konferenci budou prezentovány aktualizované výsledky. *Studie byla podpořena projektem LO 1413.*

VIII/322. ZMĚNY KARDIOVASKULÁRNÍCH PARAMETRŮ JAKO POZDNÍ NÁSLEDEK ONKOLOGICKÉ LÉČBY ANTRACYKLIN V DĚTSTVÍ

PUCHNEROVÁ V.¹, HRSTKOVÁ H.², SVAČINOVÁ J.¹, NOVÁKOVÁ Z.¹

¹ Fyziologický ústav, LF MU, Brno, ² Pediatriká klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Antracykliny řadíme mezi významná protinádorová antibiotika, která mají v onkologii široké využití. Mezi jejich negativa patří kardiotoxické působení, které se může projevit i mnoho let po ukončení léčby. Studie je zaměřena na pacienty s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL), kteří byli v dětství léčeni antracykliny. U pacientů byly sledovány základní parametry kardiovaskulárního systému vč. citlivosti baroreflexu spadajícího do systému krátkodobé regulace krevního tlaku a vypovídajícího o vztahu kardiovaskulárního a autonomního nervového systému. **Soubor pacientů a metody:** Náš soubor obsahuje 111 pacientů s diagnózou ALL (skupina ALL; věk: $16,7 \pm 5,9$ let; M: 53; celková kumulativní dávka antracyklinů: $232,8 \pm 42,6$ mg/m², follow-up: $9,2 \pm 5,6$ let od ukončení léčby). Srovnání bylo provedeno s kontrolním souborem 415 zdravých dětí (skupina KO). Krevní tlak (TK) byl měřen kontinuálně fotopletysmografickou metodou při řízeném dýchání ($f = 0,33$ Hz) přístrojem Finometer Pro (FMS, Nizozemí). Vzájemnou spektrální analýzou v oblasti frekvence 0,1 Hz byla z kolísání tepového intervalu (TI) a systolického krevního tlaku (STK) vypočítána hodnota citlivosti baroreflexu (BRS – ms/mmHg; BRSf – mHz/mmHg). Byly hodnoceny i parametry celkové variability TK (STKsd, DTKsd (mmHg), TIsd (ms)) a jeho variability při frekvenci 0,1 Hz v normalizovaných STKrel (n.u.), DTKrel (n.u.), Tlrel (n.u.) i absolutních jednotkách STKabs (mmHg²/Hz), DTKabs (mmHg²/Hz), Tlabs (ms²/Hz). **Výsledky:** Při srovnání ALL a KO byla zjištěna statisticky významná ($p < 0,05$) snížení následujících parametrů (ALL vs. KO: Tlrel: $0,03 \pm 0,03$ vs. $0,04 \pm 0,03$ n.u.; Tlabs: $10\,848,75 \pm 12\,199,31$ vs.

11 803,63 ± 9 915,19 ms; STK: 109,49 ± 15,14 vs. 112,04 ± 12,88 mm Hg; STKrel: 0,02 ± 0,02 vs. 0,03 ± 0,02 n.u.; STKabs: 80,29 ± 81,64 vs. 98,44 ± 82,19 mm Hg; DTK: 58,21 ± 10,04 vs. 68,17 ± 9,33 mm Hg; DTKrel: 0,04 ± 0,03 vs. 0,05 ± 0,03 n.u.; DTKabs: 46,93 ± 44,95 vs. 59,39 ± 51,81 mm Hg; BRS: 7,38 ± 4,54 vs. 10,12 ± 5,24 ms/mm Hg; BRSf: 13,17 ± 7,38 vs. 17,84 ± 7,76 mHz/mm Hg; $p < 0,03$). Byla nalezena korelace mezi dávkou léku a STK ($p < 0,05$), BRS ($p < 0,03$) a BRSf ($p < 0,02$). **Závěr:** Výsledky naší studie poukazují na negativní důsledky předchozí léčby kardiotoxickými léky ve vztahu k námi sledovaným kardiovaskulárním parametrům u pacientů po onkologické terapii v dětství.

Tato studie vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Kardiovaskulární systém: od modelu přes terapii k prevenci“ č. MUNI/A/1355/2016 podpořeného z prostředků účelové podpory, kterou poskytlo MŠMT v roce 2016.

VIII/323. POUŽITÍ LIPEGFILGRASTIMU V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI V PROFYLAXI CHEMOTERAPIÍ INDUKOVANÉ NEUTROPENIE. INTERIM ANALÝZA PAN-EVROSPKÉ NEINTERVENČNÍ STUDIE

KATOLICKÁ J.¹, PICHLER P.², CLAES N.³, MAZZA P.⁴, ZURAWSKI B.⁵, POTOCKI P.⁶, PETRU E.⁷, ŠEDIVÁ M.⁸, LANZA F.⁹, FONTAINE C.¹⁰

¹ Komplexní onkologické centrum, FN u sv. Anny v Brně, ² University Clinic St. Polten, Austria, ³ AZ St-Jan Brugge, Belgium,

⁴ SS Annunziata Hospital Taranto, Italy, ⁵ Oncology Center Bydgoszcz, Poland, ⁶ University Hospital Krakow, Poland,

⁷ Medical University Graz, Austria, ⁸ Nemocnice na Bulovce, Praha, ⁹ Istituti Ospitalieri Cremona, Italy, ¹⁰ UZ Brussels, Belgium

Lipegfilgrastim (Lonquex®) je forma filgrastimu s prodlouženou působností, která se váže na lidský receptor pro G-CSF. Cílem této studie bylo hodnocení účinnosti lipegfilgrastimu v každodenní klinické praxi u dospělých nemocných s různými typy nádorového postižení, kteří byli léčeni chemoterapií (CHT).

Metodika: Jedná se o prospektivní neintervenci studii, do níž byli zařazeni pacienti s různými typy nádorového postižení. Lipegfilgrastim byl podáván v primární (PP) nebo sekundární profylaxi (SP). Modifikace dávek CHT, neutropenie a příhody související s neutropenií byly zaznamenány a analyzovány. V této práci prezentujeme hodnocení účinnosti po prvním lipegfilgrastimem podpořeném cyklu CHT. V čase analýzy (3/2016) bylo zařazeno 621 pacientů s mediánem věku 59,2 ± 13,2, z nichž bylo 67,6 % žen. Největší procento představoval karcinom prsu (39,8 %) a lymfom (24,0 %). Lipegfilgrastim byl podán u 507 pacientů. Data o modifikaci dávky CHT a neutropenické příhodě po prvním lipegfilgrastimem podpořeném cyklu byla k dispozici od 409 a 448 pacientů, resp. Vynechání CHT bylo zaznamenáno v 0,3 %, pokud byl lipegfilgrastim podán v PP. Žádné vynechání CHT nebylo SP. CHT posun termínu byl u 10,3 % (PP) a 15,0 % (SP), redukce dávky CHT u 5,2 % (PP) a 7,5 % (SP) pacientů. Febrilní neutropenie byla u 1,4 % (PP) a 1,2 % (SP), závažná neutropenie byla u 1,9 % (PP) a 4,7 % (SP) nemocných. Celkem 89 (17,6 %) pacientů mělo zkušenost s aspoň jedním nežádoucím účinkem po podání lipegfilgrastimu. Nejčastěji to byly myalgie, bolesti kostí, bolesti hlavy, z toho závažné byly u 25 (4,9 %) pacientů. **Závěr:** Lipegfilgrastim je, podle celosvětové běžné klinické praxe, účinný a dobře tolerovatelný u PP a SP.

VIII/324. THE EUROPEAN ORAL CARE IN CANCER GROUP (EOCC) – EVROPSKÁ SKUPINA PRO PĚČI O DUTINU ÚSTNÍ PACIENTŮ S MALIGNITAMI

VOKURKA S.¹, QUINN B.², MARGULIES A.³

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ² Chelsea and Westminster NHS Trust, London, UK, ³ University Hospital in Zürich, Switzerland

Východiska: Postižení dutiny ústní v souvislosti s onkologickou léčbou jsou nadále napříč Evropou významným tématem, a přestože v oblasti podpůrné péče v oblasti dutiny ústní bylo již mnoho důležitého zajištěno, stále jsou možnosti zlepšovány. Evropská skupina péče o dutinu ústní pacientů s malignitami (EOCC) je multiprofesní skupina expertů, zdravotníků, kteří se napříč Evropou podílejí na péči o pacienty s malignitami, a kteří spolupracují s cílem zlepšit péči v oblasti dutiny ústní onkologických pacientů v klinické praxi. S využitím aktuálních pokynů, doporučení a standardních postupů z jednotlivých evropských zemí a mezinárodních organizací, na základě důkazů, ale také vlastní klinické zkušenosti, byl vypracován návod pro klinickou praxi podporující prevenci a léčbu komplikací dutiny ústní vznikajících v souvislosti s onkologickým onemocněním a jeho léčbou. Návod by měl zdravotnickému personálu sloužit jako vodítko pro plánování a začleňování péče o dutinu ústní a měl by tak pomoci předcházet nebo redukovat tíži zdejších komplikací v průběhu onkologického onemocnění a léčby. Spolupráce v rámci multidisciplinárního týmu, s pacientem a jeho léčebným plánem v centru pozornosti, a včasné podchycení možných a nastanuvších problémů může pomoci omezit orální komplikace, předcházet přerušování onkologické léčby a zvyšovat bezpečnost a komfort pacienta (National Cancer Institute, 2013). Obsah EOCC návodu zahrnuje problematiku hodnocení rizikovitosti případu, inspekci stavu dutiny ústní a hodnocení tíže komplikace, edukaci pacienta, nutriční a dietní opatření, péči o čistotu chrupu, mezizubní prostory, rty a sliznice, preventivní opatření u rizikových pacientů, léčbu mukozitidy, krvácení, xerostomie, trismu a reakce štěpu proti hostiteli (GVHD), následnou péči. **Cíl:** EOCC by rádo přispělo ke zlepšování povědomí o možnostech preventivní a léčebné péče v oblasti dutiny ústní a k podpoře implementace poznatků do klinické praxe v Evropském prostoru. Případná aktivní spolupráce s Onkologickou sekcí České asociace sester bude vítanou aktivitou.

VIII/372. POTŘEBUJEME V ONKOLOGII DLOUHODOBÉ ŽILNÍ VSTUPY?

MAŇÁSEK V.¹, CHARVÁT J.², CHOVANEC V.³, LISOVÁ K.², FRICOVÁ J.⁴, SIROTEK L.⁵, POLÁK M.⁶

¹ Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín, a.s., ² Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, ³ Radiologická klinika LF UK a FN Hradec

Králové, ⁴ Centrum pro léčbu bolesti, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze, ⁵ Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno, ⁶ JIP interních oborů, Oblastní nemocnice Píseň, a.s.

Východiska: Onkologie je oborem využívajícím ve velké míře parenterální systémovou léčbu, která je mnohdy dlouhodobá. Žilní systém je navíc při periferní aplikaci v některých případech při dlouhodobé léčbě zatěžován, mnohá léčiva mají vlastnosti, která je předurčují a priori k podání do centrálního systému. Mezi nevyhovující vlastnosti pro periferní aplikaci řadíme hlavně nevhodné pH, osmolaritu, chemickou strukturu a větší vazoaktivní potenciál. Někteří cytostatika jsou navíc vysoce riziková v případě extravazace. Je známo, že paravazace antracyklinů může vést k rozsáhlé nekróze tkání, která vyžaduje

chirurgickou intervencí. V případě, že jsou cytostatika podávána do periferní žíly, měla by se střídát místa aplikace při každém cyklu a mít o místech podání vedenu dokumentaci, aby nedocházelo k opakované aplikaci ve stejné lokalitě. Proto je onkologie oborem, ve kterém jsou hojně využívány střednědobé a dlouhodobé vstupy a maligní diagnózy představují cca 90 % všech indikací permanentních žilních katetrů. V ČR zavádíme cca 10 % dlouhodobých vstupů ve srovnání s některými vyspělými zeměmi. Je známo, že onkologický pacient má obecně vyšší riziko infekčních a trombotických komplikací, a proto je otázkou, zda existuje konkrétní druh žilního vstupu, který bychom mohli všeobecně doporučit jako optimální. Záleží samozřejmě na typu malignity, délce a charakteru léčby, stavu žilního systému a komorbiditách nemocného, vč. koagulačních parametrů. Pro dlouhodobou léčbu máme na výběr mezi nitrožilním portem, tunelizovanou centrální kanylou a PICC (z periferie inzerovanou centrální kanylou). Zabýváme se otázkou, kdo by měl (a může) žilní přístupy indikovat a kdo by je měl (a může) pacientům zavádět. Zásadní význam pro správné fungování dlouhodobých katetrů má správná ošetrovatelská péče redukující významné riziko komplikací, především mechanických, infekčních a trombotických. V tomto ohledu je nesmírně důležitá edukace, provádění správné klinické praxe a zpětná vazba s hodnocením.

VIII/373. PORT ČI PICC? INDIKACE, VÝHODY A NEVÝHODY JEDNOTLIVÝCH SYSTÉMŮ Z POHLEDU ONKOLOGA

NAVRÁTIL J.¹, SIROTEK L.², MAŇÁSEK V.³, SVOBODA M.^{1,4}

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

³ Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín a.s., ⁴ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno

Během posledních let se rozšířily možnosti užívání trvalých centrálních žilních systémů. Intravenózní porty známe již od 90. let minulého století, ale až poslední roky se objevuje na trhu i tzv. PICC (peripherally inserted central catheter) zaváděný z periferních žil na vnitřní části paže a také tzv. PICC port kombinující výhody obou systémů. Trvalý přístup do centrálního žilního řečiště tak nebyl nikdy snazší. Tyto efektivní přístupové systémy se staly standardní součástí onkologické léčby, jsou pro pacienta i ošetřující personál komfortní s minimálním rizikem komplikací. Každý ze systému má své výhody i nevýhody, liší se cenou, indikací, nutností pravidelné péče i možnými komplikacemi. Trvalý centrální žilní vstup potřebujeme k opakované aplikaci chemoterapie, která dráždí periferní žilní systém, k domácí parenterální výživě či aplikaci hyperosmolárních roztoků, k odběrům krve atd. Všechny současné systémy jsou již MRI kompatibilní a většinu z nich lze užít také k aplikaci kontrastní látky při CT vyšetření. Během přednášky budou jmenované systémy představeny a z pohledu onkologa shrnuty indikace, výhody a nevýhody jednotlivých systémů.

VIII/374. ODPORŮČANÉ POSTUPY PRE LIEČBU KATÉTROVÝCH INFEKCIÍ

KUNDERLÍK M.

Interná klinika VŽaSP a Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Úvod: V poslednej dekáde evidujeme vzostupný trend zavádzania stredne a dlhodobých venózných vstupov u onkologických pacientov, medzi ktoré zaraďujeme PICC-y, porty, PICC porty. Uvedene venózne vstupy sú určené predovšetkým na podávanie systémovej liečby. V periimplantačnom období, ako i pri ich používaní a ošetrovaní sa stretávame s infekčnými komplikáciami. V porovnaní s klasickými centrálnymi venóznymi katétromi je však ich percento neporovnateľne nižšie. **Cieľ:** Pri výskyte infekčných komplikácií boli identifikované určité rizikové faktory. Evidujeme viaceré postupy, riešenia infekčných komplikácií, ktoré sa odvíjajú okrem iného aj od verifikovaného patogénu, celkového klinického stavu pacienta. Cieľom prednášky je priblížiť diagnosticko-terapeutickú rozvalu pri verifikovaných infekčných komplikáciách, ako i odporúčané postupy ESMO, SPPK (Spoločnosť pro porty a permenetnní katétry). **Záver:** Naše skúsenosti potvrdzujú, že pri správne zvolenej antiinfekčnej terapii, pri niektorých typoch patogénov, je možné udržať zavedený stredne, resp. dlhodobý venózny vstup, aj napriek kultivačne potvrdenej infekcii.

VIII/375. TROMBOTICKÉ KOMPLIKACE PICC KATETRŮ – MÁME DŮVOD K OBAVÁM?

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

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

Východisko: Z periferie zaváděné centrální žilní katetry zažívají v posledních letech celosvětově nečekaný rozvoj. Mezi nejčastější indikace k jejich implantaci patří potřeba intravenózní cytostatické léčby u onkologických pacientů. Tedy pacientů, u kterých dochází vlivem cytostatické léčby k destrukci periferního žilního řečiště. Neméně významné je riziko závažných důsledků extravazace při aplikaci cytostatik ze skupin vesikantů a iritantů. Dlouhodobé centrální žilní vstupy typu podkožních žilních portů jsou v našich podmínkách dobře etablované, mají známá rizika a jejich komplikace umíme řešit. PICC katetry na českých onkologických pracovištích své pevné místo často ještě hledají. Důvodem k nedůvěře v tento typ centrálních žilních vstupů nejsou méně frekventní indikace k zavedení, právě naopak. To, co onkology od rutinního použití PICC katetrů odrazuje, jsou obavy z jejich komplikací. Vedle infekčních komplikací, jejichž četnost zavedením balíčkových opatření v rámci celosvětové kampaně TRAGETING ZERO rapidně klesá, jsou často zmiňovány i komplikace trombotické. Některé publikované práce uvádějí až 30% četnost symptomatických trombotických komplikací, což jsou data vpravdě odstrašující. **Metody:** Cestou k redukcii trombotických komplikací je, stejně jako u těch infekčních, dodržení balíčku opatření, jejichž implementace vede k zařazení trombotických komplikací PICC katetrů do skupiny komplikací preventabilních. Do zmíněného balíčku patří optimální volba průměru kanylované žíly, resp. užití správného poměru velikosti žíly k tloušťce katetru. Maximálně šetrná kanylace za nezbytné sonografické navigace, vhodná fixace kateru a optimální poloha uložení konce katetru do oblasti kavoatriální junctce. **Soubor:** V Masarykově onkologickém ústavu bylo v roce 2016 zavedeno pro potřeby systémové onkologické léčby 168 PICC katetrů. Trombotické komplikace jsme zaznamenali u čtyř pacientů, tedy ve 3 %. Celkově byly PICC katetry zavedeny po dobu 14 820 dnů, což v přepočtu dává 0,34 trombotických komplikací na 1 000 PICC dnů. **Závěr:** PICC katetry je možno, při dodržení jednoduchých pravidel při implantaci a ošetrování, označit za bezpečné dlouhodobé cévní vstupy. V nejbližší době lze očekávat rozšíření jejich popularity sledující světové trendy.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

VIII/376. OBNOVENÍ FUNKCE CENTRÁLNÍHO ŽILNÍHO PORTU POMOCÍ NÍZKODÁVKOVÉ TROMBOLÝZYCHOVANEC V.¹, RAUPACH J.¹, VACKOVÁ J.², RENC O.¹, ŽÁK P.³, KUBALA E.⁴¹ Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, ² Nemocniční lékárna, FN Hradec Králové, ³ IV. hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové,⁴ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Úvod: Analýza zkušeností jednoho centra s nízkodávkovou trombolýzou centrálních žilních portů s použitím zmrazeného roztoku tkáňového aktivátoru plazminogenu (alteplázy). **Materiál a metodika:** Od září 2008 do konce ledna 2017 jsme na našem pracovišti implantovali celkem 3 962 portů. Ve stejném období byla ve 193 případech provedena nízkodávková trombolýza u 165 pacientů. Jednalo se o 48 mužů, 117 žen ve věku 19–75 let (průměrně 49,9 roku), u kterých byl port systém afunkční nebo dysfunkční. Sto pacientů bylo léčeno pro solidní tumor, 49 pro hematologickou malignitu a 16 pacientů pro nemaligní onemocnění (cystická fibróza, asthma bronchiale, hypoparathyreóza). Nízkodávková trombolýza byla provedena za sterilních podmínek s použitím zmrazeného roztoku rekombinantního tkáňového aktivátoru plazminogenu (Actilyse, Boehringer Ingelheim, Německo). Balení 20 mg alteplázy bylo sterilně standardně naředěno a roztok byl rozdělen na čtyři stejné dávky po 5 ml nebo od května 2013 na pět dávek po 4 ml (4mg rtPA) a následně byl zmrazen na –20 °C. Při každé trombolýze byla použita pouze jedna dávka zmrazeného rtPA. **Výsledky:** Průměrná dávka rtPA aplikovaná během trombolýzy byla 3,9 mg (1–5 mg). Úspěšné zprůchodnění intravenózního portu bylo dosaženo v 89,1 % (172/193) případů. Ve 3,1 % případech (6/193) se vyskytly komplikace – 1× těžká alergická reakce, 1× slabost, 2× třesavka, 2× nauzea. **Závěr:** Nízkodávková trombolýza s použitím zmrazeného roztoku alteplázy je bezpečnou a účinnou metodou k obnovení funkčnosti centrálního žilního portu.

VIII/401. ONKOFERTILITA V KLINICKÉ PRAXI

CRHA I., HUSER M.

Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

Účinná léčba nádorových onemocnění často způsobuje trvalou ztrátu reprodukčních schopností pacienta. Nový směr reprodukční medicíny souhrnně nazývaný onkofertilita nabízí onkologickým pacientům nejen možnost léčby, ale také účinnou prevenci trvalého poškození reprodukčních orgánů a funkcí. V posledních letech jsou vyvíjeny účinné postupy vedoucí k prevenci či snížení nežádoucích účinků léčby rakoviny. Tyto přinášejí významné zvýšení kvality života vyléčených onkologických pacientů. Poznání procesu reprodukčního stárnutí člověka pomáhá najít účinné metody této prevence. V příspěvku budou představeny metody reprodukční ochrany u mužů a žen zahrnující kryokonzervační postupy i možnosti využití léků k ochraně a obnově gametogeneze. Důraz bude kladen zejména na postupy reprodukční ochrany zavedené do běžné klinické praxe, zejména techniky kryokonzervace spermatu, embryí, oocytů, kryokonzervace ovariální tkáně a metody ochrany ovariální funkce aplikací analog gonadoliberinu. V prezentaci budou rovněž formulována praktická doporučení pro konzultace s pacientem v reprodukčním věku před onkologickou léčbou, která významně ohrožuje jeho fertilitu. Na základě praktických zkušeností budou navrženy indikace pro zařazení do programu reprodukční ochrany a doporučení ohledně výběru vhodné metody ochrany reprodukčních funkcí v závislosti na primární onkologické diagnóze.

VIII/410. DOPADY ONKOLOGICKEJ LIEČBY NA KARDIOVASKULÁRNY SYSTÉM, MOŽNOSTI PREVENIE

MLADOSIEVIČOVÁ B.

Ústav patologickej fyziológie, LF UK v Bratislavě

Kardiotoxicity predstavuje jeden z najzávažnejších problémov u pacientov po prekonanom onkologickom ochorení. V súčasnosti je známych deväť kategórií kardiovaskulárnych (KV) komplikácií vyvolaných protinádorovou liečbou. Niektoré z nich sú potenciálne život ohrozujúce a prejavujú sa až po latentnej perióde s odstupom viac rokov po ukončení terapie nádorov. Preto je potrebné včas identifikovať rizikové faktory aterosklerotického procesu (hyperlipidémie, hypertenziu, fajčenie, obezitu, diabetes mellitus) a poškodenie srdca v predstihu pred objavením sa klinickej toxicity, a to podľa typu a intenzity onkologickej liečby. Pri objasňovaní poškodenia srdca a ciev sa odporúča zohľadňovať aj interindividuálnu variabilitu vo vnímavosti na kardiotoxické účinky liečby. Viaceré nové štúdie preukázali úlohu genetických determinantov v modulácii senzitivity na kardiotoxicitu. Pohľad na neskoré KV následky a potrebu ich prevencie sa významne zmenil vďaka výsledkom prospektívnych klinických štúdií s viacročným sledovaním. Nedávno pribudli nové odporúčania mienkotvorných onkologických (aj kardiologických) spoločností týkajúce sa kardiotoxicity protinádorovej terapie. Narastajúci počet ukončených aj prebiehajúcich štúdií sa zaoberá primárnou a sekundárnou prevenciou kardiotoxicity. Výsledky viacerých štúdií s inhibítormi renín-angiotenzinového systému, betablokátorami a statínmi sú optimistické, avšak ich asimilácia do všeobecne akceptovaných odporúčaní si vyžaduje randomizované kontrolované štúdie s väčším počtom pacientov a tiež kontinuálnu spoluprácu onkológov, kardiológov, praktických lekárov a ďalších odborníkov.

VIII/411. DŮLEŽITOST POHYBU U PACIENTŮ V PRŮBĚHU A PO UKONČENÍ ONKOLOGICKÉ LÉČBY – KDY ZAČÍT, JAKÉ AKTIVITY?KAPOUNKOVÁ K.¹, HRNČÍŘIKOVÁ I.², MALÁ A.¹, DOVRTĚLOVÁ L.¹, SVOBODOVÁ Z.¹, STŘEŠŤÍKOVÁ R.¹, POKORNÁ A.¹¹ Fakulta sportovních studií MU, Brno, ² MOÚ, Brno

V současné době jsou metody léčby onkologických onemocnění velmi účinné, ale jak metody, tak samotná léčba a celkové onemocnění způsobují výrazné fyziologické i psychologické důsledky, které se projevují sníženou kardiorepirační kapacitou plic, vyčerpáním, potlačením imunitních funkcí, změnou složení těla, sníženou kvalitou života. Pravidelná fyzická aktivita pacientů po onemocnění je v současnosti navrhována jako účinná nefarmakologická intervence vedoucí ke snížení výše zmíněných důsledků. Odbornými společnostmi je fyzická aktivita také předepisována jako základní intervenční nefarmakologický faktor hrající velkou roli v prevenci jak onkologických onemocnění, tak jinými neinfekčními chorobami, jako např. diabetes mellitus, hypertenze, obezita,

a dalšími. Fáze fyzické inaktivity během léčby a po léčbě mohou vést ke zdravotním komplikacím vyústěným neschopností nebo omezení habituálních aktivit u pacientů. Vedou k tomu faktory jako snížené množství aktivní tělesné hmoty, úbytek kostní denzity, ovlivnění metabolismu glukózy, snížení inzulínové senzitivity, trávicích funkcí, imunitních funkcí, zvýšení rizika kardiovaskulárních funkcí. Správně zvolené fyzické zatížení a nastavená zátěž splňující požadavky ošetřujících lékařů mohou zlepšit všechny negativní důsledky nemoci. V současné době jsou prováděny výzkumy a metaanalýzy dosavadních poznatků pro to, aby byly vytvořeny optimální guidelines pro snadnější možnost zařazení pacienta do programu. Také jsou vytvářeny edukační materiály pro pacienty. Jako vhodné pohybové aktivity se jeví kombinace lehké aerobní zátěže v kombinaci se silovým tréninkem. Míra zatížení v silovém tréninku se postupně zvyšuje dle možností pacienta. Frekvence zatížení 2–3× týdně po dobu 60 min celkového času, a to po dobu 12 měsíců.

VIII/413. NEUROPATIE JAKO NÁSLEDEK PROTINÁDOROVÉ LÉČBY – MOŽNOSTI PREVENCE A LÉČBY

VLČKOVÁ E., RAPUTOVÁ J., RAJDOVÁ A., BEDNAŘÍK J.

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Polyneuropatie indukovaná chemoterapií (chemotherapy induced polyneuropathy – CIPN) patří k častým nežádoucím účinkům protinádorové léčby. Klinicky se projevuje především senzitivními symptomy, a to pozitivními (mravenčením, brněním, neuropatickou bolestí) i negativními (necitlivost, poruchy stability při chůzi). Méně časté jsou potíže motorické (parézy). Mezi neurotoxická cytostatika patří zejména platinové deriváty, taxany či vinca-alkaloidy. Poškození nervů mohou způsobit také biologika: inhibitory proteazomového komplexu a thalidomid. Většina CIPN je alespoň částečně reverzibilních, některé léky (např. thalidomid) však mohou nervová vlákna poškodit nenávratně. Klíčovým preventivním opatřením rozvoje CIPN je správná indikace neurotoxické chemoterapie a zohlednění známých rizikových faktorů. U pacientů s prokazatelně vyšším rizikem rozvoje tohoto postižení (tedy u jedinců s preexistující polyneuropatií či jejími rizikovými faktory a také u starších pacientů) je potřeba indikaci podání neurotoxických preparátů pečlivě zvážit. Pacienty je během terapie vhodné pečlivě monitorovat a při výskytu relevantních klinických symptomů zvážit redukcí dávkování či záměnu aplikovaného léčiva. Publikována byla také řada studií zaměřených na možnosti farmakologické prevence CIPN. V této indikaci byla s variabilním efektem testována řada preparátů, studie však vykazují mnoho metodických nedostatků a často nejednoznačné výsledky a průkaz efektu žádného z testovaných preparátů není natolik silný, aby byl reflektován v rámci aktuálních doporučení v souvislosti s aplikací protinádorové léčby. Léčba CIPN (podobně jako jiných polyneuropatií) je zaměřena především na snížení intenzity neuropatické bolesti a dalších pozitivních senzitivních symptomů. V terapii těchto obtíží lze očekávat efekt preparátů obecně doporučovaných pro léčbu neuropatické bolesti v souladu s aktuálním klinickým standardem. Studií prokazujících účinnost těchto léků u CIPN je však poměrně málo a jejich nálezy nebyly u pacientů s CIPN dosud potvrzeny velkými kontrolovanými randomizovanými studiemi. Publikované studie prokazují v různé míře efekt antiepileptik (gabapentin – s nejednoznačnými výsledky, pregabalin, oxkarbazepin) a antidepresiv (amitriptylin, venlafaxin, duloxetin). Využit lze také opioidy, nejlépe oxycontin. Poruchy stability při chůzi, neobratnost rukou a parézy lze částečně ovlivnit rehabilitací. Naopak v klinické neurologické praxi častá suplementace vitamínů skupiny B nemá (s výjimkou pacientů s prokázaným deficitem) racionální opodstatnění ani oporu v aktuálních klinických doporučeních.

VIII/487. TĚŽKÁ KOLITIDA JAKO KOMPLIKACE ONKOLOGICKÉ LÉČBY

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

Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno

Etiologie: Chemoterapie, radioterapie, v kombinaci se sníženou kondicí a obranyschopností pacienta. V zahraniční literatuře: chemotherapy-induced diarrhea (CID). Incidence: 50–80 %. Patofyziologie: závažnější je pozdní typ průjmu. Nastupuje po 24 hod od aplikace cytostatika. Irinotecan je přeměněn jaterní a periferní karboxylesterázou na svůj aktivní metabolit 7-etyl-10-hydroxycamptotecin (SN38), který je částečně glukuronidován jaterní uridindifosfát glukuronozyltransferázou 1A1 na SN38-glukuronid (SN38G). Oba se nacházejí ve střevním lumen a jsou odpovědné za CID. Co se týče postižení fluoropyrimidiny či inhibitory tyrozinkináz, jde podle aktuálních výzkumů o blokádu mitotického cyklu se snížením podílu vilózních enterocytů a povrchu resorpční oblasti. Radioterapie poškozuje enterocyty i v malých dávkách. Klinický obraz od několika řídkých stolic denně až po obraz těžké kolitidy, 20 vodnatými stolicemi. Dehydratace, iontová dysbalance a hypovolemický šok. Tento stav může být komplikován rozvojem reaktivní paralýzy GI až toxického megakolon. Terapie symptomatická a kauzální. Symptomatické zahrnují standardní postupy řešící depleci tekutin, iontovou dysbalanci a nutriční podporu. Kauzální řeší postižení střevní sliznice s cílem její reparace. Aktuálně stojí v doporučení pouze loperamid a octreotid. Loperamid je opioid, který snižuje střevní motilitu ovlivněním hladké svaloviny. Jeho aplikace smysl v úvodní fázi a max. 48 hod. Při delší aplikaci hrozí riziko rozvoje střevní paralýzy. Octreotid je syntetický analog somatostatinu, snižuje sekreci hormonů, redukuje sekreci a snižuje absorpci tekutin. Odlišná léčba je potom u ipilimumabem navozené kolitidy, kde se v terapii uplatňují kortikosteroidy. V případě rozvoje sepse – zahájení antibiotické terapie a vyšetření na přítomnost klostridiového toxinu. Léčebný protokol MOÚ: Od prvního dne parenterální výživa vč. glutaminu v dávce 200 g/24 hod. Glutamin je využíván v enterocytech, čímž podporuje jejich obnovu. Rehydratace s ohledem na ztráty kardiální rezervy pacienta. Octreotid aplikujeme buď jako bolus s.c./i.v. 3× denně v dávce 100–150 mg nebo u těžších stavů kontinuálně i.v. v dávce 25–50 mg/hod. V případě imunopatologické etiologie vzniku kolitidy potom volíme prednison v dávce 1 mg/kg den, s následným postupným snižováním dávky dle efektu a závažnosti. Vzhledem k tomu, že většina pacientů s kolitidou současně splňuje kritéria neutropenické sepse, je nezbytnou součástí antibiotické terapie.

IX. Paliativní péče, podpůrná a symptomatická léčba

IX/124. MODELY INTEGRACE PALIATIVNÍ PÉČE A ONKOLOGICKÉ PÉČE

SLÁMA O.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Paliativní péče (PP) usiluje o zlepšení kvality života onkologických pacientů prostřednictvím efektivní léčby symptomů, psychologické a sociální péče a facilitace závažných rozhodování o rozsahu a plánu péče v závěru života. V posledních letech pozorujeme narůstající zájem o integraci paliativní a onkologické péče. Publikovaná data naznačují, že tato integrace má na straně pacientů a jejich rodin příznivý vliv na kvalitu života a spokojenost s péčí, současně ale také na racionální využití nákladných léčebných modalit a počet a délku hospitalizací v posledních měsících života. Otázkou zůstává, jakou by tato integrace měla mít v praxi podobu. Je zřejmé, že odpověď závisí na řadě faktorů, např. kompetenci onkologů v otázkách PP, dostupnosti psychologických, sociálních a duchovních služeb v daném zařízení, personální a finanční situaci daného onkologického pracoviště atd. Na základě zahraničních zkušeností lze formulovat několik základních teoretických modelů. A. Model primární a specializované PP. Jako primární PP označujeme péči, kterou poskytuje ošetřující onkolog v rámci standardní onkologické péče. Většina potřeby PP by měla být saturována v rámci primární PP. Specializovaná PP je určená pacientům s komplexnějšími potřebami. Je poskytována multidisciplinárním týmem, který je v otázkách PP speciálně vzdělán a má náležitou erudici. B. Modely integrace PP podle jejich časového začlenění v kontinuu onkologické péče. V „klasickém“ modelu, které je u nás velmi rozšířené, začíná PP v okamžiku, kdy bylo rozhodnuto o ukončení veškeré protinádorové léčby. V souladu s doporučeními WHO, ASCO i ESMO se však v současné době stále více prosazuje model tzv. časné integrace PP. Komplexní PP je v tomto modelu poskytována současně s protinádorovou léčbou. V zahraniční diskuzi někdy zaznívají názory, aby tato „časná PPP“ byla označována jako „podpůrná péče“. C. Z hlediska organizace péče jsou v zahraničí v onkologických centrech rozvíjeny různé formy specializované PP – specializovaná ambulance PP, konziliární tým PP a akutní lůžková oddělení PP. Nezbytnou součástí integrace PP do onkologické péče je větší začlenění témat PP do teoretické i praktické části specializační přípravy budoucích onkologů. Integrace PP do činnosti onkologických center je v současné době požadována v rámci mezinárodních prestižních akreditací OECI a ESMO. V rámci edukační přednášky budou diskutovány možnosti a limity integrace PP do činnosti onkologických center v ČR.

Podpořeno grantem MZ ČR č. 15-33590A.

IX/125. KONCEPT „ČASNÉ“ INTEGRACE PALIATIVNÍ PÉČE – PŘEHLED PUBLIKOVANÝCH DAT

LOUČKA M.

Centrum paliativní péče, Praha

Paliativní péče byla v tradičním pojetí zahajována v momentě, kdy se učinilo rozhodnutí ukončit kurativní péči a další kroky zvažovat primárně podle jejich benefitu pro kvalitu života pacienta nebo kontrolu konkrétních symptomů. Navzdory tomuto tradičnímu modelu je již řadu let v definici Světové zdravotnické organizace zakotvena teze, že paliativní péče může být poskytována souběžně s kurativní terapií. V posledních letech se řada autorů snažila empiricky ověřit efektivitu tohoto souběžného, integrovaného modelu, kterému se někdy říká „časná paliativní péče“. Cílem příspěvku je shrnout dostupnou evidenci o dopadu časné paliativní péče na zdravotní stav pacientů a organizace onkologické péče. Na základě publikovaných dat bude ilustrován význam časné paliativní péče pro kvalitu života pacientů s onkologickým onemocněním, jejich depresivitu a úzkostnost, spokojenost s péčí, rozhodování o limitaci péče v závěru života (advance care planning), využívání intenzivní péče a další vybrané proměnné. Zvláštní pozornost bude věnována souvislosti mezi konceptem časné paliativní péče a délkou dožití, kdy některé práce upozorňují na signifikantní prodloužení délky života u pacientů, kteří využívají časnou paliativní péči. V diskuzi budou zmíněny také limity současného poznání v této oblasti, vč. metodologických a organizačních aspektů, které mohou výzkumné ověření tohoto modelu komplikovat.

IX/126. PŘEDBĚŽNÉ VÝSLEDKY STUDIE PALINT V MOÚ

POCHOP L., SLÁMA O., SVĚTLÁKOVÁ L., BÍLEK O., ŠEDO J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

V posledních letech bylo publikováno několik kontrolovaných studií, které prokázaly přínos časné integrace specializované paliativní péče do komplexní onkologické péče. „Časnou integraci“ se rozumí systematické zapojení paliativního týmu do péče souběžně se standardní onkologickou léčbou poskytovanou primárním onkologickým týmem pacientům s pokročilým nádorovým onemocněním. Integrace paliativní péče měla příznivý vliv na různé aspekty kvality života, na racionální využití nákladných a intenzivních léčebných modalit, na zapojení hospicové péče a v některých studiích dokonce na celkové přežití. Všechny tyto publikované studie byly provedeny v USA nebo v Kanadě. V českých podmínkách nebyl tento model zatím testován. Proto jsme se rozhodli realizovat studii PALINT – randomizovanou, kontrolovanou, klinickou studii srovnávající model integrované paliativní péče se standardní onkologickou péčí u pacientů s pokročilými solidními nádory. Do studie mohou být zařazeni předlčení pacienti s nádorem kolorekta a dále pacienti s nádorem slinivky břišní, žaludku a juncce, plic, hlavy a krku s předpokládanou prognózou cca 1 rok, u kterých byla zahájena paliativní systémová léčba. Protokol studie počítal se zařazením 250 pacientů s klasickým rozdělením 1 : 1. V intervenčním rameni jsou pacienti kromě standardní onkologické léčby v pravidelném kontaktu s ambulancí podpůrné a paliativní onkologie (a podle potřeby dalšími členy paliativního týmu). V kontrolním rameni jsou pacienti v péči ošetřujícího

onkologa. V obou skupinách jsou hodnoceny v pravidelných intervalech různé aspekty kvality života (dotazníky HADS a EORTC-QoL-Q30). U všech pacientů bude dále hodnocen charakter čerpání péče v závěru života. Z nemocničního informačního systému vyplývá, že každoročně je v MOÚ přibližně 290 pacientů, kteří splňují vstupní kritéria pro zařazení do studie. Nicméně za prvních 9 měsíců studie bylo zařazeno pouze 20 pacientů. Proto byla změněna strategie a začali jsme pacienty aktivně vyhledávat. Za 5 měsíců došlo k zařazení dalších 34 pacientů. Následně byl rozšířen tým lékařů, kteří se zabývají vyhledáváním vhodných pacientů a opět došlo k zvýšení nábora. Za 2 měsíce bylo zařazeno dalších 21 pacientů. V rámci prezentace budou představeny velmi předběžné výsledky studie. Současně budou diskutovány možné překážky na straně lékařů, pacientů a organizace onkologické péče, které mohou být důvodem obtíží s dostatečným náborem pacientů do studie a současně poukazují na obecnější problémy spojené s konceptem časné integrace paliativní péče.

IX/127. MODERNÍ ONKOLOGIE JAKO MOST MEZI PROTINÁDOROVOU LÉČBOU A HOSPICOVOU PÉČÍ

SOCHOR M.

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

Lidský život je nepřetržitý od narození do úmrtí, ve zdraví i nemoci. Tato zdánlivě pochopitelná a jasná pravda bývá ve většině případů chronicky nemocných odsouvána do pozadí a koncentrujeme se v léčbě pouze na aktuální stav a komplikace. Ve zdraví lidský život plyne svým tempem a je rámován různými životními etapami. U pacientů trpících chronickými a nevléčitelnými chorobami jsou běžné a obvyklé fáze života významně modifikované a často omezené. Jedním z faktorů jsou průvodní obtěžující symptomy těchto nemocí, které upozorňují pacienta na trvalou přítomnost jejich choroby. V případech fyzických potíží máme, při respektování základních pravidel, dobře propracované postupy k jejich zmírnění. Poněkud horší situace je u příznaků souvisejících s psychikou, spiritualitou a existenciálními otázkami. Zde v mnoha případech i sebelepší paliativní péče naráží na strop svých možností. Jeden z cílů a zároveň nástrojů paliativní péče, vedle ovlivnění příznaků nemocí, je pravdivé a včasné informování pacientů a jejich blízkých o pravděpodobném vývoji jejich nemoci. Měli bychom být schopni podat nezkrácenou informaci o reálných možnostech léčby, jejich rizicích a omezeních. Díky tomu je pacient schopen si zvolit sobě nejvíce vyhovující a smysluplnou cestu. Pokud pacient chce, měli bychom být schopni mu podat informaci o jeho očekávatelné prognóze. Všechna tato sdělení musí být činěna v klidném prostředí, s empatickým přístupem a dobře promyšlená. Z výše uvedeného vyplývá, že péče o chronicky a nevléčitelně nemocné nemůže být kvalitně vedena jedním zdravotníkem, ale vždy se jedná o více specializací. Hovoříme tak o multidisciplinárním přístupu, v této situaci více než naplňujícím význam toho slova. Jako je nenahodilý a nepřetržitý lidský život, měla by probíhat i zdravotní péče u nevléčitelných nemocí. Všechna léčebná, i léčbu omezující, podpůrná, paliativní a hospicová opatření by měla být aplikována s dobrým plánem a vždy podrobně a předem vysvětlená. V onkologii proto v posledních letech hovoříme o konceptu časné paliativní péče. V moderní onkologii by měla být péče poskytována dále, tedy s plynulým přechodem do péče hospicové, ambulantní nebo lůžkové. Ta je aplikována u pacientů v samém závěru života, nejlépe v jednotkách měsíců, nebo týdnů. Hlavní snahou péče v závěru života je nevystavovat pacienta utrpení fyzickému, psychickému, sociálnímu a existenciálnímu, které plyne z obrovské nejistoty vývoje dnů a týdnů následujících. Smyslem sdělení bude poukázat na výhodnost kontinuity léčby kauzální, péče paliativní a hospicové.

IX/169. PALIATIVNÍ PÉČE JAKO PŘÍKLAD PERSONALIZOVANÉ MEDICÍNY

SLÁMA O.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Moderní onkologie se stále více hlásí k principu personalizované medicíny. Ukazuje se, že neexistuje „obecný pacient“, např. s nádorem tlustého střeva, u kterého bychom mohli pouze podle histologického typu nádoru a klinického stadia zvolit (jediný) správný léčebný postup. To, čím se v současné době řídíme a co hraje stále významnější roli, jsou tzv. prognostické a prediktivní faktory. Jedná se o různé mutace a změny na úrovni genotypu a fenotypu, které nám umožní charakterizovat, jak se bude onkologické onemocnění u daného pacienta vyvíjet (jak rychle nádor poroste, zda bude mít tendenci metastazovat atd.), ale také zda a jak bude reagovat na moderní cílenou léčbu. Každý pacient je svým genotypem a fenotypem jedinečný. Zásada onkologické léčby „na míru“ musí z této jedinečnosti vycházet. Volba léčebné strategie a využití některých specifických preparátů podle individuálních prediktivních faktorů je dnes standardním postupem v cílené léčbě např. nádoru prsu, plic, tlustého střeva nebo maligního melanomu. U dvou pacientů se stejným histologickým typem nádoru a stejným klinickým stadiem tak v závislosti na individuálních prediktivních faktorech často volíme velmi odlišné léčebné postupy. Nerespektování těchto individuálních „odlišností“ je dnes hodnoceno jako odborně nesprávný postup. Také v kontextu paliativní péče o pacienty s velmi pokročilým onemocněním se snažíme o individuální přístup. Roli „prediktivních faktorů“ pro rozhodování o léčbě zde nehrají genové mutace, ale celkový životní kontext pacientova života („životní příběh“) a také jeho přání, aspirace a preference. Je jasné, že pokud máme podle výše uvedených faktorů rozhodovat a pacientovi vhodnou léčbu doporučovat, musíme se s pacientem a jeho příběhem „seznámit“. Před námi pak namísto „nádoru pankreatu s metastázami do jater a lymfatických uzlin s obstrukčním ikterem a dilatací žlučovodů“ stojí „pan JK, otec tří dětí, který ví, že ho nevléčeme, ale velmi by si přál, aby mohl být co nejvíce doma...“. U nekurativních léčebných postupů je nezbytné individuální posouzení, zda daná léčba svým vlivem na délku a kvalitu života zapadá do „životního příběhu“ konkrétního pacienta. Podobný myšlenkový rámec platí také pro některé paliativní intervenční postupy (např. zavedení biliární drenáže u obstrukčního ikteru, provedení nefrostomie u hydronefrozí či zavedení plně parenterální výživy u operačně neřešitelné maligní střevní obstrukce). V rámci prezentace bude na několika kazuistikách ukázán způsob, jak k daným situacím přistupuje personalizovaná paliativní medicína.

IX/170. PŘECHOD PALIATIVNÍ LÉČBY V SYMPTOMATICKOU

HANÁKOVÁ L.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Přibližně u jedné třetiny pacientů je onkologické onemocnění diagnostikováno ve stadiu metastatickém nebo natolik lokálně pokročilém, že jej nelze chirurgicky odstranit ani po zmenšení. U těchto nemocných, stejně jako u nemocných polymorbidních nebo v celkově špatném stavu, kteří mají časné stadium nádoru, ale jsou ve špatném nutričním stavu, mají zhoršené funkce jater, ledvin nebo srdce, nelze často podat léčbu toxickou a v plných dávkách, a proto

nelze očekávat vyléčení. U těchto nemocných je podávána paliativní protinádorová léčba. Cílem této léčby je prodloužení života a zmírnění potíží, které nádor působí, tedy udržení co nejvyšší kvality života. Právě tato léčba, velmi nákladná a sledovaná, a její podávání mají smysl tehdy, pokud se stav pacienta razantně nezhoršuje. Nejdůležitější podmínkou podávání paliativní léčby 1. linie je výkonnostní status ECOG, který v přednášce podrobněji rozebereme. Pacienti s ECOG 0–1 nemají většinou omezení stran systémové léčby, a to ani zvláště drahé cílené léčby. U pacientů ECOG 2 (Karnofski 70–80) již omezení jsou a u ECOG 3 a 4 je již indikace protinádorové léčby, a to i té, která má minimální vedlejší účinky, velmi problematická. V těchto případech je již indikována jen symptomatická léčba s důrazem na léčbu bolesti, hydrataci a další ošetrovatelskou podporu. Dalšími kandidáty symptomatické léčby jsou pacienti, kteří jsou v dobrém stavu, ale u kterých jsou možnosti protinádorové léčby vyčerpány. Nároky na veškerý zdravotnický personál, který s pacientem komunikují, jsou v takových situacích velké a největší rizika vyhoření pochází právě z těchto stresových situací.

IX/174. PALIATIVNÍ PÉČE V KOC LIBEREC – PRVNÍ ZKUŠENOSTI PO ZAHÁJENÍ PROJEKTU SPOLU AŽ DO KONCE

HRSTKOVÁ D., BARTOŠ J., SOCHOR M.

Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Komplexní onkologické centrum (KOC) Krajské nemocnice Liberec, a.s. (KNL) uspělo se svým návrhem rozvoje paliativní péče v liberecké nemocnici v programu Spolu až do konce Nadačního fondu AVAST. Cílem projektu je rozvoj a institucionalizace fungující paliativní péče v KNL. Předpokladem je otevřít téma paliativní péče v KNL, šíření její problematiky a výhodnosti, zahájit diskuzi od úrovně vedení, přes jednotlivá oddělení a specializovaná centra, koordinovat péči o nevléčitelně nemocné. Cesty realizace projektu jsou dvě – první, která je hlavní, je vytvořit funkční paliativní tým v KNL. Činnost paliativního týmu skládá z pravidelné ambulance paliativní péče lokalizované v prostorách KOC, kde jsou sledováni a řešeni pacienti indikovaní k paliativní péči. Předpokladem je zahrnutí nejenom pacientů onkologických, ale i těch s terminálními nemocemi neonkologického původu. Další činností paliativního týmu je paliativní konziliární činnost po nemocnici dle výzvy ošetřujících lékařů. Druhým krokem projektu je vytvoření funkční spolupráce mezi KNL a hlavním poskytovatelem hospicové a paliativní péče – Hospicem sv. Zdislavy o.p.s. Spolupráce má být obousměrná, směrem k lůžkovému a domácímu hospici možnost umístit indikované pacienty z akutních lůžek do domácího nebo lůžkového hospice. Směrem k nemocnici potom možnost hospice konzultovat vytipované pacienty k dalšímu směřování a řešení multidisciplinárním týmem. Hlavním indikátorem změny je pravidelná činnost ambulance paliativní péče, zvyšující se počet pacientů řešených v rámci konziliární paliativní péče, snížení počtu pacientů s neovlivnitelným terminálním onemocněním v závěru života řešených v režimu intenzivních a resuscitačních lůžek s aplikací marné péče. V rámci neakutních stavů zvýšit počet pacientů s kauzálně neovlivnitelnými nemocemi řešených v rámci paliativní péče se zahájením komunikace o prognóze a dalším směřování jejich péče vč. péče pokročilé a terminální. Koordinátor projektu: MUDr. Jiří Bartoš, MBA, přednosta KOC, atestován v oboru radioterapie a klinické onkologie, primář odd. klinické onkologie. Participoval na různých projektech vč. celostátních (např. ve spolupráci IBA MU v Brně), působí v Hospici sv. Zdislavy kde je členem správní rady, je členem Společnosti paliativní medicíny. Další spolupracující: MUDr. Marek Sochor, onkolog KOC KNL, atestace a specializace v anesteziologii, resuscitaci a intenzivní medicíně, klinické onkologii a paliativní medicíně, absolvent projektu Leadership v paliativní medicíně, vedoucí lékař Hospice sv. Zdislavy, v projektu člen paliativního týmu, vedoucí ambulanci a konziliární činnosti, realizace seminářů a konferencí. Mgr. Dana Hrstková, vrchní sestra KOC KNL, administrátorka projektu, vedení porad, zápisy a komunikace mezi členy týmu na úrovni středního zdravotního personálu a nelékařských profesí. Bc. Jana Vohlídalová, vrchní sestra Hospice sv. Zdislavy, kontaktní osoba na Hospic sv. Zdislavy. Mgr. Hana Kynkorová, klinický psycholog KOC KNL, členka psychologické sekce ČOS ČLS JEP, členka paliativního týmu.

IX/175. CO MŮŽE NABÍDNOUT MOBILNÍ SPECIALIZOVANÁ PALIATIVNÍ PÉČE

SLÁMOVÁ R.

Hospic sv. Alžběty, Brno

Významná část pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním si přeje dožít závěr svého života v domácím prostředí. Zajištění náležité podpory a péče pro samotného pacienta a jeho blízké ale často naráží na závažné překážky. Klinicky nestabilní stav pacienta charakterizovaný velkými změnami celkového stavu a výkyvy intenzity a závažnosti tělesných a psychických symptomů vyžaduje akutní řešení – úpravu medikace, zajištění pomůcek a zdravotnického materiálu, podpůrnou komunikaci s pacientem a jeho blízkými. Taková včasná a efektivní intervence ale v ČR bohužel většině pacientů v domácím prostředí není dostupná. Model péče zajišťovaný praktickými lékaři a agenturami home care (systém plánovaných návštěv pouze v pracovní době) není svým způsobem práce schopný dostatečně flexibilně reagovat na měnící se potřeby a symptomy. Pacienti jsou v případě těchto „krizí“ obvykle akutně převáženi do nemocnic, zde jsou hospitalizováni a zde také většina onkologických pacientů umírá (více než 70 % onkologických pacientů umírá v zařízeních akutní lůžkové péče, „poslední“ hospitalizace obvykle trvá méně než týden). Ve snaze vyřešit výše uvedené systémové nedostatky realizuje VZP ve spolupráci s Českou společností paliativní medicíny pilotní projekt mobilní specializované paliativní péče (MSPP). V rámci tohoto modelu je pacientovi, který chce s podporou své rodiny dožít v domácím prostředí, zajištěna trvalá dostupnost (24/7/365) lékařské a ošetrovatelské péče. Jedná se o model tzv. domácí hospitalizace. Péče je zajištěna týmem lékařů, sester, sociálních pracovníků a podle potřeby i dalších profesí (např. psycholog nebo pastorační pracovník). Tým je veden paliatrem-lékařem specialistou v oboru paliativní medicína. Pilotní projekt prokázal, že MSPP umožňuje bezpečné dožití v domácím prostředí více než 95 % pacientů, kteří si to přejí a mají podporu své rodiny. V rámci prezentace bude způsob práce MSPP ilustrován na několika klinických kazuistikách.

IX/198. MOŽNOSTI FARMAKOTERAPIE U REFRAKTERNÍ BOLESTI

GREGOROVÁ J.

Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Cílem sdělení je ukázat přínos intratekálně (IT) aplikovaného lokálního anestetika při současném systémovém podávání vysokých dávek opioidů u onkologického pacienta s refrakterní bolestí. Management chronické bolesti dle analgetického třístupňového žebříčku WHO je založený na systémovém podávání neopiooidních analgetik, opioidů a koanalgetik. Respektováním doporučených postupů dle WHO lze zvládnout většinu případů chronické nádorové bolesti, přesto někteří

pacienti mohou na konci života trpět těžko zvladatelnou – refrakterní bolestí [1]. Epidurální (ED) nebo IT podání analgetik (neuroaxiální blokáda) je jednou z možností, jak refrakterní bolest řešit. V roce 2012 byl představen konsenzus s doporučením k IT aplikaci léčiv u chronické nociceptivní a neuropatické bolesti [2]. Léčivo podané IT musí z cerebrospinalního moku (CSF) difundovat přes pia mater a bílou míšní hmotu do šedé hmoty, kde jsou cílové receptory, což platí pro opioidy, ale nikoli pro lokální anestetika. Hydrofobní opioidy – fentanyl a sufentanil – snadno difundují přes duru mater do epidurálního tuku, tedy rychleji difundují ven z CSF, naopak hydrofilní opioidy – morfin – zůstávají v CSF déle a penetrují ve větší míře do hydrofilní šedé hmoty dorzálních rohů míchy. Zjednodušující koncept, že po podání léčiva do CSF, bude léčivo transportováno proudem CSF a rozptýleno v celém subarachnoidálním prostoru a dosáhne specifických receptorů v míše a mozku, je překonaný. Výsledky ukázaly, že při pomalé IT aplikaci léčiva je jeho distribuce v CSF a průnik do míchy omezen na několik centimetrů kolem špičky katetru [2]. Hydrofilní opioidy jsou v CSF více rozptýleny než lipofilní. V tab. 1 jsou uvedeny doporučené úvodní dávky, maximální koncentrace a maximální denní dávky léčiv aplikovaných IT v indikaci chronické bolesti. Intratekální podání analgetik patří k managementu léčby refrakterní bolesti, která je důsledkem nádorového onemocnění [1]. Důležitá je volba IT podávaného léčiva pro konkrétního pacienta. Při systémové aplikaci vysokých dávek opioidů nemusí jejich další navýšení, byť IT způsobem, přinést požadovaný efekt. Přidání lokálního anestetika IT může mít v tomto případě zásadní význam.

[1] Smyth CE et al. *Can J Anesth* 2014; 61(2): 141–153. [2] Deer TR et al. *Neuromodulation* 2012; 15(5): 436–466.

Tab. 1. Doporučené dávky léčiv k intratekálnímu podání u chronické bolesti [1].

Léčivo	Úvodní dávka	Max. koncentrace	Max. dávka/den
morfin	0,5–1 mg/den	20 mg/ml	15 mg
fentanyl	25–75 µg/den	10 mg/ml	není známo
bupivakain	1–4 mg/den	30 mg/ml	10 mg
klonidin	40–100 µg/den	1 mg/ml	10–600 µg
sufentanil	10–20 µg/den	5 mg/ml	není známo

IX/200. ÚSKALÍ LÉČBY BOLESTI SILNÝMI OPIOIDY

KUDĚLOVÁ J.

Oddělení klinické farmacie, Nemocnice na Bulovce, Praha

Silné opioidy mají své místo v léčbě chronické a akutní bolesti středně silné až silné intenzity. V ČR máme dostupných šest zástupců skupiny silných opioidů – buprenorfin, hydromorfon, fentanyl, morfin, oxycodon a tapentadol ve vhodných lékových formách pro léčbu chronické bolesti s rozdílnými farmakokinetickými vlastnostmi. Z uvedených šesti zástupců jsou fentanyl a oxycodon ve významné míře metabolizovány přes cytochrom P450 3A4. Konkomitantní medikace pacienta může významně ovlivnit metabolismus těchto opioidů a nerozpoznání lékové interakce pak může vést k riziku předávkování pacienta, nebo neúčinnosti analgetické terapie i přes navýšování dávky opioidu. V edukativní kazuistice bude prezentován 50letý pacient s bronchogenním karcinomem plic s chronickou medikací: Fentanyl 250 µg/hod, Caltrate Plus 600 mg 1-0-0, Novalgín 500 mg 1-1-1-1, Tralgit kapky dle potřeby, Helicid 20 mg 1-0-0, Lyrica 150 mg 1-0-1, Fortecortin 4 mg 1-1-1, kyselina listová 1-0-0. Pacient si opakovaně stěžuje na bolesti, přestože užívá pravidelnou analgetickou terapii tvořenou silným opioidem, neopioidním analgetikem a koanalgetikem podle doporučení analgetického žebříčku WHO doplněnou o záchrannou medikaci. Ve sdělení budou nastíněna řešení daného problému a rizika související se změnou terapie na jiný opioid při nezohlednění lékové interakce.

IX/486. LÉČBA CHRONICKÉ NÁDOROVÉ BOLESTI U POLYMORBIDNÍCH NEMOCNÝCH S POLYPRAGMAZIÍ

HOLUBEC L.

Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Východiska: Léčba chronické nádorové bolesti (CHNNB) vyžaduje individuální přístup u nemocných s polymorbiditou a polypragmazií. Erudovaný přístup léčby bolesti může významně ovlivnit nejen kvalitu života nemocných, ale i modalitu protinádorové léčby, která zásadním způsobem rozhoduje o délce bezpříznakového a celkového přežití. Specifickým problémem je léčba CHNNB u nemocných s nádorovým onemocněním, kde je vznik nádoru ovlivněn rizikovými faktory, které prokazatelně způsobují další chronická onemocnění. Většina nemocných se dostává do péče onkologů, či algeziologů v době, kdy již vystřídali různé lékaře a s nimi různé druhy analgetik. Nejčastěji se jedná o více druhů nesteroidních antiflogistik (NSA) a slabých opioidů se špatným bezpečnostním profilem. Vzájemná kombinace těchto léků a jejich nadužívání vede k závažným nežádoucím účinkům, které často znemožňují léčbu samotného nádorového onemocnění. Časté obavy z užívání silných opioidů na straně nemocných i lékařů tuto situaci nezlepšuje. Léčba opioidy je také velmi specifická u chronických kuřáků. Lékové interakce jsou u těchto nemocných závažným problémem. K léčbě CHNNB je tedy optimální využít silné opioidy s dobrým bezpečnostním profilem a s nízkým potenciálem nežádoucích lékových interakcí. **Cíl:** Cílem přednášky je upozornit na nejčastější chyby v léčbě CHNNB. Na základě klinických kazuistik autor demonstrovuje přínos moderních opiatů s dobrým bezpečnostním profilem v léčbě CHNNB.

IX/488. PÉČE O NOVÉHO PACIENTA SE STOMIÍ V ČESKÉ REPUBLICE – ZAKRESLENÍ STOMIE PŘED OPERACÍ, INFORMACE PACIENTŮM PŘI PROPUŠTĚNÍ Z NEMOCNICE

ŘEDINOVÁ M., PLACHÁ E.

České ILCO – dobrovolné sdružení stomiků, Praha

České ILCO realizovalo v letech 2012–2014 mezinárodní projekt Život bez omezení, ve kterém byla hodnocena péče o stomiky v ČR, Německu a Slovensku. O výsledcích porovnání předoperační a doživotní péče o pacienty se stomií v uvedených zemích jsme informovaly na BOD 2015. Nyní se věnujeme zjištěním



z ČR. Dotazníky vyplnilo 145 členů spolků stomiků. Třetina byla v produktivním věku. Skutečnost, že mi bude založena stomie, mi byla sdělena: „vhodným nebo velmi vhodným a citlivým způsobem“ uvedlo 70 % dotázaných. „Před operací bylo umístění stomie zakresleno lékařem nebo sestrou“ uvedlo 46 % dotázaných. Přitom dobře umístěná stomie usnadňuje ošetřování, způsobuje minimum problémů a přispívá k tomu, aby se pacient s novým způsobem vyprazdňování snáze vyrovnal. Zajímalo nás, zda si pacienti odnášejí při propuštění z nemocnice pro ně důležité informace. Pacienti jsou NEmocní a ne vše, co sestra nebo lékař řeknou, si zapamatují. Sestra by podle našeho názoru měla vždy ověřit, zda propouštěný pacient podstatné věci ví, případně mu může dát informaci písemně. Ze 725 možných odpovědí bylo jen 299 kladných. Tedy stomici při propuštění z nemocnice měli jen 41 % potřebných informací. Dotazník vyplnilo 145 stomiků. Co nás zajímalo: a) sestra doporučila vhodnou pomůcku 76 pacientům (54 %); b) ukázala 108 pacientů (79 %), jak pomůcky měnit; c) informovala, kde lze pomůcky získat 65 pacientů (45 %); d) informovala o sdruženích stomiků 38 pacientů (26 %); e) informovala o možnosti objednat domácí péči 9 stomiků (6 %). České ILCO nemá mnoho kontaktů na nové stomiky. Přesto se podařilo kontaktovat 10 stomiků, 5 žen a 5 mužů, 5 z nich je v produktivním věku, kteří odpovídali na stejné otázky. Jejich operace proběhly v roce 2016. Skutečnost, že jim bude založena stomie byla 70 % sdělena vhodně (5) nebo velmi vhodným a citlivým způsobem (2), 10 % nebylo informováno (1), 20 % sděleno v rychlosti (2). Ve 2 případech šlo o náhlou operaci. Stomii před operací vyměřil lékař nebo sestra v 70 %. Při propuštění z nemocnice měli pacienti 66 % potřebných informací. a) sestra doporučila vhodnou pomůcku 7 pacientům (70 %); b) ukázala 7 pacientů (70 %), jak pomůcky měnit; c) informovala, kde lze pomůcky získat 9 pacientů (90 %); d) informovala o sdruženích stomiků 7 pacientů (70 %); e) informovala o možnosti objednat domácí péči 3 stomiků (30 %) – u pacientů, kteří ještě neměnili pomůcky sami, jen jim byl postup ukázán. V 6 případech jsou data získána v roce 2016 příznivější. **Závěr:** Péče o stomiky se lepší.

X. Nutriční podpora v onkologii

X/52. RIZIKA NUTRIČNÍCH DEFICITŮ VYBRANÝCH MÓDNÍCH „DIET“

SUCHODOLOVÁ V.

MOÚ, Brno

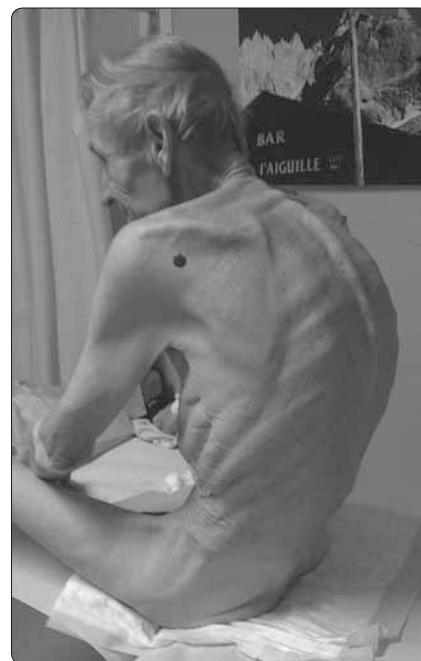
Základním doporučením vhodně vyvážené stravy je pestrost a přiměřenost. Tato doporučení dobře vystihují také rčení „střídmě z bohatého stolu“, „všeho s mírou“ či „nejsou nezdravé potraviny, ale nezdravá mohou být jejich množství“. Správně složená skladba stravy pomáhá v prevenci mnoha onemocnění. Málodky se strava stává tak důležitou jako v okamžiku diagnózy onemocnění, které dotyčného ohrožuje na životě. Stačí však i silná obava o vlastní zdraví. Tehdy je člověk ochoten okamžitě měnit své návyky a dodržovat striktní doporučení skladby stravy. Mezi aktuální trendy v oblasti výživy patří paleodieta, syrová strava, v oblibě zůstává i stravování dle krevních skupin apod. Velmi často je jako zdraví považována strava bez lepků a bez mléka. Striktní dodržování jednotlivých módních „diet“ však není jednoduché a nese riziko nutričních deficitů.

X/447. PŘÍČINY MALNUTRICE

TUČEK Š., TOMÁŠEK J., PODHOREC J., HALÁMKOVÁ J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Malnutrice je nerovnováha mezi příjmem a potřebou energie, živin (cukrů, tuků, bílkovin) i mikronutrientů, tj. minerálů, vitaminů a stopových prvků. V onkologii se nejčastěji projevuje nedostatkem, tedy podvýživou. Prosté hladovění je způsobeno nedostatkem živin bez větší přítomnosti zánětlivé odpovědi a vede k marazmu, typickým příkladem je podvýživa ve stáří nebo u mentální anorexie. Stresové hladovění je stav autokatabolismu s výraznou zánětlivou odpovědí, přes dostatek dodaných substrátů vede k depleci svalových a viscerálních bílkovin, příkladem jsou poúrazové stavy i mladých lidí. Malnutrice při chronickém onemocnění vč. nádorového má většinou aspekty z obou předchozích, vede postupně ke kachexii a chátrání pacienta. Tento stav neumíme dobře léčit a od určitého stupně je nevratný. Podvýživa je v onkologii častá a má četné příčiny a důsledky. Je snazší podvýživě předcházet než ji léčit. Nutriční screening odhalí pacienty v riziku malnutrice. Podvýživa vede k horším výsledkům léčby mnoha chorob, sama o sobě působí některé ohrožující a drahé zdravotní komplikace – např. infekce, proleženiny, nutné reoperace a znovupřijetí do nemocnice. Příčiny podvýživy jsou různé, obecně je lze rozdělit např. na problémy na straně pacienta, problémy způsobené léčebnou intervencí (iatrogenní) a problémy způsobené nemocí. Na straně pacienta jsou to např. psychosociální nebo i ekonomické důvody, zvyky a diety z minulosti, strach nebo nedostatečné znalosti o nemoci, mylné a nevhodné představy od známých nebo z internetu. Iatrogenní příčiny malnutrice je zejména hladovění kvůli vyšetření nebo zákrokům, špatně nebo nedostatečně upravené diety. Nejčastěji je příčinou malnutrice vlastní nádorové onemocnění pacienta a jeho zasahování do vnitřního prostředí vedoucí k poruše příjmu a využití potravy ve všech možných fázích (polykání, trávení, vstřebávání, zužitkování a metabolizace, vylučování atd.). Nejrizikovější onkologické diagnózy stran vzniku malnutrice jsou nádory hlavy a krku, nádory horního zažívacího traktu (jícnu, žaludku, slinivky), nově lze považovat za rizikové i nádory tlustého střeva a např. pokročilé nádory vaječníků s ascitem a pacienti podstupující větší chirurgický výkon na zažívacím traktu. Nedostatek svalů (sarkopenie) je pravděpodobně hlavním důsledkem a rizikem malnutrice. Dostatečný příjem kvalitních živin a bílkovin a léčba základního onemocnění spolu se správnou pohybovou aktivitou mohou pomoci udržet nebo zlepšit objem svalové hmoty.



X/448. ŽILNÍ VSTUPY PRO PARENTERÁLNÍ VÝŽIVU – DRUHY, INDIKACE, OŠETŘOVÁNÍ, KOMPLIKACE

MAŇÁSEK V.¹, LIŠOVÁ K.²

¹ Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín, a.s., ² Jednotka intenzivní metabolické péče, FN Motol, Praha

Východiska: Předpokladem pro podávání parenterální výživy (PV) je zajištění adekvátního žilního přístupu. Pro krátkodobé podání můžeme využít některý z dočasných vstupů, ať už centrálních, anebo periferních. Periferní aplikace PV je indikována jen v případě nutnosti krátkodobé substituce (v řádu několika dní), nejčastěji do doby zajištění centrálního žilního vstupu. Je nutné použít vaky s osmolaritou do 800 mosm/l, jinak hrozí riziko flebitidy a tromboflebitidy iritací endotelu. Je nutno mít na paměti, že i tzv. periferní výživa je vždy hyperosmolární. PV navíc často indukujeme dlouhodobě (v některých případech je pacient odkázán na parenterální alimentaci definitivní) a pak je nutno volit mezi některým z permanentních centrálních žilních vstupů. Ty představuje tunelizovaný katetr, nitrožilní port, anebo PICC (z periferie inzertovaná centrální kanyla). Každý druh vstupu má své výhody i nevýhody, které je třeba při indikaci zohlednit. Při volbě konkrétního druhu vstupu pro potřeby PV zohledňujeme několik faktorů – má-li již pacient nějaký vstup přítomen z jiného důvodu (např. podávání protinádorové terapie), délku plánovaného podávání PV, místo, kde bude PV aplikována (za hospitalizace nebo mimo nemocniční zařízení – v domácí péči, hospici, ambulantně), stav žilního systému, komorbiditu a preferenci pacienta. Správná ošetrovatelská péče o žilní katetry je nejzásadnější faktor, předurčující životnost katetru a míru případných komplikací. Péče o žilní vstupy pro PV má navíc svá specifika, na která je nutno pamatovat, abychom snížili riziko

infekčních a trombotických komplikací. Jelikož se jedná o dlouhodobé žilní přístupy, jsou k dispozici mnohá doporučení k terapii lokalizovaných infekcí, katetrové sepse i komplikací trombotických, protože počet možných kanylací je omezený a je závislý na stavu žilního systému, který se může stát postupem času insuficientní.

X/449. VSTUPY PRO ENTERÁLNÍ VÝŽIVU – DRUHY, INDIKACE, OŠETŘOVÁNÍ, KOMPLIKACE

ŠACHLOVÁ M.

Gastroenterologické oddělení, MOÚ, Brno

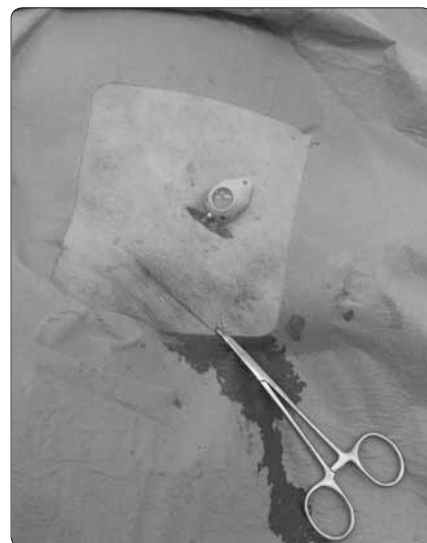
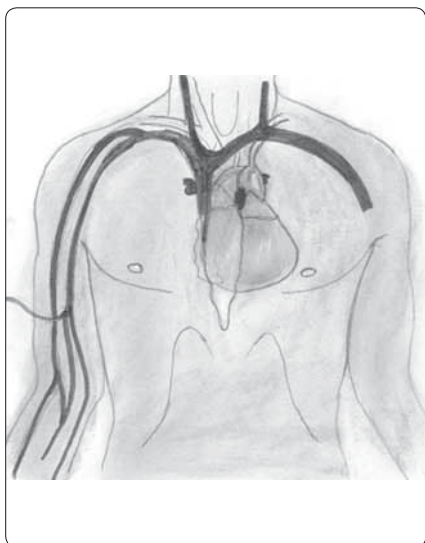
Enterální výživou (EV) v pravém slova smyslu se rozumí podávání přípravků enterální výživy cestou nazogastrické nebo nazojejunální sondy. Nazogastrická sonda se používá tehdy, kdy se nepředpokládá dlouhodobá výživa a u nemocných, kteří potřebují pouze doplňkovou EV. Tyto sondy mají většinou průměr 14–16 F. Při dlouhodobějším podávání výživy je vhodnější zavedení nazojejunální sondy. Způsobů zavedení je více. Podávání výživy za Treitzovu řasu snižuje riziko regurgitace, aspirace, aspirační bronchopneumonie a zvracení. Tyto sondy jsou tenké jen 7–9 F, nepřekáží v nose, v žaludku není reziduum výživy, případně pacienti mohou kombinovat stravu s EV. Výživa podávaná do tenké kličky musí mít vhodné složení, osmolaritu a bezpečnost z hlediska mikrobiální kontaminace. Pokud by sonda měla sloužit déle než 6 týdnů, je vhodnější zvažovat perkutánní gastrostomii (PEG). PEG zavádíme také profylakticky u pacientů před zahájením radioterapie resp. CHT/RT pro tumory v oblasti hlavy, krku a jícnu. PEG je možné zavádět „po niti“ metodou pull nebo přímým vpichem pod kontrolou zraku – metodou push. Také je možné zavádět přes PEG jejunální sondu nebo použít výživový knoflík. Klasické zavedení gastrostomie předpokládá otevření dutiny břišní střední laparotomií. Gastrostomie provedená laparoskopicky představuje miniinvasivní přístup. U pacientů, kteří podstupují větší operační výkon na zažívacím traktu, je vhodné peroperační založení jejunostomie, která umožňuje zahájení časně EV. Ponechání jejunostomie je výhodné při nedostatečném perorálním příjmu, např. po totální gastrektomii. Komplikace mohou být mechanické (dekubity, krvácení, ulcerace), infekční, metabolické (hypohydratace, dumping sy), gastrointestinální (průjem, nauzea, reflux). Enterální výživa je podávána vždy, když pacient nemá dostatečný perorální příjem a má funkční zažívací trakt. Využívá přirozené cesty příjmu a trávení potravy. Pokud to lze, je EV preferovaná před parenterální výživou nebo se obě formy kombinují.

X/450. LZE NUTRIČNÍ INTERVENCI UŠETŘIT?

MAŇÁSEK V.

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

Východiska: Protinádorová léčba malnutričního pacienta je zatížena zvýšeným rizikem selhání protinádorové léčby (a tím nižší pravděpodobností dosažení remise). Pozorujeme zvýšený výskyt komplikací, pokles výkonnosti a zvýšenou mortalitu. Vztah malnutrice k celkovému přežití charakterizuje tzv. nutriční grading, který je rovněž zohledněn v posledních mezinárodních doporučeních pro výživu onkologického pacienta. Specifická protinádorová terapie představuje nemalou ekonomickou zátěž, a proto je prospěšné stanovit skutečnou ekonomickou efektivitu nutriční intervence. Kalkulace nákladů na nutriční péči je obtížná, neboť prostředky vynaložené na terapii komplikací způsobených podvýživou jsou maskovány za onemocnění, která nejsou dávana do souvislosti s malnutricí (zápal plic, ztráta pohyblivosti, srdeční selhání, opakované infekce, proleženiny, demence, nehojící se rány, embolie atd.). Ekonomickou smysluplnost tekuté enterální výživy (sippingu) dokládá projekt provedený v podmínkách ČR, kdy byl zkoumán efekt časně enterální výživy s vysokým obsahem bílkovin na komplikace a náklady léčby pacientů s kolorektálním karcinomem. Pre- a pooperační nutriční intervence s vysokoproteinovým přípravkem snížila výskyt pooperačních komplikací a délku hospitalizace, významně byly redukovány jak náklady v průběhu hospitalizace, tak náklady na léčbu až 180 dní po propuštění. Nároky na nutriční péči představují cca 1 % nákladů na komplexní protinádorovou terapii. Znalost nutričního stavu nám může pomoci vytipovat pacienty, u kterých lze očekávat větší komplikace v průběhu léčby. Můžeme dokonce zvažovat i nezahájení specifické protinádorové terapie při výrazné malnutrici, ale především jsme schopni definovat nemocné, kterým se vyplatí protinádorovou léčbu zahájit až po zlepšení (stabilizaci) nutričního stavu. Správně indikovaná nutriční podpora rozhodně snižuje celkové náklady na léčbu.



XI. Ošetřovatelská péče a rehabilitace

XI/57. VYŠETŘENÍ OROFARYNGEÁLNÍ DYSFAGIE METODOU FEES

DUBOVÁ M.¹, LASOTOVÁ N.²

¹ Oddělení ORL, FN Brno, ² Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Úvod: Polykací potíže jsou jedny z prvních symptomů tumorů dutiny ústní, orofaryngu a hypofaryngu. Nejčastěji se v úvodu onemocnění jedná o odynofagii. Dalším projevem bývá orofaryngeální dysfagie, při které dochází k poruše posunu sousta z dutiny ústní do hltanu a následně do jícnu. Důsledkem těchto obtíží mohou být komplikace z důvodu aspirací, malnutrice a dehydratace pacientů. Všechny tyto potíže se mohou projevat v celém průběhu onemocnění a léčby, tj. před i po chirurgickém výkonu, v průběhu i po aktinoterapii a chemoterapii. Dysfagie vzniká i s odstupem 2 let, kdy je dokončován proces pozdní toxické reakce na kůži, podkoží a svalech krku. I přes nejnovější metody aktinoterapie, které výrazně snižují negativní účinky na okolní tkáně, dochází ke vzniku orofaryngeální dysfagie do 2 let po onkologické terapii až u 40 % pacientů. V konečném důsledku může pacient zůstat s trvale zavedenou perkutánní endoskopickou gastrostomií (PEG) a to i v případě plného vyléčení základního onemocnění. Přičemž metody diagnostiky a funkční terapie orofaryngeální dysfagie jsou v současné době dostupné. **Metody:** Na našem pracovišti provádíme objektivní vyšetření orofaryngeální dysfagie metodou FEES (flexible endoscopic evaluation of swallowing), pomocí které lze zjistit patologii posunu sousta v orofaryngeální oblasti a objektivizovat event. aspirace. V rámci terapeutické části vyšetření lze ověřit efektivitu terapeutických technik, jako jsou polykací manévry, náhradní polohy hlavy či úprava konzistence stravy a tekutin. V rámci vyšetření FEES spolupracuje otolaryngolog s klinickým logopedem. **Výsledky:** Součástí prezentace jsou videoukázky z vyšetření FEES, videoukázky jednotlivých příznaků orofaryngeální dysfagie i normálního polykání. **Závěr:** Efektivita léčebného procesu pacientů s onkologickou diagnózou nespočívá jen ve vyléčení základního onemocnění, ale v co nejlépejším návratu k plnohodnotnému životu. Diagnostika a terapie schopnosti orofaryngeální dysfagie by měla být nedílnou součástí komplexní péče. Úprava či zlepšení polykacích potíží je možná i s odstupem měsíců od ukončení onkologické terapie.

XI/329. METODIKA PRO POŘÁDÁNÍ ZOTAVOVACÍCH AKCÍ V DĚTSKÉ ONKOLOGII – SPECIFIKA POHYBOVÉHO PROGRAMU

VYHLÍDAL T., JEŠINA O.

Fakulta tělesné kultury UP v Olomouci

Východiska: Během několika posledních let různé studie přinesly zjištění pozitivních účinků pohybových aktivit. Vzhledem k tomu, že pohybová aktivita hraje důležitou roli ve fyziologickém a psychosociálním vývoji dítěte, je její využití v oblasti dětské onkologie více než důležité. Vědecké důkazy ukazují, že děti po onkologické léčbě mají více sedavý způsob života než jejich zdraví vrstevníci. Odborníci se domnívají, že souvislost s tímto tvrzením má tři základní důvody. První důvod může spočívat ve fyziologickém vysvětlení. Předpokládá se, že děti, které absolvovaly léčbu, jsou méně aktivní, protože se objevuje únava v důsledku nepříznivých vlivů chemoterapie a radioterapie během léčby. Druhým důvodem může být příliš opatrný přístup rodičů, lékařů a učitelů. Tento postoj může pramenit z obecného nedostatku informovanosti o pohybových aktivitách, které je schopno dítě realizovat. Třetím důvodem je dlouhodobost léčby. Uvádí se, že u dětských pacientů se délka léčby často shoduje s obdobím života, kdy se děti seznamují s organizovaným sportem, což vede k tomu, že dětem tyto informace často chybí, a proto organizovaný sport nevyhledávají. U dětí s onkologickým onemocněním je velmi žádoucí doplňovat jejich potencionální pohybové aktivity, ať již v domácím, školním či nemocničním prostředí, o táboremou činnost, školy v přírodě či víkendové a vícedenní zotavovací pobytové akce. V rámci projektu KRTEK V POHYBU, který je realizován Ministerstvem zdravotnictví ČR, Aktivita II. Péče o děti, v Programu CZ 11 „Iniciativy v oblasti veřejného zdraví“ financovaného z Norských fondů 2009–2014, byl vytvořen a ověřen metodický dokument, který má za cíl inspirovat odborníky pracující s dětmi po onkologické léčbě k správnému využívání pohybových aktivit v rámci resocializace dětí s onkologickým onemocněním. **Cíl:** Cílem příspěvku je představení metodického materiálu, který se věnuje pořádání zotavovacích akcí v dětské onkologii. Metodický materiál je zaměřen na specifika pohybového programu u cílové skupiny dětí s onkologickým onemocněním s akcentem především na možné zdravotní kontraindikace.

XI/330. CVIČENÍ NEJEN PRO STOMIKY, BROŽURA „JAK PŘEDCHÁZET VZNIKU KÝLY PO OPERACI BŘICHA“

TYRPEKLOVÁ A., ŘEDINOVÁ M., TYRPEKL K.

České ILCO – dobrovolné sdružení stomiků, Praha

Podle informací, které má patientská organizace České ILCO k dispozici, komplikuje velké části stomiků po nějaké době od operace život kýla, a to buď v okolí stomie nebo v jivě. Více tímto problémem trpí pacienti, kteří podstoupili zajišťující léčbu onkologického onemocnění. Naším cílem je, aby se vzniku kýly pokud možno předešlo. Ve spolupráci s lékařem z Rady lékařů při Českém ILCO panem MUDr. Karlem Tyrpeklem, fyzioterapeutkou paní Mgr. Andreou Tyrpeklovou a za finanční pomoci Ligy proti rakovině vznikla v říjnu 2015 brožura „Jak předcházet vzniku kýly po operaci břicha“. Celkem bylo vydáno 9 000 výtisků. K dispozici je ještě 2 000 výtisků. Text je psaný tak, aby byl pro všechny pacienty srozumitelný. Autoři se snažili vyvarovat všech odborných výrazů. Brožuru nabízíme praktickým lékařům, nemocnicím i stomikům, kteří se obrátí na dobrovolníky ILCO. K dispozici je dále ve všech spolicích stomiků a u Ligy proti rakovině Praha. Na brožuru máme velmi dobré ohlasy. Uvádíme dva: 1. Hodnocení Onkologického informačního centra (OIC) Masarykova onkologického ústavu v Brně (Mgr. Helena Sedláčková): „Tato brožurka nás zaujala v rámci prezentace patientské organizace ILCO na Brněnských onkologických dnech a poprosili jsme Ing. Ředinovou, předsedkyni této patientské organizace, aby nám tyto brožurky věnovala také do našeho OIC. Velmi ochotně nám vyhověla a od té doby jsme prostřednictvím této brožurky mohli poskytnout rady mnoha pacientům po operaci břicha. V brožurce se nachází ukázky cviků, které



mohou pacientům ulevit, což je hlavním smyslem této publikace. Doporučujeme pacientům, aby jednotlivé cviky dále konzultovali se svým lékařem. Kromě ukázek cviků tam najdou pacienti také některé další potřebné rady, vč. kontaktů na patientské organizace i stomické sestry. Brožurka „Jak předcházet vzniku kýly po operaci břicha“ je pro práci OIC, ale především pro naše pacienty velmi vítanou pomůckou.“ 2. Hodnocení MUDr. Jaroslava Lúčana, předsedy rady lékařů SLOVILCO: „Ako som slúbil, prečítal som si, ako predchádzať vzniku kýly. Inštrukcie hodnotím ako veľmi dobré.“ Brožuru pošleme elektronicky nebo v tištěné podobě všem zájemcům. Je k dispozici i u stánku Českého ILCO na BOD 2017. Chceme pomoci pacientům a zároveň usnadnit práci lékařům a sestřám.

XI/331. VYUŽITÍ PICC KATETRŮ A PORTŮ U PACIENTŮ S ONKOLOGICKOU DIAGNÓZOU

ŠEBELOVÁ H., ŠPAČKOVÁ J., KOUŘILOVÁ P., KALODOVÁ HADAČOVÁ J., HUTÁKOVÁ B.

FN Brno

Úvod: Dlouhodobým a vysoce aktuálním tématem při léčbě onkologicky nemocných pacientů je zabezpečení vhodného žilního přístupu po dobu jejich náročné léčby. Jelikož u těchto pacientů často nastává devastace periferního žilního systému, dochází stále častěji k využití moderních metod zabezpečení vhodného žilního přístupu, a to zejména za pomoci implantabilního podkožního portu (PORT) nebo periférií implantovaného centrálního žilního katetru (PICC). Rozdíl mezi PICC katetrem a portem je především ve viditelnosti a době zavedení jednotlivých systémů. **Metodika:** Na našem pracovišti jsou jak PICC katetry, tak porty stále častěji využívány. Již na začátku onkologické léčby u mnoha pacientů volíme dlouhodobý vstup tedy port nebo střednědobý vstup tedy PICC. V případech, že je u pacienta stanovena léčba na dobu delší než 1 rok (např. u pacienta s kolorektálním karcinomem) zavádíme implantabilní podkožní port, je-li doba léčby kratší než jeden rok (např. u pacientů s Hodgkinským lymfomem) používáme PICC katetr. Výše popsané metody nám umožňují nejen zabezpečit vysoký standard péče, ale také ulehčují podávání intravenózní medikace. Mají též velmi pozitivní ohlas u pacientů, zvyšují jejich pohodlí a pomáhají jim lépe zvládat náročnou léčbu. **Závěr:** V tomto příspěvku prezentujeme naše zkušenosti s moderním zabezpečením žilního přístupu pomocí implantabilního podkožního portu a PICC katetru. Hovoříme o četnosti zavedení každého z obou systémů a jejich výhodách a nevýhodách.

Tato práce vznikla v rámci projektu NIG FN BRNO 4/2014. „Podpořen MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)“.

XI/332. OŠETŘOVATELSKÁ PÉČE O PACIENTA S ONKOLOGICKOU RÁNOU – PŘEHLED A KAZUISTIKA

LEXOVÁ P., VRÁNA D., MATZENAUER M., CWIERTKA K.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Onkologická rána: Na Onkologické klinice ve FN Olomouc nabízíme komplexní péči pacientům při léčbě nehojících se ran jako následku onkologické léčby nebo progresu vlastního nádorového onemocnění. Onkologická rána je rána, která se většinou špatně hojí a úkolem ošetřující sestry je vybrat krytí, které má odpovídat potřebám rány i pacientovi. Většinou volíme krytí, které odvádí exudát, spodinu rány udržuje vlhkou a vytváří prostředí takové, aby nedocházelo k rozvoji infekce. Používáme krytí, které minimalizuje zápach a je pohodlné pro pacienta. Zásady péče o kůži při radioterapii (RT): chránit kůži před slunečním zářením, omývat kůži čistou, vlažnou vodou, nepoužívat parfemovaná mýdla a toaletní potřeby (deodoranty). Prádlo používat bavlněné z jemných tkanin, bez švů, kostic a krajek. Po osprchování utřít kůži jemným ručníkem. Kůži v oblasti RT neholíme. Doporučuje se oholit před RT a nikoliv v průběhu RT. Značky zakreslené na kůži nesmýváme, označují místo záření. Před ozáření má být kůže suchá, čistá, nenamazaná. Kůži ošetřujeme vhodnými preventivními prostředky při RT. **Kazuistika:** V naší práci prezentujeme pacientku s lokálně pokročilým karcinomem prsu. Po opakovaných odmítnutích ošetřovatelské péče a následné exulcerace tumoru pacientka souhlasila s lokálním ošetřením. Bylo opakovaně aplikováno krytí se stříbrem a aktivním uhlím, po nichž došlo k velmi dobrému zhojení kožního defektu po RT, subjektivní úlevě od bolesti a zastavení krvácení, jak ukazuje naše obrazová dokumentace. **Závěr:** Na našem pracovišti používáme atraumatické materiály, které výrazně zlepšují kvalitu života našich pacientů. Využíváme prostředky pro vlhké hojení ran, nejčastěji se silikonovou vrstvou a antibakteriální složkou. Dobrá lokální péče o onkologickou ránu nejen zlepšuje kvalitu života nemocných, ale současně umožňuje pokračovat v plánované onkologické léčbě.

XII. Psychosociální péče

XII/326. ERGOTERAPEUTICKÉ AKTIVITY A SKUPINOVÁ RELAXACE JAKO SOUČÁST PSYCHOLOGICKÝCH INTERVENČÍ V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU V BRNĚ

ALEXANDROVÁ R., ŠIFFELOVÁ K., CHODŮR T., MÍCHALOVÁ J.

Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

Aktivity v rámci výtvarné dílny podporují kreativitu, umožňují zklidnění a zároveň posílení vlastních kompetencí, copingových strategií pacientů i celkový aktivní přístup k nemoci. Prostory jsou místem sociálních interakcí, nepřímo tím pomáhají vyjít z izolace, do které trpí nemoc tlačí. Pacienti si prostřednictvím činností také rehabilitují kognitivní funkce či jemnou motoriku. Výtvarná dílna je přímo propojena s úsekem klinické psychologie. Pořádá odborné workshopy, pravidelné výstavy. Spolupracuje s pacientskými sdruženími. Její činnost je spolufinancována z projektů Ministerstva zdravotnictví ČR, díky čemuž je možné nejenom udržovat provoz, ale taky rozšiřovat nabídku výtvarných technik i nevýtvarných technik, zkvalitňovat výuku a odborné vedení pacientů. Nově zavedenou formou psychologické intervence pro pacienty Masarykova onkologického ústavu skupinová relaxace. Autogenní trénink je standardizovanou metodou s prokazatelným efektem na většinu průvodních psychosomatických a psychických potíží u onkologických pacientů (redukce stresu, stabilizace afektivity, snížení úzkosti, nevolnosti aj.). Je zaměřen na zlepšení kvality života pacientů. Po osvojení umožňuje individuální cvičení, čímž výrazně aktivizuje pacienty a dovozuje jako jedna z mála technik přesah péče do domácího prostředí.

XII/327. PSYCHOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA V ONKOLOGII, DOPORUČENÍ PRO LÉKAŘE. KAZUISTIKA ÚZKOSTNĚ-DEPRESIVNÍHO KLINICKÉHO OBRAZU PACIENTKY S RAKOVINOU PRSU

BUCHTOVÁ P.

MOÚ, Brno

V psychologické praxi se čtené setkáváme s pacientkami, které během či v závěru onkologické léčby vykazují symptomy jako poruchy spánku, stížnosti na únavu a nekontrolované užívání Lexaurinu na předpis praktického lékaře. Přitom rozpoznání psychologického stavu není věnována pozornost ani v podobě doporučení do psychologické či psychiatrické ambulance, přestože příznaky splňují všechny požadavky na zařazení do mezinárodní klasifikace duševních nemocí. Postrádáme indikaci a monitoraci délky a efektivity užívání „dostupných“ psychofarmak. Psychologická diagnostika, kterou může indikovat onkolog přímo během léčby, umožňuje zjistit skutečný psychický stav nemocné, a především určit podíl jednotlivých faktorů, jako jsou stresory, predispozice jedince aj., a tím zacílit psychologickou péči. Důsledky neléčeného úzkostně-depresivního obrazu pacientek jsou zvýšené pozorování a stížnosti na vlastní tělo, katastrofizace, snížené sebevědomí, výbušnost a strach z budoucnosti. V kognitivním výkonu pozorujeme celkově sníženou kognitivní pružnost, exekutivní schopnosti, koncentraci pozornosti a PM tempo, v osobnostních zkouškách potom sníženou schopnost zvládat zátěž, dysforii, omezenost v interpersonální oblasti aj. Cílem onkologické léčby je celková kvalita života pacienta, a tedy i jeho psychický stav. Pokud zaznamenáme v anamnéze užívání psychofarmak, je nutná jeho objektivizace a monitorace. Ta může být objasněna a vhodně zacílena na základě včasné indikace psychologické diagnostiky právě onkologem.

XII/328. STRUKTURA PORADNY PRO ONKOLOGICKY NEMOCNÉ A JEJICH BLÍZKÉ PŘI ORAK FN PLZEŇ

ROMANOVÁ V., VACHUDOVÁ K., VAVRUŠKOVÁ L.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Nové prostory Onkologické a radioterapeutické kliniky FN Plzeň daly vzniknout i zázemí pro setkávání se s onkologickými pacienty a jejich blízkými, a to v příjemném prostředí tak odlišném od nemocničního. Zde se daří mapovat problematiku onkologicky nemocného z mnoha aspektů. Onkologický pacient či jeho rodina se zde mohou setkat s: koordinátorem, všeobecnou sestrou – specialistkou v onkologické a paliativní péči, psychologem, pastorační asistentkou, nutričním terapeutem i sociální pracovníci. Postupně se vytvořil multidisciplinární tým, který je v úzké spolupráci s lékařem-onkologem. Pacienta doprovází všemi etapami nemoci od sdělení diagnózy či zvrátů v léčbě, pomáhá zvládat krize při dlouhodobém onemocnění celému rodinnému systému pacienta. Umožňuje orientovat se v otázkách nutričních i sociálních, v sociální reintegraci, v období po ukončení onkologické léčby, v domácí či hospicové péči, v důchodové problematice. Zajistí krizovou psychologickou intervenci i spirituální potřeby nemocného, a to jak ambulantně v poradně, tak i u lůžka nemocného. Poradna má návaznost na další organizace, které onkologicky nemocnému prospívají, např. Mama Help, dobrovolnický program a edukaci. Vše směřuje ke zlepšení kvality života onkologicky nemocného.

XII/333. MENTORING PROGRAM U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

VYHLÍDAL T., VYHLÍDALOVÁ K.

Fakulta tělesné kultury UP v Olomouci

Východiska: Dobrovolnická činnost je v dnešní době důležitou součástí nemocničního prostředí. V posledních letech narůstá počet dětských pacientů, kteří po absolvování onkologické léčby mají snahu předávat své zkušenosti s léčbou dalším dětským pacientům. Na základě inspirace především v Norsku, ale také v Rakousku, Řecku či Německu byl vytvořen „Mentoring“ program – unikátní koncept pacientské dobrovolnické činnosti, jehož hlavním cílem je

předání zkušeností s léčbou novým dětským pacientům. „Vyléčení léčeným“ – tak zní hlavní myšlenka tohoto projektu. Tuto myšlenku se snažíme naplňovat především projektem „Moudrý průvodce“, který vrací vyléčené pacienty zpět na kliniky dětské onkologie v rolích tzv. mentorů. Právě kontakt léčených pacientů a jejich rodin s těmito průvodci přináší prostor promluvit si a získat podporu. Pro pacienty na dětské onkologii může být mentor velkou oporou a vzhledem k tomu, že prošel podobnou zkušeností, také důležitým zdrojem informací. „Co mě nejspíš čeká?“, „Jaké to je vrátit se zpátky do školy?“ nebo „Co je na tom všem nejtěžší?“. O takových věcech je možné s mentorem mluvit a sdílet navzájem své zážitky. Cíl: Cílem příspěvku je představit „Mentoring“ program, který vznikl v rámci projektu KRTEK V POHYBU, realizovaný Ministerstvem zdravotnictví ČR, Aktivita II. Péče o děti, v Programu CZ 11 „Iniciativy v oblasti veřejného zdraví“ financovaného z Norských fondů 2009–2014. V rámci tohoto programu byl vytvořen metodický materiál, který sdružuje informace, rady, tipy a zkušenosti dětských pacientů s léčbou. Tento metodický materiál slouží jako inspirace pro nové pacienty a pomáhá zvládnout náročnost onkologické léčby. Obsahuje např. informace o chodu nemocnice, výživové a pohybové doporučení, příběhy léčených pacientů a mnoho dalšího.

XII/400. PSYCHOLOGICKÉ PROBLÉMY U VYLÉČENÝCH ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ: „PŘEŽIL JSEM RAKOVINU – A CO DÁL?“

ALEXANDROVÁ R.

Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

Diagnóza onkologického onemocnění s sebou nese pro spoustu pacientů obrovskou fyzickou a psychickou zátěž. Pacienti i jejich rodiny se musí adaptovat na proces léčby, nepříjemné doprovodné somatické symptomy, bouřlivé emoce i obavné myšlenky. Pacienti v procesu aktivní léčby jsou však schopni překonat množství překážek, motivovaní nejvíce hlavním cílem – vyléčit se. K tomu jim pomáhá kromě podpory rodiny množství odborníků, lékařů, sester, psychologů, sociálních pracovníků... a naštěstí se velkému počtu pacientů jejich cíl splní. Remise, uzdravení. Většina pacientů napne veškeré své síly k uzdravení s očekáváním, že potom bude jejich život, prožívání, svět, vztahy apod. „jako dříve“, tj. že naváží ve svém dosavadním životě na dobu „před nemocí“. Bohužel jsou ale často konfrontováni s narušením svých adaptačních mechanismů a copingových strategií v nové realitě, s pocity vlastního selhávání, viny a vlastní nedostatečnosti, které s sebou nesou důsledky prodělané nemoci. Únava, změny tělového schématu, trvalé somatické následky apod. často způsobují změny ve vnímání vlastní identity, sebeobrazu, snižují sebevědomí, vlastní hodnotu. Znovu se otevírají emoce, nejčastěji se objevuje strach z návratu onemocnění, deprese, apatie, stavy podobné posttraumatické reakci, panické ataky apod. Přichází obavné myšlenky, nejistota a strach z návratu do zaměstnání, sociálního prostředí, úzkost, nespavost. Pacienti očekávají, jak byli doposud zvyklí v průběhu léčby, podporu okolí, rodiny, lékařů. Bohužel rodiny mívají také svá očekávání, vztahující se k vyléčení svého blízkého, nerozumí rozladě pacientů, a na vyžadovanou podporu již také nemusí mít dostatek energie. Může dokonce dojít k narušení blízkých vztahů. Pacienti se tedy obrací s potřebou podpory na své ošetřující onkology, psychology... Ti však již mají v péči další pacienty v aktivní léčbě. Přednáška mapuje nejčastější přetrvávající psychické problémy již uzdravených onkologických pacientů. Snaží se také najít odpověď na otázky, jak mohou tyto pacienti získat znovu podporu a vlastní sebepodporu k novému životu, kde mohou najít motivaci a nový smysl života. Na podkladě kazuistických příkladů si zkusíme ukázat proces psychické rekonvalescence, který může vést ke zlepšení kvality života vyléčených pacientů.

XII/489. RIZIKOVÉ MOMENTY V PROCESU PALIATIVNÍ PÉČE Z POHLEDU PSYCHOTERAPIE

PETROŠOVÁ B., DUFKOVÁ V.

Gaudia proti rakovině, Praha

Stanovení diagnózy nevléčitelného onemocnění zasahuje psychickou integritu nemocného i jeho blízkých, je téměř vždy stresorem pro všechny zúčastněné. Nezbytnou součástí péče by tedy měla být i péče o jejich psychosociální potřeby. Gaudia proti rakovině (projekt PRO Gaudia, z.ú. – dále GPR) je psychoterapeutické pracoviště, jehož zaměstnanci poskytují psychoterapeutickou a psychosociální podporu onkologickým a jinak chronicky nemocným pacientům a jejich blízkým ve všech fázích léčby těchto onemocnění, vč. paliativní péče. Nabízí jim psychoterapeutické služby, které nejsou běžně dostupné ve zdravotnických zařízeních a nejsou hrazeny pojišťovnou. Psychoterapeuté GPR působí kromě ambulancí v Praze a Brně, i v následujících spolupracujících zařízeních: Nemocnice Milosrdných sester sv. Karla Boromejského a na Koronární jednotce II. interní kliniky VFN v Praze, v Hospici Dobrého pastýře v Čerčanech, na Onkologickém a radiologickém oddělení v Nemocnici Znojmo a v Nemocnici Milosrdných bratří v Brně. V indikovaných případech mohou klienti GPR využít psychoterapeutické služby i v domácím prostředí, osobně nebo po Skype. V roce 2016 proběhlo 275 ambulantních sezení (pro 65 osob) a 1 047 sezení pro 876 pacientů zdravotnických zařízení, kde probíhá také kontinuální spolupráce se zdravotníky oddělení, na kterých psychoterapeuté působí. Předmětem sdělení je poukázat na rizikové momenty, které mohou v době paliativní péče nastat a navrhnout jejich možná řešení. Autorky vychází z dosavadních zkušeností psychoterapeutů GPR a ze spolupráce se zdravotnickými týmy v zařízeních, kde GPR působí. Ambicí sdělení je přiblížit, jak může včasné využití profesionální psychická podpora pomoci důstojně zvládnout přechod z léčebného procesu do paliativní péče a jak může následně ulehčit i v celém paliativním procesu, a to nejen pacientům, ale i zdravotníkům a blízkým pacienta. Závěr přednášky je věnován specifikům psychoterapie jako součásti multidisciplinární péče o umírající.

XIII. Hereditární nádorové syndromy

XIII/151. DĚDIČNOU PŘÍČINOU NÁDORŮ OVARIÍ NEJSOU JEN MUTACE V BRCA1 A BRCA2, ALE I V DALŠÍCH GENECH VYUŽITELNÝCH V PRAXI

KLEIBL Z.¹, SOUKUPOVÁ J.¹, ZEMÁNKOVÁ P.¹, VOČKA M.², BORECKÁ M.¹, ZDAŘILOVÁ K.¹, MACHÁČKOVÁ E.³, JANATOVÁ M.¹, KLEIBLOVÁ P.¹, FORETOVÁ L.³

¹ Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. LF UK v Praze, ² Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze,

³ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno

Východiska: Nosiči mutací v genech predisponujících ke vzniku dědičných nádorových onemocnění jsou považováni za klinicky závažnou, avšak minoritní populaci onkologických pacientů. Z tohoto pohledu se vymyká karcinom (ca) ovaria, kde velikost podskupiny pacientek s dědičnou formou onemocnění vznikajícího na podkladě vrozených mutací hlavních predispozičních genů BRCA1 a BRCA2 přesahuje 10 %. Vysoký podíl pacientek s hereditární formou onemocnění a redefinice mutací v BRCA1 a BRCA2 jako prognostických, ale i prediktivních markerů, vedla v roce 2016 k systémové změně indikačních kritérií genetického testování u ca ovaria. **Soubor pacientů a metody:** Vyšetření nádorové predispozice pomocí cíleného NGS panelem CZECANCA umožňuje identifikaci dědičných variant v 219 analyzovaných genech asociovaných se zvýšeným rizikem různých nádorových syndromů. CZECANCA panelem jsme vyšetřili 381 pacientek s ca ovaria (260 retrospektivních bez ohledu na předchozí analýzy predispozičních genů a 121 nově testovaných pacientek). **Výsledky:** Patogenní či potenciálně patogenní varianty ve 48 genech jsme identifikovali u 177 z 381 (46,5 %) pacientek s ca ovaria. Vyhodnocení variant 21 genů predisponujících ke vzniku ca prsu a/nebo ovaria, pro které jsou v současné době dostupná klinická doporučení (NCCN guidelines/ČOS) u pacientek s ca prsu/ovaria potvrdila dominantní podíl příčinných mutací v genech BRCA1 (90 nosiček; 23,6 %) a BRCA2 (30 nosiček; 7,9 %). Nicméně, u 32 pacientek (8,5 %) jsme našli patogenní varianty v dalších 12 genech. Výsledky tak ukazují, že 40,0 % vyšetřených pacientek s Ca ovaria představují nosičky patogenních variant ve známých, klinicky využitelných nádorových predispozičních genech. S ohledem na významný podíl retrospektivně vyšetřených pacientek jsme provedli analýzu podskupiny 121 prospektivně testovaných nemocných, indikovaných dle nových kritérií (2016), která ukázala, že podíl nosiček mutací klinicky využitelných genů přesahuje stále 30 % pacientek s neselektovaným ca ovaria. Přitom identifikace mutací v konkrétních genech je důležitým ukazatelem věku nástupu onemocnění, který v podskupinách jednotlivých predispozičních genů významně variuje v rozmezí 42,9–56 let. **Závěr:** Naše výsledky naznačují, že podíl pacientek s dědičnou formou ca ovaria je v ČR neobyčejně vysoký a plošné genetické testování u neselektovaného ca ovaria je indikované. S ohledem na nepříznivou prognózu onemocnění se lze domnívat, že racionální prevence u nosičů patogenních variant v predispozičních genech je cestou pro snižování mortality ca ovaria.

Podpořeno grantem AZV 15-27695A.

XIII/152. SLEDOVÁNÍ ŽEN S VYSOKÝM RIZIKEM PRO KARCINOM PRSU – NOSIČEK MUTACE V GENU BRCA1 A BRCA2 V PREVENTIVNÍ AMBULANCI MOÚ – 20LETÉ ZKUŠENOSTI

PALÁCOVÁ M.¹, ONDRAČKOVÁ A.¹, FORETOVÁ L.², PETRÁKOVÁ K.¹, KRÁSENSKÁ M.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno

O ženy s vysokým rizikem karcinomu prsu pečujeme v naší nemocnici od roku 1996. Postupně jsme vybudovali samostatnou ambulanci, kde sledujeme pouze zdravé, vysoce rizikové ženy. Sledování probíhá vždy podle posledních doporučení nejdříve mezinárodních a posléze českých, které dynamicky upravujeme v souladu nejenom s nejnovějšími poznatky, ale také individualizujeme dle charakteru žlázy konkrétní ženy. Jedná se o skupinu žen s rizikem pro karcinomu prsu vyšším jak 20 % dle Klausových tabulek a nositelky mutací v genu BRCA1 a BRCA2. Cílem péče o tyto rizikové ženy je redukovat riziko vzniku karcinomu prsu a karcinomu ovaria, popř. jejich časný záchyt. Toho lze dosáhnout provedením preventivních operačních výkonů – bilaterální totální mastektomie a provedením salpingo-oophorektomie s hysterektomií. K časné diagnostice karcinomu prsu se využívají kromě standardní mamografie a ultrazvuku i magnetická rezonance prsou. Pouze včasná diagnostika nádorového onemocnění dá ženě nejvyšší šanci na vyléčení, což je především u nádorů ovarii velmi problematické. Ženy jsou sledovány v půlročních intervalech a využívány jsou k vyšetření z radiologických metod především mamografie a magnetická rezonance. Ultrazvuk je v posledních 2 letech využíván především k dohledávání nejasných nebo suspektních lézí a také tam, kde je žláza nepřehledná pro mamograf. Ženy jsou sledovány od 25 let nebo dříve (vyšetření začíná o 5–10 let dříve podle věku nejmladší nemocné v rodině). Vyšetření jsou prováděna každých 6 měsíců a využívány jsou výše uvedené radiologické metody. Standardně se střídá po 6 měsících magnetická rezonance a mamografie. Část žen podstoupí preventivní operace. Nicméně část žen se nerozhodne pro žádnou z preventivních operací a ty jsou pravidelně vyšetřovány v 6měsíčních intervalech. Sledujeme 360 žen, z nich je 257 nosiček mutace v genu BRCA1 a 103 je nosiček mutace v genu BRCA2. Zajímalo nás, jak se k preventivním operacím staví námi sledované ženy, kolik z nich a kterou preventivní operací podstoupí. Dále nás zajímalo, kolik nádorů nejenom prsu nebo vaječníků bylo v naší sledované skupině diagnostikováno, samozřejmě v jakém klinickém stadiu a zda se nevyskytla malignita i u nosiček, které podstoupily preventivní operace. Výsledky budou uvedeny na přednášce, doposud zpracováváme jejich data.

XIII/153. MOŽNOSTI A LIMITY PÉČE O OSOBY S HEREDITÁRNÍ PREDISPOZICÍ KE VZNIKU NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ

ZIMOVJANOVÁ M., BIELČIKOVÁ Z., MIŠKOVIČOVÁ M., PŘIBYLOVÁ J., PETRUŽELKA L.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Osoby se zjištěnou genetickou predispozicí ke vzniku hereditárního nádorového syndromu mají významně zvýšeno riziko vzniku maligního nádoru v mladším věku, častější výskyt vícečetných nádorů a duplicitních onemocnění. V rámci preventivního sledování podstupují pravidelné dispenzární kontroly, které riziko vzniku onemocnění nesnižují, jejich cílem je odhalit přednádorové či iniciačně nádorové změny co nejdříve, aby onemocnění bylo léčitelné a vyléčitelné. Mezi chirurgické přístupy, které jednoznačně snižují vznik karcinomu prsu a vaječníků u vysoce rizikových žen patří provedení preventivní bilaterální mastektomie s rekonstrukcí v jakémkoli věku dospělé ženy a provedení bilaterální adnexektomie s možnou hysterektomií po 35. roce věku, po splnění reprodukčních plánů ženy. Mezi další možnosti snížení pravděpodobnosti onemocnění patří podávání chemoprevence u určitých podskupin rizikových osob. V našem sdělení uvádíme zkušenosti z ambulance pro osoby s hereditární predispozicí k nádorovým onemocněním, která je otevřena od roku 2002 při Onkologické klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Kromě nejčastějších genetických změn – alterací v genech BRCA1, BRCA2 dispenzarizujeme ženy i muže s alteracemi v dalších vysoce penetrantních genech (p53, PTEN, CDH1, PALB2) a v genech středního rizika (CHEK2, ATM, BRIP 1, RAD 50, geny MMR systému) a osoby s familiárně zvýšeným rizikem ke vzniku nádorových onemocnění, kteří byli testováni negativně. Součástí sdělení jsou počty pozitivně testovaných osob s jednotlivými genetickými alteracemi a počty osob, u kterých byla v rámci dispenzarizace zjištěna malignita. U žen, které podstoupily preventivní chirurgické výkony na rizikových orgánech je vyhodnocen efekt preventivních výkonů a stupeň vedlejších účinků těchto terapeutických modalit. Dále uvedeme kazuistiky tří pacientek, které poukazují na limity preventivní dispenzární péče a neočekávané nálezy u žen s genetickou predispozicí.

XIII/154. DĚDIČNÉ SYNDROMY V DĚTSKÉM VĚKU, DIAGNOSTIKA A MOŽNOSTI PERSONALIZOVANÉ LÉČBY

BAJČIOVÁ V.¹, ZITTERBART K.¹, GAILYOVÁ R.²

¹ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ² Oddělení lékařské genetiky, FN Brno

Východiska: Děti a dospívající mají jiné typy nádorů než dospělá populace, tedy i vyvolávající příčiny mohou být jiné. Faktory zevního prostředí mají v dětské onkologii jen podružnou roli. Nádor je ve své podstatě genetická nemoc, cca 500 genů hraje roli v rozvoji nádoru. Genetické syndromy u dětí mohou vést k jinému typu nádoru než u dospělých. Dosud bylo popsáno kolem 75 hereditárních nádorových predispozičních syndromů asociovaných s dětskými typy nádorů. Správná a včasná diagnóza a poznání hereditární zátěže má význam nejen pro samotné dítě, ale i jeho rodinu. Diskutuje se věk dítěte pro genetické testování u dětí. **Metody:** Prezentujeme retrospektivní analýzu pacientů kliniky dětské onkologie s potvrzeným predispozičním nádorovým syndromem v letech 2000–02/2017. Analyzovali jsme pacienty dle typu syndromu, přítomnosti nádoru a věku v čase diagnózy, celkové přežívání a příčiny úmrtí. Typy vyšetření a způsob sledování závisel od typu predispozičního syndromu, věku pacienta a míry rizika rozvoje nádoru, event. následně diagnostikována genetická zátěž ovlivnila léčbu a další sledování pacienta. **Výsledky:** Od roku 2000 sledujeme 37 predispozičních syndromů u 204 dětí. Věk v čase diagnózy byl různý dle typu syndromu a klinických potíží. U téměř poloviny dětí (46 %) byl diagnostikován nádor bez znalosti genetické zátěže. Zemřelo 12 dětí (5,9 %), polovina na sekundární malignitu. **Závěr:** Časná identifikace predispozičního syndromu znamená adekvátní genetické poradenství pro rodinu, účinnou sekundární nádorovou prevenci s časnějším záchytem nádoru a zahájením efektivní onkologické léčby. Je prokázáno, že potvrzení nádorového predispozičního syndromu u dětí s následnou dispenzarizací na onkologii vede k personalizovanému přístupu a ke snížení morbidity a mortality na zhoubné nádory u dětí a dospívajících.

XIII/188. HEREDITÁRNÍ NÁDOROVÉ SYNDROMY – SPEKTRUM KLINICKÝCH OBRAZŮ, DIAGNOSTIKA, LÉČBA A FOLLOW-UP NA POZADÍ KAZUISTIK

BENCŠIKOVÁ B.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Hereditární nádorové syndromy představují skupinu nádorových onemocnění, které se vyznačují kumulací maligních nádorů určitého typu v několika generacích. Jedná se o fenotypově heterogenní skupinu, nejčastější příčinou je vrozená mutace některého tumor-supresorového genu. Dědičný původ se dá prokázat přibližně u 5–8 % zhoubných nádorů. Na rozdíl od sporadických nádorů se nádory v rámci hereditárních nádorových syndromů vyskytují v mladším věku, časté jsou i mnohočetné primární malignity. V současné době je popsáno více než 200 hereditárních nádorových syndromů s převážně autozomálně dominantní dědičností (byť s neúplnou penetrancí). Vrozená (zárodečná) mutace příslušného tumor-supresorového genu je výrazným rizikem pro rozvoj příslušného onemocnění, které se tak rozvíjí u naprosté většiny osob s příslušnou zárodečnou mutací. Nejčastěji se vyskytují nádory prsu, oboustranné nádory prsu, v kombinaci s nádorem vaječníků, oboustranné nádory vaječníků, ve více generacích a u více členů rodiny. Dalším častým dědičným onemocněním bývají nádory tlustého střeva. **Cíl:** Cílem sdělení je formou kazuistik poukázat na význam diagnostiky hereditárních forem nádorů a specializovaného přístupu jak v léčbě, tak i v prevenci. **Závěr:** Jako u jiných geneticky podmíněných chorob zatím neexistuje kauzální léčba. Důležité je myslet na možnost dědičné formy nádorů, odeslat na genetickou konzultaci a zajistit preventivní kontroly v onkologickém centru.

Příklady hereditárních nádorových syndromů.

Hereditární syndrom	Mutace v genu	Typ nádoru
Li-Fraumeni syndrom	<i>TP53</i> tumor-supresorového genu, možná i asociace s mutací <i>CHEK2</i> genu	zvýšené riziko vzniku různých nádorů: • osteosarkomy a sarkomy měkkých tkání • karcinom prsu • adenokarcinom dřene nadledvin • nádory CNS • leukemie
hereditární karcinom prsu a ovarií	<i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i> Zhruba v 10–20 % případů jde o jiné geny (např. <i>TP53</i> , <i>PTEN</i> , <i>PALB2</i> , <i>STK11</i> , <i>hMSH2</i> , <i>hMLH1</i>)	• karcinom prsu • riziko vzniku karcinomu vaječníků (vyšší u <i>BRCA1</i> než u <i>BRCA2</i>) • u mutace <i>BRCA2</i> genu existuje riziko vzniku dalších nádorů – karcinom prostaty, žaludku, vejcovodu, pankreatu, odpovídá rovněž zhruba za 10–20 % prsu u mužů
Familiární adenomatózní polypóza	<i>APC</i> (5q21-q22), <i>MUTYH</i>	• kolorektální karcinom na základě mnohočetných adenomatózních polypů u mladých jedinců
Lynchův syndrom, hereditární nepolypózní kolorektální karcinom	<i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> , <i>PMS1</i> , <i>PMS2</i> , <i>MSH6</i>	• familiární výskyt před 40. rokem věku nepolypózního kolorektálního karcinomu • nádory endometria • nádory ovarií • nádory žaludku • nádory tenkého střeva • nádory pankreatu, močového traktu
syndrom Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	• angiom retiny • hemangioblastomy mozečku, míchy a prodloužené míchy • karcinom ledviny • feochromocytom • nádory pankreatu
Cowdenův syndrom	<i>PTEN</i>	• karcinom prsu • folikulární karcinom štítné žlázy
Peutz-Jeghersův syndrom	<i>STK11</i>	karcinom GIT
hereditární difuzní karcinom žaludku	<i>CDH1</i>	karcinom žaludku, lobulární karcinom prsu, karcinom tlustého střeva
tuberózní skleróza	<i>TSC</i>	tvorba hamartomů v mnoha orgánových systémech, nádory CNS, karcinom ledviny
hereditární papilární karcinom ledviny	mutace protoonkogen <i>MET</i>	karcinom ledviny
mnohočetná endokrinní neoplazie MEN1 a MEN2	<i>MEN1</i> , <i>MEN2</i>	nádorové onemocnění různých endokrinních orgánů
neurofibromatóza typ 1, syndrom von Recklinghausen	<i>NF1</i>	neurofibromy, gliomy CNS, neurofibrosarkom, rhabdomyosarkom, feochromocytom, leukemie
neurofibromatóza typ 2	<i>NF2</i>	nádory CNS, bilaterální neurinom akustiku
retinoblastom	<i>RB1</i>	vzácný maligní nádor vycházející z retiny, riziko sekundárních nádorů – sarkomy měkkých tkání a osteosarkomy, nádory mozku, plic a prsu
Gorlinův syndrom	<i>PTC</i>	bazocelulární karcinom
hereditární melanom	<i>CDKN2A</i> , <i>CDK4</i>	melanom

XIII/313. PRVÉ SKÚSENOSTI S MASÍVNÝM PARALELNÝM SEKVENOVÁNÍM PANELOV GÉNOV V ONKOGENETIKEDOLEŠOVÁ L.¹, KONEČNÝ M.², MLKVÁ I.³, VALACHOVÁ A.⁴, BAROŠOVÁ J.⁵, CISÁRIK F.⁶, HAMIDOVÁ O.¹¹ Oddelenie lekárskej genetiky, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, ² GHC GENETICS, s.r.o., Praha,³ Oddelenie klinickej genetiky UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto, ⁴ Oddelenie lekárskej genetiky, FN Trenčín,⁵ GENET s.r.o. – Ambulancia lekárskej genetiky, ⁶ Oddelenie lekárskej genetiky FNSP, Žilina

Hereditárny karcinóm prsníka a ovarií predstavuje približne 5–10 % prípadov, v ktorých možno identifikovať genetické predispozície v asociovaných génoch s vysokou ako aj nízkou penetranciou. Molekulárno-genetické testovanie vedie k identifikácii genetických zmien na úrovni DNA s rôznym klinickým významom.

Z tohto dôvodu je potrebné zaviesť techniku masívneho paralelného sekvenovania panelu génov, ktorých poruchy môžu byť asociované so vznikom nádorového ochorenia, čo umožní pacientom získať ucelenejšiu klinickú diagnostiku. V rámci testovaného panelu génov bolo vybraných a analyzovaných 26 génov asociovaných s viacerými hereditárnymi onkologickými syndrómami. Masívne paralelné sekvenovanie predstavuje v klinickej diagnostike prínos do budúcnosti najmä pre získanie komplexných genetických informácií z analyzovanej vzorky, objemu výstupných dát, ale aj rýchlosti generovania informácií. Často sa v oblasti tzv. sekvenovania novej generácie stretávame nielen z technologickými limitami, ale aj s obrovským množstvom dát, ktoré je nutné správne spracovať, filtrovať a najmä klinicky interpretovať. Uvedené skutočnosti vyžadujú rôzne softvérové, predikčné, ako aj metodické prístupy. Zavedenie „panelového sekvenovania“ génov môže prispieť k zvýšeniu efektívnosti DNA testovania, čo v konečnom dôsledku pomôže stanoviť komplexný výsledok diagnostiky vybraných druhov zriedkavých onkologických chorôb.

XIII/314. NGS ANALÝZA U BRCA NEGATÍVNYCH PACIENTEK SE SUSPEKTNÍ HEREDITÁRNÍ FORMOU KARCINOMU OVARIA

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

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno

Ovariální karcinom je nejčastější příčinou smrti mezi gynekologickými malignitami. Časné stadium ovariálního karcinomu je velice obtížně zachytitelné a nádor většinou bývá diagnostikován až v pokročilém stadiu, a tudíž s horší prognózou. Včasně podchycení genetické predispozice by mohl umožnit preventivní a profylaktické zákroky cílené na vysoce rizikové pacientky. Bylo provedeno rozsáhlé NGS (sekvenování nové generace) vyšetření u DNA vzorků izolovaných z periferní krve od 100 žen diagnostikovaných s ovariálním karcinomem a s podezřením na dědičnou predispozici, u kterých nebyla detekována BRCA1 nebo BRCA2 mutace. NGS vyšetření (enrichment/hybridizační postup) bylo provedeno buď pomocí komerčního TruSight Cancer panelu (Illumina) cíleného na 94 nádorové predispozičních genů (13 vzorků) nebo NimbleGen SeqCap EZ Choise (Roche) zákaznický navoleného CZECANCA panelu (Soukupová et al, 2016) cíleného na 219 genů (87 vzorků) zahrnujícího kromě známých nádorové predispozičních genů především geny DNA reparačních drah. Detekované ztrátové mutace (nonsense, frame-shift, sestřihové mutace nebo funkčně ztrátové missense mutace) byly potvrzeny pomocí Sangerova sekvenování. Přibližně u 1/3 vyšetřených byla pomocí NGS panelového vyšetření zachycena alespoň jedna ztrátová mutace. Opakovaně byly zachyceny mutace v genech reparační dráhy opravy dvoušrobovicových zlomů (DSBs repair), které již byly asociované s vysokým rizikem ovariálního karcinomu, jako jsou geny BRIP1, RAD51C a RAD51D (Rafnar et al, Nature 2011; Song et al, J Clin Oncol 2015), kde OR dokonce převyšuje riziko nosiček mutace v genu BRCA2. Pomocí panelového testování bylo odhaleno několik na první pohled skrytých nádorových syndromů zahrnujících Cowdenův syndrom (PTEN mutace), Von Hippel-Lindau (VHL mutace) a Lynchův syndrom (MSH2 mutace). Byly zachyceny mutace v genech, které již byly asociované s rizikem nádoru, ale míra rizika v případě ovariálních nádorů je zatím nejasná (ATM, CHEK2, BARD1, NBN, FANCD2, MUTYH) nebo v genech, kde v současné době nejsou dostupné asociační a segregací studie (RAD52, NCAM1, MSH5, EXO1, ERCC3, ERCC5, TLO2, RECQL, BUB1B, GRB7 a další). Panelové testování umožňuje získání cenných informací pro potenciální personalizovanou prevenci a terapii u vysoce rizikových osob i jejich zdravých příbuzných. Je zapotřebí úzká spolupráce onkologů, klinických genetiků, molekulárních biologů a bioinformatiků, aby bylo možné plně využít potenciálu NGS technologie v klinické praxi.

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ 00209805) a Interní grantovou agenturou MZ ČR: grant NV15-27695A.

XIII/467. INTERPRETÁCIA DNA VARIANTOV IDENTIFIKOVANÝCH MASÍVNÝM PARALELNÝM SEKVENOVANÍM Z POHĽADU MOLEKULÁRNEHO GENETIKA

KONEČNÝ M., MICHALOVSKÁ R., HRABÍKOVÁ M., VLČKOVÁ Z.

GHC Genetics, Praha

Využitie masívneho paralelného sekvenovania v klinickej diagnostike prináša v aktuálnej dobe komplikovanú analýzu obrovského objemu bioinformatických dát. V genetickom testovaní komplexných hereditárnych onkologických syndrómov sa stáva táto technológia súčasťou rutínnej diagnostiky. Hlavným zameraním je masívne paralelné sekvenovanie panelov génov asociovaných s rozličnými syndrómami, pričom v rámci jednej analýzy je možné testovať niekoľko desiatok génov a diferencovať tak medzi rôznymi dedičnými ochoreniami, ktoré majú často spoločné črty. Medzi charakteristické znaky patria najmä zvýšený výskyt nádorov v rodinnej anamnéze, výskyt bilaterálnych foriem nádorov, diagnostika ochorení v mladom veku, ako aj špecifická histológia dedičných nádorov. Identifikácia viacerých patologických alebo potenciálne patologických DNA variantov u jedného pacienta predstavuje často interpretačný problém. Okrem týchto výsledkov však diagnostiku komplikuje aj zapojenie sa multidisciplinárnych tímov bioinformatikov, molekulárnych genetikov a klinických genetikov do procesu. Každá z týchto odborností rieši v rámci metodických procesov špecifické problémy. Bioinformatik sa potýka najmä s problémami správneho spracovania surových sekvenačných dát a ich správneho zarovnania voči referenčnému genómu, posúdenia pokrytia jednotlivých amplicónov panelov génov a správnu anotáciu variantov. Molekulárny genetik rieši najmä správnu biologickú interpretáciu rôznych druhov variantov a komplexný pohľad na identifikovaný genotyp jednotlivca. Klinický genetik zasa interpretuje informácie v spracovanej podobe pacientovi a ich využíva ich v klinickom preventívnom manažmente rizikových jednotlivcov. V uvedenej prezentácii sa zameriame na popis postupnosti analýzy DNA variantov identifikovaných masívnym paralelným sekvenovaním, na ich spracovanie za využitia prístupných databáz a predikčných softvérov a ich správnu biologickú interpretáciu.

XIV. Nádory prsu

XIV/99. INTRAMAMMÁRNÍ UZLINA U KARCINOMU PRSU Z POHLEDU CHIRURGA

FAIT V.^{1,2}, KRŠIČKA P.¹, ZAPLETAL O.¹, SILÁK J.¹, CHRENKO V.¹, FABIAN P.³

¹ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ² Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno, ³ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

Existence intramamárních uzlin je většinou víceméně opomíjeným faktem jak v praxi, tak i v literatuře. Do popředí zájmu chirurga se obvykle dostane ve zcela specifických situacích, kdy je předoperačně nalezena postižená intramamární uzlina, nebo v případech, kdy se intramamární uzlina zobrazuje při vyhledávání sentinelové uzliny. Zde je chirurg postaven před otázkou, zda si může dovolit tuto uzlinu ignorovat nebo zda ji odstraňovat, což pochopitelně znamená kosmeticky méně příznivý výsledek. Náhodné nahloučení podobných případů nás přimělo se na tuto problematiku blíže zaměřit. Paradoxně zajímavou odpověď i otázku dává nahlédnutí do TNM klasifikace, kde jsou intramamární uzliny přiřazeny do první etáže axily a postižení je hodnoceno jako postižení axily. Z toho pak vyplývá otázka, zde postižení intramamárních uzlin je indikací k disekci axily. K bližšímu pohledu jsme využili retrospektivní vyhledání v bioptických nálezech v období 2001–2017, kde jsem našli celkem 114 pacientek operovaných pro karcinom prsu, u nichž byly popsány intramamární uzliny. Z dokumentace pacientek byly vybrány podrobnější charakteristiky. Vzhledem k tomu, že existence intramamární uzliny je v podstatě anatomická varieta, nebylo možno nalézt souvislost s charakteristikami tumoru. Zajímavé je však zhodnocení pozitivních nálezů. Ze 114 pacientek se objevil pozitivní nález v jakékoli uzlině v 66 případech (58 %). Z toho byl v 22 případech (33 %) nález pouze v intramamární uzlině, v 37 případech (56 %) byly postiženy jak uzliny intramamární, tak axilární, a pouze v sedmi případech (11 %) bylo postižení izolováno na axilární uzliny. Naše výsledky ve shodě s literárními údaji ukazují, že bez ohledu na způsob operace jsou intramamární uzliny velmi často skutečnou sentinelovou uzlinou a jejich stav výrazně koreluje se stavem axilárních uzlin. Náš závěr tedy je, že je vhodné skutečně ctít TNM klasifikaci a intramamární uzliny skutečně považovat za jakousi předsunutou axilu. V případě před nebo peroperačního nálezu intramamární uzliny bychom tuto měli odstranit a při postižení zvážit disekci axily.

XIV/100. REKONSTRUKCE PRSU LALOKEM LATISSIMUS DORSI KOMBINOVANÁ S PŘENOSEM TUKOVÉ TKÁŇE DO M. PECTORALIS A M. LATISSIMUS DORSI

STREIT L.¹, DRAŽAN L.², SCHNEIDEROVÁ M.³, KUBEK T.², ŠÍN P.², PACIOREK M.¹, VESELÝ K.⁴, VESELÝ J.²

¹ Centrum plastické chirurgie a chirurgie ruky, FN Ostrava, ² Klinika plastické a estetické chirurgie LF MU a FN u sv. Anny v Brně,

³ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, ⁴ I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Východiska: Rekonstrukce prsu lalokem latissimus dorsi patří celosvětově mezi jednu z nejčastěji používaných technik sekundární rekonstrukce prsu. Některými chirurgy je používána jako metoda první volby, pro jiné představuje záložní alternativu při nemožnosti provedení, anebo po selhání jiných rekonstrukčních postupů. Nevýhodou je limitovaný objem laloku latissimus dorsi, proto bývá lalok latissimus dorsi často kombinován s použitím implantátu. Cílem přednášky je představit zkušenosti autorů s novou technikou autologní rekonstrukce prsu lalokem latissimus dorsi kombinovanou s přenosem tukové tkáně do m. pectoralis a m. latissimus dorsi. **Soubor pacientů a metody:** Do souboru bylo zařazeno 15 pacientek, u kterých byla v období od roku 2013 do 3/2017 provedena sekundární rekonstrukce prsu lalokem latissimus dorsi v kombinaci s přenosem tukové tkáně do m. pectoralis a m. latissimus dorsi. Tuková tkáň je při operaci aplikována mezi svalová vlákna injekčně pod přímou vizuální kontrolou. Přenesením tukové tkáně získává prsní sval významně na objemu a má nápadně vyklenutý tvar. U 11 pacientek bylo provedeno následné doplnění objemu prsu přenosem tukové tkáně – lipomodelací. S odstupem 3–6 měsíců byly pacientky vyšetřeny ultrazvukem. **Výsledky:** Průměrný věk pacientek v souboru byl 49,2 let (34–64 let). Průměrný objem přenášeného tuku byl 89 ml (50–160 ml), přičemž většina tukové tkáně byla aplikována do m. pectoralis. Nebyly pozorovány poruchy hojení laloku latissimus dorsi ani jiné chirurgické komplikace spojené s přenosem tukové tkáně. Nejčastější komplikací byly seromy v oblasti odběrového místa na zádech (u 60 % pacientek). Počet a velikost benigních olejových cyst a tukových nektróz byl signifikantně nižší ve svalových vrstvách rekonstruovaného prsu než v podkoží. **Závěr:** Přenos tukové tkáně do m. pectoralis a m. latissimus dorsi je cenný nástroj zvyšující objem prsu při rekonstrukci lalokem latissimus dorsi. Bylo potvrzeno, že m. pectoralis a m. latissimus dorsi jsou vhodnými recipienty pro přenos tukové tkáně. Tato nová rekonstrukční technika umožňuje rekonstruovat prs lalokem latissimus dorsi zcela autologně, tedy bez nutnosti použití implantátu. Autoři považují tuto rekonstrukční techniku za alternativu rekonstrukce prsu břišním lalokem v případech, kdy není žena vhodnou kandidátkou pro mikrochirurgický výkon, anebo pokud si nepřeje mít jizvy na břiše.

XIV/101. LÉČEBNÁ ODPOVĚĎ NA NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII U PACIENTEK S MUTACÍ GENŮ BRCA1 A BRCA2 – RESTROSPEKTIVNÍ ANALÝZA PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU LÉČENÝCH V MOÚ

HOLÁNEK M., PETRÁKOVÁ K., BÍLEK O.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Triple negativní karcinom (TNBC) prsu je chemosenzitivní onemocnění. Četnost dosažených patologických kompletních remisí (pCR) po podání neoadjuvantní chemoterapie je kolem 30 %. Přibližně 30 % TNBC je asociovaných s mutací genů BRCA1 a BRCA2. Předpokládá se, že tyto nádory jsou citlivější k léčbě platinovým derivátem. Jeho zařazení do algoritmu léčby může tedy zvýšit procento dosažených pCR u těchto nádorů. **Soubor pacientů a metody:** Jedná se o retrospektivní analýzu souboru pacientek s mutací genu BRCA1 a BRCA2 léčených neoadjuvantní chemoterapií v MOÚ v letech 2010–2016. Nalezli jsme celkem 59 případů. **Výsledky:** Ve 42 případech se jednalo o mutaci genu BRCA1 a v 17 o mutaci genu BRCA2. Ve skupině s mutací genu BRCA1 bylo režimem s platinou léčeno 27 pacientek, pCR dosáhlo 51 %. Neplatinovým režimem bylo léčeno 15 pacientek, z toho 14 % dosáhlo pCR. Ve skupině s mutací genu BRCA2 bylo platinou léčeno osm pacientek, z toho 50 % dosáhlo pCR a neplatinovým režimem bylo léčeno devět pacientek, u žádných nebylo dosaženo pCR. **Závěr:** U pacientek s mutací v genech

BRCA1 a BRCA2 bylo zařazením platinového derivátu do neoadjuvantní chemoterapie dosaženo vyššího procenta pCR než u pacientek léčených režimem bez platiny. Procento dosažených pCR u pacientek s mutací BRCA1 bylo podobné jako u pacientek s mutací BRCA2. Jedná se však o soubor s limitovaným počtem pacientek.

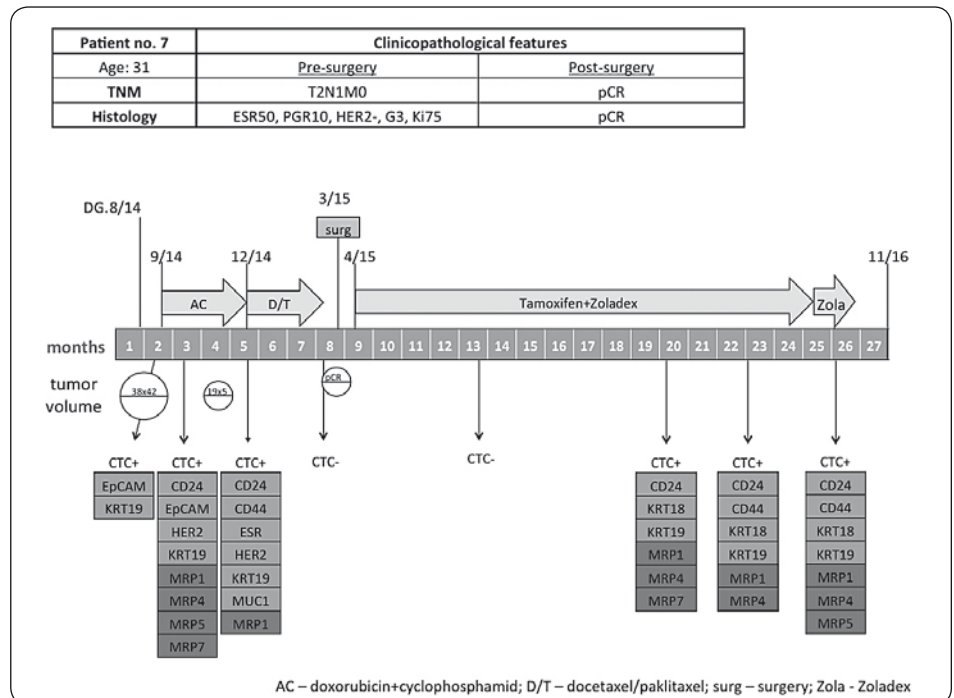
XIV/102. VLASTNOSTI CIRKULUJÍCÍCH NÁDOROVÝCH BUNĚK PACIENTEK PODSTUPUJÍCÍCH NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII

BIELČIKOVÁ Z.¹, JAKABOVÁ A.², KOLOŠTOVÁ K.², PINKAS M.², ZEMANOVÁ M.¹, BOBEK V.³

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ² Oddělení laboratorní genetiky, FN Královské Vinohrady, ³ Ústav laboratorní genetiky, FN Královské Vinohrady

Úvod: Neoadjuvantní chemoterapie (NACT) je základní součástí léčby lokálně pokročilého karcinomu prsu (BC) a BC s rizikem časně diseminace. Odpověď na léčbu je monitorována v průběhu NACT pomocí zobrazovacích metod a histologickým vyšetření po operaci. Cirkulující nádorové buňky (CTC) jsou dokladem systémové povahy lokalizovaného onemocnění. Přítomnost CTC je negativním prognostickým znakem. Předmětem naší práce bylo srovnání odpovědi nemoci na léčbu na úrovni primárního tumoru a CTC. Dalšími sledovanými parametry byla přítomnost a charakteristiky CTC po léčbě, míra konkordance CTC a primární nemoci ve stavu ER a HER2, přežívání nemocných v sledovaném období atd. **Metodika:** Do studie jsme zapojili 20 pacientek léčených NACT. Přítomnost CTC byla monitorována před, v průběhu a po operaci a dále v průběhu adjuvantní terapie. Celková doba sledování nemocných trvala 6–24 měsíců. K detekci CTC byla použita metoda velikostní filtrace buněk (MetaCell) s následnou cytomorfoloogickou evaluací a qPCR analýzou exprese tumor-asociovaných (TA) genů a genů spojených s chemorezistencí (CA).

Výsledky: CTC pozitivitu jsme detekovali v 85 % případů před zahájením NACT, 88 % v průběhu a 72 % po ukončení léčby. Nejlepší odpověď na NACT jsme zaznamenali u pacientek s triple negativním BC. CTC non-respondérek byly častěji chemorezistentní a naopak, u respondérek byla častěji zaznamenána CTC negativita či přítomnost CTC s expresí 0–1 CA genů. Míra konkordance ER v průběhu NACT byla velmi malá, naopak v případě HER2 pozitivity byla až 80 %. V průběhu sledování pacientek po operaci se míra diskordance u všech subtypů BC zvyšovala, CTC zastávaly nejčastěji agresivní vlastnosti (ER–, HER2+ či ER a HER2–). CTC pozitivita v min. 1 pooperačním odběru byla zaznamenána u 100 % pacientek. Další výsledky budou prezentovány. **Závěr:** Přítomnost CTC a jejich vlastnosti mohou predikovat odpověď nádoru na NACT. Prediktivní význam CTC dosud nebyl dostatečně doložen a je předmětem probíhajících studií.



XIV/105. RESEKČNÍ OKRAJE V LÉČENÍ ČASNÉHO KARCINOMU PRSU

GATĚK J.

Chirurgické oddělení, Nemocnice Atlas, Zlín

Konzervativní výkony jsou dominantním řešením v chirurgickém léčení časného karcinomu prsu. Bylo prokázáno, že dlouhodobé výsledky jsou srovnatelné s mastektomií. Počet lokálních recidiv je však vyšší a prevencí je pečlivá operační technika se zajištěním volného okraje resektátu. V případě pozitivního resektčního okraje se 2x zvyšuje riziko vzniku lokální recidivy. Manipulace s resektátem během výkonu i při dalším zpracování by měla být šetrná, aby okraje byly minimálně deformovány a nedošlo k ovlivnění vyšetření okrajů. Jisté zkrácení výsledku může být také způsobeno histopatologickým zpracováním materiálu. Linie řezu by měla být vedena ve zdravé tkáni, což je mnohdy během chirurgického výkonu velmi obtížné stanovit a je snaha pooperačně vyšetřit okraje resektátu a vyhnout se tak reoperaci. Každá reoperace zhoršuje kosmetický výsledek, zvyšuje riziko infekce a je ekonomicky nákladná. Vysokou citlivost má pooperační vyšetření okrajů otiskovou cytologií a pooperačním vyšetřením okrajů na zmrzlo. Přes vysokou citlivost dosahující až 80 % jsou obě metody málo využívány. Možným vysvětlením je, že vyšetření vyžaduje přerušování výkonu s čekáním na výsledek, a tím významně prodloužení doby operace. Cytologické vyšetření vyžaduje velmi zkušeného cytologa. Další možností, i když s nižší výpovědní hodnotou, je pooperační mamografie, a to i přes zdokonalování techniky zobrazení. Stejně tak pooperační ultrasonografické vyšetření nám usnadňuje hodnocení resektčních okrajů. Vyžaduje však speciální výcvik. V současnosti je snaha vyvinout nové techniky zobrazení, které by usnadnily hodnocení resektčních okrajů, jako jsou vysoce citlivé skenování resektátů, využití optického světla různých frekvencí, bioimpedance nebo spektrometrie. Moderní diagnostické metody však dosud nedosahují úrovně vyšetření na zmrzlo a otiskové cytologie, což je jistě podmínka širšího využití. Dalším požadavkem je vyloučení nebo minimalizování čekací doby na výsledek vyšetření.

XIV/106. HODNOCENÍ RESEKČNÍCH OKRAJŮ PO ZÁCHOVNÉM VÝKONU PRO KARCINOM PRSNÍ ŽLÁZY, ZPRACOVÁNÍ RESEKÁTU

VÁŽAN P.

CGB laboratoř a.s., Ostrava

Záměrem je sdělení o problematice standardního pooperačního zpracování resekátu prsní žlázy se zaměřením na problematiku hodnocení vzdálenosti resekční linie od nádoru (volný okraj, margin width), posouzení dostatečnosti excize ve vztahu ke směrnici (guideline on margins) a dopadům pro pacienta (reoperace, riziko recidivy), konečně navrhované postupy k diskuzi s přihlédnutím k zahraničním zkušenostem. **Metody:** Optimalizovaný postup zpracování okrajů – identifikace a barvení okrajů, disekce preparátu a verifikace nádoru, měření nádoru a jeho vzdálenosti od resekčních okrajů. Hodnocení resekčních okrajů jako negativní (stanovení hranice vzdálenosti), pozitivní (nádor v resekční linii) a v těsné blízkosti („close“) – hranice mezi 0 (0,1 mm) a určenou hranicí negativity. Výsledky, současné zkušenosti: Dosavadní praxe – 2008–2012 – negativní okraj 5 mm, cca 125 reoperací (Ø 25); 2013–2015 – negativní okraj 2 mm, cca 42 reoperací (Ø 14). Prezentace: Recidivy. Kontroverze. Kazuistiky. **Závěr a doporučení:** Na základě faktů vycházejících z metaanalýz – pozitivní okraje jsou spojeny se zvýšeným rizikem stejnostranné recidivy (IBTR), negativní okraje optimalizují IBTR, širší okraje přesvědčivě nesnižují její riziko, přímé porovnání mezi kategoriemi hranice vzdálenosti pro negativní okraje ukazuje, že nebylo statisticky významné zlepšení v lokální kontrole při použití širší hranice (např. 5 mm) v porovnání s užší hranicí (např. 1 mm). Praxe s doporučením: Stanovení minimální hranice vzdálenosti pro negativní okraj (2 mm), všechny okraje splňující tuto hodnotu jsou popsány jako negativní. Nejvíce kontroverzní je nálezk okraje v těsné blízkosti („close m.“) nádoru – 0,1–1–2 mm, v popisu, případně reoperace jsou řešeny individuálně na základě informací patologa. Rizikové faktory: Pozitivní okraj, „ink on tumor“ řešit reoperací. Směrnice SSO, ASTRO navrhuje aby „no ink on tumor“ být standard pro odpovídající okraj s invazivním nádorem po konzervativní resekci.

XIV/107. MAGNETICKÁ REZONANCE V PŘEDOPERAČNÍ DIAGNOSTICE LOBULÁRNÍCH KARCINOMŮ PRSU

COUFAL O.¹, SCHNEIDEROVÁ M.², PETRÁKOVÁ K.³, BABÁNKOVÁ I.⁴, SELINGEROVÁ I.⁵

¹ Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno, ² Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, ³ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno,

⁴ Úsek diagnostické bioptické patologie, MOÚ, Brno, ⁵ RECAMO, MOÚ, Brno

Úvod: Magnetická rezonance (MRI) je v diagnostice karcinomu prsu doplňkovou vyšetřovací metodou vyznačující se vysokou senzitivitou. Umožňuje nejen morfologické zobrazení, ale i funkční hodnocení vycházející z charakteru cévního zásobení sledovaných lézí. Protože dosud nebyl jednoznačně prokázán vliv předoperačního použití MRI na snížení četnosti lokálních recidiv nebo prodloužení přežití, nejsou její indikace jednoznačně definovány. Za potenciálně přínosnou se považuje zejména u mladších patientek s mamografickým obrazem denzní žlázy a v diagnostice lobulárních karcinomů. Cílem práce bylo zhodnotit využívání a přínos MRI v diagnostice invazivních lobulárních karcinomů prsu u patientek léčených na našem pracovišti v uplynulém období. **Metody:** Retrospektivní vyhodnocení údajů ze zdravotnické dokumentace u patientek s diagnostikovaným a chirurgicky léčeným nemetastatickým invazivním lobulárním karcinomem prsu. **Výsledky:** Výsledkem vyšetření MRI je, oproti základním zobrazovacím metodám, často nálezk lokálně rozsáhlejšího, multifokálního či multicentrického nádoru v ipsilaterálním prsu. Poměrně častý je i výskyt suspektních ložisek kontralaterálně. V některých případech se hodnocení rozsahu nádoru pomocí MRI ukáže jako velmi přesné. Časté jsou však i falešně pozitivní nálezy, které ve výsledku generují řadu doplňkových vyšetření a teoreticky hrozí i volbou nepatřičně radikálního chirurgického výkonu. V příspěvku budou prezentovány konkrétní dosažené výsledky. **Závěr:** MRI je nutno v předoperační diagnostice indikovat uvážlivě, na základě individuálního zhodnocení výsledků základních zobrazovacích metod – mamografie a ultrasonografie. Správně indikovaná MRI napomáhá výběru adekvátního operačního výkonu, je ovšem třeba, aby její závěry byly posuzovány s jistou opatrností. Při plánování chirurgických výkonů je nutno případné suspektní nálezy vždy předem histologicky ověřit.

XIV/108. MAMÁRNÍ DIAGNOSTIKA A NEADJUVANTNÍ TERAPIE KARCINOMU PRSU

SCHNEIDEROVÁ M., RYBNÍČKOVÁ S., PROCHÁZKOVÁ M.

Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Úvod: V případě podání neoadjuvantní terapie (NT) (nejčastěji neoadjuvantní chemoterapie), nespočívá role mamární diagnostiky jen v detekci, verifikaci a stanovení rozsahu karcinomu prsu. Jsou zde další specifické diagnostické úkony před, během i po skončení NT. **Metody:** Seznámení se specifickou problematikou mamodiagnostiky v případech, kdy bylo zvoleno podání NT. **Výsledky:** Po detekci a verifikaci karcinomu prsu je stěžejní co nejpřesnější stanovení rozsahu nádorového postižení – v prsu i v axile; určuje, zda bude NT vůbec podána a zda bude podána pro down-staging tumoru a/nebo axily. NT pro down-staging tumoru – cílem je umožnit následný prs zachovný chirurgický výkon; zde je nutné 1. označení ložiska/ložisek karcinomu prsu (v našem ústavu kovovým klipem), 2. zhodnocení efektu NT a stanovení reziduálního postižení a 3. předoperační lokalizace rezidua nádoru nebo lokalizačního klipu před prs zachovným operačním výkonem. NT pro down-staging axily – v poslední době dochází k přehodnocování operačního řešení axily s původně pozitivní lymfatickou uzlinou (LU) po podání NT – pokud dojde dle zobrazovacích metod ke kompletní regresi, připouští se možnost provedení SNB. Pak je ale nutné ještě před podáním NT provést 1. histologickou verifikaci suspektní LU (core-cut biopsie), 2. označení této bioptované LU (klip), 3. hodnocení efektu NT (reziduální meta postižení uzliny) a 4. provést předoperační lokalizaci této bioptované a označené LU. Specifický obraz LU se zavedeným klipem po NT – může být stále patrné zesílení hypoechogenního lemu uzliny v místě zavedeného klipu a jeho okolí, což může být jen výrazem reakce uzliny na zavedení a přítomnost klipu, ne obrazem reziduálního meta postižení uzliny. Specifický obraz lokalizačního klipu – některé klipy jsou uloženy v kolagenovém pouzdru (válečku), který je v UE obraze silně hypo- až anechogenní; tento obraz se nesmí zaměnit za reziduuum tumoru. Patologická (meta) intramamární uzlina – je nutné ji odlišit od satelitního fokusu karcinomu prsu (multifokalita/centricity), protože je jiné operační řešení (jedno ložisko karcinomu + meta intramamární uzlina není považována za multifokalitu). Pokud je suspektní meta intramamární uzliny, je nutná histologická verifikace, případně označení uzliny (klip), následně zhodnocení obrazu po NT a předoperační lokalizace. **Závěr:** Cílem práce bylo nastínit specifitu a odlišnost, kterým se musí mamární diagnostika věnovat v případech podání NT.

XIV/109. PROFYLAKTICKÁ MASTEKTOMIE Z POHLEDU PLASTICKÉ CHIRURGIETŘEŠKOVÁ I.¹, NARŠANSKÁ A.², ZEDNÍKOVÁ I.², VICARI P.², POLANKA F.², KYDLÍČEK T.¹, BURSA V.¹¹ Oddělení plastické chirurgie, FN Plzeň, ² Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň

Chirurgická léčba nádorů prsu prochází zákonitým vývojem. V posledních letech se chirurgická intervence rozšířila i na nosičky BRCA1, BRCA2 mutace, u kterých je často doporučena profylaktická mastektomie ke snížení rizika rozvoje karcinomu prsu. Profylaktická mastektomie může mít podobu mastektomie subkutánní, nipple-sparing mastektomie či skin-sparing mastektomie. Problematika profylaktických mastektomií není vůbec jednoduchá. Zásadním požadavkem je onkologická bezpečnost, ale je třeba při indikaci uvážit typ výkonu, typ a načasování rekonstrukční fáze, technické možnosti, adjuvantní léčbu, estetický výsledek, přání pacientky apod. Významným způsobem roste operativa v této oblasti. BRCA nosičství změnilo chirurgický přístup k těmto výkonům, ovšem stále nejsou definována jasná pravidla chirurgické intervence, jaký typ výkonu je vlastně dostatečný a zároveň ne nadbytečný, není jasně definován právní aspekt problematiky či financování péče o tyto pacientky. Nedílnou součástí těchto výkonů je i rekonstrukce prsu, která se provádí většinou jako rekonstrukce bezprostřední, tzn. v jedné době s mastektomií. Tato rekonstrukce může být aloplastická (rekonstrukce silikonovým implantátem) či autologní (rekonstrukce vlastní tkání – nejčastěji volným lalokem). Využívá se i celá řada podpůrných prostředků jako jsou tkáňové expandéry, acelulární dermální matrix, lipofilling apod. Vzhledem ke kombinaci dvou metod (mastektomie a rekonstrukce prsu) se jedná o chirurgický výkon s četnými komplikacemi. Celkové komplikace dosahují až 25 %. Nejčastějšími komplikacemi jsou nekróza kožního krytu, nekróza areolomamilárního komplexu, infekce, hematom či serom. Zásadní pro tento typ výkonů je správná indikace a správný výběr dobře spolupracující pacientky, která plně pochopí rozsah výkonu a pooperační péče. Profylaktické výkony jsou v dnešní době součástí péče o nemocné s rizikovým prsním parenchymem, je nutno ovšem respektovat limity a úskalí těchto metod a plně informovat pacientky o chybějících dlouhodobých studiích. Je předpoklad vývoje těchto metodik při narůstajícím počtu operovaných.

XIV/110. RADIOTERAPIE KARCINOMU PRSU V 10 MINUTÁCH

VRÁNA D., MATZENAUER M.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Radioterapie se v léčbě karcinomu prsu uplatňuje v indikaci adjuvantní, radikální a nezastupitelnou roli hraje současně v indikaci paliativní. Adjuvantní radioterapie karcinomu prsu je podložena poměrně robustními daty, které dokládají snížení rizika lokoregionální recidivy až o 50 % a současně ukazují snížení rizika úmrtí na karcinom prsu (EBCTCG metaanalýza, 2011). Cílovým objemem pro vlastní radioterapii je po prs zachovném výkonu vlastní prs spolu s dosycením lůžka tumoru, po mastektomii je to hrudní stěna (je-li radioterapie indikována) a současně v závislosti na přítomnosti rizikových faktorů i radioterapie spádových lymfatických uzlin, tedy supraklavikulárních a infraclavikulárních uzlin, event. i první a druhé etáže axily v závislosti na provedeném chirurgickém výkonu na axile a počtu vyšetřených uzlin. Data na ozařování vnitřních mamárních uzlin jsou mnohem méně přesvědčivá, nicméně obě velké studie, které hodnotily ozařování spádových lymfatických uzlin – NCIC-CTG MA.20 i EORTC 22922 – tyto uzliny do ozařovaného objemu zahrnovaly. Vlastní dávky radioterapie se pohybují obvykle v rozmezí 60–66 Gy na lůžko tumoru spolu s dávkou 50 Gy na zbylou část prsu, event. hrudní stěnu a spádová lymfatica. Z technik radioterapie se používají nejčastěji techniky tangenciálních polí. Techniky s modulovanou intenzitou svazku zatím nejsou v běžné praxi využívány zejména s ohledem na nejistotu dávkové distribuce a chybějící data pro pozdní toxicitu radioterapie. Stále více se do praxe začínají začleňovat techniky akcelerované radioterapie (studie START A, START B) či akcelerované parciální radioterapie umožňující zásadně zkrátit celkovou dobu léčby. Radioterapie karcinomu prsu s radikálním záměrem se uplatňuje u pacientek s lokálně pokročilým onemocněním nevhodným ani po neoadjuvantní systémové léčbě k chirurgickému výkonu, kdy se dávka na vlastní makroskopický tumor pohybuje obvykle v rozmezí 66–70 Gy. Současně nelze opomenout význam radioterapie v paliaci se záměrem analgetickým (kostní metastázy), hemostyptickým (exulcerovaný primární tumor či kožní metastázy) nebo antiedematózním (mozkové metastázy). Prakticky se pro paliativní radioterapii používají téměř všechny dostupné zdroje záření – rentgenové záření, radioizotopy, elektrony nebo fotony lineárního urychlovače. Z technik jsou využívány ty nejjednodušší (kostní či kožní metastázy) až po techniky s modulovanou intenzitou svazku ve formě stereotaktické radioterapie nebo radiochirurgie v případě mozkových metastáz. Z výše uvedeného je zřejmé, že radioterapie je nedílnou součástí komplexní léčby karcinomu prsu.

XIV/147. ADJUVANTNÍ LÉČBA U KARCINOMU PRSU – CO NOVÉHO PO SABCS A ST. GALLEN

PETRÁKOVÁ K.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Pacientky s karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory mají dlouhodobě vyšší riziko relapsu onemocnění. Adjuvantní hormonální léčba je proto u této skupiny pacientek stěžejní. Recentně publikované výsledky klinických studií ATLAS a ATTOm předpokládají, že delší hormonální léčba (10 let) snižuje riziko relapsu onemocnění u této skupiny pacientek. Prodloužená adjuvantní hormonální léčba tamoxifenem se rychle zavedla do klinické praxe. Otázkou zůstává, jak dlouho podávat inhibitory aromatázy v adjuvantní léčbě, zda 5 nebo 10 let. Očekávané byly proto výsledky klinické studie DATA III prezentované v San Antoniu. Studie randomizovala postmenopauzální pacientky po 2–3 letech adjuvantní léčby tamoxifenem do ramene s anastrozolem na 3 nebo 6 let. Výsledky studie neprokázaly přínos delší sekvenční léčby než 5 let. Na základě analýzy podskupin pacientek lze předpokládat přínos delší léčby u pacientek s pozitivitou ER i PR, u HER2 negativních nádorů, větších nádorů a podání předchozí chemoterapie. Nutné je však vyčkat další analýzy studie. V druhé klinické studii IDEAL bylo celkem 1 824 postmenopauzálních pacientek po 5 letech léčby tamoxifenem, randomizovaných k další léčbě letrozolem v trvání 2,5 nebo 5 let. Studie neprokázala přínos delší léčbou letrozolem pro žádnou podskupinu pacientek. Další klinickou studií, která se zabývala délkou adjuvantní hormonální léčby, byla studie NSABP B-42, jejíž cílem bylo odpovědět na otázku, zda 5 let léčby letrozolem u postmenopauzálních pacientek, které byly již léčené 5 let adjuvantní hormonální léčbou (tamoxifenem nebo inhibitorem aromatázy), zlepšit léčebné výsledky. Prodloužení adjuvance nezlepšila přežití pacientek bez známek onemocnění nebo celkové přežití, měla však vliv na snížení rizika vzdálené rekurence a úmrtí v důsledku nádorového onemocnění. Na základě výsledků těchto studií je nutné prodlouženou adjuvantní léčbu inhibitorem aromatázy indikovat uvážlivě i s ohledem na vyšší toxicitu. Během bloku budou prezentované i závěry konference San Gallen.

XIV/148. STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ OLIGOMETASTÁZ KARCINOMU PRSUBURKOŇ P.¹, SLÁVIK M.¹, KAZDA T.¹, ŠLAMPA P.¹, ČOUPEK P.¹, PROCHÁZKA T.², VRZAL M.²¹ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ² Oddělení radiologické fyziky, MOÚ, Brno

Oligometastatické postižení je v současné době uznáváno jako samostatná jednotka, která odpovídá mezistupni mezi lokalizovaným a diseminovaným nádorovým onemocněním. Bylo prokázáno, že v léčbě oligometastáz hrají – nejen u pacientek s karcinomem prsu – lokální ablativní metody léčby (chirurgie, radiofrekvenční ablace či radioterapie) významnou roli. Ozáření metastatických ložisek v mozku, plicích, játrech či dutině břišní bylo vždy vzhledem k radiosenzitivě okolních zdravých tkání a pohybu nádorových ložisek problematické. Nové technické možnosti – imobilizace pacienta, lepší zobrazovací techniky a moderní metody aplikace dávky záření – posunuly radioterapii mezi základní možnosti léčby těchto pacientů. Na základě dostupných důkazů je cílená vysokodávkovaná radioterapie schopna zajistit vysokou míru lokální kontroly nádoru bez významné toxicity. Její vliv na celkové přežití je nejistý, avšak u specifických subpopulací oligometastatických pacientů byla prokázána tendence k zlepšení doby do progresu i celkového přežití. Je to pravděpodobně způsobeno tím, že pacienti s oligometastatickým onemocněním častěji progredují v místech již známých metastáz, než vznikem ložisek nových. Jelikož u karcinomu prsu může být mikroskopická choroba dlouhodobě kontrolována systémovou léčbou, roste význam ablace přítomných metastáz. Publikovaná data z Univerzity v Rochesteru, která se cíleně zabývala oligometastázami karcinomu prsu, jsou velmi slibná: 4leté OS a 4leté PFS bylo 59, resp. 38 % za současné 90% lokální kontroly metastáz radioterapií. Medián PFS byl 23 měsíců, zatímco medián OS nebyl v době publikace vůbec dosažen. Základní přehled technických možností, indikací a zkušeností při využití stereotaktické radioterapie v léčbě oligometastáz primárních mamárních karcinomů bude přednesen při ústním sdělení. Zjištěné výsledky odpovídají publikovaným údajům a ukazují na výbornou efektivitu této metody. Výše aplikované dávky je hlavním faktorem ovlivňujícím efektivitu léčby. Akutní i pozdní toxicita léčby je minimální.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

XIV/149. RADIOTERAPIE A KARCINOM PRSU – JE NĚCO NOVÉHO?

SOUMAROVÁ R.

Komplexní onkologické centrum, Nový Jičín

V radioterapii nádorů prsu je stále něco nového, resp. „staronového“. Ať již to jsou další, zralejší a velmi dlouhodobá data svědčící pro přínos adjuvantní radioterapie ať po radikální nebo parciální mastektomii, nebo data ukazující na význam ozáření lymfatických uzlin či nové postupy a metody léčby zářením. Radioterapie je nedílnou součástí multidisciplinární léčby karcinomu prsu již několik desetiletí. Adjuvantní radioterapie po chirurgickém výkonu zlepšuje lokální kontrolu onemocnění, ale také celkové přežití. V posledních letech se zvyrazňuje snaha selektovat pacientky, které budou mít z radioterapie největší přínos a volit takové techniky radioterapie, které vedou k minimalizaci toxicity. Pokroky a novinky v radioterapii můžeme rozdělit do několika kategorií: indikace adjuvantní radioterapie, definice skupin, u kterých lze radioterapii event. vynechat; indikace a management radioterapie axilárních a interních mamárních lymfatických uzlin; indikace radioterapie po neoadjuvantní léčbě; využití nových technik radioterapie (APBI, IMRT); nové definice cílových objemů; minimalizace toxicity radioterapie. V rámci přednášky budou představena nejnovější publikovaná data z velkých randomizovaných studií. Radioterapie u karcinomu prsu i přes dlouholeté používání stále vyvolává řadu otázek, na které se postupně vynořují odpovědi. V současné době se pokroky v radioterapii zaměřují hlavně na lepší individualizaci léčebného plánu, nové techniky radioterapie, predikci toxicity apod.

XIV/150. GRAVIDITA A KARCINOM PRSU

PALÁCOVÁ M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Incidence karcinomu prsu v mladších věkových skupinách narůstá, 10 % z celkového počtu nádorů prsu je diagnostikována do věku 40 let. Zvýšil se i medián věku prvoroček celosvětově, v ČR za posledních 20 let z 19 na 29 let. Stále častěji se budeme setkávat s mladými pacientkami, které si přejí graviditu. Doposud přetrvávají názory, že vysoké hladiny estrogenů v průběhu gravidity zvyšují riziko rekurence, a proto gravidita nebývá doporučována – především u pacientek se SR+ karcinomem prsu. Uváděna je nízká četnost gravidity u žen léčených pro nádorové onemocnění, jaké jsou příčiny? Určitě se na tomto faktoru podílí riziko rekurence onemocnění, prodloužená adjuvantní onkologická terapie, obava z možné recidivy onemocnění, kterou by mohla gravidita vyvolat (především u SR pozitivních nádorů) a v neposlední řadě i možné negativní ovlivnění ovariální funkce. Na otázku, zda je gravidita po terapii pro karcinom prsu bezpečná odpověděla publikovaná metaanalýza klinických retrospektivních studií z roku 2011. Tyto studie se zabývaly prognózou gravidních pacientek po terapii pro karcinom prsu. Celkem bylo zpracováno 1 244 žen, které porodily a data byla srovnávána s více jak 18 000 ženami s léčeným karcinomem prsu bez gravidity. Překvapivě ve skupině žen, které byly gravidní a porodily, došlo ke 41% redukci rizika úmrtí ve srovnání s kontrolní skupinou. Tato metaanalýza potvrdila, že případná gravidita u pacientek, které byly dříve léčeny pro karcinom prsu je bezpečná a negativně neovlivňuje prognózu jejich nemoci a přežití. Problematickou se jeví v současné době skupina pacientek se SR+ karcinomem prsu, u které je v současné době prodloužována doba adjuvantní HT u některých až na 10 let. Tato skupina mladých žen může být z hlediska gravidity limitována časem s ohledem na jejich věk. V současné době běží klinická studie, kde je adjuvantní HT podávána 2 roky, poté je možno terapii přerušit z důvodů plánované gravidity a po porodu se pacientky znovu k adjuvantní HT mohou vrátit. Tento model lze využít i v běžné klinické praxi. Další otázkou, která je řešena v souvislosti s graviditou po terapii pro karcinom prsu je kojení. K dispozici jsou velmi limitovaná data – prakticky pouze dvě práce publikované v roce 2009, které neprokazují negativní vliv laktace na přežití. Jaký je tedy optimální čas pro graviditu po odléčeném karcinomem prsu? Dle dostupných dat není rozdíl v obdobích 6–24 měsíců a více jak 24 měsíců. Nejvíce dat je ale k dispozici pro interval delší jak 2 roky. Tento interval se jeví jako nejbezpečnější i s ohledem na riziko progresu onemocnění, které je popisováno nejvyšší v prvních letech po stanovení diagnózy. Určitý odstup od terapie je také vhodný kvůli času potřebnému k reparaci ovariální tkáně.

XV. Nádory kůže a maligní melanom

XV/130. PŘEDPOKLADY ÚSPĚCHU IMUNOTERAPIE, ANEB MÁME PREDIKTORY NA ÚROVNI CELÉHO ORGANIZMU?

LAKOMÝ R.¹, POPRACH A.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{2,3}, VYZULA R.¹

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

Východiska: Léčba založená na reaktivaci protinádorové imunity je dnes považována za jednu z nejperspektivnějších cest v onkologii. Kromě maligního melanomu slaví protinádorová imunoterapie úspěchy také u nádorů ledvin, močového měchýře a plic, výzkum běží napříč všemi onkologickými diagnózami. Pro dosažení vyšší účinnosti je stále více požadována lepší predikce léčebné odpovědi. Samotná exprese ligandu PD-L1 je jako prediktor léčebné odpovědi u anti-PD-1 protilátek přijímána s určitými výhradami. Půjde pravděpodobně o jeden z možných prediktorů, důležitá bude korelace s dalšími faktory. Svoji roli budou hrát velikost nádorové masy, její mutační nálož, schopnost vyvolat reakci imunitního systému, nádorové mikroprostředí se svými supresními faktory či vlastní kondice imunitního systému. I přes získané poznatky je situace stále hodně nejasná a jasný prediktor nemáme. Regulační mechanismy a vztah mezi nádorem a imunitním systémem pacienta jsou příliš složité, aby je byl schopen rozklíčovat jeden faktor. **Cíl:** Shrnutí základních poznatků z retrospektivních analýz souborů pacientů léčených anti-CTLA-4 a anti-PD-1 protilátkami. Prezentace vlastních zkušeností s běžnými laboratorními parametry (LDH, CRP, relativní počet lymfocytů, eozinofilů) jako prediktory úspěchu imunoterapie s ipilimumabem. **Závěr:** Personalizovaná medicína bude hrát i vzhledem k nákladnosti léčby stále větší roli. Aktuálně nemáme v rukou silný prediktor léčebné odpovědi. Dle retrospektivních analýz se ale můžeme opřít o řadu faktorů, které nám mohou pomoci při hrubém odhadu potenciálního úspěchu imunoterapie.

XV/133. IMUNOTERAPIE U MALIGNÍHO MELANOMU

KRAJSOVÁ I.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Incidence melanomu se v ČR meziročně zvyšuje přibližně o 4 %, v roce 2014 bylo diagnostikováno 2 409 nových případů. Díky zvýšené informovanosti laické i odborné veřejnosti sice převažují časně formy nádoru s příznivou prognózou, ale přesto stále přetrvává přibližně třetina nemocných, kteří přicházejí na první vyšetření až s pokročilým melanomem s vysokým rizikem vzniku metastáz. Odhaduje se, že asi 3 % těchto nemocných má již v době záchytu primárního nádoru i vzdálené metastázy. Metastazující melanom je velmi agresivní nádor s vysokou mortalitou a až do roku 2011 neexistoval lék, který by byl schopný významně ovlivnit celkový průběh onemocnění. Zásadní pokrok v terapii melanomu způsobil až objev klíčových molekul regulujících buněčnou imunitní reakce, tzv. checkpoints, mezi které patří cytotoxický T lymfocytární antigen 4 (CTLA-4), programmed death-1 (PD-1) receptory a ligand PD-1 receptoru programmed death ligand-1 (PD-L1). Vývoj monoklonálních protilátek blokujících tyto inhibiční molekuly zahájil zcela novou éru v terapii melanomu. Hlavní představitel inhibice CTLA-4 ipilimumab, prokázal již v prvních klinických studiích schopnost vyvolat dlouhodobě léčebné odpovědi vč. prodloužení celkového přežití pacientů s metastazujícím melanomem. Rozvoj imunoterapie ale pokračoval a výsledky klinických studií s anti-PD-1 protilátkami nivolumabem a pembrolizumabem potvrdily nejen jejich významně vyšší účinnost proti chemoterapii, ale též proti ipilimumabu. Četnější léčebné odpovědi i prodloužení doby do progresu (PFS) a celkového přežití (OS) je navíc podpořeno velmi dobrou snášenlivostí a nízkou toxicitou. Anti-PD-1 protilátky je tak možné využívat i v kombinované léčbě. Kombinace nivolumabu s ipilimumabem již prokázala vysokou léčebnou účinnost, bohužel ale provázenou i vyšší toxicitou. Zkouší se však i další kombinace anti-PD-1 protilátek, např. s BRAF a MEK inhibitory nebo s onkolytickou T-VEC vakcínou. Tyto kombinace, propojení cílené léčby imunoterapií nebo spojení intralezionální a systémové aplikace imunoterapie, naznačuje jednu z dalších možných cest léčby melanomu.

XV/141. MOŽNÝ ABSKOPÁLNÍ EFEKT INDUKOVANÝ KRYOTERAPIÍ U PACIENTA S METASTATICKÝM MELANOMEM, KTERÝ PROGREGDOVAL NA LÉČBĚ ANTI-CTLA-4

KODET O.¹, LACINA L.¹, DŮRA M.¹, ŠUKOVÁ T.¹, ŠTASTNÝ M.², KRAJSOVÁ I.¹

¹ Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ² Bristol-Myers Squibb spol. s s.r.o., Praha

Východiska: Imunoterapeutické přístupy využívající anti-CTLA-4 či anti-PD-1 protilátky představují od roku 2010 nedílnou součást léčebných postupů u pokročilého melanomu. Imunoterapie však funguje jen u části pacientů s pokročilým melanomem, a proto se hledají způsoby, jak pomoci imunitním buňkám v rozpoznání nádorových antigenů. Radioterapie je jeden ze způsobů, jak zvýšit množství nádorových antigenů, které jsou uvolněny do prostředí a mohou být pohlceny a vystaveny APC buňkami T lymfocytům. Tento mechanismus může být za tzv. abskopální efekt (abskopální = mimo cíl). Tento efekt zvýšeného rozpadu nádorových buněk může být posilován i chemoterapií, ale dosud nebyla u melanomu publikována žádná data, která by naznačovala abskopální efekt po kryoterapii. **Popis případu:** Pacient s recidivujícím metastatickým postižením melanomu v jizvě po předchozí excizi superficiálně se šířícího melanomu Breslow 1,5 mm v roce 2009 na zádech vlevo byl léčen podáním anti-CTLA-4 terapie bez efektu. Dva měsíce po terapii anti-CTLA-4 došlo k progresi jak kožních a podkožních metastáz v oblasti původní jizvy, tak k rozvoji metastatického postižení axilárních uzlin vlevo a jater dle CT vyšetření. Vzhledem k již předchozí neúspěšné aktinoterapii (aplikovaná ještě před touto terapií) postižené oblasti kůže zad byla použita paliativní kryoterapie kožních metastáz ve snaze alespoň částečně redukovat nádorovou masu. Po kryodestrukcii části kožních metastáz byl patrný překvapivý efekt nejen na kožní a podkožní metastázy zad, ale došlo i k vymizení postižení axilárních lymfatických uzlin a suspektního jaterního postižení. Pacient je k dnešnímu dni bez další terapie a bez recidivy onemocnění 10 měsíců od ukončené terapie ipilimumabem a 8 měsíců po ukončené kryoterapii. Aktivaci imunitního systému a terapeutickou odpověď po kryolizaci naznačují i laboratorní data týkající se hladin ALC, LDH a hladina S100 proteinu (obr. 1, 2). **Závěr:** Přestože existuje řada preklinických dat, která ukazují na možnou synergii mezi aplikací kryoterapie a aktivací imunitního systému, podle nám dostupných informací se zřejmě

jedná o první případ možného abskopálního efektu kryoterapie u pacienta s melanomem. Kryoterapie aplikovaná na kožní metastázy mohla vyvolat zvýšený rozpad nádorových antigenů s následnou aktivací imunitního systému a systémovým efektem na úrovni lymfatických uzlin a jaterního postižení, přestože pacient na předchozí léčbě ipilimumabem progredoval.

XV/178. IMUNOTERAPIE V LÉČBĚ POKROČILÉHO MALIGNÍHO MELANOMU

LAKOMÝ R.¹, POPRACH A.¹, KOUKALOVÁ R.², KAZDA T.³

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno, ³ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Východiska: Standardní léčba se u pokročilého maligního melanomu zásadně změnila. Používaná chemoterapie a imunoterapie před rokem 2011 nebyla schopna významně prodloužit život našich pacientů. Ke změně dochází po příchodu cílené léčby (BRAF a MEK inhibitory) a moderní imunoterapie. Z moderní imunoterapie již standardně používáme monoklonální protilátky – ipilimumab (anti-CTLA-4 protilátka), nivolumab a v brzké době bude k dispozici i pembrolizumab (anti-PD-1 protilátka). Anti-PD-1 protilátky prokázaly v randomizovaných klinických studiích svoji superioritu nad chemoterapií i ipilimumabem. Pro dosažení vyšší účinnosti je stále více požadována lepší predikce léčebné odpovědi. I vzhledem k nákladnosti léčby bude hrát personalizovaná medicína stále větší roli. Podobně jako každá protinádorová léčba, tak i imunoterapie má své vedlejší účinky. K nejvíce obávaným patří autoimunitně podmíněné nežádoucí účinky. Vzhledem k jejich vysoké četnosti s rizikem rozvoje život ohrožujících komplikací je nezbytná dostatečná edukace nejen pacienta a rodinných příslušníků, ale i středního zdravotnického personálu. **Cíl:** Shrnutí základních poznatků o moderní imunoterapii u pokročilého maligního melanomu. Budou prezentovány vlastní zkušenosti s ipilimumabem, nivolumabem a pembrolizumabem, vč. nejčastějších nežádoucích účinků a jejich řešení. **Závěr:** Léčba založená na reaktivaci protinádorové imunity je dnes považována za jednu z nejperspektivnějších cest v onkologii. Kromě maligního melanomu protinádorová imunoterapie slaví úspěchy také u nádorů ledvin, močového měchýře a plic, výzkum běží napříč všemi onkologickými diagnózami. Při rozvoji vedlejších účinků je nezbytná multioborová spolupráce.

XV/287. KOMPLEXNÍ LÉČBA METASTATICKÉHO MALIGNÍHO MELANOMU – KAZUISTIKA

ZYCHÁČKOVÁ K., KOHOUTEK M.

Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

Východiska: Maligní melanom kůže patří mezi časně metastazující zhoubné nádory, metastázy postihují zejména kůži, uzliny, játra, plíce a mozek. Jeho incidence má vzrůstající tendenci, nyní činí 13/100 000 obyvatel. Rozlišujeme čtyři základní typy kožního maligního melanomu – lentigo maligna, nodulární melanom, povrchově se šířící melanom a akrolentiginózní melanom. Léčbou volby všech stadií je vždy chirurgická intervence. Pokročilá stadia nemoci často vyžadují komplexní léčbu. **Popis případu:** Uvádíme kazuistiku 74leté pacientky s diagnózou duplicitního maligního melanomu v oblasti III. prstu PDK a levého lýtku. Dne 17. 5. 2007 byla provedena amputace prstu a excize névu na levém lýtku. Histologicky se jednalo o vřetenobuněčný maligní melanom a akrolentiginózní melanom, Breslow 0,3 – oba pT1 N0 M0. Po excizi pacientka dispenzarizována. V březnu 2010 prokázána recidiva a provedena excize metastázy v podkoží nártu PDK. Restaging nalézá metastáze uzlin pravého třísla a pod kolenem. Od července do listopadu 2010 podána 1. linie chemoimunoterapie DTIC se sekvenční aplikací proleukinu perilezionálně a subkutánně v dávce 9 MIU + interferon alfa 3x týdně 3 MIU s.c. Po pěti cyklech dosaženo PR. V prosinci 2010 exstirpace podkožních metastáz nártu PDK – dosaženo CR. Během následujících 2 let 4x reoperace podkožních metastáz na nártu PDK, poslední v červenci 2012. Možnosti chirurgické léčby v této lokalitě vyčerpány s výjimkou možné amputace PDK u bérce – toto řešení pacientka odmítla. V listopadu 2012 aplikace Proleukinu perilezionálně na oblast ulcerující metastázy v podkoží nártu PDK a paliativní RTG terapie na tuto oblast do celkové dávky 44 Gy/11 fr. Lokálně i celkově CR. V říjnu 2015 relaps nemoci v lymfatických uzlinách třísla vpravo, na nártu a stehně PDK. Od 12/2015 do 2/2016 2. linie paliativní léčby – imunoterapie Yervoy – čtyři aplikace bez komplikací. Dosaženo SD se zhojením ulcerace v nártu a ohraničením lézí v podkoží stehna. V červnu 2016 na zobrazovacích metodách stabilizace nálezů na nártu, náznak růstu ložiska na stehně, které však dále ohraničeno a operabilní, proto indikována exstirpace, která byla provedena v srpnu 2016. Dále dispenzarizace. V lednu 2017 prokázána progresse nemoci – nová podkožní meta PDK na bérce. Zažádáno o nivolumab, pacientka ve výborném výkonostním stavu, chodící bez hole, končetina zcela funkční. **Závěr:** Naše kazuistika demonstruje pozitivní efekt komplexní onkologické léčby volící sekvenčně chirurgickou resekci, chemoterapii a imunoterapii v několika liniích vedoucí k udržení kvality života a k prodloužení přežití.

XV/288. EFEKT RADIOTERAPIE V LÉČBĚ SLIZNIČNÍHO MALIGNÍHO MELANOMU – KAZUISTIKY

PROROKOVÁ M., DVORSKÁ J., POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.

Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

Úvod: Slizniční melanom je vzácné onemocnění, které tvoří přibližně 1–3 % všech melanomů. Polovina slizničních melanomů připadá na oblast hlavy a krku. Obecně je preferován radikální chirurgický přístup, který však pro lokalizaci nádorů nese velké riziko mutilací. Úloha radioterapie není zcela jasná. Nádor je obecně považován za radiorezistentní, ale některé studie dokládají efekt radioterapie. Systémová léčba se zatím ukázala jako málo účinná. Prognóza slizničních melanomů je špatná, 5leté přežití se pohybuje kolem 10–25 %. **Popis případu:** Kazuistika 1: žena, 82 let, KI 90 %, bez komorbidit, vyšetřována pro nosní obstrukci. 1/2015 na CT tumorózní expanze maxilární dutiny vlevo cT4 N0 M0. 2/15 histologická verifikace maligního melanomu. Nález radikálně inoperabilní. Při velkém rozsahu tumoru radioterapie primárně neindikována (riziko ztráty vizu). Do 7/2015 aplikováno 5 sérií chemoterapie DTIC s efektem PR. Pro pozitivitu CD117 (c-kit) žádáno o schválení úhrady léčby imatinibem, ta zamítnuta, doporučena paliativní RT. 9/2015 SRT Cyber Knife Ostrava 45 Gy/3 fr. s efektem PR, dále dispenzarizována. Po roce dle MRI a ORL progresse primárního tumoru, žádost o imatinib opět zamítnuta, indikována reindukční paliativní CHT DTIC, po 4 sériích PR dle MRI. Nyní pacientka 25 měsíců od diagnózy, bez symptomů nemoci a toxicity chemoterapie, bez generalizace. Kazuistika 2: žena, 64 let, KI 90 %, bez komorbidit, od 6/2014 vyšetřována pro bolesti v horní čelisti po extrakci zubu a opakované epistaxe tmavé krve. Při stomatochirurgickém vyšetření nalezena granulační tkáň v místě po extrakci zubu, histologicky potvrzen melanom. PET/CT s nálezem akumulace FDG v ložisku podél defektu

spodiny pravého maxilárního sinu, s osteolýzou maxily zasahující do orbity cT4a N0 M0. Primárně zvažována operace s exenterací orbity, tuto pacientka odmítla. Od 9/2014 chemoterapie režimem DTIC, aplikovány 2 cykly, při třetím alergická reakce s hypotenzí, chemoterapie ukončena, dosaženo PR. Následně kurativní radioterapie na oblast tumoru Elekta Synergy 6MV, VMAT 54 Gy/15 fr. RT se slizniční toxicitou grade 3. 1/2015 MRI, PET/CT bez známek tumoru. Pacientka nyní 32 měsíců od diagnózy v remisi. **Závěr:** I přes nedostatek klinických dat se jeví radioterapie v kombinaci s chemoterapií jako účinná léčebná metoda, díky které se nám podařilo navodit dlouhodobou stabilizaci onemocnění.

XV/289. ONKOLOGICKÁ DUPLICITA – AGRESIVNÍ LYMFOM V NEOBVYKLÉ LOKALIZACI A RECIDIVUJÍCÍ MALIGNÍ MELANOM

MAZÚR R.¹, ŠMARDOVÁ L.¹, POPRACH A.², LAKOMÝ R.², KALODOVÁ HADAČOVÁ J.¹, MAYER J.¹

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

Východiska: Kazistika popisuje případ 63letého pacienta po léčbě maligního melanomu v týlní oblasti dg. 04/2012 v dlouhodobé remisi od 06/2012. Pacient podstoupil totální resekci (histologicky Clark III, Breslow 5,6 mm) s histologicky verifikovanou negativitou sentinelové uzliny a od té doby byl pouze sledován na MOÚ v Brně, poslední kontrola (USG krku a břicha, RTG hrudníku) proběhla v 03/2015. **Popis případu:** Přibližně od 04/2015 pacient pozoruje progredující otok v oblasti levého hlezna, pro který postupně navštěvuje specialisty různých oborů. Otok nejdříve nebolestivý, po čase je však narušen povrch kůže, mění se na vřed a silně zapáchá. Nejednoznačnost příčiny obtíží jej nakonec přivede na chirurgii MOÚ v Brně, kde provedená MRI hlezna nalézá objemnou měkkotkáňovou tumorózní expanzi. Z výsledku punkční biopsie předběžně uzavřena jako maligní lymfom a pacient odeslán k došetření na pracoviště IHOK FN Brno. Pro nutnost bližší subtypace byla extirpována patologická uzlina v oblasti levého třísla, definitivně se jedná o difúzní velkobuněčný B lymfom, dle CT stagingu klinické stadium IVB se současným postižením tříselných a pánevních uzlin a ložisek v plicích. Indikovaná byla chemoimunoterapie 6x R-CHOP a 1x HD AraC, podána od 10/2015 do 03/2016. Průběh léčby byl komplikován recidivující infekcí hlezenní oblasti, která byla do značné míry dána její rozsáhlou vstupní infiltrací. Vy kultivováno bylo až devět různých bakteriálních kmenů, vše se daří postupně zvládat díky kombinované ATB terapii a pečlivé práci ošetrovatelského personálu (viz obrazová dokumentace). Klinicky rozsah maligní infiltrace hlezna ustupuje, dle PET/CT restagingu dochází k regresi regionální lymfadenopatie v oblasti třísla a pánve, ale zcela překvapivě nacházíme významnou početní a velikostní progresi ložisek v plicích a nově též vícečetné patologické kumulace v játrech a ve skeletu. Pro smíšenou odpověď na léčbu (a též vzhledem k anamnéze nádorové duplicity) indikujeme bronchoskopickou verifikaci plicních ložisek. Histologicky jde o metastázy maligního melanomu a pacient se vrací zpět na pracoviště MOÚ. Následuje podání čtyř sérií paliativní chemoterapie HD DTIC pouze s dočasným efektem. U pacienta se rozvíjejí opakované epiparoxysmy a CT mozku bohužel potvrzuje mnohočetné metastázy. Pacient v 08/2016 umírá, 4 roky a 4 měsíce po vstupní diagnostice. **Závěr:** Naším cílem bylo upozornit na nutnost došetření i zdánlivě nespektních nálezů u pacientů v dispenzarizaci pro onkologické onemocnění. Taktéž nejasná léčebná odpověď je u těchto pacientů indikací k histologickému ověření.



Obr. 1. Stav ke dni 9. 11. 2015.



Obr. 2. Stav ke dni 20. 7. 2016.

XV/461. EPIDERMOLYSIS BULLOSA CONGENITA – PREKANCERÓZA SPINOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

VOKURKOVÁ J.¹, BUČKOVÁ H.², KOŠKOVÁ O.³

¹ EB centrum, FN Brno, ² Oddělení dětské plastické chirurgie, Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie LF MU a FN Brno,

³ Dětské kožní oddělení PeK, FN Brno

Epidermolysis bullosa congenita je vzácné, geneticky podmíněné onemocnění, které má širokou škálu projevů. Společným znakem je snížená mechanická odolnost kůže a sliznic i po minimálním tlaku nebo i spontánní tvorbou puchýřů. Příčinou onemocnění jsou mutace genů pro vazebné proteiny v oblasti epidermis nebo dermoepidermální junctce. V ČR je evidováno v centralizovaném EB centru FN Brno přes 250 pacientů, několik desítek s nejtěžšími formami. U pacientů s recesivní dystrofickou formou, juncční formou a Kindlerovým syndromem je zvýšené riziko vzniku chronických defektů, které jsou prekancerózou

pro spinocelulární karcinom s možností generalizace metastáz cévní a lymfatickou cestou. Prevencí vzniku karcinomu je léčba chronických defektů, jejich pravidelné sledování klinicky a histopatologicky opakovaně, nejlépe v rozmezí několika měsíců. Při pozitivní diagnóze je stěžejní včasné chirurgické odstranění ložiska, ostatní onkologická léčba je stále dubiozní. Léčba je řídit u každého pacienta přísně individuálně multidisciplinárním týmem.

XV/462. HODNOCENÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK PRO LÉČBU EPIDERMOLYSIS BULLOSA ZALOŽENÝ NA MSC – PILOTNÍ DATA Z VÝROBY LP A CHARAKTERIZACE MSC

GOSPOŠOVÁ E.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.¹, PILÁTOVÁ K.¹, VIDLÁKOVÁ P.¹, VOKURKOVÁ J.², BUČKOVÁ H.³, FLAJSAROVÁ L.¹, DEMLOVÁ R.¹, MERHAUTOVÁ J.¹, VALÍK D.⁴

¹ Farmakologický ústav, LF MU, Brno, ² Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie LF MU a FN Brno, ³ Pediatrická klinika LF MU a FN Brno,

⁴ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Epidermolysis bullosa congenita (EB) je skupina vzácných vrozených dědičných onemocnění pojivové tkáně způsobující puchýře na kůži a sliznicích. Příčinou onemocnění je mutace některého z genů podílejících se na stavbě pokožky a vazby epitelálních buněk na bazální laminu, jako jsou geny pro keratin, plektin, laminin, kolagen či integrin. Navzdory velkému pokroku v molekulárním pochopení nemoci a testování nových metod léčby pro toto onemocnění neexistuje efektivní léčba. Předmětem preklinického a klinického výzkumu jsou především postupy genové terapie, náhrady proteinu, transplantace kostní dřeně a buněčné terapie, např. allogenními fibroblasty, mezenchymálními stromálními/kmenovými buňkami (MSC), keratinocyty atd. Připravujeme 1. akademické klinické hodnocení fáze I/II hodnotící bezpečnost a účinnost léčby allogenními MSC derivovanými z tukové tkáně u pacientů s epidermolysis bullosa a 2. proces výroby hodnoceného léčivého přípravku založeného na MSC. MSC jsme izolovali z lipoaspirátu a následně kultivovali v kultivačních lahvích a uzavřeném automatickém bioreaktoru (Quantum cell expansion system). Získané MSC byly pozitivní na CD105, CD73, CD90 a MHC I (slabě), a negativní pro CD45, CD34, CD14, CD19 a MHC II. Kultivací v diferenciacích médiích a barvením jsme prokázali schopnost trilineární diferenciace do osteogenní, adipogenní a chondrogenní linie. V allo-MLR jsme prokázali, že MSC 1. nestimulují aktivaci allogenických T lymfocytů, 2. v závislosti na dávce inhibují aktivaci T lymfocytů stimulovaných fytohemaglutininem a 3. inhibují aktivaci T lymfocytů stimulovaných dendritickými buňkami. Naše pilotní výsledky ukazují, že jsme schopni pro klinické použití získat z tukové tkáně a kultivovat vysoké množství MSC s imunomodulačními vlastnostmi.

XV/466. STANOVENÍ BRAF MUTOVANÉ VOLNÉ NÁDOROVÉ DNA JAKO NÁSTROJ PRO MONITORING PACIENTŮ LÉČENÝCH PRO METASTAZUJÍCÍ MELANOM

PUTZOVÁ M., ŠEDIVCOVÁ M., VANĚČEK T., MICHAL M.

Biopstická laboratoř s.r.o., Plzeň

Přes narůstající preventivní opatření a povědomí o maligním melanomu incidence tohoto onemocnění celosvětově stoupá. Raná stadia lze velice efektivně léčit chirurgicky, ale ve fázi generalizace se melanom řadí mezi nejobtížněji léčitelné diagnózy. Tento tradiční pohled se s přibývajícím znalostmi o patogenезi melanomu na molekulárně biologické úrovni začíná měnit příznivým směrem. Pacientům s BRAF mutací je nabízena cílená léčba pomocí BRAF inhibitorů, která prodlužuje jak bezpříznakové období, tak i celkové přežívání pacientů. BRAF mutace se stanovuje z nádorové tkáně, která je fixována formolem a zalita do parafinových bločků. Včasné vyšetření je základem pro úspěch léčby. I přesto se někdy nepodaří z technických důvodů obstarat archivovanou nádorovou tkáň nebo je nádorová DNA nekvalitní z důvodu degradace formolem a nebo jsou metastázy tumoru nepřístupné odběru. Dalším problémem je, že stav mutace v metastázách, které chceme primárně léčbou zasáhnout, se liší od stavu mutace ve vyšetřovaném primárním tumoru. Z tohoto důvodu se snažíme verifikovat metodu stanovení BRAF mutované volné nádorové DNA za použití plně automatického real-time PCR diagnostického systému Idylla (Biocartis). Tento přístup je dobře dostupný pro kliniku, málo invazivní pro pacienta a výsledek analýzy odpovídá aktuálnímu genotypu pacienta. V pilotních studiích byla prokázána vysoká senzitivita i specifita u pacientů s pokročilým maligním melanomem. Cílem naší studie je ověřit využití analýzy BRAF mutované volné DNA jako biomarkeru léčebné odpovědi u BRAF pozitivních pacientů s melanomem léčených imunoterapií. Dále pak ověřit senzitivitu a specifitu metody plně automatického real-time PCR na přístroji Idylla (Biocartis). Posluchače seznámíme s našimi dosavadními výsledky monitoringu pacientů.

XVI. Nádory jícnu a žaludku

XVI/59. KLINICKÉ VÝSLEDKY LAPAROSKOPICKÉHO A RADIOLOGICKÉHO ISCHEMICKÉHO CONDITIONINGU ŽALUDKU PŘED RESEKČÍ PRO NÁDORY JÍCNU

PROCHÁZKA V., GROLICH T., KALA Z.
Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Resekce pro nádory jícnu jsou extenzivní operační výkony s velkým rizikem pooperačních komplikací. Závažným pooperačním problémem je anastomotický leak vznikající na základě kompromitované mikrocirkulace ve stěně proximální části žaludku použité k náhradě jícnu. Předoperační uzávěr části cév vyživujících žaludek může vést ke změnám vaskularizace v oblasti horní části velké křiviny žaludku a žaludečního fundu. **Soubor pacientů:** Předoperačně byl ischemický conditioning radiologicky proveden u 7 pacientů – v lokální anestezii embolizace arteria gastrica sinistra. U dalších 68 pacientů byla provedena stagingová laparoskopie a chirurgicky přerušena levá gastrická tepna. Současně byla ve 44 případech provedena výživná jejunostomie k zajištění nutriční přípravy u pacientů se stenozujícím tumorem jícnu. V 10 případech byla odebrána biopsie ze suspektních ložisek v dutině břišní, z toho ve 4 případech byla prokázána metastatická ložiska, která nebyla patrná na předoperačních stagingových vyšetřeních. Celkem bylo provedeno 45 resekčí jícnu pro nádor u pacientů po předchozím ischemickém conditioningu žaludku. Dva pacienti zemřeli (4,4 %) na následky kombinace anastomotického leaku a oboustranné bronchopneumonie. Celkem byl anastomotický leak zaznamenán v 9 případech (20 %), z toho v 7 případech byl průběh nekomplikovaný bez nutnosti operační revize při cervikální anastomóze. U žádného pacienta nebyla zjištěna nekróza žaludečního konduitu. **Závěr:** Ischemický conditioning žaludku je metodou potenciálně zlepšující prokrvení proximální části žaludečního konduitu, a tak může snížit výskyt a závažnost anastomotického leaku po resekci jícnu. Při chirurgickém provedení poskytuje možnost vyloučit drobný metastatický rozsev a provést výživnou jejunostomii k zajištění nutriční přípravy. Nejsou přesná data o vhodném časovém odstupu mezi conditioningem a resekčním výkonem.

XVI/182. NOVINKY V SYSTÉMOVÉ LÉČBĚ POKROČILÉHO A METASTATICKÉHO KARCINOMU ŽALUDKU

EID M., BRANČÍKOVÁ D., OSTŘÍŽKOVÁ L.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Karcinom žaludku je celosvětově 5. nejčastěji diagnostikovaná malignita a 2. nejčastější příčina smrti na maligní onkologické onemocnění. V ČR je ročně diagnostikováno 6,3 nových případů na 100 000 obyvatel a mortalita je 4,8/100 000 obyvatel. Oba parametry mají v ČR trvale klesající trend. Největší výskyt je u starších pacientů nad 60 let. Časná stadia jsou indikována k endoskopické či chirurgické léčbě. Potenciálně resekalibilní karcinom žaludku a gastroezofageální junckce jsou pak indikovány k perioperační chemoterapii, event. k adjuvantní chemo-/radioterapii. Pacienti s neresekabilním či metastatickým karcinomem jsou kandidáty systémové léčby. V této indikaci je dnes doporučeným režimem první volby chemoterapie založena na bázi platinového derivátu. Nicméně při aplikaci systémové léčby je odpověď pouze částečná, mPFS se pohybuje okolo 3–4 měsíců a mOS přibližně 12–14 měsíců. Své uplatnění našla i biologická léčba. V roce 2010 byl schválen přípravek trastuzumab u HER-2 pozitivního pokročilého nebo metastatického adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junckce. Takových pacientů je přibližně 22 % a v kombinaci s chemoterapií oproti chemoterapii samotné bylo dosaženo signifikantního prodloužení mediánu celkového přežití (13,8 vs. 11,1). V roce 2014 byl FDA schválen přípravek ramucirumab, inhibitor angiogeneze, a to u pacientů po předchozí progresi na chemoterapii obsahující platinu či fluoropirimidin. V kombinaci s paklitaxelem bylo ve 2. linii léčby dosaženo významného prodloužení celkového přežití oproti paklitaxelu samotnému. Určitou novou nadějí je imunoterapie, která v poslední době zažívá v onkologii významný rozvoj. V oblasti gastrointestinálního traktu probíhá nyní celá řada velkých klinických studií a zdá se, že v brzké době bude imunoterapie velkým přínosem i v této oblasti. Frekvence overexpresie PD-L1 ligandu (programmed death ligand 1) byla zaznamenána až u 40 % pacientů s karcinomem žaludku. Probíhající studie jsou zaměřeny i na další imunální checkpoints inhibitory jako jsou blokátory CTLA-4 nebo PD-1 receptoru. Ve studii fáze IB KEYNOTE-012 byl použit pembrolizumab (blokátor PD-L1) u 39 předléčených pacientů s pokročilým a metastatickým karcinomem žaludku a jícnu. Objektivní odpověď byla zaznamenána u 22 % pacientů, medián trvání odpovědi byl 24 týdnů. Tyto výsledky jsou velice povzbudivé. Tato přehledová přednáška má za úkol seznámit nelékařské zdravotnické pracovníky s novinkami v léčbě pokročilého a metastatického karcinomu žaludku, zejména pak s dostupnými výsledky probíhajících studií na poli imunoterapie.

XVI/293. STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ RECIDIV KARCINOMŮ JÍCNU

VRÁNA D., MATZENAUER M.
Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Recidivy karcinomů jícnu po předchozí kurativní či neoadjuvantní chemoradioterapii představují značný terapeutický problém. V případě izolované recidivy či oligometastatického postižení je chirurgická resekce metodou volby, další možností je radioterapie, která je však zpravidla limitována předchozím ozářením a často jedinou možností zůstává paliativní chemoterapie. Paliativní chemoterapie recidiv nádorů jícnu má bohužel zpravidla omezený efekt s nezanedbatelnou toxicitou. Stereotaktická radioterapie/radiochirurgie (SRT/SRS) je rychle se rozvíjející technika radioterapie, která kombinuje vysokou lokální kontrolu spolu se šetřením okolních zdravých tkání. Tato technika představuje novou možnost léčby recidiv karcinomu jícnu i u pacientů s již proběhlou radioterapií. V naší práci prezentujeme kazuistiku dvou pacientů s karcinomem jícnu. V prvním případě šlo o karcinom jícnu po neoadjuvantní chemoradioterapii s chirurgickou extirpací jícnu a v druhém případě o primárně kurativní chemoradioterapii. V obou případech došlo k uzlinové recidivě dle PET/CT. S ohledem na nespecifitu nálezů na PET/CT byl doplněn thymidinový PET, který potvrdil vysokou pravděpodobnost metastázy v lymfatických uzlinách. Chirurgická resekce nebyla chirurgicky doporučena s ohledem na velikost a lokalizaci metastáz. Byla indikována SRT, která proběhla v 5 ozařovacích dnech bez jakékoliv toxicity. Devět

měsíců po proběhlé radioterapii jsou oba pacienti bez známek recidivy onemocnění. Z obou případů je zřejmé, že existuje podskupina pacientů s recidivami karcinomu jícnu, které nemají tendenci k rychlé generalizaci a je zde vhodnou léčebnou modalitou lokoregionální léčba. SRT se jeví jako optimální technika kombinující vysokou šanci lokální kontroly spolu s minimální toxicitou.

Matzenauer M et al. Stereotactic radiotherapy in the treatment of local recurrences of esophageal cancer. *Oncology Letters*. In press 2017.

XVI/321. SRDEČNÍ TAMPONÁDA JAKO ZÁVAŽNÁ KOMPLIKACE KARCINOMU JÍCNU – KAZUISTIKA

STRIGÁČOVÁ Z.¹, MONHART Z.², HOLOUBEK J.¹

¹ Oddělení radiační a klinické onkologie, Nemocnice Znojmo, ² Interní oddělení, Nemocnice Znojmo

Východiska: Téměř každý patologický proces postihující perikard může způsobit tvorbu výpotku, který pak může vyústit do srdeční tamponády. Mezi nejčastější vyvolávající faktory perikardiálního výpotku patří kromě infekčních příčin autoimunitní onemocnění, nádorová onemocnění, uremie, hypotyreóza nebo poranění. Perforace tumoru do perikardiální dutiny a následný vznik srdeční tamponády je vzácnější komplikace spinocelulárního karcinomu jícnu. Přínos a rizika neoadjuvantní chemoradioterapie byly v posledních desetiletích předmětem velké řady retrospektivních i randomizovaných klinických studií. V kazuistice popisujeme případ 51letého muže, u kterého byl diagnostikován spinocelulární karcinom distální části jícnu. V průběhu neoadjuvantní terapie dle standardního protokolu došlo u pacienta k vytvoření komunikace jícnu s perikardem, jež měla za následek vznik purulentní perikarditidy a následně srdeční tamponády s fatálním vyústěním i přes terapii. **Popis případu:** U pacienta, 51letého muže, byl diagnostikován invazivní spinocelulární karcinom distálního jícnu, cT2–3 N2 M0, grade 2. Před zahájením léčby byla provedena diagnostická laparotomie a ischemický „conditioning“ žaludku. Následně zahájena neoadjuvantní chemoterapie a radioterapie. Po 10 týdnech byl pacient akutně hospitalizován pro bolesti na hrudi. Laboratorně přítomná vysoká zánětlivá aktivita, zahájena terapie kombinací ATB, ECHO s nálezem středně velkého perikardiálního výpotku bez známek tamponády – diagnosticky zvažována akutní mediastinitida s postižením perikardu, případně metastatické postižení perikardu. Po 2 dnech pro oběhovou nestabilitu kontrolní ECHO s obrazem srdeční tamponády, následně provedena drenáž s evakuací 460 ml hemoragického výpotku. Poté došlo ke stabilizaci klinického stavu pacienta. Po dalších 2 dnech však vznikla masivní protrahovaná hemateméza, na kterou pacient umírá. Při pitvě zjištěna perforace karcinomu jícnu do perikardiální dutiny a masivní zakrvácení z tumoru do perikardu a žaludku. **Závěr:** Perforace tumoru jícnu do perikardiální dutiny a následný vznik srdeční tamponády je vzácnější komplikace karcinomu distálního jícnu. V kazuistice popisujeme případ 51letého muže, u kterého byl diagnostikován spinocelulární karcinom distální části jícnu. V průběhu neoadjuvantní terapie dle standardního protokolu došlo u pacienta k vytvoření nádorové komunikace mezi jícnem a perikardem, jež měla za následek vznik purulentní perikarditidy a následně srdeční tamponády s fatálním vyústěním i přes adekvátní terapii.

XVI/421. NEW AGENTS IN GASTRIC CANCER

LORDICK F.

University Cancer Center Leipzig, Germany

The efficacy of cytotoxic therapy in gastric cancer (GC) is limited. Four molecular subtypes of gastric cancer have been described recently (TCGA 2014). This new classification may serve as a roadmap for development of novel drugs and therapeutic approaches. To date, trastuzumab, a monoclonal antibody (mAB) directed against subdomain IV of the HER2 receptor, is the only drug with proven efficacy against a molecularly defined (HER2+) subgroup of GC (Bang 2010). While other HER2-directed drugs like lapatinib and TDM-1 have not met their primary endpoint in controlled trials, ongoing studies are investigating Pertuzumab, a mAB directed against subdomain II of the HER2 receptor. Results are awaited. Ramucirumab (RAM) is a human mAB which targets VEGFR-2 and has anti-angiogenic activity. RAM improved survival in 2nd line GC as a monotherapy and in combination with paclitaxel (Fuchs 2014, Wilke 2014). There is no established biomarker to predict benefit from RAM. Ongoing trials investigate Ramucirumab in combination with cisplatin and 5-FU in 1st line. Results are awaited. Activity has been reported for the anti-PD-1 immune checkpoint inhibitors pembrolizumab (Muro 2015) and Nivolumab (Janjigian 2016). Some weak correlation with PD-1 expression in GC tissue has been observed which requires confirmation. Efficacy of Nivolumab may be enhanced when combined with anti-CTLA-4 directed ipilimumab (Janjigian 2015). Very recently a first positive randomized controlled trial comparing nivolumab with best supportive care alone in 3rd line advanced gastric cancer has been reported from East Asia (Bang 2017). EORTC is now investigating immune checkpoint blockade in the adjuvant setting in resected gastric cancer with high-risk of relapse. Targeting cancer stem cell-defining signaling, like the STAT-3/Wnt-pathway, is another approach. BBI-608 inhibits transcription of STAT-3 and other cancer stemness genes (Li 2015) and is being investigated in 2nd line GC in a randomized phase III study. Results are awaited. A novel drugable target, CLDN18.2, belonging to the claudin tight-junction protein family is also explored in clinical trials (Türeci 2011). The anti-CLDN18.2-directed monoclonal antibody IMAB362 led to enhanced chemotherapy efficacy in the recently presented randomized controlled FAST phase 2 study (Schuler 2016). Inhibition of matrix metalloproteinase 9 (MMP9) is a way to modulate the tumor microenvironment. The combination is now investigated in 1st line advanced gastric cancer and the combination of GS-5745 and nivolumab is investigated in 2nd line.

XVI/495. PROTONOVÁ RADIOTERAPIE KARCINOMU JÍCNU – TRANSLACE DOZIMETRIE DO KLINICKÉ VÝHODY

VÍTEK P., KUBEŠ J., VINAKURAU S., VONDRÁČEK V.

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

Předoperační chemoradioterapie (CHRT) spinocelulárního karcinomu (SCC) hrudního úseku jícnu je standard u stadia T3 a/nebo N+. U SCC krčního jícnu je standard CHRT samostatná. Toxicita CHRT komplikuje následnou radikální resekci. U samostatné CHRT je evidence o efektu dávkové eskalace toxicitou limitované. Nejzávažnější je toxicita plicní a kardiální, zejména při následné thorakotomii. Anatomie objemu jícnu vč. lymfatické dává protonové radioterapii prostor k dosažení příznivých dozimetrických dat. Dávky v rizikových orgánech jsou nejvýše poloviční proti technikám radioterapie fotonové vč. IMRT.

Translace dozimetrie do výhody klinické byla hodnocena retrospektivně i v prospektivních studiích. V PTC Praha bylo léčeno 12 nemocných se SCC hrudního i krčního úseku. Předepsaná dávka 50 CGE (Cobalt Gray Equivalent)/25 frakcí (předoperační – hrudní úsek), resp. 70 CGE/35 frakcí (samostatný režim – krční úsek), resp. 60 CGE/30 frakcí (lokální recidivy) s potenciací chemoterapií (CDDP monoterapie) byla aplikována technikou „pencil beam scanning – PBS“. Ozařovaný objem PTV zaujímá primární lézi/recidivu s lemem a spádová lymfatika. Po předoperačním režimu následuje radikální resekce v intervalu 6–8 týdnů. Ozařovací plán minimalizuje dávku v plicích a srdečních oddílech dodržuje standardní dávkové limity v ostatních orgánech. U šesti nemocných byla využita technika gatingu v hlubokém inspiriu (DIBH). U všech nemocných proběhla léčba podle plánu, bez hospitalizace a přerušení radioterapie. Rozsah PTV je 460–1 080 ccm (podle lokalizace primární léze). Medián D_{mean} v plicích je 7,21 CGE (1,7–12,8). Medián D_{mean} v objemu srdce 8,37 CGE (1,09–16,10) (vyloučeny plány s nulovou dávkou). Odpověď na léčbu – kompletní regrese 3 (25 %), parciální regrese 8 (66 %), progresse 1 (9 %). Léčba je dobře tolerována, akutní toxicita do stupně 2 (CTCAE), nutrice nevyžaduje extraorální příjem (PEG, parenterální). Radiační pneumonitida není evidována. Po resekci nebyla evidována komplikace prodlužující dobu hospitalizace nad 3 týdny. Protonová radioterapie PBS lze aplikovat s malým zatížením plic, srdečních oddílů, míchy aj. Akutní toxicita do stupně 2 a absence poradiační pneumonitidy souvisí s dozimetrickými daty. V téže souvislosti je i nízká perioperační morbidita u dvoudutinové resekce. Příznivý poměr účinnost/toxicita podporuje i technika DIBH. Parametr účinnosti, medián přežívání, nelze ještě hodnotit. Protonová radioterapie je léčba s nižší toxicitou a nižšími riziky resekčního výkonu. Je indikována jako léčba s nejlepším poměrem bezpečnost/účinnost, je to léčba „optimální“.

XVII. Nádory tlustého střeva a konečníku

XVII/64. LAPAROSKOPICKÉ VS. OTEVŘENÉ RESEKCE JATER PRO METASTÁZY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU – ONKOLOGICKÉ VÝSLEDKY

ŠUBRT Z.^{1,2}, FERKO A.¹

¹ Chirurgická klinika LF UK a FN Hradec Králové, ² Katedra vojenské chirurgie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita Obrany, Brno

Úvod: Přestože počátky laparoskopických resekcí jater spadají již do první poloviny 90. let minulého století, ani po téměř 20 letech nejde o standardní metodu léčby ložiskových postižení jater. V poslední době probíhá evaluace onkologických aspektů laparoskopických výkonů. **Cíl:** Zhodnocení onkologických výsledků laparoskopických a otevřených resekcí jater pro metastázy kolorektálního karcinomu u nemocných operovaných na Chirurgické klinice FN Hradec Králové. **Metodika:** Prospektivně byla sledována skupina nemocných operovaných pro jaterní metastázy kolorektálního karcinomu za období leden 2008 až leden 2013 se zaměřením na ukazatele kvality onkologické léčby – radikalitu výkonu (procento R0 resekcí), celkové přežití (OS) a přežití bez známek nemoci (DFI). **Výsledky:** Za sledované období bylo operováno 133 nemocných. Laparoskopický výkon byl proveden u 28 (21 %) nemocných. U 6 výkonů z 28 (21 %) byla nutná konverze v otevřený výkon. V obou skupinách bylo srovnatelné procento dosažení R0 resekce (81 vs. 85 %). Třileté OS bylo v obou skupinách srovnatelné (65 vs. 69 %) a srovnatelné bylo i 3leté DFI (58 vs. 59 %). **Závěr:** Na podkladě hodnocení vlastní skupiny pacientů a analýzy dosud publikované literatury se zdá, že u selektované skupiny pacientů s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu je dosahováno srovnatelných onkologických výsledků jako ve skupině pacientů resekovaných otevřeně.

XVII/65. JATERNÍ METASTÁZY CRC – LZE NĚCO ZÍSKAT ODDÁLENÍM CHIRURGICKÉ LÉČBY?

KYSELA P.¹, KALA Z.¹, PENKA I.¹, ANDRAŠINA T.²

¹ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ² Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

Úvod: Jaterní metastázy kolorektálního karcinomu (JM CRC) se vyskytují u více než 55 % pacientů. Jen 30 % je považováno za resekabilní. Tento podíl lze zvýšit multimodální kombinací léčebných postupů ne více než o 10 %. Těchto 10 % jistě profituje z neoadjuvantní léčby a dosažení resekability. Mohli by tedy profitovat z neoadjuvantní léčby také pacienti s primárně resekabilními metastázami? **Materiál a metodika:** Práce rozebírá na základě zkušeností s vlastním souborem pacientů faktory ovlivňující přežití po resekcí JM CRC v závislosti na použité kombinaci metod ve vztahu k primární resekabilitě. A to vč. literárních dat. **Výsledky:** Od roku 2000 bylo odresekováno na Chirurgické klinice FN Brno 316 pacientů s JM CRC. Pooperační adjuvantní chemoterapie dokáže zvýšit 5leté přežití u pacientů po resekcí o 6–8 %. Pětileté přežití u pacientů, u kterých bylo dosaženo resekability jakýmkoliv způsobem, bylo lepší než 30 %. U pacientů primárně resekovaných dosahovalo 50 % bez ohledu na stupeň postižení. U srovnatelného rozsahu postižení jater bylo přežití vždy až o 8 % nižší u primárně neresekabilních případů. Nicméně během 1–2 měsíců neoadjuvantní/konverzní léčby došlo k progresi min. u 25 % pacientů ve skupině s lokoregionální chemoterapií, embolizací portální žíly, i při kombinaci s RFA. To zcela odpovídá výsledkům studie EORTC 40983 (EPOC) i new EPOC. **Závěr:** Jednoznačný prediktivní faktor resekability je budoucí objem jaterního remnantu po resekcí JM CRC. Jednoznačný negativní prognostický faktor 5letého přežití je resekce, primární resekability a/nebo ekvivalentní použití neoadjuvantní léčby u primárně resekabilních jaterních lezí, případně ekvivalentně doba od stanovení diagnózy do kompletní R0 resekce. Pokud jsou JM CRC dobře resekabilní, je kontraindikována jakákoli neoadjuvantní léčba. Výjimkou mohou být pacienti se synchronními metastázami nad 5 cm velikosti (alespoň dle databáze livermetsurvey). I u synchronních jaterních metastáz by však mělo být dosaženo chirurgicky kompletního odstranění všech ložisek nádoru ideálně do 3, nejpozději však do 6 měsíců od stanovení diagnózy. Pokud jsou pacienti primárně neresekabilní, ale potenciálně resekabilní při úspěchu jakékoli neoadjuvantní modalitě nebo etapových výkonů, jsou tyto jednoznačně indikovány. Přičemž při nedosažení resekability do 3 měsíců se onemocnění stává skutečně neresekabilním.

XVII/111. MOŽNÝ VLIV LOKALIZACE PRIMÁRNÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU NA ÚČINNOU TERAPII

RYSKA M.¹, PETRUŽELKA L.²

¹ Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha, ² Onkologická klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Úvod: Lokalizace primárního kolorektálního karcinomu (KRK) nebyla až dosud používána jako stratifikační kritérium při randomizaci pacientů v klinických studiích hodnotících výsledky léčebné péče. Cílem sdělení je poukázat na některé poznatky týkající se vlivu lokalizace primárního KRK na terapeutický postup vč. standardu chirurgického výkonu. **Metoda:** Retrospektivní hodnocení dostupných literárních údajů v databázi Pubmed v posledních 5 letech. **Výsledky a diskuze:** Retrospektivní hodnocení významu lokalizace primárního KRK ukazují, že nádory s pravostrannou lokalizací zahrnují cékum, vzestupný tračník, jaterní ohbí, příčný tračník a slezinné ohbí jsou klinicky, biologicky i geneticky odlišné od nádorů v levostranné lokalizaci, která zahrnuje sestupný tračník, esovitou kličku a konečník. Pravostranná lokalizace je negativním prognostickým ukazatelem, především pro karcinomy stadia III a IV. Bez ohledu na léčbu pravostranná lokalizace, ve srovnání s levostrannou, významně zvyšuje riziko úmrtí. Terapeutické výsledky současné léčby jsou u nádorů s pravostrannou lokalizací významně horší než u nádorů s levostrannou lokalizací. Pravostranná lokalizace primárního nádoru má i negativní dopad na výsledky léčby metastatického procesu (játra). **Závěr:** Je otázkou, zda doposud standardní pravostranné hemikolektomie odpovídá současným poznatkům. To platí i pro podávanou adjuvantní či paliativní chemoterapii i biologickou léčbu. Negativní dopad pravostranné lokalizace na přínos biologické léčby je větší u anti-EGFR léčby (cetuximab, panitumumab) než u anti-VEGF terapie (bevacizumab). Nicméně vyřazení pacientů s nádory RAS-wt/BRAF-wt z biologické léčby pouze na základě jejich pravostranné lokalizace není v současné době opodstatněné.

Podpořeno MO 1012.

XVII/112. PRAVOSTRANNÁ HEMIKOLEKTOMIE S KOMPLETNÍ MEZOKOLICKOU EXCIZÍGROLICH T.¹, KALA Z.¹, PROCHÁZKA V.¹, ZETELOVÁ A.¹, FROLA L.²¹ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ² Ústav patologie, LF MU a FN Brno

Úvod: Oproti rozsahu lymfadenektomie u tumorů rekta není postavení kompletní mezokolické excize zvláště u pravostranných tumorů jasně etablována. Cílem sdělení je podání uceleného přehledu o současně krátkodobých i dlouhodobých výsledcích kompletní mezokolické excize (CME) u pravostranné kolektomie s přihlédnutím k dosavadním výsledkům vlastního pracoviště. **Metodika:** Retrospektivní analýze byla podrobena skupina pacientů po provedené CME při pravostranné hemikolektomii. Srovnány byly pooperační komplikace a charakteristiky resekátů u výkonu standardního a CME. **Výsledky:** V období 2014–2016 jsme na chirurgické klinice provedli 22 pravostranných hemikolektomií s CME. Laparoskopicky byly operováni 3 pacienti. Operace byla delší u CME než u standardního výkonu. U CME byl nalezen větší počet uzlin a větší celková délka resekátu než u skupiny bez CME. V rámci morbiditativního výkonu s CME byla revizí se zaslepením řešena 1× dehiscence anastomózy, 2× revize s nálezem paralýzy, 1× enterální píštěl řešena suturou, konzervativně byla sanována 1 pankreatická píštěl a chylózní sekrece do břišního drénu. **Závěr:** Provedením CME při pravostranné hemikolektomii s různým rozsahem lymfadenektomie u tumorů čeka až poloviny transverza je motivováno snahou o snížení výskytu lokálních recidiv a zlepšení celkového přežívání. Těchto dlouhodobých výsledků se již daří dosahovat. Zvýšena radikalita výkonů s sebou nese i specifická rizika, jak vyplývá i z naší zkušenosti, a indikace tohoto přístupu je proto zatím selektivní s ohledem na celkový stav a prognózu pacienta.

XVII/113. LAPAROSKOPICKÁ LEVOSTRANNÁ HEMIKOLEKTOMIE – KOMPLETNÍ MEZOKOLICKÁ EXCIZE

MORAVÍK J., REJHOLEC J.

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

Východiska: Ostrá preparace s dodržением principů totální excize mezorekta (TME) popsána Healdem je již široce přijatá a akceptovaná. V poslední době je stále častěji u nádorů pravého kolon zmiňována totální mezokolická excize (CME) popsána Hohenbergerem et al vycházející ze stejných principů. Máme však stejnou standardizaci pro nádory levého tračnicku? Ve výsledcích prezentujeme principy CME a D3 lymfadenektomie s využitím miniinvasivního laparoskopického přístupu u levostranné hemikolektomie. **Metoda:** Ke zlepšení onkologických výsledků je snaha i u nádorů levého kolon standardizovat rozšířenou lymfadenektomii s dodržением principů CME. Většina prací, které se věnují nádorům levého kolon, vychází z guidelines Japanese Society of Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR). CME představuje ostrou disekci v embryologických vrstvách s chráněním viscerální fascie mezokolon, analogicky jako TME u nádorů rekta. D3 lymfadenektomie pro nádory levého kolon zahrnuje uzliny okolo kmene arteria mesenterica inferior (IMA). **Výsledky:** Na videu prezentujeme techniku laparoskopické levostranné hemikolektomie. Představujeme mediolaterální preparaci s dodržением zásad CME, ostrá disekce s chráněním jak viscerální fascie mezokolon, tak parietální fascie retroperitonea. Preparace větvení IMA s technikou D3 lymfadenektomie. Selektivní přerušení a. colica sinistra s ponecháním kmene IMA. Dále je nutné kompletní odstranění uzlin okolo v. mesenterica inferior, kterou je však doporučeno zachovat k udržení lepšího žilního odtoku z ponechaného sigmoidu. Po dokončení uvolnění resekátu kostrukce laparoskopické intrakorporální anastomózy. V resekátu adenokarcinom pT3. Celkem odstraněno 18 lymfatických uzlin, bez známek metastatického postižení. **Závěr:** Metastázy do centrálních lymfatických uzlin jsou popisovány až u 8 % pacientů s tumory T3–T4. Postižení těchto uzlin je asociováno se zkrácenou délkou přežívání. Odstranění těchto uzlin může přinášet stejný benefit jako chirurgické odstranění vzdálených metastáz. Zastánci rozšířené lymfadenektomie uvádějí, že tato technika může vést k sníženému procentu rekurence, a tím k prodloužení přežívání našich pacientů. Technika laparoskopické levostranné hemikolektomie s dodržением principů D3 lymfadenektomie a CME dle doporučení JSCCR je metoda proveditelná i v našich podmínkách. Nedílnou součástí je morfometrie resekátu a standardizace patologického zpracování, jak se stalo již dobrým zvykem u nádorů rekta. Potřebujeme však ještě další studie k určení, zdali má být D3 lymfadenektomie s CME rutinně používána u všech pacientů s nádory levého kolon.

XVII/115. KARCINOM REKTA A JEHO METASTAZOVÁNÍ V MEZOREKTU – METASTAZOVÁNÍ JE DISKONTINUÁLNÍ, NERESPEKTUJE LOKALIZACI ANI U MALÝCH NÁDORŮFERKO A.¹, LINTER KAPÍŠINSKÁ M.¹, HOVORKOVÁ E.², VOŠMIK M.³, SIRÁK I.³, HODEK M.³, ŠUBRT Z.¹, TACHECÍ I.⁴, ZÁVALOVÁ V.¹, KUNEŠ M.¹¹ Chirurgická klinika LF UK a FN Hradec Králové, ² Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové,³ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, ⁴ II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Cíl: Zjistit lokalizaci metastáz v mezorektu s ohledem na cirkumferentní lokalizaci nádoru u skupiny pacientů s nádorem postihujícím méně než 1/3 obvodu rekta. **Pacienti a metody:** Do prospektivní studie byli v průběhu 32 měsíců zařazeni pacienti starší 18 let s prokázaným karcinomem rekta do 15 cm s provedenou mezorektální excizí pro nádor menší než 1/3 obvodu rekta. Získaný resekát byl rozdělen na sektor A – tumorózní a sektor B – netumorózní. Sektor A byl vytvořen tak, že patolog vytnul část stěny rekta s přilehlým mezorektem, jako by imitoval full-thickness excizi. **Výsledky:** Do studie bylo zařazeno 35 pacientů (15,5 %) s průměrným věkem 66 let, z toho 23 mužů (65,7 %) a 12 žen (34,2 %). Předoperační chemoradioterapii (CHRT) absolvovalo 18 pacientů (51,4 %), odpověď byla dosažena u 16 z nich (88,8 %). Dominovaly nádory (y)pT1–T2; celkem bylo vyšetřeno 799 lymfatických uzlin a pět nádorových satelitů. Pozitivní (y)pN stadium bylo zjištěno u šesti pacientů (17,1 %). V segmentu A byly celkem tři pozitivní nálezy (uzliny s metastázou či satelity) u tří pacientů (8,5 %), v segmentu B bylo osm pozitivních nálezů u čtyř pacientů (11,4 %). **Závěr:** Malé karcinomy rekta do 1/3 obvodu metastazují diskontinuálně, s šířením i do části mezorekta mimo oblast nádoru. Pacienti po CHRT metastazovali výlučně mimo nádorový sektor. U časných stadií nádoru byl záchyt metastáz nízký – pro (y)pT0–T1 0 % pacientů, pro (y)pT2 to byli 4 pacienti z 19 (21 %).

Tato práce byla podpořena MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906).

XVII/116. KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM U PACIENTŮ S IBDMAREK F.¹, KALA Z.¹, PROCHÁZKA V.¹, OSTŘÍŽKOVÁ L.², ZBOŘIL V.³¹ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ³ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

Kolorektální karcinom (KRK) v terénu nespecifického střevního zánětu (IBD) vzniká pouze v 1–2 % celkového počtu pacientů s KRK. Nicméně 15 % úmrtí pacientů s IBD je právě zapříčiněno KRK. Zejména se jedná o pacienty s ulcerózní kolitidou (UC). Morfologie a průběh u pacientů s IBD je odlišný oproti ostatní populaci. Rizikovým faktorem je zejména délka trvání onemocnění (riziko vzniku KRK 5–20 % po 20 letech trvání UC). U pacientů s Crohnovou chorobou (CD) je 5–20násobně vyšší riziko vzniku KRK než běžná populace, u pacientů s CD je současně vyšší riziko vzniku adenokarcinomu tenkého střeva. Jedná se o mladší pacienty v porovnání s pacienty se sporadickým KRK. Na rozdíl od sporadického KRK dochází u IBD pacientů ke vzniku karcinomu z plochých dysplastických lézí. Evropská organizace Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy (ECCO) doporučuje provádění pečlivých koloskopií s kvadrantovou biopsií každých 10 cm, v případě nálezu dysplastických změn provedení proktokolektomie s IPAA. Jednoznačná doporučení k načasování chirurgické léčby v literatuře nejsou. Řádi bychom prezentovali vlastní soubor pacientů operovaných na Chirurgické klinice FN Brno pro IBD kolitidu s nálezem KRK.

XVII/121. KRÁTKODOBÉ ONKOCHIRURGICKÉ VÝSLEDKY PO RESEKCI REKTA METODOU TATMEGROLICH T.¹, KALA Z.¹, PROCHÁZKA V.¹, FARKAŠOVÁ M.¹, OSTŘÍŽKOVÁ L.²¹ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Úvod: Cílem tohoto sdělení je prezentovat krátkodobé onkochirurgické výsledky po transanální totální mezorektální excizi u pacientů s karcinomem středního a dolního rekta. **Metody:** Základní soubor tvoří pacienti operovaní technikou TaTME pro karcinom s odstupem od operace min. 6 měsíců. Zdrojem dat byla prospektivně sbíraná databáze. Sbíraná a analyzovaná byla data o stagingu, před- a pooperační onkologické léčbě, odstupu destomizace, zahájení adjuvatní léčby, histopatologickém vyšetření a výsledky dispenzarizace ve smyslu lokální recurence a vzdálených metastáz. **Výsledky:** V letech 2013–2016 bylo na Chirurgické klinice FN Brno operováno 42 pacientů metodou TaTME pro karcinom. Na základě odstupu od operace bylo vybráno prvních 37 pacientů. V souboru bylo 29 mužů a 8 žen ve věku 35–81 let. Medián výšky tumoru od anokutánního přechodu byl 6 cm, medián BMI 26. Neoadjuvatní terapie byla indikována u 30 pacientů, nejčastěji jako konkomitantní dlouhá RTCT s mediánem odstupu ukončení RT a resekce 10 týdnů. Medián pooperační hospitalizace byl 13 dní. Destomizace byla zatím provedena u 26 pacientů s mediánem odstupu 12 týdnů. Kompletní regrese dle Mannarda byla zjištěna u sedmi pacientů. U všech pacientů byl dosažen negativní distální resekční okraj, CRM byl pozitivní ve třech případech, medián vyšetřených lymfatických uzlin byl 15. Adjuvatní léčba byla indikována u 18 pacientů. U žádného pacienta jsme dosud nezaznamenali lokální recidivu. Pět pacientů bylo operováno ve stadiu kurativně řešitelných synchronních jaterních metastáz. Metachronní metastázy se objevily dosud u tří pacientů s odstupem 4–7 měsíců. Medián dispenzarizace byl 26 měsíců (6–42). **Závěr:** Naše dosavadní zkušenosti ukazují, že technika TaTME je chirurgickou metodou dosahující dobré radikality resekce v nejobtížnějších případech tumorů nízkého a středního rekta. Lokální recidiva v rámci onkologické dispenzarizace dosud nebyla diagnostikována. Metastatické onemocnění nebylo překážkou pro volbu metody resekce. Zachycený výskyt metachronních metastáz je předmětem řešení multioborového týmu. Všichni pacienti po transanální resekci jsou registrováni v mezinárodní databázi LOREC a jejich sledování bude podkladem pro dlouhodobější analýzu na větším souboru.

XVII/122. LOKÁLNÍ VÝKONY U NÁDORŮ REKTA

ROBEK O., HEMMELOVÁ B., ČAN V., KALA Z., HRIVNÁK R.

Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Cíl: Cílem sdělení je prezentovat naše zkušenosti s transanální endoskopickou mikrochirurgií (TEM) jako jedním ze základních operačních přístupů k selektovaným pacientům s nádory konečníku. Jedná se o bezpečnou, miniinvasivní, ale technicky nesnadnou metodu, jež má být svěřena do rukou zkušeného kolorektálního chirurga. **Metody:** V souboru 80 pacientů byla pro nádor konečníku indikována operační léčba pomocí TEM. U těchto pacientů jsme sledovali a statisticky vyhodnocovali konkrétní předoperační a pooperační ukazatele, které bychom chtěli prezentovat: předoperační bioptické vyšetření a pooperační výsledek histologického vyšetření, velikost nádoru, hloubku resekce a hodnocení základních demografických ukazatelů. **Výsledky:** Z našich zkušeností u zmíněných pacientů vyplývá, že není významný rozdíl mezi věkem operovaných mužů a žen, ani při rozlišení na benigní a maligní nádory. Nejčastěji operovanými pacienty byli muži průměrně ve věku 64 let primárně vyšetřeni pro krvácení z konečníku s nálezem low-grade adenomů, které byly potvrzeny i v resekátu. U celkem 17 pacientů byl nalezen v definitivním histologickém vyšetření maligní tumor, který nebyl zachycen předoperačně. Vzhledem k možnosti falešně negativního předoperačního vyšetření preferujeme z onkologického pohledu radikální odstranění nádoru s celou šíří stěny okolního konečníku. **Závěr:** Dobré výsledky jsou dány přísnou selekcí pacientů, u kterých je tento druh chirurgické léčby indikován, technickým zvládnutím operačního postupu a letitými zkušenostmi. Indikovanými k této léčbě jsou zejména níže uložené, na přední stěně rekta lokalizované, nestenotizující, benigní tumory nebo lokálně nepokročilé nádory maligní velikosti kolem 3 cm. Všichni pacienti předoperačně podstupují transrektální UZ vyšetření k vyloučení invaze do hloubky stěny rekta a v případě biopticky potvrzeného maligního karcinomu je podmínkou indikace také základní stagingové vyšetření k vyloučení postižení spádových lymfatických uzlin, odběru onkomarkerů a vyloučení vzdálené diseminace jako je standardní u karcinomu rekta vč. MRI malé pánve.

XVII/123. FUNKČNÍ VÝSLEDKY PO RADIKÁLNÍ LÉČBĚ KARCINOMU REKTA. LARS SYNDROM

HEMMELOVÁ B., KALA Z., PROCHÁZKA V., PENKA I., ROBEK O.

Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Pacienti s diagnózou karcinomu rekta, kteří podstoupí chirurgickou léčbu – nízkou resekci rekta s totální mezorektální excizi s primární anastomózou a zejména pacienti po neoadjuvatní chemoradioterapii s následnou radikální operací, jsou ve vysokém riziku funkčních střevních poruch, inkontinencí

plynů a stolice, ale také vysokou frekvencí nutnosti vyprázdnění a urgencemi – LARS syndrom. Riziko dále narůstá se zkracující se vzdáleností tumoru od svěračů, s již vstupní poruchou kontinence a ochablostí svalů pánevního dna. Přestože radikalita a výsledky onkologické léčby u pacientů podstupujících abdominoperineální amputaci rektu s trvalou stomií jsou srovnatelné se sfinkter záchovnými výkony, je obecně přijímána trvalá stomie jako faktor výrazně zhoršující kvalitu života. Operace s anastomozou však nejsou zárukou lepší kvality života, protože pooperačně dochází k funkčním změnám. Tyto funkční výsledky nízkých resekcí rektu s koloanální anastomozou byly dosud hodnoceny nejednoznačně a nesourodě, a nebylo snadné funkční výsledky porovnat jak ve vlastní skupině operantů, tak mezi jednotlivými pracovišti. V současnosti byl sestaven validovaný dotazník – LATRS skóre – hodnotící význam a závažnost jednotlivých příznaků střevní dysfunkce po nízké resekcii rektu. LARS skóre hodnotí funkční výsledky z pohledu lékaře, ale zejména z pohledu pacienta. Vyhodnocení LARS skóre jsme provedli také u pacientů operovaných na Chirurgické klinice FN Brno. Dotazníky byly vyplněny za kontroly na chirurgické ambulanci nebo byly po předchozím telefonickém kontaktu rozeslány celkem 44 pacientům po nízké resekcii rektu s odstupem alespoň 6 měsíců od operace. Bylo vyplněno celkem 41 dotazníků, z toho 2 pacienti uvedli, že mají založenou trvalou stomii pro inkontinenci. Doba od operace byla min. 6 měsíců a operace byla provedena pro maligní onemocnění. Celkem 20 pacientů (51,8 %) má projevy závažného LARS syndromu, přesto pouze 37,8 % ze všech dotazovaných uvádí pocit sociální izolace z důvodu svého onemocnění. Šest (15,38 %) pacientů má příznaky středně závažného LARS syndromu, z nichž nikdo neuvádí pocit izolace z důvodu onemocnění, 13 pacientů (32,8 %) nemá příznaky LARS syndromu. Závažnost je v souladu s publikacemi statisticky významně závislá na lokalizaci tumoru v dolní třetině rektu stejně jako na předoperační radioterapii. Smyslem tohoto hodnocení je záchyt pacientů s výrazným dyskomfortem a minimalizace těchto příznaků medikamentózně či rehabilitačně.

XVII/142. NEW POSSIBILITIES WITH CANCER IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

HOLUBEC L.¹, POLÍVKA J.²

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

Background: Colorectal carcinoma has been regarded to be an immuno-resistant tumor. In the light of recent research findings it becomes clear that this presumption is not true. The possibility of the specific immune system modulation appears to be crucial not only for prognosis but also for the prediction of response to therapy in patients with colorectal cancer. Tumor infiltrating lymphocytes (T CD8⁺ and CD45⁺) are increasingly considered to be an independent prognostic factor. Regulatory T-lymphocytes (Tregs) that are responsible for the optimization of the immune response appears to be an optimal predictive factor for monitoring the effect of immunomodulatory therapy. The determination of the RAS mutation status is a powerful predictive factor for the response of synergistic effect of anti-EGFR antibodies. However, the RAS status is inappropriate for monitoring the activity of the immune response of anti-EGFR antibodies (especially cetuximab) in patients with colorectal cancer. More promising seems to be the determination of single nucleotide polymorphisms (SNPs) – variations of individual nucleotides in the DNA sequence (18). Mutations in Fc fragment domains (especially FcγR2A and FcγR3A) correlate well with an objective response to cetuximab in combination therapy as well as in monotherapy. Another promising predictive factor is the activity of NK cells and ADCC cells. The activity of NK and ADCC cells appears to be an independent prognostic and predictive factor for monitoring of various forms of immunomodulatory treatment, especially the ADCC activity of cetuximab. These methods are completely independent from the determination of the RAS mutation or the EGFR expression on the surface of tumor cells. Currently there are more than 40 phase I–III clinical trials evaluating the effectivity of immunomodulatory agents in patients with colorectal cancer. Promising is also the combination of cetuximab with monoclonal antibodies targeted CTLA-4 and PD-1 antigens. Furthermore, there is a number of studies which are focused on the combination of cetuximab with various vaccines (autologous tumor cells, dendritic cells, adoptive cell therapy etc.) or the combination with GM-CSF and several types of interleukins. **Aims:** The authors demonstrate the mechanisms of immunomodulation together with the anticancer immune response to the anti EGFR Ab. The combination of anti-EGFR monoclonal Ab with other immunotherapeutic treatment modalities certainly brings the new opportunities for the targeted therapy in patients with colorectal cancer.

XVII/143. VZÁJEMNÝ VZTAH PRIMÁRNÍCH ŘASINEK, PD-1 A CD8⁺ TUMOR INFILTRUJÍCÍCH LYMFOCYTŮ U ADENOKARCINOMU TENKÉHO STŘEVA A KOLEREKTA

DVOŘÁK J.¹, HADŽI NIKOLOV D.², DUŠEK L.³, FILIPOVÁ A.⁴, RICHTER I.⁵, BUKA D.⁶, RYŠKA A.², MELICHAR B.⁷, BÜCHLER T.¹, ABRAHÁMOVÁ J.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ² Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové,

³ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ⁴ Ústav lékařské biochemie, LF UK a FN Hradec Králové, ⁵ Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s., ⁶ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, ⁷ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Úvod: Primární řasinka (PŘ) je považována za funkční homolog imunologické synapse na základě analogií v architektuře obou struktur. V nádorovém mikroprostředí solidních nádorů se nachází jak PŘ na fibroblastech asociovaných s nádory, tak imunologické synapse mezi cytotoxickými CD8⁺ tumor infiltrujícími lymfocyty (TIL) a nádorovými buňkami. V minulosti byl prokázán příznivý prognostický význam počtu PŘ adenokarcinomu střeva, vč. kolorekta. Byl prokázán i příznivý prognostický význam CD8⁺ TIL u adenokarcinomu kolorekta. Doposud však nebyly hodnoceny současně oba parametry ve stejném souboru pacientů. Zatímco lze přímo zobrazit (a spočítat) PŘ protilátkou proti acetylovanému tubulinu alfa, je v histologickém vzorku obtížné zobrazit ty CD8⁺ TIL, které mají polarizovaný centrozom – vytváří imunologickou synapsi. Nejbližší realitě je vyšetřit PD-1 a CD8⁺ TIL. Cílem této pilotní studie bylo retrospektivně zmapovat vzájemné vztahy mezi frekvencí výskytu PŘ, PD-1 a CD8⁺ TIL v histologických vzorcích pacientů s adenokarcinomem tenkého střeva a kolorekta. **Metodika:** V histologických vzorcích 32 pacientů s adenokarcinomem kolorekta a 8 pacientů s adenokarcinomem tenkého střeva byla retrospektivně imunofluorescenčně vyšetřena frekvence výskytu PŘ a imunohistochemicky exprese PD-1 a exprese CD8⁺ TIL ve stromatu a v tumoru. Frekvence výskytu PŘ byla hodnocena jako poměr počtu PŘ a jader buněk. **Výsledky:** PŘ byly prokázány ve všech vyšetřených adenokarcinomech. Medián frekvence jejich výskytu činil 0,25 % (0,07–0,71 %). Expres PD-1 byla hodnocena semikvantitativně: negativní (< 5 %) byla u 34 pacientů, (5–25 %) u 5 a (26–50 %) u 1 pacienta. Expres CD8⁺ TIL byla také hodnocena semikvantitativně jak ve stromatu: negativní u 3 pacientů, (< 25 %) u 26 pacientů, (26–50 %) u 10 pacientů, (> 50 %) u 1 pacienta, tak v tumoru: negativní u 14 pacientů, (< 25 %) u 24 pacientů a (26–50 %) u 2 pacientů. Byl nalezen statisticky významný vztah mezi frekvencí výskytu PŘ a expresí PD-1 ($p = 0,006$); a borderline signifikance prognostického významu kombinace frekvence výskytu PŘ a exprese CD8⁺ TIL ve stromatu

($p = 0,067$), nikoli však v tumoru. **Závěr:** Tato pilotní studie poprvé zmapovala vzájemný vztah PŘ, PD-1 a CD8⁺ TIL u adenokarcinomu tenkého střeva a kolorekta. Z důvodu limitovaného počtu pacientů a retrospektivnímu charakteru pilotní studie by měly být výsledky ověřeny ve větší prospektivní studii.

XVII/180. NOVÉ NÁZORY U NÁDORŮ KOLOREKTA

OSTŘÍŽKOVÁ L.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Metastatický kolorektální karcinom je druhým nejčastějším nádorovým onemocněním ve vyspělých zemích světa. V době diagnózy má více jak 25 % nemocných vzdálené metastázy. Nejčastější je metastatické postižení jater. Systémová chemoterapie v kombinaci s biologickou léčbou prodloužila přežití nemocných na 25–30 měsíců. U nemocných léčených pouze systémovou léčbou je pětileté přežití do 5 %, kdežto po resekci jaterních metastáz dosahuje pětiletého přežití více jak 30 % nemocných. Proto je třeba před zahájením terapie provést pečlivé došetření nemocného a stanovit léčebný plán a dle rozsahu postižení vytipovat nemocné s resekabilním a potencionálně resekabilním postižením a neresekabilním postižením. Stanovení rozsahu onemocnění se opírá o zobrazovací metody, metody endoskopické a laboratorní. Nedílnou součástí je pečlivé klinické vyšetření. U nádorů rekta je nedílnou součástí magnetická rezonance pánve, CT břicha, rektoskopie, kolonoskopie, rentgen plic. V posledních 6 měsících máme možnost využívat zcela novou zobrazovací techniku PET-MRI, která určí nejen lokálně rozsah tu infiltrace, ale vyloučí či potvrdí vzdálenou diseminaci. PET-MRI využíváme také u nemocných s nádory střeva před event. plánovanou resekci metastáz a před lokálně ablačními metodami, např. RFA, kdy zcela zásadně určíme rozsah postižení. Mezioborový přístup k léčbě pacientů s nádory tlustého střeva a konečníku prodlužuje přežití nemocných a zlepšuje kvalitu života nemocných. Základem systémové terapie v terapii kolorektálního karcinomu je systémová terapie u pacientů s diseminací v kombinaci s cílenou léčbou. Z výsledku klinických studií vyplývá, že trojkombinace cytostatik s biologickou terapií dosahuje lepšího celkového přežití. Poslední subanalýzy velkých souborů dokazují, že lokalizace primárního tumoru má velký vliv na prognózu a přežití nemocných. Nemocní s lokalizací primárního nádoru v pravé části tračnicku mají kratší přežití a odpovídají hůře na systémovou terapii, než nemocní s lokalizací tumoru v levé části tračnicku.

XVII/189. MOLEKULÁRNÍ PATOLOGIE KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU, MIKROSATELITOVÁ NESTABILITA – ZPŮSOB DETEKCE, VZTAH K PATOFYZIOLOGII A PROGNÓZE

BRYCHTOVÁ V.¹, ŠEFR R.^{2,3}, HRSTKA R.¹, VÍDEŇSKÁ P.⁴, BENCSIKOVÁ B.¹, HANÁKOVÁ B.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.¹, NENUTIL R.¹, BUDINSKÁ E.¹

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

⁴ Centrum pro výskyt toxických látek v prostředí, PFF MU, Brno

Východiska: Kolorektální karcinom (CRC) je v populaci třetí nejčastější nádorové onemocnění, které má velmi heterogenní charakter. Většina případů se rozvíjí v důsledku sporadických událostí, ale menší část vzniká na základě zárodečných mutací asociovaných s hereditárními nádorovými syndromy. Mechanizmy vedoucí k mutacím onkogenů, nádorových supresorů a genů, které se účastní opravy DNA, zahrnují: 1. chromozomální nestabilitu, 2. mikrosatelitovou nestabilitu a 3. metylační fenotyp CpG ostrůvků. Mikrosatelitová nestabilita (MSI) vzniká nejčastěji v důsledku zárodečné mutace složky systému opravujícího nesprávně spárované báze (MMR) nebo somatické hypermetylace MLH1 promotoru. Diagnostické přístupy zahrnují metody jako je PCR a imunohistochemie pro detekci ztráty složky MMR. Cílem naší práce bylo charakterizovat soubor probíhající studie střevního mikrobiomu u CRC z pohledu MSI. **Materiál a metody:** Pro studii byl vybrán konsektivní soubor 103 pacientů s diagnózou CRC. Studijní skupina zahrnovala 45 žen (43,7 %) a 58 mužů (56,3 %). Věk pacientů v době diagnózy se pohyboval v rozmezí 31–83 let (medián 66 let). Expresce proteinů MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2 byla stanovena imunohistochemicky a případná pozitivita byla korelována se stadiem onemocnění a lokalizací primárního tumoru. **Výsledky:** Z celkového počtu 103 pacientů doposud zahrnutých do studie byl MMR status imunohistochemicky stanoven u 43 pacientů (41,7 %). Z tohoto počtu byla MSI stanovena u 11 případů (25,6 %), zatímco 32 případů (74,4 %) bylo mikrosatelitově stabilní. Vzhledem ke klasifikaci stadia onemocnění bylo nejvíce případů MSI pozorováno u stadia II (8 případů; 22,2 %). Ve vztahu k lokalizaci koreluje MSI spíše s pravostranným výskytem primárního nádoru, zatímco mikrosatelitově stabilní nádory nevykazují stranovou preferenci. **Závěr:** Vzhledem k nízkému počtu stanovení MMR statutu ve studijní skupině je prozatím statistické zhodnocení nepřesné. V našem souboru však lze pozorovat trend ve vztahu k procentuálnímu výskytu MSI v populaci pacientů s CRC i v lokalizaci primárního nádoru souhlasně s literaturou. *Práce byla podpořena projektem MŠMT – NPU I – LO1413 a AZV 16-31966A.*

XVII/294. TRANSANÁLNÍ ENDOSKOPICKÁ MIKROCHIRURGIE A KARCINOM REKTA

STARÝ L., VYSLOUŽIL K., KLEMENTA I., ZBOŘIL P., SKALICKÝ P., NEORAL Č.

I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

Východiska: Incidence kolorektálního karcinomu se celosvětově neustále zvyšuje. Radikální chirurgické odstranění nádoru zůstává základním předpokladem pro úspěšnou léčbu tohoto onemocnění. Zatímco nádory v aborální části rekta jsou po chirurgické stránce dobře přístupné transanálně, nádory uložené výše byly dříve spojeny s extenzivními přístupy a výkony. V letech 1980–1983 prof. Buess vypracoval zcela novou metodu chirurgické léčby časných stadií karcinomu střední a orální třetiny rekta pomocí operačního rektoskopu. **Materiál a metoda:** Autoři prospektivně hodnotí soubor 142 nemocných s karcinomem rekta operovaných metodou transanální endoskopické mikrochirurgické techniky (TEM). **Výsledky:** Na I. chirurgické klinice FN Olomouc bylo od ledna 2002 do června 2016 pro adenokarcinom rekta operováno TEM technikou 142 nemocných, z toho 86 (61 %) mužů a 56 (39 %) žen. Primární nádor kategorie T1 histolog potvrdil v 117 (82 %) a T2 v 20 (14 %) případech, v 5 (4 %) preparátech bylo popsán nádor kategorie T3. Grading ani v jednom případě nepřekročil stupeň G2. Lokální recidivu po transmuralní resekci jsme zaznamenali u nádoru kategorie T1 ve 3 (3 %), T2 rovněž ve 3 (15 %) případech. Taktéž recidivu měli 3 (60 %) nemocní operovaní touto metodou s tumory kategorie T3. Komplikace v našem souboru nastaly u 12 (8 %) nemocných. U pěti pacientů se jednalo o významnější krvácení, dva z nich si vyžádali chirurgické ošetření. Dva nemocní byli revidováni pro peritonitidu při dehiscenci intraabdominální

sutury střeva po transmurální resekcí. Tato komplikace byla řešena resuturou a odlehčující stomií. U třech nemocných se vytvořil periproktální absces, který se v jednom případě řešil založením stomie. Rektovaginální píštěl jsme zaznamenali ve dvou případech a byla rovněž vyšita stomie. Pooperační letalita byla nulová. **Závěr:** Transanální endoskopická mikrochirurgie se zařadila mezi standardní léčebné postupy. V onkochirurgii časných stadií tumorů rekta je rovnocennou alternativou konvenční chirurgie. Výhoda této metody spočívá v nízké frekvenci peroperačních i pooperačních komplikací s vyloučením sexuálních a urologických poruch v pozdějším období. To však platí za přísného respektování indikačních kritérií a zásad radikality resekce.

XVII/295. VLASTNÍ KLINICKÉ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU AFLIBERCEPTEM V KOMBINACI S CHEMOTERAPEUTICKÝM REŽIMEM FOLFIRI V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

NOVÁK R.¹, BENEŠOVÁ V.², KATOLICKÁ J.¹

¹ Komplexní onkologické centrum, FN u sv. Anny v Brně, ² Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Jihlava

Aflibercept blokuje aktivaci VEGF receptorů a proliferaci endotelálních buněk. Na základě výsledku registrační studie přidání afliberceptu k FOLFIRI zvýšilo medián OS z 12,06 na 13,5 měsíce (FOLFIRI vs. FOLFIRI + aflibercept), medián PFS se zvýšil ze 4,67 na 6,90 měsíce. **Metodika:** Do našeho souboru bylo zahrnuto celkem 26 pacientů (16 FN u sv. Anny v Brně, 10 Nemocnice Jihlava) s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) průměrného věku v době stanovení diagnózy 60 let (38–78 let). U 9 osob RAS mutace nebyla prokázána, s mutací RAS bylo 17 pacientů. Karcinom pravého tračnicku u 2 a karcinom levého tračnicku u 24 pacientů. První linie paliativní léčby probíhala režimem FOLFOX/bevacizumab nebo XELOX/bevacizumab. Průměrná dávka bevacizumabu na jednu sérii byla 451 mg (300–774), s průměrným počtem 18,8 podaných cyklů, oxaliplatinu 180 mg (150–238), s průměrným počtem 7,9 podaných cyklů. Průměrná dávka 5-fluorouracilu na jednu sérii v 1. linii byla 3 863 mg (3 300–4 753), s průměrným počtem 14,7 podaných cyklů. Čas do progresu (TTP) byl u 1. linie od 2 do 62 měsíců, s průměrem 16 měsíců. Mezi maximální projevy toxicity patřily: neurotoxicita G2, slizniční toxicita G2, únava, astenie G2; 1× byla trombocytopenie G3. V režimu FOLFIRI/aflibercept v 2. linii byla průměrná dávka afliberceptu na jednu sérii 332 mg (200–500), s průměrným počtem 9,1 podaných cyklů. Irinotekanu 260 mg (65–380) s průměrným počtem 9,1 cyklu. Průměrná dávka 5-fluorouracilu na jednu sérii ve 5. linii byla 3 073 mg (1 500–5 600) s průměrným počtem 9,1 podaných cyklu. Doba do progresu (TTP) u 2. linie byla v průměru 6,16 měsíce (1–17) (u 4 nedosažen). Mezi nejvýraznější projevy toxicity patřily 2× enterotoxicita G3, hematotoxicita (1× G4, 1× G3). **Závěr:** Naše běžná klinická praxe prokázala dobrou toleranci a efektivitu afliberceptu v 2. linii léčby mCRC odpovídající provedené registrační studii.

XVII/297. MULTIMODÁLNÍ LÉČBA KARCINOMU KOLOREKTA – KAZUISTIKA

POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.

Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

Úvod: Kolorektální karcinom patří mezi nejčastější nádorová onemocnění. Celkem 20 % pacientů je diagnostikováno ve stadiu IV a téměř u poloviny dalších pacientů se v průběhu onemocnění vyskytnou metastázy. Standardem léčby je terapie fluorouracilem, jehož modulace leukovorinem vedla k prodloužení mOS u infuzních režimů až k 15 měsícům (symptomatická léčba 6–8 měsíců). Kombinace fluorouracilu s oxaliplatinou nebo irinotekanem vede k prodloužení k 20 měsícům. Přidání biologické léčby (bevacizumab, panitumumab, cetuximab, aflibercept) posouvá medián nad 20 měsíců (33–41). Předpokladem pro stanovení optimálního léčebného postupu je komplexní zhodnocení stavu pacienta, zda je či není kandidátem intenzivní léčby, vč. chirurgické, která stále zůstává jedinou potenciálně kurativní možností (resekce metastáz nebo jejich ablace). **Popis případu:** Muž, 56 let, Kl 90 %, bez komorbidit. 2/2008 diagnostikován karcinom rektosigmatu dle CT s meta jater a lymfadenopatií RTP, 2/2008 byla provedena resekce primárního tumoru, lymfadenektomie a excize z meta jater – pT3 pN1 (3/20) M1 (hepar) DUKES D G3, RAS, BRAF WT. Od 3/2008 do 1/2010 1. linie paliativní chemoterapie XELOX + Avastin, 10 sérií s oxaliplatinou, potom 12 sérií kapecitabin + bevacizumab, 11/2008 elevace TUM bez progresu na CT, opět přidána oxaliplatinu, celkem podáno 28 cyklů CHT s nejlepší odpovědí PR, bez dosažení operability. Pro progresi od 3/2010 2. linie paliativní chemoterapie XELIRI + Avastin, po 6 sériích PR, 3 ložiska na játrech. 8/2010 metastazektomie subsegmentálně S2, S4 a S7, histologicky meta adenoca R0, dále dispenzarizace. Po roce relaps v plicích, 11/2012 metastazektomie, opět dispenzarizace. 5/13 dle PET/CT nejasný nálezy v plicích a mediastinu, bez akumulace FDG, TUM negativní. 11/2013 PETCT s akumulací FDG v mediastinu a solitární lézi v plicích. 1/2014 extirpace meta plic a LU v mediastinu – histologicky meta, R0 resekce. Podána „adjuvantní chemoterapie“ kapecitabin, ukončena po 6 sériích pro profuzní průjmy. Po roce a půl na CT relaps v plicích – mnohočetné meta a lymfadenopatie mediastinu, 7/2015 zaveden port a zahájena chemoterapie FOLFIRI + Erbitux s 80% redukcí 5-FU pro předchozí GIT toxicitu. Po půl roce vysazen 5-FU pro průjmy a dále jen irinotekan + Erbitux. Nyní pacient po 19 měsících léčby s nejlepší odpovědí PR, kožní toxicitou grade I. Odpověď trvá, onemocnění asymptomatické. **Závěr:** Pacient žije 9 let s generalizovaným karcinomem kolorekta, výborná kvalita života, dobrá tolerance multimodální terapie.

XVII/409. NEOBVYKLÉ LOKALIZACE METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU A JEJICH MINIINVAZIVNÍ CHIRURGICKÉ ŘEŠENÍ – VIDEOKAZUISTIKY

FARKAŠOVÁ M., KALA Z., PROCHÁZKA V., ČAN V.

Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Metastázy kolorektálního karcinomu (KRK) se nejčastěji vyskytují v játrech a plicích. Světová literatura popisuje výskyt v neobvyklých lokalizacích jako je pankreas nebo nadledvina jenom v 2–4 % ze všech případů. **Popis případů:** Prezentujeme dva pacienty s neobvyklými lokalizacemi metastáz KRK a videozáznam jejich chirurgického miniinvaзивního řešení na Chirurgické klinice FN Brno na přelomu let 2016/2017. První, 44letý pacient podstoupil resekci pokročilého adenokarcinomu sigmatu metastazujícího do jater v roce 2014. Posléze následovala adjuvantní chemoterapie a biologická léčba. V dalším průběhu byla řešena stereotaktickou radioterapií plicní metastáza a radiofrekvenční ablací relaps metastázy jater. Nyní dle PET byla suspekce na metastázu do levé nadledviny. Vzhledem k břišním operacím v předchorobí, byla u tohoto pacienta indikována zadní retroperitoneoskopická

adrenalektomie. Při tomto výkonu se neotevírá dutina břišní, která u pacientů po předchozích břišních operacích bývá ve srůstech, a další transabdominální přístup může být zatížen větším rizikem vzniku komplikací. Další výhodou zadního retroperitoneálního přístupu je, že vylučuje vznik pooperačních střevních komplikací, vč. nízkého rizika vzniku proloupaného pooperačního ileu. Operační výkon a pooperační průběh byl bez komplikací. Pacient byl dimitován 5. pooperační den. Definitivní histologie potvrdila metastázu kolorektálního karcinomu. Druhý, 70letý pacient po resekci adenokarcinomu sigmatu v roce 2011, následovala adjuvantní chemoradioterapie. Dále byla nutná resekce oboustranných plicních metastáz. Na podzim 2016 měl kontrolní PET, kde byl popsán relaps plicní metastázy a suspektní ložisko na přechodu těla a kaudy pankreatu. Pacient podstoupil laparoskopickou levostrannou splenopankreatektomii. Desátý pooperační den byl propuštěn do domácí péče bez komplikací. Definitivní histologie taktéž potvrdila metastázu kolorektálního karcinomu. **Závěr:** Minimálně invazivní chirurgické řešení metastatických ložisek kolorektálního karcinomu v neobvyklých lokalizacích přináší možnost jejich radikálního odstranění, zkracuje pooperační pobyt v nemocnici a umožňuje včasnou rehabilitaci a další onkologickou péči, která je klíčová v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu.

XVII/425. MÁ STRANOVÁ LOKALIZACE PRIMÁRNÍHO NÁDORU MCRC ZÁSADNÍ VÝZNAM PRO TERAPII V BĚŽNÉ PRAKTIKÉ? ANO, MÁ

PETRUŽELKA L.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze; Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Retrospektivní analýza několika velkých randomizovaných klinických studií prokazuje, že lokalizace primárního nádoru v pravé nebo levé části tračnicku má silný prognostický a pravděpodobný prediktivní význam. Nádory v pravé části mají prognózu výrazně horší a vyžadují proto agresivní léčbu. Hranice mezi pravou a levou částí tračnicku je v oblasti distální třetiny příčného tračnicku. Úsek od lénální flexury po rektum (včetně) tvoří levou část. Podkladem rozdílů je pravděpodobně nerovnoměrné zastoupení různých molekulárních subtypů kolorektálního karcinomu v pravé a levé části tračnicku. Účinnost inhibitorů EGFR v 1. linii terapie je v případě nádorů (wt-RAS) v pravé části tračnicku u většiny pacientů malá a nemáme v současnosti parametr, který by identifikoval pacienty, kteří prospěch z léčby inhibitory EGFR mají. Naopak v levé části je účinnost inhibitorů EGFR ve srovnání s pravostrannou lokalizací vyšší. Lokalizace primárního nádoru je jedním z parametrů, které je potřeba brát v úvahu při volbě cílené léčby. Na ambulanci v běžné praxi mnoho jiných jednoznačných a snadno dostupných prognostických a prediktivních parametrů v současné době nemáme.

XVII/426. MÁ STRANOVÁ LOKALIZACE PRIMÁRNÍHO NÁDORU MCRC ZÁSADNÍ VÝZNAM PRO TERAPII V BĚŽNÉ PRAKTIKÉ? PROTI

KISS I.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Kolorektální karcinom patří mezi nejčastější nádory gastrointestinálního traktu. Z genetického a molekulárního hlediska představují nádory tlustého střeva a konečnicku značně heterogenní skupinu onemocnění. V praxi to představuje různou prognózu onemocnění a také různou citlivost k léčbě. Je všeobecně znám rozdíl anatomický, genetický a molekulárně biologický mezi pravou a levou polovinou tlustého střeva. V současné době se potvrzuje již dřívější pozorování, že jsou rozdíly v molekulární charakteristice jednotlivých částí tlustého střeva. Tento rozdíl může být na vrub rozdílného způsobu kancerogeneze mezi pravým a levým tračnickem. Změny jsou provázeny rozdílnou molekulárně genetickou charakteristikou nádorů. Frekvence CIMP-high (hypermetylace promototorových oblastí genů, CpG island methylator phenotype), MSI-high (mikrosatelitová instabilita) a mutovaných BRAF nádorů střeva narůstá směrem od rekta směrem k céku a podle některých autorů má tento nárůst až lineární charakter. Největší frekvence KRAS mutací byla popsána v oblasti céka. Z klinického hlediska jsou nádory v této lokalizaci častější u žen a často jsou provázeny karcinomatózou peritonea. BRAF mutace se vyskytuje u 8–12 % případů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Dvě třetiny nádorů s BRAF mutací mají primární nádor lokalizovaný v pravé části tračnicku. Medián přežití pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem s BRAF mutací je 10,4 měsíce, zatímco u pacientů s wt BRAF 34,7 měsíce. Na ESMO kongresu v roce 2016 byly publikovány i výsledky již pro subpopulaci pacientů s divokým RAS kolorektálním karcinomem. Při nepřímém srovnání jednotlivých studií se zohledněním lokalizace nádoru je zřejmé, že a) efektivita kombinace s EGFR inhibitory je vyšší u levostranných nádorů (mPFS, mOS, ORR); b) efektivita kombinace s EGFR inhibitory je srovnatelná či trendově vyšší i u pravostranných nádorů v parametru velikostní regrese (ORR). **Závěr:** Nádory pravého tračnicku mají horší medián přežití než nádory levého tračnicku (prognostický faktor). Nádory pravého tračnicku reagují odlišně na jednotlivé možnosti léčby než nádory levého tračnicku (prediktivní faktor).

XVII/429. POSTAVENÍ NEOADJUVANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU REKTA Z POHLEDU RADIOTERAPEUTA. NEOADJUVANCE MÁ ZÁSADNÍ PŘÍNOS

ŠLAMPA P.

Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Základem lokální léčby karcinomu rekta je radikální chirurgický zákrok. Cílem (neoadjuvantní) léčby je především snížení rizika lokální recidivy. Dále dosažení operability a umožnění R0 resekce u pokročilých tumorů, zejména tam, kde je postižena mezorektální facie (MRF+) nebo u stadií T4, kde je riziko positivity cirkumferenčního resekčního okraje. Dalším cílem je snaha o zachování funkce svěrače u níže sedících tumorů, kde hrozí riziko trvalé stomie. Předoperační radioterapie standardní frakcionací (5 × 1,8–2,0 Gy/týden) je indikována u lokálně pokročilých nádorů (T3, T4), v případě průkazu patologických (postižení) lymfatických uzlin, u níže sedících tumorů a dále u hraničně resekabilních nebo neresekabilních nádorů s cílem redukce primárního nádoru. Výhodou delšího kurzu radioterapie je šance redukce objemu tumoru (downstaging, downsizing), případně i dosažení kompletní patologické remise, zlepšení resekability tumoru, zvýšení šance na svěrač zachovný operační postup. Akcelerovaný režim předoperační radioterapie (5 × 5,0 Gy/týden) může být indikován u vybraných

pacientů s operabilními nádory. Není vhodný u hraničně operabilních tumorů, protože nelze očekávat redukci nádorového objemu (downstaging, downsizing). Pro určení operability před akcelerovanou neoadjuvantní radioterapií 5 × 5,0 Gy je nutné provedení MRI vyšetření ke stanovení operability (negativní radiální resekcí okraj, CRM). Předpokládánou výhodou akcelerovaného režimu je redukce možnosti peroperační diseminace. Výhodou je krátká předoperační doba léčby ve srovnání s dlouhodobým kurzem chemoradioterapie. Avšak v poslední době se ukazuje, že i po krátkém kurzu předoperačního ozáření lze redukci nádoru očekávat, pokud je operace odložena o 6–8 týdnů. Klasický, normofrakcionační režim radioterapie, v případě konkomitantní chemoterapie, je v kombinaci s fluoropyrimidinovou chemoterapií. Standardní předoperační chemoradioterapie dávkou 45–50,4 Gy společně s 5-FU formou kontinuální infuze (lépe než bolus) nebo s perorálními 5-FU prekurzory (kapecitabin nebo uracil-tegafur – UFT). Bylo prokázáno, že předoperační chemoradioterapie následovaná adjuvantní chemoterapií ve srovnání s pooperační chemoradioterapií a adjuvantní chemoterapií výrazně snižuje riziko lokální recidivy, má nižší akutní i pozdní toxicitu a dává větší šanci na chirurgické postupy zachovávající svěrač, a tedy zlepšuje funkční výsledky u níže umístěných nádorů konečníku. Avšak vzdálené recidivy a celkové přežití jsou u obou postupů podobné.

XVII/430. POSTAVENÍ ADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE PO NEOADJUVANTNÍ CHEMORADIOTERAPII U KARCINOMU REKTA

TOMÁŠEK J., TUČEK Š.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Jedním z podstatných rozdílů mezi karcinomem tračnicku a karcinomem konečníku je vyšší riziko lokální recidivy u karcinomu konečníku II. (T3–4 N0 M0) a III. klinického stadia (T jakékoli N+ M0) oproti karcinomu tračnicku stejného rozsahu. Cílem neoadjuvantní a adjuvantní léčby karcinomu rekta je snížit riziko lokální recidivy a také snížit riziko vzniku vzdálených metastáz. Neoadjuvantní léčba u karcinomu tračnicku se běžně nepoužívá a cílem adjuvance je snížit riziko vzdálených metastáz. Léčba karcinomu rekta je typicky multimodální a pro většinu pacientů II. a III. klinického stadia je doporučována kombinace radioterapie na oblast pánve s konkomitantní chemoradioterapií a léčba chirurgická. Pro většinu pacientů je vhodná sekvence chemoradioterapie–chirurgie–adjuvantní chemoterapie nebo jen sledování po operaci. Alternativou je podání kombinované chemoterapie s oxaliplatinou (FOLFOX, XELOX) s následnou chemoradioterapií a operací. Celková doba perioperační terapie by neměla přesáhnout 6 měsíců. Pooperační adjuvantní chemoradioterapie by měla být v současné době vyhrazena jen pro výjimečné případy, kdy předoperační diagnostika ukazovala karcinom I. klinického stadia a až definitivní histologie potvrdila II. nebo III. klinické stadium onemocnění. Význam adjuvantní chemoterapie po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii je menší a v analýzách některých studií byl minimální. Ve studii EORTC Radiotherapy Group Trial 22921 adjuvantní chemoterapie s 5-FU po předchozí chemoradioterapii nesnížila počet lokálních rekurencí, ale zlepšila přežití bez známek nemoci (DFS). To se ale nepromítlo do zlepšení celkového přežití (OS). Výsledky mohly být ovlivněny skutečností, že pouze 43 % pacientů absolvovalo kompletní adjuvantní chemoterapii. Také další studie nepotvrdily větší vliv adjuvantní chemoterapie po předchozí chemoradioterapii na OS nebo přežití bez progresu. Recentní metaanalýza několika randomizovaných a nerandomizovaných studií, do které bylo zahrnuto 5 457 pacientů, hodnotila význam adjuvantní chemoterapie po předchozí chemoradioterapii. Výsledkem bylo zlepšení OS a také 5leté DFS. Při rozhodování o indikaci adjuvantní chemoterapie u pacientů, kteří po neoadjuvantní chemoradioterapii dosáhli kompletní remise, je nutné brát v úvahu výsledky studie, kdy podobná skupina pacientů, kterým nebyla podána adjuvantní chemoterapie, dosáhla 5leté DFS 95 % a OS 100 %.

XVII/482. PREDIKCE ODPOVĚDI NA CÍLENOU ANTI-EGFR TERAPII METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU – RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA DAT PACIENTŮ LÉČENÝCH V MOÚ

NĚMEČEK R.¹, BERKOVCOVÁ J.², SELINGEROVÁ I.³, MLČOCHOVÁ J.⁴, VYCHYTILOVÁ-FALTEJSKOVÁ P.⁴, SLABÝ O.⁴, SVOBODA M.^{1,5}

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² MOÚ, Brno, ³ RECAMO, MOÚ, Brno, ⁴ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno,

⁵ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno

Úvod: Léčba metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) je založena na aplikaci chemoterapie a monoklonálních protilátek proti VEGF a EGFR. Ačkoli byla popsána řada molekulárních prediktorů k anti-EGFR terapii, aktivační mutace onkogenů KRAS a NRAS zůstávají jedinými validovanými prediktory využívanými v klinické praxi. I po vyloučení těchto mutací však 35–45 % pacientů na anti-EGFR terapii neodpoví. **Metody:** Na vlastním souboru 160 pacientů s mCRC léčených protinádorovou terapií s cetuximabem (monoklonální protilátka proti EGFR) v letech 2005–2014 popisujeme vývoj onemocnění, odpověď na léčbu a identifikujeme klinické a molekulární prognostické a prediktivní faktory. U vybrané podskupiny pacientů s nádory citlivými a rezistentními k cetuximabu jsme na párových vzorcích primárních nádorů a metastáz provedli vyšetření mutačního stavu 26 genů souvisejících s EGFR signální dráhou a kolorektální kancerogenezi. **Výsledky:** Ze sledovaných parametrů jsme potvrdili následující prognostické faktory – lokalizace primárního nádoru, grading, přítomnost metastáz v játrech, lokální intervenční léčba metastáz, počet provedených lokálních intervencí, provedení metastazektomie a dosažení parametru ETS, a to ve vztahu k OS (OS od zahájení léčby cetuximabem) a PFS. Ve vztahu pouze k OS – klinické stadium, podání adjuvantní léčby, rozsah metastatického onemocnění, počet postižených orgánů, elevace nádorových markerů CEA a CA 19-9 a počet linií systémové léčby po terapii cetuximabem. Prediktory odpovědi na léčbu s cetuximabem byly lokalizace nádoru a grading. Sekvenční analýzy potvrdily vyšší četnost mutací v metastázách oproti vzorkům primárních nádorů, vysokou konkordanci mutačního profilu primárního nádoru a metastáz v genech TP53, APC, CTNNB1, KRAS, PIK3CA, PTEN a FBXW7 a negativně prediktivní vliv mutace genu FBXW7 ve vztahu k odpovědi na cetuximab. Pomocí sekvenování NGS jsme odhalili další aktivační mutace v genu KRAS v nádorech, které byly předchozími rutinními diagnostickými testy označeny za nemutované. Všechny detekované aktivační mutace pravděpodobně vedly k selhání léčby cetuximabem. **Závěr:** Výsledky naší práce potvrzují efektivitu protinádorové léčby založené na cílené anti-EGFR terapii u indikované skupiny pacientů s mCRC a současně i dosud publikované klinické a molekulární prognostické a prediktivní faktory. K ověření přinášíme i další poznatky týkající se rezistence nádoru na cílenou léčbu. Na základě našich výsledků lze podpořit extenzivnější využití NGS testování v rutinní klinické praxi.

XVII/494. VNITŘNÍ HETEROGENITA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU Z HLEDISKA HISTOPATOLOGIE, IMUNITNÍ ODPOVĚDI A MIKROBIOMU

BUDINSKÁ E.¹, BRYCHTOVÁ V.¹, HANÁKOVÁ B.¹, ŠEFR R.², HRSTKA R.¹, BENCSIKOVÁ B.¹, VÍDEŇSKÁ P.³, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.¹, POPOVICI V.³, NENUTIL R.¹

¹ RECAMO, MOÚ, Brno, ² Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno, ³ RECETOX, MU, Brno

Východiska: Kolorektální karcinom je heterogenní onemocnění, a to nejen z pohledu klinického, ale také z pohledu molekulárního a histopatologického. Přes obrovské úsilí věnované vývoji molekulárních prediktivních a prognostických klasifikátorů, mají tyto zatím jen okrajově lepší výsledky než standardní klinicky používané faktory. Důvodem je heterogenita nádoru a jeho mikroprostředí (okolní nenádorová tkáň, imunitní buňky a střevní mikrobiom). Vnitřní heterogenita nádoru hraje důležitou roli zejména z pohledu reprodukovatelnosti a interpretace výsledků – většina molekulárních studií je založena na vzorcích z jiné části nádoru, než je ta, která byla použita pro diagnostické histopatologické hodnocení. Cílem naší studie bylo vyhodnotit vnější a vnitřní heterogenitu nádorů kolorekta, a to z pohledu histopatologie, imunitní odpovědi, molekulárních markerů a přítomnosti bakterií v nádoru a v jeho okolí. **Materiál a metody:** Provedli jsme analýzu 24 nádorů kolorekta stadia II a III (12 a 12) se stejným zastoupením lokalizace (pravostranné a levostranné) a pohlaví. Z každého nádoru byly do FFPE bloků odebrány 4 vzorky z různých oblastí tak, aby co nejlépe reprezentovaly prostorovou a morfologickou heterogenitu nádoru vč. invazivní fronty. Z každého bloku byly vyrobeny řezy pro H & E barvení, Gramovo barvení na přítomnost bakterií uvnitř nádoru a v blízkém okolí, imunohistochemické barvení (MSI, FOXP3 a CD8, CD45RO, CD3, PD-1, PD-L1), celkem 576 řezů, které byly naskenovány, digitalizovány a histopatologicky vyhodnoceny patologem a pomocí digitální analýzy obrazu. **Výsledky:** Analýza řezů ukázala vnitřní histopatologickou i imunologickou heterogenitu nádorů. Pouze u 5 z 24 nádorů (20,8 %) byly ve všech 4 analyzovaných blocích nalezeny stejné morfologické podtypy. Například mucinózní oblasti byly nalezeny shodně u všech 4 bloků pouze u 4 ze 13 nádorů (30,8 %), desmoplastický podtyp (který koresponduje s „mezenchymálním“ molekulárním podtypem) shodně pouze u 3 ze 13 nádorů (23,3 %) a nekroza byla nalezena shodně pouze u 4 z 9 (44,4 %) nádorů. U 75 % nádorů (18 z 24) jsme pozorovali vnitřní heterogenitu v semikvantitativně hodnocené přítomnosti terciárních lymfoidních struktur. Gramovo barvení neprokázalo výskyt bakterií v hlubších částech nádoru. **Závěr:** Naše studie prokázala významnou vnitřní heterogenitu nádorů kolorekta z pohledu histopatologie a imunitní reakce. Molekulární analýzy je proto nutné provádět nejlépe z histopatologicky vyhodnocených řezů a výsledky prediktivních a prognostických klasifikátorů interpretovat v kontextu vnitřní heterogenity nádoru.

XVII/499. AKADEMICKY INICIOVANÁ KLINICKÁ STUDIE RASMIR PRO 1. LINII LÉČBY PACIENTŮ S METASTATICKÝM KRAS/NRAS NEMUTOVANÝM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM

SVOBODA M.¹, KISS I.¹, OBERMANNOVÁ R.¹, SELINGEROVÁ I.¹, SLABÝ O.^{1,2}

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

Východiska: I přes možnost nabídnout pacientům s KRAS/NRAS nemutovaným metastatickým kolorektálním karcinodem do 1. linie molekulárně cílenou léčbu, nemáme k dispozici vodítko, pomocí kterého bychom dokázali zodpovědně rozhodnout, kterou cílenou léčbu do kombinace s chemoterapií zvolit. Analýzy KRASwt skupin pacientů ve studiích CRYSTAL, OPUS, COIN, PRIME, CAIRO a PACCE ukazují, při různorodosti použitých chemoterapeutických režimů, na velmi podobné výsledky PFS (medián 8,3–11,5 měsíce). Indikace cílené léčby je tak poněkud „slepá“. Zatímco silný prediktor se intenzivně hledá, „zraky“ onkologů se upínají k pozorování vlivu stranové lokalizace nádoru na úspěšnost anti-EGFR kombinované terapie, která se jeví být u levostranných (distálních) primárních nádorů vyšší. Ostatně se stranovou lokalizací koreluje i výskyt mutací v BRAF a funkce reparačních genů (pravostranné nádory častěji BRAFmut, MSI-H). Přestože je v jednoduchosti krásna, nelze tento „stranový přístup“ jednoduše paušalizovat. Nadějným molekulárním prediktorem se jeví být mikroRNA miR-31 (miR-31-5p a miR-31-3p). Výsledky měření z prospektivně vedených studií (FIRE-3 a PICCOLO) i retrospektivních kohort (japonská a česko-italská skupina) ukazují, že KRAS/(NRAS)wt nádory s nízkou expresí miR-31 mají výrazně větší benefit z léčby založené na anti-EGFR terapii. Tyto nádory tvoří přibližně 65 % z uvedené skupiny. Prognóza pacientů s KRAS/(NRAS)wt nádory s vysokou hladinou miR-31 je velmi špatná a nelze určit, zda pro ně může přinést lepší výsledky intenzivnější chemoterapie kombinovaná s cílenou léčbou. **Materiál a metody:** Na základě výše uvedených premis vznikl v MOÚ protokol klinické studie RASmiR (Rational Anti-EGFR therapy Selection for the first-line treatment of patients with metastatic KRAS/NRAS wild type colorectal cancer based on the use of molecular predictor miR-31-5p), která si klade za primární cíl prokázat přínos v podobě delšího PFS (HR 0,75 při 80% síle testu a 5 % p), navigace pacientů k cílené anti-EGFR terapii pomocí miR-31-5p. Pacienti budou na základě nádorové exprese miR-31-5p rozděleni do ramene s nízkou a vysokou hladinou miR-31-5p, přičemž v prvním případě budou dále randomizováni v poměru 1 : 2 mezi mFOLFOX6 + cetuximab nebo panitumumab, ve druhém případě budou randomizováni v poměru 1 : 1 mezi mFOLFOXIRI + panitumumab nebo bevacizumab. K sekundárním sledovaným parametrům budou patřit: medián OS, medián PFS, DoR, ORR, bezpečnost, QoL, a to v jednotlivých ramenech. Během 4 let trvání předpokládáme zařazení 375 pacientů v prvních 2 letech studie. **Závěrem:** V současnosti probíhá finalizace protokolu a hledání finančních sponzorů studie. Po této fázi budou kontaktována jednotlivá KOC v ČR s žádostí o spolupráci. Studie je koncipována jako multicentrická pro 4–6 center.

XVIII. Nádory slinivky, jater a žlučových cest

XVIII/60. TUMORY DUODENA JAKO VZÁCNÁ DIAGNÓZA – NAŠE ZKUŠENOSTI ZA POSLEDNÍCH 5 LET

KUNOVSKÝ L.¹, KALA Z.¹, HLAVSA J.¹, PROCHÁZKA V.¹, POTRUSIL M.¹, DASTYCH M.², KROUPA R.³, NOVOTNÝ I.^{3,4}, PAVLOVSKÝ Z.⁵, ANDRAŠINA T.⁶

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

⁴ Endoskopické centrum, FN Brno, ⁵ Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ⁶ Radiologická klinika LF MU a FN Brno

Maligní nádory duodena patří mezi vzácné diagnózy. Z celkového počtu maligních nádorů gastrointestinálního traktu tvoří tyto nádory méně než 1 %. V posledních letech je ale zaznamenán mírný nárůst incidence. Někdy bývají spojeny s geneticky podmíněnými syndromy typu familiární adenomatózní polypózy, Peutz-Jeghersova syndromu a jinými. Tumory duodena jsou dle histologického typu děleny na adenomy, karcinomy, neuroendokrinní tumory (karcinoid), neepiteliální nádory (gastrointestinální stromální tumory, lipomy atd.), lymfomy, sekundární tumory a polypy (např. hyperplastický, juvenilní). Specifickou skupinu představují nádory Vaterské papily (ampulomy). Ampulární neoplazie se často manifestují dříve než non-ampulární léze, a to rozvojem ikteru či pankreatitidy. Většina non-ampulárních lézí je diagnostikována jako náhodný nález při endoskopii. Pokud je pacient s non-ampulární lézí symptomatický (krvácení, obstrukce), mnohdy je již onemocnění v pokročilém stadiu a má horší prognózu. Benigní epitelové nádory – adenomy, které bývají relativně časté, lze převážně řešit endoskopicky. Endoskopický přístup je možný i v některých případech časných malignit. U maligních lézí postihující hlubší (submukózu počínaje) vrstvy stěny má zásadní význam léčba chirurgická. V těchto případech je role endoskopie diagnostická – odběr histologie a endosonografie pro zjištění rozsahu onemocnění. Stran typu chirurgického výkonu je rozhodující lokalizace tumoru v rámci duodena (D1, D2–3, D4). Dle rozsahu onemocnění a histologického typu, připadá v úvahu buď lokální excize, segmentální resekce s lymfadenektomií nebo radikální resekce (pankreatoduodenektomie) s lymfadenektomií. V případě nálezu neresekabilního tumoru je indikována bypassová operace. Další léčebnou modalitou zůstává následně léčba onkologická. Cílem přednášky je podat přehled současných možností endoskopické a chirurgické léčby nádorů duodena, u kterých rozsáhlejší klinické studie vzhledem k jejich nízké incidenci dosud chybí. Prezentujeme soubor pacientů (n = 35) léčených v období (2012–2016) na Chirurgické klinice FN Brno, u kterých byl proveden resekční výkon pro nádor duodena. Převažovaly pankreatoduodenektomie (n = 13). Lokální excize byla provedena v 11 případech. Jedenáct nemocných podstoupilo segmentální resekci.

XVIII/61. LEVOSTRANNÁ LAPAROSKOPICKÁ PANKREATEKTOMIE A SPLENOPANKREATEKTOMIE U PANKREATICKÝCH NEUROENDOKRINNÍCH TUMORŮ (PNET)

PROCHÁZKA V., KALA Z.

Chirurgická klinika, LF MU a FN Brno

Pankreatické neuroendokrinní tumory (PNET) jsou vzácné tumory, které vycházejí z neuroendokrinních buněk slinivky břišní. Čítají zhruba 1–2 % tumorů pankreatu, ale jejich incidence rok od roku roste. Je to zejména důsledkem zkvalitňování diagnostických zobrazovacích metod. Více než 2/3 PNET jsou metabolicky afunkční. Zhruba 1/3 těchto tumorů ale produkuje metabolicky aktivní molekuly charakteristické pro daný typ buněk (inzulinom, gastrinom, VIPom) a klinický obraz pacienta odpovídá hypersekreci těchto hormonů. Chirurgická léčba, resekce, je standardem v léčbě solitárních tumorů bez metastáz. U dobře diferencovaných PNET je možnost pouhé enukleace tumoru či slezinu zachovné pankreatektomie. Většinou se ale chirurg setkává s méně diferencovanými tumory typu G2–3. U těchto nálezů je pro dosažení onkologické radikality (možné šíření tumoru od hilárních lymfatických uzlin sleziny) nutno volit splenopankreatektomii. V přednášce je prezentována technika a indikace laparoskopického provedení obou typů výkonů. V našich kazuistikách jsou zmíněny anatomické vztahy pankreatu a sleziny, zajištění radikality výkonu a zkušenosti chirurga v léčbě PNET.

XVIII/63. RADIKALITA RESEKČNÍHO VÝKONU PRO KARCINOMU PANKREATU

HLAVSA J.¹, KALA Z.¹, PROCHÁZKA V.¹, PENKA I.¹, MORAVČÍK P.¹, POTRUSIL M.¹, ANDRAŠINA T.², MAZANEC J.³, OSTŘÍŽKOVÁ L.⁴

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

⁴ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Pojem radikality resekce pankreatu prováděné pro ductální adenokarcinom je v posledních letech relativizován. Zavedení tzv. Leedského protokolu patologického zpracování resekátu ukázalo, že radikality výkonu závisí kromě chirurgické techniky také na kritériích patologicko-anatomického hodnocení, která nebyla dlouho jednotná. Studie hodnotící výsledky chirurgické léčby karcinomu pankreatu, které vycházely při hodnocení radikality z nejednotných kritérií patologického hodnocení, mohou být tak zatíženy statistickou chybou (bias) a jejich výsledky mohou být zkreslené. Přínos různých stupňů radikality (R0, R1, R2) je proto nutné znovu přehodnotit s využitím nejnovějších vědeckých poznatků. Autoři prezentují vlastní soubor pacientů operovaných na Chirurgické klinice FN Brno a zaměřují se na vztah radikality resekčního výkonu a celkové přežití.

XVIII/377. DEREGULACE DRÁHY KRAS VE TKÁNI KARCINOMU PANKREATU A JEJÍ VLIV NA PROGNÓZU PACIENTŮ

LEMSTROVÁ R.¹, OLIVERIUS M.², KALA Z.³, LOVEČEK M.⁴, SOUČEK P.⁵, HUGHES D.⁶, BRYNYCHOVÁ V.⁵, HLAVSA J.³, MOHELNÍKOVÁ-DUCHOŇOVÁ B.¹

¹ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ² Klinika transplantační chirurgie, IKEM, Praha, ³ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ⁴ I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁵ Státní zdravotní ústav, Praha, ⁶ Department of Physiology & Centre for Systems Medicine, Royal College of Surgeons, Dublin

Úvod: Mutace v genu KRAS jsou přítomny u více jak 80 % adenokarcinomů pankreatu (PDAC). Objevují se již u prekarcenóz. **Pacienti a metody:** Soubor obsahoval 45 pacientů s histologicky verifikovaným karcinomem pankreatu, kteří podstoupili radikální chirurgickou léčbu. Exprese 52 genů KRAS signální

dráhy byla stanovena pomocí qPCR, a to jak z tkáně nádorové, tak i z okolního nenádorového parenchymu slinivky. Pomocí KRAS/BRAF/PIK3CA arraye byly sledovány mutace v těchto genech. **Výsledky:** KRAS mutace byla nalezena v 80 % případech. Geny čtyř signálních drah, které navazují na protoonkogen KRAS (downstream KRAS) byly velmi odlišně exprimovány v tumorech při srovnání s nenádorovou tkání slinivky. Vysledovali jsme statisticky významně zvýšenou expresi tří z těchto čtyř drah, a to PI3K/PDK1/AKT, RAL guanine nucleotide exchange factor, a RIN1/ABL (PIK3CA/G, PAK1, RALA, RALBP1, RAC1, RIN1, PTK2, a SRC), které jsou v přímém kontextu s remodelací cytoskeletu buněk a endocytózou a jsou zodpovědné za migraci nádorových buněk a šíření nemoci. Naopak geny RAF/MAPK dráhy byly v nádorové tkáni exprimovány méně. Nicméně stejně jako v případě Heghehog signální dráhy, ani zde se neprokázal vztah efekt KRAS signální dráhy na celkové přežívání pacientů. Zajímavé je, že dráha je stejně deregulována v případech přítomné KRAS mutace jako i v tumorech bez mutace v genu KRAS. **Závěr:** Prokázali jsme, že KRAS mutace neovlivňuje přežívání pacientů s karcinomem pankreatu a ani výsledný fenotyp (expresi mRNA) v tkáni karcinomu pankreatu. Toto zjištění částečně objasňuje dosavadní absolutní neúspěch KRAS inhibitorů v cílené léčbě PDAC.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16-28375A.

XVIII/405. MÁ GENERALIZOVANÝ ADENOKARCINOM ŽLUČNÍKU ZCELA INFAUSTNÍ PROGNÓZU? KLINICKÁ KAZUISTIKA

HOLUBEC L.¹, FELTL D.², ŠAFANDA M.¹

¹ Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Na Homolce, Praha, ² Onkologická klinika LF OU a FN Ostrava

Východiska: Karcinom žlučníku je méně časté nádorové onemocnění. Pokud se nejedná o časný záchyt, kdy lze primární nádor radikálně odoperovat, je prognóza tohoto onemocnění infaustní. Kromě léčebné kombinace paliativní chemoterapie CCDP + GEM nemají další používané léčebné modalit (RT, CHT, RCHT, brachyradioterapie) oporu v randomizovaných studiích fáze III. Kombinace léčebných postupů je proto individuální. Následující klinická kazuistika demonstruje možnost dosažení kompletní radiologické remise při vhodném načasování a kombinaci konvenčních chemoterapeutických režimů s metodami stereotaktické radioterapie. **Popis případu:** U 64leté nemocné, vyšetřované pro gastrointestinální potíže, byl v květnu 2013 diagnostikován inoperabilní tumor žlučníku. Histologicky se jednalo o adenokarcinom (FNAB). Rozsahem se jednalo o generalizované onemocnění s postižením regionálních lymfatických uzlin (LU), uzlin paraaortálních s metastatickým postižením jater (2 metastázy), cT1cN1cM1, stadium IV. V červenci 2013 nemocná zahájila paliativní chemoterapii 1. linie v režimu CDDP (25 mg/m²) + GEM (1 000 mg/m²) 1. a 8. den à 21 dní. Po čtyřech sériích této chemoterapie bylo dosaženo výrazné parciální regrese nálezu. Nemocná pokračovala do celkového počtu osmi sérií. Dle PET/CT došlo k vymizení metabolické aktivity lokoregionálních a paraaortálních LU a také ložisek na játrech. Přetrvávala pouze perzistence nádoru v primárním ložisku žlučníku. Došlo také k normalizaci sérových hodnot nádorových markerů. U nemocné trvala parciální remise, dosažená 1. linií chemoterapie do dubna 2014, kdy došlo k progresi v oblasti primárního tumoru, jedné LU pod kmenem porty a také dvou metastatických ložisek jater. Nemocná zahájila v dubnu 2014 2. linii paliativní chemoterapie v režimu deGramonte s 5-FU. Nemocná podstoupila celkem 12 sérií této chemoterapie, kterou ukončila v říjnu 2014. Po ukončení této chemoterapie došlo dle zobrazovacích metod (PET/CT, NMR) k regresi lokálního nálezu na žlučníku, vymizení uzliny pod kmenem porty, regresi peritoneálních uzlin. Perzistovala pouze dvě ložiska na játrech. Nemocná následně podstoupila implantaci kontrastních zrn (fiducální markery) do jater. Následně podstoupila SBRT CyberKnifem na oblast jater v celkové dávce 24 Gy/8 Gy/3 fr. V únoru 2015 bylo dle PET/CT vyšetření dosaženo kompletní radiologické remise při normálních hodnotách nádorových markerů. Tato léčebná odpověď přetrvává dosud. **Závěr:** Klinická kazuistika demonstruje možnost efektivní terapie generalizovaného karcinomu žlučníku s primární rezistencí na protinádorovou léčbu.

XVIII/483. REGORAFENIB – NOVÁ MOŽNOST LÉČBY 2. LINIE HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

KUBALA E.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Léčba hepatocelulárního karcinomu (HCC) je jednou z priorit současné medicíny. HCC stadia C lze ovlivnit dvěma léčebnými způsoby – biologickou léčbou a imunoterapií. V biologické léčbě se uplatnil multikinázový inhibitor sorafenib. Regorafenib (Stivarga) je perorální multikinázový inhibitor. Ovlivňuje různé kinázy, které řídí nádorovou proliferaci, neoangiogenezi a mikroprostředí nádoru. Široké blokování různých mutovaných signálních drah umožnilo regorafenibu ovlivnit nádorový růst u předléčeného onemocnění. Klinické hodnocení RESORCE (REgorafenib after SORafenib in patients with hepatoCEllular carcinoma) je randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III. Do studie bylo zařazeno 573 pacientů s HCC, u kterých došlo k selhání předchozí 1. linie léčby se sorafenibem. Zařazení pacienti měli výkonnostní stav ECOG 0–1 a lehké postižení jaterních funkcí Child Pugh A. Průměrný věk byl 63 let, 88 % z nich tvořili muži, 87 % pacientů mělo stadium C dle BCLC. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 do ramene s regorafenibem (379 pacientů s dávkováním: regorafenib 160 mg 1× denně 1.–21. den v 28denním cyklu) nebo do ramene s placebem a s nejlepší podpůrnou léčbou (194 pacientů). Primárním cílem bylo celkové přežití (OS) a druhotné cíle zahrnovaly PFS, TTP a ORR. Hodnocena byla bezpečnost a snášenlivost léčby. Průměrná délka léčby regorafenibem byla 3,6 vs. 1,9 měsíce u placeba. Medián přežití u pacientů léčených regorafenibem dosáhl 10,6 vs. 7,8 měsíce u pacientů léčených placebem (HR 0,46; 95% CI 0,37–0,56; p < 0,001). Léčba s regorafenibem snížila riziko progresie nebo úmrtí o 54 %. Výsledky sekundárních cílů potvrdily účinnost regorafenibu při léčbě metastazující HCC ve 2. linii léčby. Medián PFS dosáhl u regorafenibu 3,1 vs. 1,5 měsíce u placeba, doba do progresie (TTP) byla u regorafenibu 3,2 vs. 1,5 měsíce u placeba (HR 0,44; 95% CI 0,36–0,55; p < 0,001). Celkový počet odpovědí (ORR) u regorafenibu dosáhl 10,6 vs. 4,1 % u placeba (p = 0,005). Celkový počet všech klinických odpovědí (DCR = kompletní odpověď, parciální odpověď a stabilní onemocnění) byl dosažen u regorafenibu u 65,2 % pacientů vs. placebu 36,1 % (p < 0,001). Toxicita léčby s regorafenibem byla očekávaná a akceptovatelná a vedla k úpravě dávky regorafenibu u 68,2 % pacientů a u 31,1 % pacientů léčených placebem. **Závěr:** Regorafenib výrazně zlepšil OS u nemocných s HCC stadia C, kteří progredovali v průběhu 1. linie léčby sorafenibem. Byl učiněn další krok v léčbě pokročilého HCC.

XIX. Nádory skeletu a sarkomy

XIX/309. VYUŽITÍ METODY FISH V DIAGNOSTICE SARKOMŮ

ŽMOLÍKOVÁ J.¹, URBANOVSKÁ I.², UVÍROVÁ M.¹, PITRONOVÁ S.¹, ŠIMOVÁ J.¹, KONVALINKA D.¹, ŽIAK D.¹, DVOŘÁČKOVÁ J.³

¹ CGB laboratoř a.s., Ostrava, ² LF OU v Ostravě, ³ Ústav patologie LF OU a FN Ostrava

Východiska: Sarkomy měkkých tkání jsou maligní nádory vycházející z mezenchymálních, především pojivových, tkání a tvoří méně než 1 % všech malignit dospělého věku. Podle WHO klasifikace jsou sarkomy děleny do celé řady morfologických jednotek a histopatologických entit. Nízká incidence spolu s heterogenitou těchto onemocnění činí histopatologickou diagnostiku velmi obtížnou. Vzhledem k agresivitě sarkomů a mladšímu věku nemocných je včasná a přesná diagnostika esenciální. Asi 30 % sarkomů měkkých tkání nese specifické přestavby genů, jako je např. přestavba genů SS18, COL1A/PDGFB, EWSR1, DDIT3, které je možné identifikovat metodou fluorescenční hybridizace *in situ* (FISH). **Materiál a metody:** V období leden 2014–leden 2017 bylo v naší laboratoři vyšetřeno metodou FISH 17 vzorků z parafinových bloků nebo otiskových preparátů pacientů s diferenciální diagnostikou různých typů sarkomů. Pro FISH byly použity sondy firmy Kreatech ON SYT (18q11) Break, ON EWSR1 (22q12) Break, ON CHOP (12q13) Break, ZytoVysion SPEC COL1A1/PDGFB Dual color. **Výsledky:** Celkem bylo vyšetřeno 17 případů, u kterých byla v diferenciální diagnostice zvažována diagnóza Ewingův sarkom (7 vzorků), synoviální sarkom (8 vzorků), liposarkom (1 vzorek) a dermatofibrosarkom (1 vzorek). V 9 vzorcích (52,9 %) byla metodou FISH identifikována předpokládaná genetická změna, která potvrdila příslušný typ sarkomu: přestavba SS18 genu byla nalezena ve 3 případech synoviálního sarkomu, přestavba EWSR1 ve 4 případech Ewingova sarkomu, přestavba genů COL1A1/PDGFB byla nalezena v 1 případě dermatofibrosarkomu a přestavba genu DDIT3 v 1 případě liposarkomu. Ve 2 vzorcích (11,8 %) byla potvrzena přestavba genu EWSR1 u diagnózy olfaktorického neuroblastom a extraskeletární myxoidní chondrosarkom, u kterých je tato genetická změna také v literatuře popisována. U 6 (35,3 %) pacientů nebyly nalezeny přestavby vyšetřovaných genů, konečná diagnóza byla stanovena jako jiný typ nádoru – stromální endometriální karcinom, 2× leiomyosarkom, adenokarcinom, maligní tumor z pochvy periferního nervu (MPNST), sarkomatoidní karcinom – u těchto diagnóz uvedené přestavby nejsou v literatuře popisovány. **Závěr:** Nálezy přestaveb příslušných genů, které byly identifikovány metodou FISH, ve všech případech korelovaly s konečnou diagnózou. Průkazem specifických genetických změn je možné potvrdit diagnózu, a pomoci tak v řadě diagnosticky obtížných případů, zvláště pokud se jedná o neobvyklou lokalizaci nádoru či metastázy.

XIX/310. MOLEKULÁRNÍ DIAGNOSTIKA NÁDORŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ

KRSKOVÁ L., KALINOVÁ M., MRHALOVÁ M., VAJNEROVÁ R., KODETOVÁ D., KODET R.

Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Nádory měkkých tkání (NMT) jsou velmi heterogenní skupinou nádorů mezenchymálního původu. Jsou poměrně vzácné a představují přibližně 1–2 % všech typů nádorů. Diferenciální diagnostika těchto nádorů může být i dnes, přes možnost využití moderních imunohistochemických technik, obtížná, zvláště u méně diferencovaných podtypů nádorů. Konkrétní diagnóza je však nutná vzhledem k variabilnímu biologickému chování těchto nádorů. S rozvojem metod „Next Generation Sequencing“ se ukazuje, že značná část nádorů měkkých tkání je spojována se specifickými chromozomálními změnami, zejména translokacemi, či inverzemi, jejichž produktem jsou fúzní geny. S výhodou lze s přispěním histopatologické diferenciální diagnostické rozvahy u nádorů měkkých tkání využít následnou a cílenou detekci chromozomálních zlomů pomocí fluorescenční hybridizace *in situ* (FISH) a metod na principu PCR detekujících specifické fúzní transkripty. Detekce fúzních genů představují vhodný marker pro sledování infiltrace okrajů excize nádorovými buňkami, či pro sledování minimální diseminované nemoci. V naší studii jsme se zabývali RT-PCR analýzou vzorků nádorů měkkých tkání. K dnešnímu datu jsme vyšetřili 165 pacientů s rhabdomyosarkomy, 69 pacientů se synoviálním sarkomem, 46 pacientů se solitárními fibrózními nádory, 9 fúzně pozitivních alveolárních sarkomů měkkých tkání, 9 pacientů s desmoplastickým kulatobuněčným nádorem s prokázanou fúzí EWSR1/WT1 a řadu dalších diagnóz. U některých diagnóz jsme analyzovali vzorky kostní dřeně a periferní krve za účelem sledování minimální diseminované nemoci. Předkládáme přehled výsledků analýzy NMT prováděné na našem pracovišti s uvedením diagnostických postupů jednotlivých nozologických jednotek.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL) a OPPKČZ.2.16/3.1.00/24022.

XIX/406. GASTROINTESTINÁLNÍ STROMÁLNÍ TUMORY REKTA

SVATOŇ R.¹, KALA Z.¹, KYSLA P.¹, PROCHÁZKA V.¹, VÁLEK V.², OSTRŽIŽKOVÁ L.³, STRENKOVÁ J.⁴, CHLOUPKOVÁ R.⁴

¹ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ² Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno,

³ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ⁴ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Východiska: Gastrointestinální stromální tumory (GIST) patří do skupiny mezenchymálních nádorů s incidencí 0,31–1,45/100 000 obyvatel. Tvoří pouze 2–5 % nádorů gastrointestinálního traktu. Nejčastěji je nalézáme v žaludku (60–70 %), do oblasti rekta je jich lokalizovaných méně než 5 %. Jedná se o nádory potenciálně maligní. Riziko maligního chování souvisí s lokalizací, velikostí a mitotickým indexem (MI). Doposud není známo kritérium, které by maligní potenciál jednoznačně vylučovalo. Obecně lze konstatovat, že GIST rekta vykazují při dané velikosti a MI horší prognózu než GIST daných parametrů v žaludku. Základem diagnostiky GIST rekta je digitální vyšetření přes konečník, endoskopické vyšetření doplněné o endoskopickou ultrasonografií a vyšetření magnetickou rezonancí. Je vyžadována biopsická verifikace. Typický je průkaz exprese receptorové tyrozinkinázy CD117. Negativita tohoto proteinu však diagnózu GIST nevylučuje. V případě lokalizovaných, resekabilních tumorů je základem léčby chirurgická resekce. V závislosti na velikosti a lokalizaci tumoru v rektu volíme mezi lokální excizí (transanální, transvaginální nebo transsakraální), resekci rekta s anastomózou nebo abdominoperitoneální amputací s trvalou stomií. Nutno zdůraznit, že jde o nádory křehké, a případná ruptura je i při R0 resekci spojená s horší prognózou. Metastazování GIST do lymfatických uzlin

je vzácné, proto pokud nejsou uzliny makroskopicky postiženy, lymfadenektomií standardně neprovádíme. S tím souvisí také potřeba provádění totálních mezorektálních excizi (TME) u rektálních resekcí. V případě GIST rekta, na rozdíl od karcinomů, není z onkologického hlediska TME vyžadovaná, přesto je ale doporučována. Důvodem je snadnější kontrola a šetření presakrálních nervových pletení, redukce krvácení, jakož i vyšší garance lokoregionální radikality. Neoadjuvantní léčba s využitím inhibitorů tyrozinkynáz (TKI) je doporučována jen u tumorů větších 5 cm, v případě prorůstání do okolních orgánů nebo při infiltraci sfinkterů, za účelem dosažení resektability a méně mutilujícího či kontinentního zákroku. Výkon poté provádíme v době maximální odpovědi na TKI po 4–9 měsících léčby. V případě pozitivní resekcí linie se můžeme pokusit o reresekcii, resp. je indikována adjuvantní léčba TKI, kterou nasazujeme také po resekcii GIST středního a vysokého rizika maligního chování. U neresekabilních a metastazujících GIST je indikovaná léčba TKI. Cíl: Cílem přednášky je shrnout poznatky o vzácných GIST rekta s doporučením optimální diagnosticko-léčebné strategie.

XIX/484. MINIINVAZIVNÍ BIOPSIE MUSKULOSKELETÁLNÍCH NÁDORŮ POD CT KONTROLOU

HRUŠKA L., SUŠKEVIČ I.

Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

V managementu tumorů kostí i měkkých tkání je přesná diagnóza, získaná kombinací klinických, radiologických a histologických údajů, klíčová pro léčbu. V některých případech lze diagnózu s vysokou mírou pravděpodobnosti určit z pečlivě odebrané anamnézy, fyzikálního vyšetření pacienta a výsledku zobrazovacích metod. Nicméně pro konečnou diagnózu je nezbytné histologické vyšetření zkušeným patologem. Proto je biopsie nepostradatelná v procesu diagnostiky nádorových onemocnění. Musí být provedena pečlivě, tak aby se minimalizoval její vliv na pacienta. K dispozici máme různé bioptické techniky, a to aspiraci tenkou jehlou, core-cut biopsii a otevřenou probatorní excizi. Jejich výběr závisí od lokalizace a předpokládaného typu nádoru a také na zvyklostech konkrétního ortopedického a patologického pracoviště. Vždy, pokud je to možné, by měli mít přednost miniinvasivní bioptické techniky prováděné na radiologických pracovištích zkušeným radiologem, před otevřenou probatorní excizi. Odběr vzorku provádíme při plném vědomí pacienta pouze po lokálním umrtvení speciální odběrovou jehlou, kterou vybíráme podle charakteru tumoru, jeho umístění a v neposlední řadě i dle jeho vaskularizace. K výkonu je obvykle nutná pouze krátká hospitalizace. Pacienti jsou přijati většinou na ortopedickou kliniku v den vyšetření ráno a pokud se neobjeví žádné komplikace, jsou následující den po výkonu v dopoledních hodinách propuštěni. Převážná většina odběrů se obejde bez jakýchkoliv komplikací. K případným komplikacím pak patří krvácení různé míry od drobného prokrvácení punkčního kanálu až po velmi vzácné krvácení většího rozsahu vyžadující chirurgickou intervenci. K dalším komplikacím patří bolest v místě odběru a zcela raritně postprocedurální infekce v místě odběru. Cílem naší prezentace je obeznámit lékaře zejména z menších nemocnic či poliklinik s možnostmi miniinvasivní bioptické verifikace nádorů kostí a měkkých tkání, jelikož dle našich zkušeností je u nás stále mnoho lékařů neobeznámeno s těmito metodami.

XX. Nádory hlavy a krku

XX/55. RIZIKOVÉ FAKTORY A VÝZNAM VIRŮ V PATOGENEZI NÁDORŮ HLAVY A KRKU

BINKOVÁ H.

ORL oddělení, Vojenská nemocnice Brno

Úvod: V etiologii nádorů hlavy a krku se uplatňuje řada rizikových faktorů. Většina z nich představuje exogenní vlivy prostředí. Endogenní faktory mají při vzniku nádorů hlavy a krku jen okrajovou úlohu, odlišná vnímavost vůči působení kancerogenů je ale jistě dána i geneticky. **Rizikové faktory:** Pro vznik nejčastěji se vyskytujícího dlaždicobuněčného karcinomu je nejrizikovější kouření cigaret, zejména je-li potencováno současným abúzem alkoholu. Jedná se o nejsilnější etiologické faktory pro rozvoj nádorů horních dýchacích a polykacích cest. V posledních letech narůstá výskyt nádorů vzniklých na podkladě virové infekce. Kromě Epstein-Barrové viru (EBV), spojovaného s nádory nosohltanu, je v současnosti nejzávažnějším virovým patogenem lidský papilomavirus (HPV), odpovědný za narůstající incidenci nádorů zejména v oblasti orofaryngu. Z exogenních vlivů se dále mohou uplatňovat kancerogeny, se kterými se lidé setkávají v zaměstnání (dřevný prach, olovo, nikl, azbest, arzen, fluor, uhlovodíky v dehtu, sazí, průmyslových olejích). Kožní nádory jsou spojeny s vyšší expozicí slunečnímu záření. U karcinomů dutiny ústní sehrává významnou negativní roli malhygiena dutiny ústní, u nádorů slinných žláz předchozí expozice radiačnímu záření, pro většinu lokalit pak špatná výživa nebo insuficientní imunitní systém zejména při imunopresivní léčbě. **Závěr:** Rizikové faktory se u většiny tumorů kombinují, typickým příkladem je multifaktoriální etiopatogeneze nazofaryngeálních karcinomů, kde hrají roli vlivy genetické, infekční, dietní a environmentální. Incidence nádorů hlavy a krku je ve světě značně rozdílná, odpovídá odlišnému působení rizikových faktorů v různých lokalitách. Výskyt obecně narůstá s věkem, postižené bývají spíše osoby starší 50 let. Typickým ORL onkologickým pacientem je muž ve věku 50–65 let, dlouholetý kuřák, pravidelný konzument alkoholu, nižšího vzdělání, nezářadka nezaměstnaný, se špatným rodinným zázemím, často svobodný nebo rozvedený.

XX/56. LOGOPEDICKÁ PÉČE U PACIENTŮ S NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM HLAVY A KRKU

LASOTOVÁ N.¹, DUBOVÁ M.²

¹ Neurologická klinika LF MU a FN Brno, ² Oddělení ORL, FN Brno

Strukturální změny způsobené nádorovým onemocněním v oblasti hlavy a krku často ovlivňují kvalitu řečové komunikace, a především schopnost polykání. V průběhu celého léčebného procesu, tj. chirurgické léčby, radioterapie, chemoterapie a následných pooperačních a poradiačních změn, se schopnost řečové komunikace a polykání mění. V souvislosti s dysfagickými obtížemi narůstá riziko aspirace, malnutrice a dehydratace. Celkově dochází k negativnímu ovlivnění kvality života pacientů, která nezářadka přetrvává i po ukončení onkologické léčby. Role klinického logopeda je zastoupena jak v oblasti diagnostické, tak terapeutické. V rámci diagnostiky provádí klinické vyšetření řeči a klinické vyšetření polykání, podílí se na objektivním vyšetření schopnosti polykání (flexibilní endoskopické vyšetření polykání FEES, videofluoroskopické vyšetření polykání VFS). Výstupem diagnostiky je nastavení možného per os příjmu, volba bezpečné konzistence stravy a tekutin, nastavení manévrů polykání, náhradních poloh při polykání, nebo naopak nedoporučení perorálního příjmu z důvodu rizika aspirace a doporučení sondové výživy. Terapie polykání zahrnuje kompenzační a terapeutické techniky s ohledem na specifika strukturální dysfagie. Cílem terapie je v co největší možné míře obnovení bezpečného perorálního příjmu stravy a tekutin. Logopedická péče by měla být zahájena asi 2 týdny po operačním výkonu. Klinické, resp. objektivní vyšetření schopnosti polykání, by mělo být provedeno před podáním prvního sousta stravy či tekutin. Terapie by měla probíhat po celou dobu hospitalizace po chirurgickém výkonu, v průběhu případné radio-/chemoterapie, při přetrvávajících obtížích ambulantně k přímé terapii řeči a polykání a/nebo k pravidelným kontrolám schopnosti polykání. Klinický logoped by měl být součástí multidisciplinárního týmu, který pečuje o pacienty s nádorovým onemocněním v oblasti hlavy a krku.

XX/408. KARCINOM SLINNÉ ŽLÁZY LÉČENÝ ANTI-HER2 TERAPIÍ, BIOLOGICKÁ PODOBNOST S KARCINOMY JINÝCH LOKALIZACÍ – KAZUISTIKY

DOBIAŠOVÁ B., PETRÁKOVÁ K.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Nádory slinných žláz jsou vzácná agresivní onemocnění. Představují méně než 5 % všech nádorů hlavy a krku. Duktální karcinom slinných žláz (SDC) tvoří do 6 % těchto malignit. Do WHO klasifikace tumorů byl zařazen až v roce 1991. Postižení bývají zejména muži v 6. dekádě. Nejčastější lokalizací je příušní slinná žláza, zřídka se pozoruje postižení žlázy podčelistní a malých slinných žláz. Nádor se může vyvinout na podkladě pre-existujícího pleomorfního adenomu, nebo vzniká *de novo*. Prezentuje se jako agresivní, rychle rostoucí nádorová masa s vysokým rizikem lokální recidivy a vysokou mortalitou. Typicky se projevuje až v pokročilém stadiu, a to postižením nervus facialis, regionální lymfadenopatií či vzdálenou diseminací. Medián celkového přežití od stanovení diagnózy je méně než 3 roky. Ve IV. stadiu dosahuje 5letého přežití pouze 23 % pacientů. I přesto, že v rámci systémové léčby SDC je k dispozici několik léčebných modalit, není doposud stanoven standardní terapeutický postup. Klinické studie jsou navíc limitovány nízkou prevalencí onemocnění. Patomorfologicky vykazuje SDC vysokou podobnost s ductálními mamárními karcinomy, jak zmínil Kleinsasser et al už v roce 1968. V mnoha případech SDC nacházíme overexpresi HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), ale i EGFR (epidermal growth factor receptor) a AR (androgen receptor). Právě kvůli těmto biologickým vlastnostem je zkoumán efekt anti-HER2 léčby u pacientů s SDC. Předkládáme kazuistiky tří pacientů s diseminovaným HER2 pozitivním karcinomy příušní slinné žlázy léčených kombinovanou biochemoterapií s použitím trastuzumabu a následnou udržovací anti-HER2 léčbou.

XX/496. DEFINITIVNÍ RADIOTERAPIE V KOMBINACI S CETUXIMABEM V LÉČBĚ KARCINOMU HLAVY A KRKU. ZKUŠENOSTI ÚROPÁLA M.¹, VESELÁ L.¹, DRBOHLAVOVÁ T.¹, VRÁNA A.¹, NOVÁKOVÁ P.², PODLEŠÁK T.³¹ Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha, ² Radiofyzikální oddělení, Nemocnice Na Bulovce, Praha,³ Otorhinolaryngologické oddělení, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Úvod: Konkomitantní chemoradioterapie s cisplatinou a konkomitantní bioradioterapie s cetuximabem jsou standardními postupy v léčbě lokálně pokročilého karcinomu hlavy a krku. Cílem naší práce bylo zhodnotit dlouhodobé výsledky léčby následného souboru pacientů léčených v ÚRO definitivní radioterapií v kombinaci s cetuximabem v éře moderní radioterapie. **Metodika a soubor pacientů:** Od 8/2007 do 7/2012 bylo v ÚRO léčeno 28 pacientů s epidermoidním karcinomem hlavy a krku definitivní radioterapií v kombinaci s cetuximabem (muži : ženy 4 : 1; orofarynx 54 %; klinické stadium IV 86 %; T4 68 %, N+ 82 %). Celkem 82 % pacientů mělo anamnézu chronického nikotinizmu, 57 % udávalo denní konzumaci alkoholu. Všichni pacienti byli léčeni definitivní radioterapií technikou IMRT (24 konvenčně frakcionovanou radioterapií do celkové dávky 70 Gy; 4 alterovaně frakcionovanou radioterapií). Podávání cetuximabu bylo zahájeno před začátkem radioterapie v dávce 400 mg/m² a dále bylo pokračováno v týdenních aplikacích konkomitantně s radioterapií v dávce 250 mg/m². Všem pacientům bylo doporučeno zavedení profylaktické PEG k nutriční podpoře v průběhu a po skončení léčby. **Výsledky:** Compliance léčby byla uspokojivá (medián dávky radioterapie 70 Gy; medián počtu sérií cetuximabu 8). Toxicita grade 3/4 byla zaznamenána u 86 % pacientů. Dominovala závažná slizniční, resp. kožní toxicita (grade 3/4 71, resp. 71 %). U dvou pacientů byla nutná v průběhu léčby provést tracheostomii pro riziko sufokace při laryngeálním edému. U 79 % pacientů bylo nutné tlumit bolesti silnými opioidovými analgetiky. V průběhu poléčebného sledování bylo zaznamenáno 16 lokoregionálních a 6 distančních selhání. 5letá lokoregionální kontrola byla 43 %; 5letá distanční kontrola 78 %; 3-, resp. 5leté celkové přežití bylo nízké (18, resp. 8 %). **Závěr:** Definitivní radioterapie s cetuximabem prokázala velmi omezenou účinnost a značnou toxicitu u většiny léčených pacientů. V souladu s výsledky recentních klinických studií, práce tak podporuje preferenci konkomitantní chemoradioterapie s cisplatinou u pacientů s lokoregionálně pokročilým karcinomem hlavy a krku.

XXI. Nádory plic, průdušek a pleury

XXI/40. ZOBRAZOVACÍ METODY V DIAGNOSTICE KARCINOMU PLIC

KŘÍKAVOVÁ L.

Klinika radiologie a zobrazovacích metod LF MU a FN Brno

Význam prostého snímku hrudníku tkví ve vyslovení podezření na nádorové onemocnění, ať už při klinickém podezření nebo náhodně zjištěné. Zhotovuje se zadopřední skiagram a k upřesnění lokalizace procesu a přehlednutí oblastí skrytých, např. za bránicí či srdcem, i snímek bočný. Hlavní metodou diagnostiky a stagingu karcinomu plic je výpočetní tomografie (CT), vyšetření s intravenózní aplikací kontrastní látky, provedené v celém rozsahu hrudníku a jater. Umožní zhodnotit lokalizaci a velikost procesu, šíření do okolních struktur jako pleura, hrudní stěna, bronchiální strom, cévy mediastina, jícen, srdce či bránice. Zobrazí se rovněž další ložiska ve stejném či jiném ipsilaterálním laloku či druhé plíci, atelektáza a pleurální výpotek. CT dále posoudí postižení regionálních mízních uzlin, tyto jsou hodnoceny jako pozitivní při velikosti nad 10 mm v kratší ose. Ke zpřesnění diagnostiky uzlinových metastáz se v současnosti často doplňují hybridní zobrazovací metody jako PET/CT či PET/MRI, užitečné rovněž k hodnocení recidivy onemocnění. Současné zobrazení podbráničních prostor při stagingovém CT hrudníku detekuje případné vzdálené metastázy v játrech, nadledvinách, či dalších orgánech, dále pátráme po metastatickém osteolytickém postižení přehledného skeletu. S pomocí CT lze zejména u periferně uložených, bronchoskopicky nedosažitelných nádorů, stanovit histologickou diagnózu pomocí CT navigované transparenční biopsie. MRI může být nápomocná v přesnějším určení lokálního stagingu díky vyššímu měkkotkáňovému kontrastu, posoudí např. prorůstání do krčních či hrudních nervů u Pancoastova tumoru nebo invazi do páteřního kanálu. Součástí stagingu je rovněž MRI vyšetření mozku k vyloučení metastatické diseminace.

XXI/41. PET/CT V DIAGNOSTICE KARCINOMU PLIC

ŘEHÁK Z.

Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno

U většiny nemocných s karcinomem plic se dnes využívá hybridní PET/CT vyšetření. Pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) lze velmi citlivě detekovat metabolické změny, CT naopak nabízí anatomickou lokalizaci. PET/CT vyšetření se nejčastěji provádí s 18F-fluorodeoxyglukózou (FDG). Recentní literární zdroje uvádějí, že PET/CT vyšetření má význam zejména u pacientů se solitárním plicním uzlem, který až na výjimky (velikost pod 1 cm, non-solidní uzel) lze při negativním výsledku PET/CT považovat za benigní. Kurativní léčbu je vhodné zvažovat po vyloučení okultních vzdálených metastáz PET/CT vyšetřením. Úskalím diagnostiky je pak bronchoalveolární karcinom (někdy se projevující jako non-solidní plicní uzel), který v některých případech vykazuje velmi nízkou akumulaci FDG. Posouzení stavu mediastinálních uzlin jen PET/CT vyšetřením je problematické, negativní PET/CT nevylučuje metastázy v mediastinálních uzlinách, navíc pozitivní mediastinální uzliny mohou provázet i zánětlivá onemocnění (TBC, sarkoidózu). Vyšetření s radiofarmakem FDG je rutinní, ale ojedinele se lze (i v ČR) setkat s vyšetřením PET/CT pomocí 18F-fluorothymidinu (FLT), zejména pro hodnocení léčebných odpovědí, ale v případech posouzení stavu mediastinálních uzlin se toto vyšetření nezdá být přínosné. Nevýhodami PET/CT jsou poměrně vysoké náklady, ne vždy dobrá dostupnost a nezanedbatelná radiační zátěž.

XXI/43. ÚLOHA CHIRURGIE V DIAGNOSTICE KARCINOMU PLIC

PEŠTÁL A.

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

Chirurgické diagnostické metody využíváme předně ke stanovení T a N parametru karcinomu plic. Chirurgii lze využít i k detekci parametru M. Indikované jsou bioptické odběry z plicních tumorů a stanovení histologické diagnózy nádoru tímto přístupem. Chirurgickou biopsií tumorů indikujeme zejména při nemožnosti determinace plicního nádoru pomocí jiné metody, např. transbronchiální či transparenční biopsií. Prioritní je provedení biopsie cestou videotorakoskopie (VATS), indikované jsou ale i biopsie z torakotomie. V případě plicních tumorů uložených v těsném sousedství předního horního mediastina lze využít i Chamberlainův parasternální přístup. Ke stanovení N parametru je využívána zejména mediastinoskopie, dnes s využitím přenosu obrazu na monitor, videomediastinoskopie (VMS). Pomocí mediastinoskopie, metody popsáné již v roce 1959 Carlsenem, jsou bioptovány lymfatické uzliny mediastina stanic 2, 4 a 7 (dle mapy lymfatických uzlin mediastina). V případě nepřilíš častého požadavku na diagnostickou biopsii uzlin skupiny 5 a 6 lze využít i tuto metodu, tzv. rozšířenou VMS dle Ginsberga. Metodou volby je v těchto případech ale vyšetření výše uvedených uzlin přístupem VATS. N2 či N3 lymfatické uzliny s pozitivitou PET vyšetření či na CT vyšetření s diametrem větším než 10 mm v krátké a 16 mm v dlouhé ose by v rámci stagingu karcinomu plic měly být histologicky vyšetřeny vždy. Vyšetřením pleurální dutiny pomocí zavedené kamery ze studeným světlem – VATS jsme schopni posoudit případnou resekalibilitu nádoru, předně při nejednoznačném nálezu v rámci diagnostiky pomocí zobrazovacích metod, prioritně CT. Tato metoda se využívá k ověření vztahu tumoru k okolním strukturám – perikard, velké cévy, bránice i k vyšetření případného postižení nástěnné pleury. Mezi platné diagnostické metody lze zařadit i tzv. probatorní torakotomii, předně za situace, kdy VMS ani VTS, či jiné diagnostické metody, nepřináší kýžený diagnostický efekt. Indikace k provedení chirurgické vyšetřovací metody by měla být stanovena na podkladě usnesení multioborové komise. Ve sdělení je prezentována CT dokumentace k objasnění korektních indikací jednotlivých chirurgických vyšetřovacích metod.

XXI/44. POSTAVENÍ PATOLOGIE A MOLEKULÁRNÍ GENETIKY V DIAGNOSTICE KARCINOMU PLIC

RYŠKA A.

Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové

Molekulární diagnostika u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) prochází celosvětově bouřlivým vývojem. Pro kvalifikované rozhodování o volbě optimální onkologické léčby je na patologa kladeno stále více požadavků, přičemž zpřesňování klasifikace nádorů rozhodně není záležitostí akademickou. Správné zařazení nádoru je předpokladem pro identifikaci pacientů vhodných pro další molekulární testování tzv. prediktivních markerů. Prvním z nich byly aktivační mutace EGFR, vyskytující se v exonech 18–21. Jejich četnost se liší dle etnického složení populace, v asijských zemích dosahuje až 60 %, v ČR činí 12,2 % všech adenokarcinomů. Testování musí detekovat nejen mutace aktivační, ale rovněž rezistentní, zejména T790M, která vzniká zpravidla v rámci progresu onemocnění po předchozí léčbě TKI. Detekce T790M má zásadní význam, protože je nově k dispozici TKI třetí generace (osimertinib), ke kterému jsou buňky s touto mutací vysoce senzitivní. Výsledek molekulárně-genetického vyšetření musí být vždy interpretován v kontextu morfologie nádoru a doplněn komentářem o charakteru a významu nalezených mutací. Zásadní je úzká součinnost patologa a molekulárního biologa. Vyšetření volné DNA (ctDNA) v krevní plazmě („tekutá biopsie“) dokáže s vysokou specifitou identifikovat mutace EGFR, její senzitivita je ale neuspokojivá (65–75 %). Test ctDNA proto nemůže nahradit testování mutací ve tkáni. V případě primární diagnostiky lze ctDNA využít, když není dostupná DNA z nádoru. U nemocných s progresí na TKI lze testovat ctDNA ještě před vyšetřením z nádorové tkáně, negativní výsledek však EGFR mutaci v nádoru nevyloučí. Druhým testovaným markerem je přestavba genu ALK. ALK+ nádory jsou vzácné, cca 2–8 % adenokarcinomů. Do nedávné doby bylo za „zlatý standard“ detekce ALK přestavby považováno vyšetření FISH, které je však nákladné a časově náročné. Alternativou je imunohistochemie, která prokázala dostatečnou senzitivitu i specifitu a je dnes považována za metodu první volby. Detekce EGFR i ALK se provádí automaticky, bez nutnosti výslovné žádosti ošetřujícího lékaře u všech případů adenokarcinomu, NSCLC spíše adenokarcinomu, adenoskvamózního karcinomu a NSCLC NOS. Za výběr materiálu je vždy zodpovědný výhradně patolog úzce spolupracující s molekulárním biologem. Úplnou novinkou je detekce PD-L1 predikující profit z léčby check-point inhibitory. Ta se principiálně neliší od jiných imunohistochemických vyšetření, naráží ale na několik metodických úskalí, zejména heterogenitu exprese a obtížnost kvantifikace pozitivních buněk. PD-L1 se vyšetřuje ve stávajících referenčních laboratořích u všech histologických typů NSCLC na vyžádání klinika.

XXI/45. CHARAKTERISTIKY PACIENTŮ S NSCLC A AKTIVAČNÍMI MUTACEMI EGFR LÉČENÝCH INHIBITORY TYROZINKINÁZY PO STANOVENÍ DIAGNÓZY – REÁLNÁ DATA Z ČESKÉ REPUBLIKYSKŘÍČKOVÁ J.¹, CHLOUPKOVÁ R.², BORTLÍČEK Z.², HEJDUK K.², BRABEC P.², DUŠEK L.², PEŠEK M.³, KOLEK V.⁴, GRYGÁRKOVÁ I.⁴, KOUBKOVÁ L.⁵, ČERNOVSKÁ M.⁶, TOMIŠKOVÁ M.¹, ROUBEC J.⁷, HAVEL L.⁶, SALAJKA F.⁸, HRNČIARIK M.⁸, ZEMANOVÁ M.⁹, ŠATÁNKOVÁ M.¹, BENEJOVÁ A.¹, SIXTOVÁ D.¹⁰, MEREL M.⁵, KREJČÍ J.¹¹, OPÁLKA P.¹¹, ČOUPKOVÁ H.¹²¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, ²Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ³Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň, ⁴Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc, ⁵Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha,⁶Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ⁷Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF OU a FN Ostrava, ⁸Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové, ⁹Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ¹⁰I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN v Praze,¹¹Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha, ¹²Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Od roku 2013 jsou v ČR pro nemocné s NSCLC a s aktivačními mutacemi genu EGFR dostupné tři inhibitory tyrozinkinázy (TKI) – afatinib, erlotinib, gefitinib. Cílem naší práce bylo porovnat charakteristiky nemocných léčených jednotlivými preparáty ihned po stanovení diagnózy. **Pacienti a metody:** Jako zdroj dat byl použit registr TULUNG, který obsahuje údaje o všech nemocných s NSCLC léčených TKI v ČR. Od října 2013 do října 2016 byla po stanovení diagnózy zahájena léčba TKI u 232 nemocných s NSCLC, gefitinibem u 115, afatinibem u 77 a erlotinibem u 40 pacientů. Statistická významnost mezi třemi podskupinami byla hodnocena pomocí Fisherova exaktního testu nebo Kruskal-Wallisovým testem pro spojitě proměnné. OS a PFS byly odhadnuty pomocí Kaplan-Meierovy metody a ke všem bodovým odhadům zahrnují 95% CI. Všechny statistické testy byly prováděny na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. **Výsledky:** Mezi skupinami pacientů léčených třemi různými TKI nebyl statisticky významný rozdíl v pohlaví ($p = 0,729$), ve věku ($p = 0,190$), nebyl statisticky významný rozdíl v kuřáckém návyku ($p = 0,613$), v zastoupení jednotlivých aktivačních mutací EGFR ($p = 0,436$). Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v zastoupení adenokarcinomů ($p = 0,089$). Statisticky významný rozdíl byl zjištěn pouze ve stavu výkonnosti (PS). Nemocní léčení afatinibem měli statisticky významně nižší PS ($< 0,001$). Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v kontrole onemocnění (CR + OR + SD) ($p = 0,479$) a v odpovědi na léčbu (CR + PR) ($p = 0,052$). **Závěr:** Ze všech tří inhibitorů TKI je v ČR afatinib podáván nemocným se statisticky významně nižším PS než erlotinib a gefitinib. Mezi ostatními charakteristikami (pohlaví, věk, kuřácký návyk, typ aktivačních mutací, zastoupení adenokarcinomů) statisticky významný rozdíl zaznamenán nebyl. Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v kontrole onemocnění a v odpovědi na léčbu.

XXI/46. PŘEŽITÍ NEMOCNÝCH NSCLC LÉČENÝCH NIVOLUMABEM V RÁMCI PROGRAMU ČASNÉHO PŘÍSTUPU

PEŠEK M., KRÁKOROVÁ G., DŮROVÁ J., SVATOŇ M.

Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň

Úvod: Imunoterapie nemalobuněčných karcinomů plic s využitím monoklonální protilátky proti PD-1 receptoru – preparátem nivolumab, nabízí další možnost zlepšení kontroly pokročilých skvamozních a neskvamozních karcinomů plic, i k prodloužení jejich života. **Materiál a metodika:** V rámci programů časného přístupu k léčbě pokročilých skvamozních a neskvamozních karcinomů plic sledujeme toleranci a bezpečnost léčby nivolumabem. **Výsledky:** V souboru nemocných s karcinomy skvamozními zemřeli dva nemocní dříve, než bylo možné léčbu zahájit, jeden nemocný odmítl léčbu. Léčeno bylo v této podskupině 19 nemocných, 15 mužů a 4 ženy. Věkový průměr 67 let, rozmezí 46–79 let. Ve 2. linii bylo léčeno nivolumabem 9 nemocných, ve 3. linii 5 a ve 4. linii taktéž 5 pacientů. Léčba byla ukončena u 14 nemocných, 11 zemřelo, 5 pokračuje v léčbě. Střední doba přežití je 11 měsíců. Devět nemocných se skvamozními karcinomy plic žilo 1 rok či déle od zahájení léčby nivolumabem. Je to 5/9 nemocných léčených imunoterapií ve 2. linii, 3/5 léčených ve 3. linii a 2/5 léčených v 4. linii. Déle než 18 měsíců aktuálně žijí 3 nemocní, 2 muži a 1 žena, léčení ve 2., 3. a 4. linii. V souboru nemocných s karcinomy neskvamozními

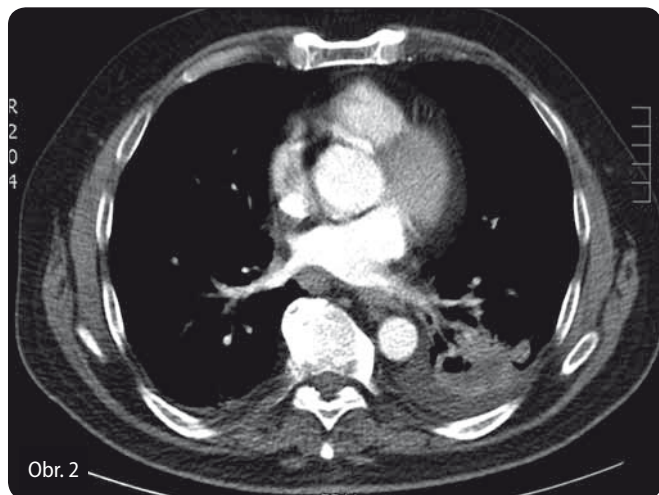
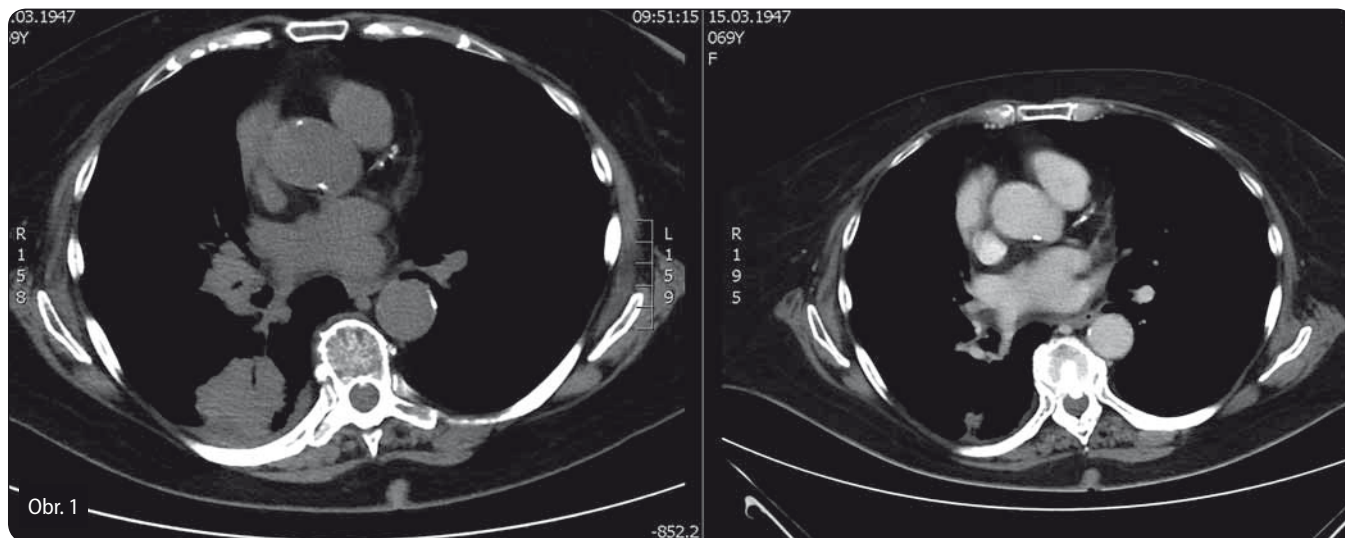
2 nemocní zemřeli před zahájením léčby, u 1 nemocné nemohla být léčba zahájena z důvodu celkového zhoršení stavu. Léčeno je 17 nemocných, 10 žen a 7 mužů. Průměrný věk 65 let, věkové rozmezí 44–74 let. Ve 2. linii léčeni nivolumabem 2 nemocní, ve 3. linii 6 a ve 4. a vyšších 9 nemocných. Léčba nivolumabem byla ukončena u 15 nemocných, 2 v léčbě pokračují. Déle než 10 měsíců žije 6/17 pacientů, 1/2 nemocných léčených ve 2. linii, 3/6 nemocných léčených ve 3. linii a 2/9 léčených v linii 4. a 5. Zatím nejdéle zde žijí 2 nemocné léčené ve 4. a v 5. linii, každá 14 měsíců od zahájení léčby. **Nežádoucí účinky:** Zhoršení celkového stavu při regresi nálezu, stařecká revmatoidní artritida při regresi, poruchy vizu a polykání, dysfunkce ledvin, pneumonitis, lichen ruber, podbrániční lymfadenopatie, kultivační průkaz mycobacterium avium. **Závěr:** Pacienti léčení v rámci programu EAP byli obecně více předléčení než pacienti v registračních studiích (umožněna léčba i ve 3–4. linii), navíc byl umožněn i vstup pacientům s PS 2 (ve studiích jen PS 0, 1). Léčba nivolumabem je bezpečná a dobře tolerovaná, prokazatelně přináší benefit u některých nemocných nejen ve 2., ale i v dalších liniích onkologické léčby. Při řešení nežádoucích účinků protinádorové imunoterapie je nutná jak spolupráce pacientů, tak i zájem vysoce specializovaných odborných pracovišť.

XXI/140. ÚNAVA STUPNĚ 3/4 VEDOUcí K UKONČENÍ LÉČBY NIVOLUMABEM, ASOCIOVANÁ U DVOU NSCLC PACIENTŮ S DLOUHOTRVAJÍCÍ PARCIÁLNÍ ODPOVĚDÍ I BEZ NÁSLEDNÉ ANTI-PD-1 TERAPIE

JAKUBÍKOVÁ L.¹, SKŘÍČKOVÁ J.¹, ŠTASTNÝ M.², TOMÍŠKOVÁ M.¹, ŠPELDOVÁ J.¹

¹ Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, ² Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Praha

Východiska: Nežádoucí účinky související s anti-PD-1 terapií nivolumabem jsou obvykle imunitně mediované a mezi nejčastější (ale obvykle méně závažné) patří výskyt únavy. Únava je dobře známý klinický problém jak u pacientů s nádory, tak u pacientů s autoimunitními chorobami. Výskyt únavy u pacientů léčených nivolumabem je nízký, ve studiích se pohybuje od 1 do 11 %. Zde popisujeme zajímavé případy dvou pacientů trpících po prvních dávkách nivolumabu velmi silnou únavou, která vedla k ukončení léčby, přičemž u obou pacientů byla při následném hodnocení odpovědi pozorována výrazná, dlouhotrvající parciální odpověď. **Popis případu:** První pacientka (69 let) s adenokarcinomem dolního laloku pravé plicé (T4 N3 M1a) byla léčena do 2/2016 cisplatinou + pemetrexedem s progresí choroby. V dubnu 2016 byla zahájena léčba nivolumabem, která byla po 2. dávce doprovázena výraznou svalovou slabostí (stupeň 3), bolestí břicha, bolestí svalů. Pacientka odmítla další léčbu a byly jí podány přechodně kortikosteroidy. Při CT přešetření po 8 týdnech byla zjištěna výrazná regrese nálezu (obr. 1). Nemocná je nadále v dobrém stavu se zcela odezdnými vedlejšími účinky a nádorové onemocnění je



nadále v parciální regresi. Druhý pacient (muž 74 let) s adenokarcinomem dolního laloku vlevo byl léčen cisplatinou + pemetrexedem (4 cykly leden–březen 2016) s následnou progresí. Od 4/2016 zahájena terapie nivolumabem, po 3. dávce zaznamenána výrazná slabost (stupeň 3), svalové bolesti (stupeň 3) a pacient žádá ukončení léčby. Při následném hodnocení odpovědi (po 2 měsících) je překvapivě zjištěna parciální odpověď (obr. 2, 3) a tato odpověď k dnešnímu dni trvá 11 měsíců s dobrou kvalitou života bez jakékoli další terapie. U obou pacientů byly provedeny testy na případný výskyt hypotyreózy (TSH, T4 hormony v normě) či hypofyzitidy (kortizol), ale tyto endokrinopatie a s nimi související únava byly vyloučeny. **Závěr:** U řady imunoterapeutických přístupů v léčbě melanomu (ipilimumab, anti-PD-1 terapie) byla pozorována určitá asociace mezi výskytem imunitně mediováných nežádoucích účinků (vitiligo, ir-AE stupně 3/4) a odpovědí na léčbu či dokonce přežitím bez progresy či přežitím. Podobná souvislost zatím nebyla reportována u pacientů s NSCLC. V tomto příspěvku budeme demonstrovat dva pacienty s výraznou únavou, kvůli které byla léčba ukončena, s následnou dlouhotrvající odpovědí. Přednáška by měla sumarizovat naše znalosti o výskytu únavy u pacientů léčených anti-PD-1, managementu tohoto nežádoucího účinku a případná literární data, která by vysvětlovala únavu a s ní související aktivaci imunitního systému.

XXI/176. VÝVOJ LÉČBY RAKOVINY PLIC

SKŘIČKOVÁ J.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Karcinom plic patří k nejčastěji se vyskytujícím karcinomům na světě. U 85 % karcinomů se jedná o nemalobuněčný karcinom (non-small cell lung cancer – NSCLC) a u 15 % o malobuněčný karcinom (small lung cell cancer – SCLC). V ČR u léčených pacientů s nádorem plic je hodnota 5letého relativního přežití na úrovni 11,1 %. Zlepšení přežití pacientů s karcinomem plic bylo dosaženo s příchodem nových léčebných možností především u neresekovatelného a metastatického stadia. Pokročilý a metastazující NSCLC byl považován až do roku 1980 za neléčitelný. Výsledky studií po roce 1980 prokázaly, že i pokročilé formy NSCLC reagují na léčbu chemoterapií, u některých stadií společně s radioterapií. V 90. letech 20. století byla do léčby zařazena tzv. cytostatika III. generace (paklitaxel, docetaxel, vinorelbin, gemcitabin). V současné době se léčebné kombinace platinových derivátů s výše uvedenými cytostatiky používají především v léčbě skvamózních karcinomů. Dnes je při rozhodování o léčbě nutná informace o tom, zda nádor nese určité morfologické a/nebo molekulární genetické znaky. Na základě morfologické diagnózy je od roku 2010 v 1. linii léčby adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu indikováno podání antifolátu pemetrexedu v kombinaci s cisplatinou. Na konci druhého tisíciletí se v terapii NSCLC začaly uplatňovat preparáty biologické léčby, která zasahuje selektivně do nitrobuňkových pochodů v nádorové buňce. V léčbě pokročilého NSCLC jsou již po stanovení diagnózy v současnosti využívány inhibitory tyrozinkinázy receptoru epidermálního růstového faktoru – erlotinib, gefitinib, afatinib a objevují se další molekuly. Léčba inhibitory tyrozinkinázy po stanovení diagnózy je indikována u nemocných s průkazem aktivačních mutací genu EGFR. Tato léčba NSCLC prodlužuje u metastatických stadií přežití z měsíců na roky. Dalším preparátem biologické léčby je crizotinib. Je to selektivní inhibitor anaplastické lymfom kinázy a jejích onkogenních variant. V ČR je indikován u nemocných ALK pozitivních po selhání nejméně jedné linie léčby. U SCLC je poznávání řídicích mutací zatím omezené. U SCLC je za standardní chemoterapeutický režim stále považována kombinace etoposidu a cisplatinu nebo etoposidu a karboplatinu. Nedílnou součástí léčby NSCLC i SCLC je radioterapie. Novým přístupem k léčbě nádorového onemocnění je imunoterapie. Tato léčba není zaměřena na nádor samotný, ale na imunitní systém. Cílem léčby je podpořit imunitní systém tak, aby mohl odstranit nádorové buňky. Uplatňuje se zatím především u NSCLC.

XXI/311. DETECTION OF HPV INFECTION IN NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA – A RETROSPECTIVE STUDY

JAWOREK H., POTOČKOVÁ J., SLAVKOVSKÝ R., KOUDELÁKOVÁ V., DRÁBEK J., TROJANEC R., HAJDÚCH M.

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

High-risk human papillomavirus (hrHPV) is known to be a cancer-causing agent in the genital and head and neck regions. Many studies have detected hrHPV DNA in non-small cell lung carcinoma (NSCLC). However, hrHPV-etiological correlation in NSCLC remains unclear. This study was designed to determine the presence of HPV 16, 18, 31 and 56 DNA in 80 NSCLC samples. Quantitative multiplex real-time polymerase chain reaction (PCR) was used for E2 and E6 HPV genes detection. Despite the high sensitivity of this assay, able to detect four copies of HPV genome/reaction, no sample was found HPV positive. Our findings did not confirm any etiologic correlation between HPV 16, 18, 31 and 56 and primary NSCLC in the Czech population.

XXI/465. GENETICKÉ ALTERACE U NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC – CÍL PROTINÁDOROVÉ LÉČBY A DOSAVADNÍ ZKUŠENOSTI S DETEKČÍ

BÍLEK O.¹, RATHOUZSKÁ Š.², MRKVICOVÁ M.^{3,4}, BENEJ M.⁵, HORKÝ O.², FABIAN P.², ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{3,4}

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

⁴ RECAMO, MOÚ, Brno, ⁵ I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Východiska: Analytické možnosti v posledním desetiletí přinesly zásadní informace o biologii a patofyziologii nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), které svědčí o tom, že molekulární podstata této diagnózy je heterogenní a na základě přítomnosti kauzálních onkogenních mutací/aberrací se rozpadá do několika molekulárně definovaných podjednotek. V závislosti na přítomnosti aktivační mutace v genu, kódující transmembránový receptor EGFR nebo přestavby ALK, je volena cílená léčba tyrozinkinázovým inhibitorem (TKI). **Metody a výsledky:** Četnost aktivačních mutací EGFR je u adenokarcinomu je udávána v rozmezí 10–15 %. Delece v exonu 19 a bodové mutace v exonu 21 (L858R) představují cca 90 % všech mutací. V Masarykově onkologické ústavu (MOÚ) bylo za posledních 5 let vyšetřeno 466 pacientů s NSCLC. Aktivační mutace byla prokázána u 64, tj. 14,3 %. Selhání 1. linie léčby EGFR-TKI je často zapříčiněno vznikem aktivační mutace T790M, jejíž detekce se provádí z rebiopsie nebo z tzv. tekuté biopsie (liquid biopsy), což je vyšetření extrabuněčné nádorové DNA. V MOÚ bylo doposud provedeno vyšetření mutací EGFR ze tří vzorků tekuté biopsie a v jednom případě byla zachycena mutace T790M.

Přetavba genu ALK je u adenokarcinomu plic popisována ve 3–7 % případů. Nejčastějším výsledkem je fúzní gen EML4-ALK. V MOÚ bylo v posledních 3 letech vyšetřeno 207 pacientů. Přestavba ALK byla diagnostikována ve třech případech, tj. 1,5 %. **Závěr:** Výzkum vlivu jednotlivých genetických aberací na patofyziologii NSCLC otevírá cestu novým léčebným cílům. Detekce mutace EGFR a genové přestavby genu ALK je součástí standardní diagnostiky NSCLC.

XXI/480. ÚSKALÍ RESEKCE ADENOIDNĚ CYSTICKÉHO KARCINOMU TRACHEY A VELKÝCH BRONCHŮ

SZKORUPA M.¹, SALZMAN R.², CHUDÁČEK J.¹, HANULIAK J.¹, NEORAL Č.¹, KOLEK V.³

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

³Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Adenoidně cystický karcinom (ACC) je lokálně invazivní karcinom, který patří mezi nejčastější maligní nádory velkých dýchacích cest, kde vzniká v submukóze séromucinózních žláz. Vyskytuje se nicméně velmi vzácně. Klinická symptomatologie vychází obvykle z obstrukce, jeho růst však bývá pomalý. ACC se řadí mezi low-grade malignity, ale dosti často recidivuje. Histologicky se ACC dělí na tři subtypy, které se liší svou biologickou aktivitou. Charakteristický bývá lokální infiltrativní růst s cévní, lymfatickou i perineurální propagací a může i po letech metastazovat do uzlin, plic, kostí, jater či CNS. Právě submukózní šíření nádoru znamená z klinického hlediska diagnostický problém stanovení rozsahu nádorové infiltrace a hloubky invaze a sekundárně tedy i obtížnou předoperační rozvahu chirurga o rozsahu resekce. V současnosti není k dispozici vyšetřovací metoda, která by mohla tyto parametry zpřesnit. Přitom právě chirurgická resekce je jedinou kurativní metodou léčby ACC. U velkých dýchacích cest ji představuje snaha o segmentální resekci nezřídka s nutností rozsáhlejší plicní resekce. Až v 50 % případů se však jedná o nekompletní resekci (R1–R2). V těchto případech bývá indikována adjuvantní radioterapie, na kterou je ACC dobře citlivý, na rozdíl od chemoterapie, která je doporučována u pokročilých a metastatických onemocnění. Autoři představují dva případy ACC. Jednalo se o dvě ženy. V prvním případě se jednalo o postižení laryngotracheálního přechodu s nutností provedení rozšířené laryngotracheální resekce. V druhém případě se jednalo o postižení levého hlavního bronchu se submukózním šířením na tracheu i lobární průdušky, kdy byla provedena sleeve levostranná pneumonektomie s nutností anastomózy pravého hlavního bronchu na tracheu v mikroskopicky pozitivní resekční linii. Pacientka prodělala adjuvantní radioterapii. Kompletní resekce je u ACC hlavním prognostickým faktorem, nicméně i nekompletní resekce s adjuvantní radioterapií mají poměrně dobré výsledky dlouhodobého přežívání. Dlouhodobé sledování má z hlediska včasného záchytu relapsu nádoru zásadní význam.

XXII. Gynekologická onkologie

XXII/146. IMUNOTERAPIE A CÍLENÁ LÉČBA V GYNEKOLOGII – HISTORIE A SOUČASNOST

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

¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ² Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ³ RECAMO, MOÚ, Brno,

⁴ Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno

Přehledové sdělení sumarizuje historii a současnost terapeutických možností ve využití cílené léčby a imunoterapie v klinické praxi u pacientek s maligním onemocněním gynekologického původu. V současné době zažíváme intenzivní výzkum a klinické aplikace metod onkologické imunologie v managementu solidních nádorových onemocnění. Jedná se tak o čtvrtou modalitu protinádorové léčby solidních tumorů ke stávající chirurgické onkologii, systémové protinádorové léčbě (chemoterapii) a radioterapii. V gynekologické onkologii máme v současné době možnost podat pasivní imunoterapii – monoklonální protilátku bevacizumab v kombinaci se standardní chemoterapií pro karcinom ovaria, tuby a primárního peritoneálního karcinomu. Z aktivní imunoterapie se již 10 let užívají profylaktické vakcíny proti HPV v prevenci karcinomů indukovaných infekcí tímto virem. Ve fázi pokročilého klinického testování jsou i jiné monoklonální protilátky, kombinace systémové konvenční chemoterapie s imunoterapií (chemo-bioterapie) a terapeutické vakcíny na bázi dendritických buněk s využitím u pacientek s pokročilým karcinomem vaječniku, tuby a primárního peritoneálního karcinomu. Ve srovnání s ostatními modalitami onkologické léčby je u části pacientek odpověď dlouhodobá a vede nejen k remisi, ale dokonce k vyléčení nebo k nastavení rovnováhy, kdy se nádorové onemocnění stane chronickým a pacientky s ním dlouhodobě přežívají.

XXII/290. BEVACIZUMAB V LÉČBĚ KARCINOMU DĚLOŽNÍHO ČÍPKU – ZKUŠENOSTI FN BRNO

BEDNAŘÍKOVÁ M.¹, WEINBERGER V.², MINÁŘ L.², BEDNAŘÍK O.¹, JANDÁKOVÁ E.³, HAUSNEROVÁ J.³, BOHATÁ Š.⁴, KOUKALOVÁ R.⁵, BRANČÍKOVÁ D.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ² Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno,

³ Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ⁴ Radiodiagnostická klinika LF MU a FN Brno, ⁵ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno

Východiska: Přidání bevacizumabu ke standardní chemoterapii vede dle publikovaných výsledků k prodloužení mediánu celkového přežití o 3,7 měsíce u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku. Protože bevacizumab nemá dosud v této indikaci v ČR stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění, nejsou naše zkušenosti s účinností a bezpečnostním profilem u této diagnózy příliš velké. **Popis případu I:** 53letá žena s pokročilým spinocelulárním karcinomem čípku, iniciačně stadium FIGO IVB (plíce), indikována systémová chemoterapie v kombinaci s bevacizumabem, efekt po 6 cyklech – ústup lokální symptomatologie z tumoru, pokles v markerech, dle CT smíšená odpověď – parciální regrese expanze dělohy, ale progresse metastáz plicních, systémová léčba 1. linie proto ukončena. **Popis případu II:** U 44leté ženy s diagnózou spinocelulární karcinom cervixu FIGO IIA2 v 3/2015 (po radikální onkogynekologické operaci a následné adjuvantní radioterapii) byla diagnostikována progresse onemocnění v březnu 2016 – metastatická infiltrace obratlového těla L5 a přilehlých měkkých tkání. Byla indikována chemoterapie v kombinaci s bevacizumabem, efekt po 6 cyklech – úleva od bolesti, výrazný pokles SCC, dle CT ale progresse infiltrace obratle L5 – systémová terapie 1. linie proto ukončena. **Závěr:** Léčba bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií nebyla u našich pacientek s metastatickým nebo recidivujícím karcinomem děložního čípku provázána neočekávanými nežádoucími účinky. V průběhu léčby došlo k ústupu symptomů a výraznému poklesu hladiny SCC, které však bylo provázáno progresí na zobrazovacích vyšetřeních, a proto musela být léčba ukončena. **Závěr:** Léčba bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií nebyla u našich pacientek s metastatickým nebo recidivujícím karcinomem děložního čípku provázána neočekávanými nežádoucími účinky. V průběhu léčby došlo k ústupu symptomů a výraznému poklesu hladiny SCC, které však bylo provázáno progresí na zobrazovacích vyšetřeních, a proto musela být léčba ukončena.

XXII/291. ROBOTIC VS. LAPAROSCOPIC HYSTERECTOMY AND LYMFADENECTOMY FOR ENDOMETRIAL CANCER

KROUSOVÁ Z., VANČO M., BLŠŤÁK I.

Department of Obstetrics and Gynaecology, Masaryk Hospital, Ústí nad Labem

Objective: To evaluate and compare surgical morbidity and clinical-pathologic factors for patients with endometrial cancer (EC) undergoing laparoscopic – assisted vaginal hysterectomy (LAVH) vs. robotically assisted hysterectomy (RAH) with aortic and/or pelvic lymphadenectomy (LA). **Methods:** A retrospective review of 84 consecutive patients with endometrial cancer managed between January 2011 and January 2016. Two groups were defined whether they had been treated by laparoscopy (n = 33) or by robotic surgery (n = 51). Primary outcome measures were operating time (OT), estimated blood loss, total number of lymph nodes yielded, intraoperative complications, postoperative complications, and length of hospital stay. **Results:** All patients were successfully carried out. The mean operating time in the robotic group was similar with the laparoscopy group (155 vs. 146 min). The mean estimated blood loss in the laparoscopy group was less (121 vs. 225 mL; p < 0.001). The post-operative hospital stay was same in the laparoscopy group (3,7 vs. 3,7 days; p = 1). The mean number of lymph nodes was similar (31.5 vs. 30.4; p = 1,0). Neither group had intraoperative and post-operative complications. **Conclusions:** Patients with EC who underwent RAH with LA was OT similar. Lymph node yields were comparable. EBL were significantly lower for the laparoscopic cohort. RAH with LA appears safe and feasible.

XXII/292. SPINOCELULÁRNÍ KARCINOM POCHVY U 35LETÉ PACIENTKY

RYBKOVÁ D., KOHOUTEK M., POSPÍŠKOVÁ M.

Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

Východisko: Nádory vagíny patří k diagnózám, vyskytujícím se převážně u pacientek staršího věku s maximem incidence mezi 65–79 lety, ale nelze vyloučit výskyt ani u výrazně mladších věkových skupin (dle SVOD incidence stoupá od 30 let). Patří k diagnózám se špatnou prognózou, pokud jsou diagnostikovány v pokročilém stadiu, proto je nezbytná gynekologická prevence. **Popis případu:** Žena, 35 let, bez komorbidit, PS dle KI 100%. Od 2/2015 krvácení mimo menstruaci, zprvu postkoitálně, postupně trvale. Opakovaně vyšetřena na gynekologické ambulanci s negativním nálezem. 11/2015 odeslána k hospitalizaci na gynekologické oddělení k sutuře suspektní vaginální fisury. Zde proveden odběr vzorku, histologicky potvrzen invazivní dlaždicobuněčný karcinom, G2, p16 negativní, s angioinvasí, KI67 50%. Na MRI pánevní tumor pochvy s infiltrací přední a zadní stěny, s přechodem do poševní klenby, s možnou infiltrací levator ani. Pacientka indikována k radikální gynekologické operaci. 10/2015 abdominální hysterektomie s bilaterální salpingektomií, totální kolpektomií, pánevní a inguino-femorální lymfadenektomií a bilaterální transpozicí ovaríí. Peroperačně rozsáhlá lymfadenopatie, kraniálně až 5 cm pod bifurkací aorty – pT3p N1 M0. Pacientka odeslána k adjuvantní CHRT, na plánovacím CT paket LU paraortáně M1 a u pravých ilik. U pacientky zahájena 1. linie paliativní CHT cDDP + 5-FU, 2 série s GIT toxicitou grade 3 a tinnitem. TUM s poklesem, na PET/CT regrese LU, bez akumulace FDG, přetrvávají LU v MP. Provedena exstirpace pánevních meta a následně adjuvantní CHRT – Elekta Synergy IMRT 45 Gy/25 fr na MP a RTP konkomitantně s cDDP weekly, adjuvatní léčba s GIT toxicitou grade 3 s nutností eskalace antiemetik na kombinaci palonosetronu a aprepitant s kortikoidy, poté trvale prokinetika. 5/2016 TUM negat. Za 3 měsíce rychlý vzestup TUM a na PET/CT meta plic, jater, karcinomatosa peritonea, patologické LU v levém třísele, ložisko v levém labiu maiora, osteolytické kostní meta. Zahájena 2. linie paliativní CHT v režimu CBDCA + paklitaxel, s odkladem 2. série pro urosepsi při blokádě levého ureteru, zaveden DPT. V termínu 3. série (říjen 2016) pacientka hospitalizována s progredujícími bolestmi a v recidivujícím septickém stavu, s postupným rozvojem ileu, úmrtí 11 měsíců od stanovení diagnózy. **Závěr:** Pro každou onkologickou diagnózu je definováno nejčastější věkové rozmezí výskytu. Nesmíme však zapomínat na možnost výskytu mimo tento medián. Včasné rozpoznání onkologického onemocnění je jedním z hlavních faktorů úspěšnosti terapie s dopadem na přežití pacienta.

XXII/378. MOŽNOSTI PERSONALIZOVANÉ DIAGNOSTIKY V SOUČASNÉ REÁLNÉ PRAXI U PACIENTEK S KARCINOMEM OVARIASEDLÁKOVÁ I.¹, CALTOVÁ K.², LACO J.³, TOŠNER J.¹, ČERVINKA M.², ŠPAČEK J.¹¹ Porodnická a gynekologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, ² Ústav lékařské biologie a genetiky, LF UK v Hradci Králové,³ Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové

Východiska: Cílem této práce je navrhnout možnost efektivního zařazení testování chemorezistence/chemosenzitivity *in vitro*, stanovit expresi proteinů rezistence a hormonálních receptorů (na základě zhodnocení vlastních výsledků) v rámci primární diagnostiky a následně využít tyto metody k individualizaci léčby pacientek s karcinodem ovaria. **Soubor pacientek a metody:** Provedli jsme stanovení chemorezistence/chemosenzitivity *in vitro* pomocí MTT testu, exprese proteinů rezistence (Pgp, MRP1 a MRP3) a hormonálních receptorů imunohistochemicky u 104 vzorků epiteliálních ovariálních karcinomů odebraných při primární operaci u pacientek operovaných na PGK FNHK v letech 2006–2013. Výsledky jsme korelovali zpětně s klinickým průběhem onemocnění. **Výsledky:** Chemorezistence/chemosenzitivita *in vitro* stanovená MTT testem je významně ovlivněna histologickým typem karcinomu ovaria. Chemorezistence *in vitro* na karboplatinu a paklitaxel se často vyskytla i v časných stadiích ovariálního karcinomu. Celkem 78,3 % pacientek s reziduálním tumorem po primární operaci chemorezistentních *in vitro* na karboplatinu mělo PFS kratší než 12 měsíců v porovnání s 21,7 % pacientek s reziduálním tumorem po primární operaci chemorezistentních *in vitro* na karboplatinu, které měly PFS delší než 1 rok ($p = 0,054$). Všechny pacientky s reziduálním tumorem po primární operaci chemosenzitivní *in vitro* na karboplatinu měly remisi onemocnění po skončení primární léčby. Na rozdíl od pacientek s reziduálním tumorem po primární operaci chemorezistentních *in vitro* na karboplatinu, kde 34,8 % žen vůbec nedosáhlo remise základního onemocnění. Expresie proteinů rezistence Pgp, MRP1 a MRP3 má prediktivní a prognostický význam u pacientek s karcinodem ovaria. Nejvyšší expresi proteinů rezistence vykazoval mucinózní ovariální karcinom a nejnižší expresi endometrioidní ovariální karcinom. Histologický typ ovlivnil i expresi hormonálních receptorů. Vyšší exprese progesteronových receptorů znamenala lepší léčebnou odpověď. Pacientky s vyšší expresí estrogenových a progesteronových receptorů měly celkovou dobu přežití delší. Nejlepší prognózu měly pacientky s karcinodem ovaria s koexpresí estrogenových a progesteronových receptorů. **Závěr:** Z našich výsledků je zřejmé, že jednotlivé histologické typy ovariálního karcinomu jsou různá samostatná onemocnění, která mají rozdílnou etiologii a chování a měly by mít také rozdílnou léčbu na základě předchozí podrobnější diagnostiky. Výše uvedené metody by mohly přispět k individualizaci léčby pacientek s karcinodem ovaria. *Tento projekt vznikl za podpory MZ ČR NT 14107.*

XXII/403. PRAKTICKÉ RADY PRO PACIENTKY PO UKONČENÍ KURATIVNÍ LÉČBY Z POHLEDU ONKOLOGYNEKOLOGA

MOUKOVÁ L.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Onkologická léčba přináší řadu nežádoucích účinků, které mohou dlouhodobě negativně ovlivňovat kvalitu života pacientů. Snahou nás lékařů je komplexně pacientům pomáhat a zmírňovat tyto obtíže v rámci mezioborové spolupráce. Samozřejmě na prvním místě je už nejdůležitější ten fakt, že jsme pacienta uzdravili! Bohužel, z mého pohledu onkogynekologa se setkávám s tím, že narušení kvality sexuálního života po prodělané chirurgické či radioterapeutické kastraci žen, může přinést vážné rozkoly v jejich osobních partnerských vztazích. U hormonálně senzitivních nádorů se užívání hormonální substituční léčby stává vysoce rizikovým faktorem pro recidivu nemoci. Nastává problém v řešení klimakterických obtíží, atrofizace pochvy na základě nedostatku estrogenů s projevem výrazné suchosti pochvy, bolestivosti při pohlavním styku, častějšímu vzniku mikrotraumat s následným vaginálním poškozením, bolestivostí při pravidelných dispenzárních gynekologických prohlídkách, nemluvě o psychické traumatizaci pacientek. Z nehorizontálních přípravků já osobně mohu doporučit na základě dlouholetých zkušeností např. přípravek Cicatridina poševní čípky. Obsahují kyselinu hyaluronovou, která pochvu regeneruje a hraje nezbytnou úlohu při hojení ran v jakékoli fázi, kdy v místech poranění aktivuje imunitní systém, usnadňuje obnovu buněk výstelky sliznic, a urychluje tak

proces hojení. Dále čípky obsahují tea tree olej, který má dezinfekční účinky a směs rostlinných olejů, které pochvu zvláční. Čípky jsou doporučovány po gynekologických zákrocích a operacích, po vaginálních přeléčených zánětech, při nálezů ektopického cylindrického epitelu na děložním hrdle, při poškození či odření poševní sliznice. Je možné je používat i před pohlavním stykem místo lubrikantu. V prevenci análních obtíží lze užít přípravek Proktis-M rektální čípky, které jsou obdobného složení. Dále je vhodné provádět preventivní výplachy pochvy např. Cloginem, Rosalginem atd. Po radioterapii gynekologických malignit nutno myslet na dilataci pochvy k zamezení vzniku poševních synechií. Na závěr si dovoluji vyjádřit svůj názor, že tak jako se ženy starají pravidelně o svůj obličej a dutinu ústní, měly by zařadit do svého programu i péči o svůj zevní genitál.

XXII/457. SCREENING KARCINOMU VAJEČNÍKU – HISTORIE A SOUČASNOST

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

¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ² Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ³ RECAMO, MOÚ, Brno

Karcinom vaječníku představuje celosvětově u žen sedmou nejčastější malignitu a osmou nejčastější příčinu úmrtí. Riziko vzniku ovariálního karcinomu prudce roste u žen s genetickými abnormalitami, nejlépe je prozkoumaný mutační profil genu BRCA 1 a 2. V době diagnózy trpí přibližně dvě třetiny pacientek pokročilým stadiem onemocnění s velkým rizikem relapsu po primární léčbě (radikální operační výkon a kombinovaná chemoterapie v režimu paklitaxel/karboplatina). Konkrétně v číslech se jedná o 75 % pacientek ve stadiu III–IV, kde 5leté přežívání v této kohortě nepřesahuje 25 %. Z přibližně 1 000 nově zachycených pacientek ročně 700 na onemocnění zemře. Dosud neexistuje žádná screeningová metoda, ani v selektovaných skupinách vysokého rizika (BRCA 1/2 pozitivní ženy). Z dosud provedených studií se neprokázala dobrá specifita a senzitivita vaginálního ultrazvuku a nádorového markeru CA 125 jako plošně využitelných screeningových metod. Prezentované sdělení je zaměřené na možnosti využití běžných analytů – CRP, LDH a markeru CA 125 v jednom panelu jako screeningové metody. Diagnóza onemocnění se opírá o sdělená anamnestická data, klinické vyšetření vč. gynekologického vyšetření a vaginálního ultrazvuku, laboratorní vyšetření, CT břicha a malé pánve a RTG hrudníku. Nezbytnou entitou k dokončení stagingu je chirurgický výkon s pečlivou explorací pánve a dutiny břišní a s provedením optimálního výkonu. Naší ambicí není primární prevence, za excelentní výsledek bychom považovali identifikaci metody/kombinaci metod, které budou úspěšné v diagnostice časného karcinomu ovaria (klinické stadium I), které je z více než 90 % řešitelné chirurgicky.



Obr. 1. Karcinom vaječníku (archiv: J. Chovanec).

XXIII. Uroonkologie

XXIII/86. MOŽNOSTI PREDIKCE SENZITIVITY/REZISTENCE KARCINOMU PROSTATY NA HORMONÁLNÍ LÉČBU A CHEMO-/RADIOTERAPII

BOUCHAL J., KOLÁŘ Z.

Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

Stanovení PSA v krvi se (přes nízkou specifitu) osvědčilo jako poměrně spolehlivá screeningová metoda vyhledávající pacienty s karcinomem prostaty. Obvykle umožňuje odhalit časná stadia karcinomu, avšak okolo 10–20 % takto nově diagnostikovaných případů je již v pokročilém stadiu choroby. Je proto třeba hledat nové diagnostické a prediktivní biomarkery. Pro vývoj a funkci normální prostaty, stejně jako pro vznik a vývoj karcinomu prostaty, mají rozhodující význam androgeny a regulační dráhy zprostředkované jejich receptory. Jejich blokádu je možné docílit uspokojivého terapeutického efektu, který ovšem většinou není trvalý. Nemoc pak přechází do fáze kastračně-rezistentního karcinomu. Za selhání antiandrogenové terapie mohou být odpovědné různé mechanismy, např. syntéza androgenů buňkami nádoru, produkce steroidy konvertujících enzymů rezistentních k biodegradaci, vznik konstitutivně aktivních androgenových receptorů, které nepotřebují aktivaci hormonem, různé epigenetické faktory a řada dalších. Podáváme stručný přehled těchto mechanismů, stejně jako přehled současných poznatků o jejich vlivu na vývoj rezistence k určitému typu chemo- a radioterapie. Diskutujeme rovněž význam některých klasických i nových biomarkerů (klinicko-patologické parametry, proliferativní aktivita, mikroRNA, molekulární fenotypizace) z hlediska jejich možného využití pro predikci citlivosti karcinomu prostaty k různým typům terapie.

XXIII/87. PŘEDPOKLADY PRO ÚSPĚŠNÉ PODÁNÍ RADIA-223

CHODACKI A.

Oddělení nukleární medicíny, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s.

Úvod: Radiofarmakum – alfa zářič (Xofigo – radium-223 dichlorid) je radiofarmakum indikované k léčbě dospělých mužů s kastračně rezistentním karcinomem prostaty, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz. Na rozdíl od jiných radionuklidů radium-223 prodlužuje pacientům celkové přežití cílenou léčbou kostních metastáz. V ČR je radium-223 schváleno od roku 2014 a zkušenosti s jeho využitím jsou zatím limitované. Je třeba respektovat indikace a doporučení definovaná v SPC a zároveň i opatření obecné povahy definované SÚKL, kde jsou specifikovány podmínky pro úhradu tohoto radionuklidu. **Soubor pacientů:** Od ledna 2015 do prosince 2016 jsme zahájili na pracovišti nukleární medicíny Masarykovy nemocnice Ústí nad Labem, Krajské zdravotní léčbu radiem-223 u 12 pacientů, z nichž 7 již svou léčbu ukončilo. Všichni pacienti s ukončenou léčbou absolvovali všech šest injekcí a nadále žijí se zachovanou kvalitou života. Dle mých zkušeností ze studie ALSYMPCA, které jsem se účastnil, i dle zkušeností z reálné klinické praxe bych rád shrnul všechna důležitá kritéria pro volbu vhodného pacienta pro léčbu radiem-223. Vyhodnocení dané skupiny pacientů zahrnuje všechny důležité parametry pacienta před zahájením léčby radiem-223, hematologický profil v průběhu léčby a stav pacienta po ukončení léčby až do současnosti. Ze všech prezentovaných pacientů bych se rád v rámci kazuistiky zaměřil podrobně na pacienta, který neměl standardní parametry před zahájením léčby, přesto dokončil celý cyklus šesti aplikací a doposud z terapie profituje. Průběh léčby je dokumentován snímky scintigrafie skeletu a distribuce radiem-223 je zachycena na unikátních snímcích. **Závěr:** Závěrem sdělení je zjevná souvislost mezi úspěšností léčby a správnou volbou pacienta. Pokud je pacient vhodně zvolen, je schopen absolvovat všech šest aplikací s následným profitem. Naopak u pacientů, kteří absolvují v průběhu léčby jen 1–4 aplikace, není dosaženo očekávaného efektu.

XXIII/88. ALGORITMUS SYSTÉMOVÉ LÉČBY PACIENTA S KARCINOMEM PROSTATY

MATOUŠKOVÁ M.

Urocentrum Praha

Pokročilý karcinom prostaty obvykle vyžaduje multimodální přístup, kde lokoregionální léčba doplňuje systémovou léčbu. U hormonálně senzitivních lokálně pokročilých onemocnění bývá podávána hormonální léčba jako součást režimů s radioterapií, u metastatických pacientů samostatně nebo společně s chemoterapií. V uplynulých dvou desetiletích se zvýšil zájem o kastračně refrakterní karcinom prostaty. Změnil se samotný náhled na diagnózu CRPC, ale především se významně rozšířilo armamentárium léčebných možností. Nemetastatický CRPC není indikován k léčbě, vhodné je zařazení do klinických studií. Zařazení chemoterapie do standardního schématu léčby nemocných s mCRPC ovlivnilo nejen stav a přežití nemocných, ale významně dosud ovlivňuje i ochotu plátců hradit nové léčebné modality. Změna v definici CRPC pak změnila i vlastní onemocnění v závislosti na trvání léčebné odpovědi vůči primární hormonální léčbě. Osud nemocného závisí i na chvíli, kdy je pacient konzultován s MDT a referován do KOC. U každého pacienta s mCRPC musí být zajištěno pokračování hormonální deplece, tedy každý pacient musí mít hladiny v kastračním pásmu (testosteron < 1,73 nmol/l), a to orchiektomií nebo pokračováním LHRH. Součástí péče o nemocného s mCRPC je podání antiresorpční léčby s příslušnou suplementací. V závislosti na předchozím trvání hormonální léčby, výkonnostním stavu, údajích o vlastním tumoru – Gleason skóre, rozsah a typ metastatického postižení, hladiny nádorových markerů, aktuální přítomnosti symptomů onemocnění a dalších je zvažována další možnost léčby. Nepochybně zde hraje roli i finanční náročnost ARTA přípravků nebo nedostupnost imunoterapie. Obecně pro nemocné v dobrém klinickém stavu (PS 0–1) bez větších klinických obtíží a bez přítomnosti viscerálních metastáz mohou být podány ARTA přípravky. Symptomatický pacient bez viscerálních metastáz je vhodný k podání docetaxelu s prednisonem, pokud je podání DOC kontraindikováno, může být léčen 223Radiem (223Ra). V případě viscerálního postižení je léčbou volby režim DOC + P. U pacientů v horší kondici (PS 2+) u asymptomatických nemocných podání konvenčních antiandrogenů k rozšíření na MAB, popřípadě estramustin-fosfát. Při progresi bez viscerálních metastáz lze zvážit 223Ra. Po selhání primární léčby jsou pak podávány obvykle přípravky z jiné skupiny. Po selhání DOC je kontroverzní podání retreatmentu, nicméně je-li odstup dlouhý, může část pacientů z opakované léčby profitovat. Podle možností daných regulační agenturou mohou být podány ARTA, kabazitaxel, event. 223Ra. Sekvence léčby je stále předmětem klinických studií.

XXIII/89. DIAGNOSTIKA KARCINOMU PROSTATY – MPMR, MR-TRUS BIOPSIE

HANZLÍKOVÁ P.¹, PAVLOSEK T.²

¹ MR oddělení, Sagena, s.r.o., ² Urologická ambulance, Sagena s.r.o.

Cíl: Cílem našeho sdělení je posluchače seznámit s hodnocením výsledků multiparametrického MRI vyšetření prostaty s použitím PI-RADS v2 skóre, s přípravou a provedením MRI-US fúze a na základě toho s provedením navigované MRI-TRUS biopsie. **Materiál a metodika:** Multiparametrická MRI na přístroji MRI AVANTO Siemens 1,5 T, endorektální cívka; TRUS na přístroji BK medical Flex Focus 400; fúzovací systém Edomed Biopsee 2.2. **Výsledky:** V našem sdělení prezentujeme základní principy multiparametrického zobrazení prostaty na 1,5 T přístroji s použitím endorektální cívky. Dále předkládáme skórovací systém PI-RADS v2, který je standardem hodnocení v detekci malignity prostaty. Jeho výsledky slouží k určení místa biopsie, ta se na našem pracovišti provádí standardně po předchozí fúzi US obrazu s MRI obrazy. Biopsie pod MRI navigací obsahuje vždy min. 2 vzorky, je následována 12vzorkovou strukturovanou biopsií. **Závěr:** Na základě multiparametrického MRI vyšetření stanovujeme PI-RADS v2 skóre, provádíme fúzi MRI obrazu s US obrazem a cílenou biopsii suspektních ložisek prostaty. Předkládáme první zkušenosti s navigovanou MRI-TRUS biopsií, komparaci biopsie cíleného ložiska pozitivního dle PI-RADS v2 skóre s biopsií strukturovanou.

XXIII/90. STEREOTAKTICKÁ PROTONOVÁ RADIOTERAPIE NÍZCE A STŘEDNĚ RIZIKOVÉHO KARCINOMU PROSTATY – PRŮBĚŽNÉ HODNOCENÍ VÝSLEDKŮ

KUBEŠ J., SLÁVIKOVÁ S., VINAKURAU S., VÍTEK P., ONDROVÁ B., DĚDEČKOVÁ K., VONDRÁČEK V., RADOSTOVÁ N.

Proton Therapy Center Czech, Praha

Úvod: Stereotaktická radioterapie karcinomu prostaty je běžnou modalitou fotonové radioterapie. Pencil beam scanning (PBS) umožňuje při stejné frakcionaci dosažení lepší dávkové distribuce a číni protonovou radioterapii přístupnější pro pacienty s karcinomem prostaty. **Materiál a metody:** V období mezi únorem 2013 a květnem 2015 bylo léčeno 100 pacientů s karcinomem prostaty nízkého nebo středního rizika IMPT (protonovou radioterapií s modulovanou intenzitou), stereotaktickým režimem (36,25 GyE v 5 frakcích). Průměrný věk byl 64,2 let, průměrná hodnota PSA před léčbou byla 5,6 µg/l (medián 5,2 µg/l). Celkem 52 pacientů (52 %) bylo ve skupině s nízkým rizikem, 48 pacientů (48 %) spadalo do skupiny se středním rizikem, 17 pacientů (17 %) mělo neoadjuvantní hormonální léčbu a žádný pacient neměl adjuvantní hormonální léčbu. Hodnotili jsme dozimetrická data, akutní toxicitu a průběžné výsledky. **Výsledky:** Všichni pacienti dokončili léčbu bez přerušení. Medián doby sledování je 24,1 měsíce. Dozimetrické parametry jsou uvedeny v tab. 1. Průměrná doba léčby byla 9,3 dne (medián 9 dnů). Dozimetrické parametry byly následující (průměrné hodnoty): velikost PTV = 107,85 cm³; Conformity Index = 1,01; PTV 98% = 35,58 GyE; rektum D_{mean} = 10,95 GyE; rektum D20 cm³ = 8,33 GyE; měchýř D_{mean} = 6,95 GyE; stěna měchýře D15 cm³ 13,75 GyE; Bulbus penisu 3 cm³ = 6,85 (GyE; Femur sin. D10 cm³ 15,84 GyE; femur dx. D10 cm³ = 15,76 GyE. Akutní toxicita (CTCAE v. 4) **byla:** GI (gastrointestinální) G1 15,38 %, G2 1,92 %, GU (genitourinární) G1 48,08 %, G2 15,38 % pro nízké riziko a GI G1 16,67 %, G2 2,08 %, GU G1 58,33 %, G2 16,67 % pro riziko střední. Nebyla pozorována žádná toxicita grade 3. Gastrointestinální pozdní toxicita (CTCAE) grade 2 byla pozorována u tří pacientů (3 % – rektální krvácení) a u všech tří se jednalo o krátkodobý problém. Genitourinární pozdní toxicita (CTCAE) grade 2 byla pozorována u jednoho pacienta (1 % – inkontinence). Dosud bylo v této skupině pacientů zjištěno pět PSA relapsů (5 % nemocných) s následnými čtyřmi průkazy pánevní lymfadenopatie, ve dvou případech navíc s diseminací do skeletu. Nebyl pozorován žádný lokální relaps onemocnění. **Závěr:** Stereotaktická protonová radioterapie karcinomu prostaty je proveditelná s vynikajícími dozimetrickými parametry a nízkým stupněm akutní a pozdní toxicity. Dosažené průběžné výsledky jsou slibné.

XXIII/92. ABIRATERON V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY PŘED PODÁNÍM CHEMOTERAPIE

RICHTER I.¹, DVOŘÁK J.², BARTOŠ J.¹, HEJZLAROVÁ V.¹, BARSOVÁ L.¹, FÖRSTER J.³

¹ Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s., ² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha,

³ Radiační a klinická onkologie, Oblastní nemocnice Jičín a.s.

Cíl: Abirateron acetát je inhibitor klíčového enzymu biosyntézy androgenů CYP17. U pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) je standardně užíván nejenom po selhání docetaxelu, ale lze jej aplikovat i u pacientů před podáním chemoterapie na podkladě výsledků klinické studie COO-AA-302. Cílem prezentovaného příspěvku je rozbor vlastního souboru pacientů s mCRPC léčených abirateronem před podáním chemoterapie. **Pacienti a metody:** Od února 2016 do 28. 2. 2017 (doba hodnocení) jsme celkem léčili 17 pacientů s mCRPC bez předchozí chemoterapie. Medián věku pacientů byl 75,4 (61–87) let, dominovalo kostní metastatické postižení (82,4 %). Medián trvání předchozí hormonální léčby byl 20 měsíců. Dávkování abirateronu bylo standardní (4 × 250 mg denně společně s prednisonem 2 × 5 mg). Definovali jsme ukazatele – celkové přežití (OS), přežití bez známek onemocnění (PFS), dále budeme hodnotit toxicitu léčby. **Výsledky:** Léčba abirateronem byla u našich pacientů výborně tolerovaná. Zaznamenali jsme celkem čtyři progresy onemocnění, u 13 pacientů pokračuje léčba i nadále. 1leté OS bylo dosaženo v 81 %, 1leté PFS bylo v popsáno v 62 % případů. Bližší výsledky účinnosti terapie a toxicity léčby abirateronem budou prezentovány v rámci přednášky. **Závěr:** Abirateron prokázal výbornou toleranci a účinnost u pacientů s mCRPC bez předchozího podání chemoterapie.

XXIII/93. PRVNÍ KLINICKÉ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU MCRPC V SEKVENCI DOCETAXEL-CABAZITAXEL-ENZALUTAMID NA DVOU PRACOVIŠTÍCH V ČESKÉ REPUBLICE

RICHTER I.¹, FILIPENSKÝ P.², ROTNÁGLOVÁ S.², SVOBODOVÁ S.², NOVÁK R.²

¹ Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s., ² Komplexní onkologické centrum, FN u sv. Anny v Brně

Sekvenční léčba metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty přináší možnosti významného ovlivnění přežití v souladu s dobrou kvalitou života. Optimální sekvence preparátů prozatím nebyla definována. V našem souboru hodnotíme přístup k sekvenční léčbě a porovnání léčebných výsledků

prvních klinických zkušeností s terapií docetaxel-cabazitaxel-enzalutamid na dvou pracovištích. V KOC FN u sv. Anny v Brně (FNUSA) bylo léčeno 9 a v rámci KOC Liberec 10 nemocných s mCRPC. Všichni PS 0–1, Gleason skóre 7–9 mělo 95 % léčených, nejstaršímu nemocnému bylo 79 let. Léčba docetaxelem trvala v průměru 8,7 (FNUSA) a 4,2 měsíce (KOC Liberec), cabazitaxelem po selhání docetaxelu 6,0 měsíce a 4,7 měsíce, léčba enzalutamidem 7,5 a 6,7 měsíce. Celkové přežití od zahájení léčby mCRPC docetaxelem bylo 28,3 měsíce FNUSA a 27,3 měsíce KOC Liberec, doba přežití bez progresu byla v průměru 23,2 měsíce FNUSA a 22,7 měsíce KOC Liberec. Ve FNUSA jsme nezaznamenali toxicitu stupně 3/4 u žádného z použitých preparátů. V KOC Liberec to byla neutropenie, leukopenie s febrilní neutropenií, únava, zvracení, průjem, periferní neuropatie. Pokles PSA se v průběhu sekvence na obou KOC pohyboval od 25 do 90 %. Naše první klinické zkušenosti potvrzují, že sekvenční léčbou docetaxel-cabazitaxel-enzalutamid u pacientů s metastatickým kastrocárním rezistentním karcinomem prostaty v dobrém klinickém stavu lze dosáhnout významného prodloužení přežití.

XXIII/94. OVLIVNÍ HLADINA TESTOSTERONU PRŮBĚH ONEMOCNĚNÍ ZHOUBNÝM NÁDOREM PROSTATY?

MATOUŠKOVÁ M.¹, KRÁLOVÁ V.¹, DUDKOVÁ V.²

¹ Urocentrum Praha, ³ Oddělení nukleární medicíny a PET centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Přestože již incidence zhoubných nádorů prostaty strmě nestoupá, zůstává hormonálně závislý tumor nejčastějším v mužské populaci. Od ostatních solidních nádorů jej významně odlišuje biologické chování. Časně zastižený zhoubný nádor prostaty jen v necelých 3 % vede k úmrtí na nádor. I metastatická onemocnění jen v necelých 10 % spějí k rychlému úmrtí, více než 10 % primárně generalizovaných nemocných přežívá více než 10 let. Riziko onemocnění stanovujeme podle dostupných údajů (GS, PSA ...). Je i iniciální hladina testosteronu významná? Je důležité, jak klesne testosteron při hormonální supresi? Má kolísání hladin testosteronu vliv na průběh onemocnění? Stanovení iniciální hladiny testosteronu u 523 pacientů analyzujeme s ohledem na odpověď k léčbě, trvání léčebné odpovědi při primární i sekundární manipulaci. Hladina T je stanovena RIA metodou při prvním odběru u nově diagnostikovaného onemocnění jako součást diagnostiky. Dále T sledujeme při hormonální léčbě HSPC a diagnostice CRPC. Fyziologická hladina testosteronu je ≥ 11 nmol/l. Průměrný věk souboru je v době diagnózy 65,7 roku a hladina T 13,76 nmol/l. U lokalizovaných onemocnění 62,9 roku a T 16,2 nmol/l, u pokročilých M0 65,2 roku a T 14,32 nmol/l, u M1 69,1 roku a T 9,57 nmol/l. U 73 pacientů s rychlou progresí onemocnění byla hladina δ T 8,26 nmol/l $< 4,2; 12,1 >$. Nemocní s progresí původně stadia I a II měli δ hladiny T 11,3 nmol/l oproti pacientům bez progresu T 17,9 nmol/l. Nemocní s hormonální léčbou s odpovědí delší než 24 měsíců měli iniciální testosteron δ 12,1 nmol/l, krátkodobí responderi δ 8,42 nmol/l. Ve skupině krátkodobých responderů byla významně kratší i doba odpovědi na léčbu 2. linie. Hodnocení k ARTA není možné pro omezený počet sledování. Domníváme se, že odpověď na chemoterapii je shodná u eugonadálních i hypogonadálních mužů, ale i zde jsou počty hodnocení nízké. Z našich výsledků hodnocených 523 nemocných se zhoubným onemocněním prostaty je signifikantně horší průběh onemocnění u hypogonadálních mužů, stejně tak i horší odpověď vůči hormonální léčbě, a to jak primární, tak i sekundární hormonální manipulaci. Stanovení testosteronu by mohlo být pomocným ukazatelem při stanovování agresivity a dalšího průběhu onemocnění.

XXIII/95. NESVĚTLOBUNĚČNÝ RENÁLNÍ KARCINOM

POPRAČ A.¹, LAKOMÝ R.¹, CHLOUPKOVÁ R.², BORTLÍČEK Z.², BÜCHLER T.³, SVOBODA M.^{1,4}, KOVÁČOVÁ J.⁵, STANÍK M.⁶

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ³ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ⁴ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno, ⁵ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno,

⁶ Oddělení urologické onkologie, MOÚ, Brno

Incidence renálního karcinomu (RCC) je v ČR jedna z nejvyšších celosvětově. Nejčastějším histologickým podtypem RCC je světllobuněčný RCC. Papilární RCC se vyskytuje přibližně u 20–25 % pacientů s RCC, chromofóbní karcinom pak přibližně u 5 % z nich, ostatní subtypy (např. sarkomatoidní, neklasifikovatelný a jiné) jsou velmi vzácné. V současné době probíhá intenzivní výzkum těchto vzácných nádorů na molekulární úrovni, protože se ukazuje, že léčba diseminovaného nesvětlobuněčného RCC není zdaleka tak úspěšná jako u světllobuněčného RCC. Kliničtí onkologové tak doufají, že poznatky z molekulární genetiky pomohou lépe cílit současnou léčbu, velké naděje se též vkládají do imunoterapie. V uvedeném sdělení se budeme věnovat jak retrospektivním, tak prospektivním studiím analyzujícím výsledky léčby nesvětlobuněčného diseminovaného RCC (ASPEN, ESPN, Kroeger et al). Taktéž bude prezentována retrospektivní studie z registru RenS, ve které jsme zkoumali účinnost a toxicitu léčby pacientů s diseminovaným papilárním a chromofóbním RCC v ČR. Prokázali jsme, že naše výsledky jsou velmi podobné jako v jiných prospektivních i retrospektivních studiích.

XXIII/96. VÝSLEDKY INDUKČNÍ CHEMOTERAPIE A KONSOLIDAČNÍ CYSTEKTOMIE U UROTELIALNÍHO KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE S UZLINOVÝM POSTIŽENÍM

STANÍK M.^{1,2}, POPRAČ A.³, MACÍK D.^{1,2}, ČAPÁK I.^{1,2}, MALÚŠKOVÁ D.⁴, MAREČKOVÁ N.^{1,2}, LAKOMÝ R.³, DOLEŽEL J.^{1,2}

¹ Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno, ² Oddělení urologické onkologie, MOÚ, Brno, ³ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno,

⁴ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Cíl: Nález regionální lymfadenopatie v čase diagnózy karcinomu měchýře je prognosticky velice nepříznivý. Obvyklým postupem při metastatickém onemocnění je podání paliativní chemoterapie. U pacientů v dobrém klinickém stavu, bez vzdálené diseminace lze zahájit léčbu indukční chemoterapií (I-CHT), po které v případě léčebné odpovědi následuje konsolidační cystektomie (K-CYE) s cílem odstranění nádorového rezidua. Cílem bylo posoudit onkologické výsledky multimodální léčby lokálně pokročilých nádorů měchýře s uzlinovým postižením pomocí I-CHT a K-CYE. Dále byl zhodnocen podíl nemocných s kompletní léčebnou odpovědí (pCR) na chemoterapii. **Metody:** V období od 1/2010 do 7/2016 podstoupilo v Masarykově onkologickém ústavu 25 pacientů s lokálně pokročilým uroteliálním karcinomem měchýře a vstupní lymfadenopatií (cT2–4 cN1–3 cM0–1) I-CHT, během které pacienti dostali 2–4 cykly gemcitabinu s cisplatinou. Dvacet pacientů mělo uzlinové postižení pouze pánve (cN1–3 cM0), u pěti bylo navíc přítomné i postižení uzlin retroperitonea (cM1). Třileté nádorově-specifické přežití (CSS) a přežití bez progresu (PFS) jsme posuzovali pomocí Kaplan-Meierových křivek a srovnání přežití

v rámci podskupin pomocí log-rank testu. Patologickou kompletní odpověď jsme definovali jako ypT0 N0. Schopnost predikce PFS byla hodnocena pomocí logistické regrese a kvantifikována OR (odds ratio) s intervalem spolehlivosti a p hodnotou. Medián délky sledování dosáhl 24 (7–84) měsíců. **Výsledky:** Třileté CSS a PFS pro celý soubor dosáhlo 52, resp. 39 %. U pacientů s cN1 bylo odpovídající přežití 53, resp. 56 %, u cN2–3 bylo 56, resp. 33 % a v případě postižení uzlin retroperitonea (cM1) 40, resp. 0 % (PFS $p < 0,001$). Kompletní patologickou odpověď typT0 N0 jsme zaznamenali u sedmi (27 %) pacientů. Podíl nemocných s pCR se lišil podle míry vstupní lymfadenopatie a dosáhl 50 % u cN1 vs. 13 % u cN3–M1. V případě kompletní odpovědi dosáhlo 3leté CSS a PFS 80, resp. 83 %. V jednorozměrné analýze byla prediktorem PFS pouze kategorie cT2 (OR 0,27; $p = 0,031$). Devadesátidenní mortalita byla 0 %. **Závěr:** Multimodální léčbou uroteliálního karcinomu měchýře se vstupním uzlinovým postižením sestávající z I-CHT a K-CYE lze dosáhnout bez dlouhodobého přežití. Nejlepší výsledky jsou u nemocných s malým objemem vstupní lymfadenopatie a kompletní patologickou odpovědí na chemoterapii. Další studie jsou nutné pro lepší selekci pacientů ke K-CYE, zejména při nonregionálním uzlinovém postižení.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

XXIII/134. IMUNOTERAPIE U NÁDORŮ MOČOVÉ SOUSTAVY

POPRACH A.¹, LAKOMÝ R.¹, KOVÁČOVÁ J.², VYZULA R.¹, STANÍK M.³

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

³ Oddělení urologické onkologie, MOÚ, Brno

Moderní imunoterapie zažívá u léčby nádorů močové soustavy nebývalý boom podobně jako u jiných onkologických diagnóz. Probíhá řada studií zkoumajících účinnost této léčby jak v adjuvantních, tak paliativních režimech. V současné době máme již výsledky ze studií fáze III (CHECKMATE-025) u diseminovaného renálního karcinomu (mRCC) ve 2. a/nebo 3. linii léčby, kde nivolumab prokázal zvýšený response-rate a prodloužení celkového přežití ve srovnání se standardní léčbou (everolimus). K dispozici jsou taktéž subanalýzy této studie zkoumající léčbu před a po této studii. S napětím však očekáváme výsledky studie III. fáze u nepředléčených pacientů, kde došlo ke přímému srovnání kombinace bevacizumabu s atezolizumabem proti sunitinibu. Výsledky adjuvantních studií a studií kombinujících imunoterapii a cílenou léčbu jsou zatím nezralé. U karcinomů močového měchýře pak zajímavá data přinesla studie fáze II – IMVigor 210, kde byla zkoumána účinnost atezolizumabu u nepředléčených cisplatina unfit pacientů (kohorta 1), v kohortě 2 se pak zkoumala účinnost atezolizumabu u pacientů, kteří progredovali při nebo po paliativní chemoterapii na platinové bázi. Pacienti, kteří zprogredovali do 12 měsíců po ukončené neoadjuvantní či adjuvantní platinové chemoterapii, mohli být do této studie taktéž zařazeni. Překvapující výsledky této studie pak vedly k zahájení studie IMVigor 211, což je studie fáze III, ve které se přímo srovnává chemoterapie dle zvažení klinika s atezolizumabem u pacientů progredujících při nebo po platinové chemoterapii. V uvedeném přehledu se budeme věnovat jak výše uvedeným studiím, u nichž již máme k dispozici určité výsledky, tak ale i zkusíme nastínit budoucnost, kterou se bude léčba nádorů močové soustavy ubírat.

XXIII/145. PROGNOSTICKÝ VÝZNAM PARAMETRŮ VYCHÁZEJÍCÍCH Z MARKERŮ SYSTÉMOVÉ ZÁNĚTLIVÉ REAKCE U INVAZIVNÍCH NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

MAREČKOVÁ N.¹, STANÍK M.¹, ČAPÁK I.¹, MACÍK D.¹, JARKOVSKÝ J.², MALÚŠKOVÁ D.², DOLEŽEL J.¹

¹ Oddělení urologické onkologie, MOÚ, Brno, ² Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Cíl: Cílem naší práce bylo zhodnotit prognostický význam longitudinálně měřených markerů systémové zánětlivé reakce NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio), z něho odvozeného dNLR (derived neutrophil-to-lymphocyte ratio) a mGPS (modified Glasgow Prognostic Score) u pacientů podstupujících radikální cystektomii. **Soubor pacientů a metody:** Soubor byl tvořen 110 pacienty s invazivním nádorem močového měchýře, kteří v letech 2006–2014 podstoupili radikální cystektomii bez neoadjuvantní chemoterapie. U těchto pacientů byly retrospektivně shromážděny výsledky krevních odběrů a vypočteny parametry NLR, dNLR a mGPS před operací (pouze NLR a dNLR), 3–5 měsíců po operaci a v čase recidivy. Pacienti byli dle hladin NLR a dNLR rozděleni do dvou skupin rizika podle cut-off hodnot 3,9 pro NLR a 2,7 pro dNLR. U mGPS byly rozděleny do tří skupin (skóre 0/1/2) dle hladiny CRP a albuminu. Kaplan-Meierova analýza byla použita k posouzení 5letého nádorově-specifického přežití a schopnost predikce byla hodnocena pomocí logistické regrese a kvantifikována HR (hazard ratio) s intervalem spolehlivosti a p hodnotou. **Výsledky:** Pooperační elevace NLR, dNLR a vyšší mGPS byly negativními prediktory nádorově-specifického přežití. Pětileté nádorově-specifické přežití dosáhlo 64 % v případě $NLR \leq 3,9$ oproti 42 % u $NLR > 3,9$ (HR 2,0; $p = 0,043$). Podobně u $dNLR \leq 2,7$ bylo 5leté nádorově-specifické přežití 63 % ve srovnání s 30 % u $dNLR > 2,7$ (HR 3,7; $p = 0,002$). U pacientů s $mGPS = 0$ bylo 5leté nádorově-specifické přežití 65 % ve srovnání s přežitím 50 % při skóre 1 (HR 1,8; $p = 0,209$) a nulovém přežitím při skóre 2 (HR 86; $p < 0,001$). U předoperačních hodnot NLR a dNLR nebyly rozdíly v přežití signifikantní. V čase recidivy byla vyšší hodnota NLR, dNLR a vyšší skóre mGPS spojeny s kratším mediánem přežití 4, 3 a 3 měsíce ve srovnání se 14, 12 a 12 měsíci. **Závěr:** NLR, dNLR a mGPS jsou jednoduché a levné markery systémové zánětlivé reakce a mají prognostický potenciál u invazivních nádorů močového měchýře. Umožňují identifikovat vysoce rizikové pacienty v čase po cystektomii a při recidivě onemocnění. Jako nejvíce prognosticky významné se jeví mGPS.

XXIII/299. STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE PROSTATY S FIDUCIÁLNÍMI MARKERY

KOVAŘÍKOVÁ J.¹, ŠIDLOVÁ I.¹, PROCHÁZKA T.²

¹ MOÚ, Brno, ² Oddělení radiologické fyziky, MOÚ, Brno

Karcinom prostaty je jedním z nejčtenějších onkologických onemocnění u mužské populace. Jednou z možností léčby karcinomu prostaty v Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ) je provedení radioterapie formou stereotaktické radioterapie prostaty (SRT) se zavedenými fiduciálními markery. V MOÚ se SRT prostaty s fiduciálními markery provádí na lineárním urychlovači Varian TrueBeam STx, objemově modulovanou obloukovou radioterapií (VMAT), během ozáření využívá fotonových svazků bez homogenizačního filtru (FFF svazků) s energií 10 MV a mnohalistového kolimátoru (HD 120MLC). Samotná příprava

pacienta je náročnější než u běžné frakcionace. Pacient nejprve absolvuje výkon zavedení markerů (3–4 zlatých zrn) do oblasti prostaty pod ultrazvukovou kontrolou na urologickém oddělení. Zavedením zlatých zrn do oblasti prostaty jsem schopni aplikovat vysokou dávku ionizujícího záření. Délka radioterapie je pak výrazně kratší nežli u běžné normofrakcionace, v režimu $5 \times 7,5$ Gy. SRT prostaty s fiduciálními markery se provádí na lineárním urychlovači Varian TrueBeam STx, kde kontrolu nastavení provádíme pomocí radioterapie řízené obrazem (IGRT). Díky aplikaci zlatých zrn do cílového objemu jsme schopni přesně zaměřit oblast prostaty před ozáření (CBCT) a provést kontrolu nastavení i během samotného ozáření. Během ozáření se provádí kontrolní KV snímek dle zvoleného intervalu rotace gantry a následuje vyhodnocení, zda se všechna sledovaná zrna uložená v prostatě nacházejí v pozici odpovídající poloze prostaty při plánování radioterapie na CT simulátoru. Po vyhodnocení uložení markerů buď pokračujeme v ozáření cílového objemu, nebo provedeme korekci, přenastavení pacienta a opět pokračujeme v ozáření zbývajících objemu. Obecně je SRT prostaty se zavedenými fiduciálními markery velice konformní technikou radioterapie s vysokou přesností ozáření, s možností eskalace dávky, a tím zkrácení celkové délky radioterapie. Jsou zde kladeny vyšší časové nároky na přípravu pacienta a samotné provedení radioterapie. Jedná se o relativně novou ozařovací techniku prováděnou v ČR, kdy další poznatky zajistí až praxe.

XXIII/301. VYUŽITÍ FÚZNÍHO VYŠETŘENÍ POZITRONOVÉ EMISNÍ TOMOGRAFIE A MAGNETICKÉ REZONANCE (PET/MRI) A INDEXU ZDRAVÍ PROSTATY (PHI) V PŘEDOPERAČNÍ DIAGNOSTICE HIGH-RISK KARCINOMU PROSTATY

DOLEJŠOVÁ O.¹, ERET V.¹, SVOBODOVÁ H.¹, HORA M.¹, FERDA J.², BAXA J.², HES O.³, FUCHSOVÁ R.⁴, TOPOLČAN O.⁴

¹ Urologická klinika LF UK a FN Plzeň, ² Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň, ³ Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň,

⁴ Laboratoř imunochemické diagnostiky, LF UK a FN Plzeň

Východiska: Karcinom prostaty patří mezi onemocnění s častým výskytem a variabilní agresivitou. V současné době jsou diagnostické metody zaměřeny na oblast nádorových markerů a grafických vyšetření, které by umožnily lépe stratifikovat nemocné k různým léčebným modalitám. Fúzní vyšetření PET/MRI je nově dostupnou metodou v naší nemocnici. Zároveň je v diagnostice karcinomu prostaty využíváno i stanovení PHI. **Soubor nemocných a metodika:** Od 04/2015 do 01/2017 bylo prospektivně vyšetřeno a následně operováno 26 pacientů. Indikováni k vyšetření byli nemocní s high-risk tumorem na základě hodnot PSA (≥ 20 ng/ml), PHI (≥ 80) a Gleason score (GS ≥ 8). Všichni nemocní podstoupili předoperačně fúzní vyšetření multiparametrickou magnetickou rezonancí silou pole 3T a pozitronovou emisní tomografií s aplikací 18F-fluorocholinu. Následně byla provedena radikální prostatektomie s extenzivní lymfadenektomií. Vzorky po radikální prostatektomii byly hodnoceny metodou celoplošných obřích řezů (whole mount section), dále byly výsledky histologického vyšetření uzlin porovnány s výsledky grafického vyšetření. **Výsledky:** Operováno bylo celkem 26 nemocných, u 3 nemocných bylo biotickým vyšetřením zjištěno metastatické postižení 1 uzliny, které nebylo PET/MRI identifikováno. Vždy se jednalo o mikrometastázu (≤ 5 mm). U dvou nemocných bylo uzlinové postižení identifikováno při grafickém vyšetření a následně potvrzeno histologickým vyšetřením, jednalo se o objemnější metastázy (≥ 1 cm). Medián PHI pro kategorii pT2 byl 69,76 a pro kategorii pT3 100,74. Medián PHI pro nemocné s uzlinovým postižením byl 101,65 a pro nemocné bez infiltrace uzlin 73,94. **Závěr:** Fúzní vyšetření PET/MRI se zdá být přínosné u high-risk karcinomů prostaty s vyšší hodnotou PSA a PHI, v detekci mikrometastáz jsme v našem malém souboru jeho přínos nezaznamenali. Vyšší hodnoty mediánu PHI (≥ 100) jsme v našem selektovaném souboru pozorovali u nemocných s uzlinovým postižením a s extrakapsulární propagací tumoru. Plánujeme naše výsledky ověřit na větším souboru nemocných.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806.)

XXIII/302. ROLE PLASTICKÉHO CHIRURGA V MEZIOBOROVÉ SPOLUPRÁCI S UROLOGEM PŘI CHIRURGICKÉM ŘEŠENÍ KARCINOMU PENISU

DOLEJŠ M.¹, TRÁVNÍČEK I.², HORA M.², DOLEJŠOVÁ O.², BURSA V.¹

¹ Oddělení plastické chirurgie, FN Plzeň, ² Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

Východiska: Východiskem je prezentovat možnosti a výhody mezioborové spolupráce urologa a plastického chirurga při chirurgickém řešení nádorové problematiky karcinomu penisu. **Soubor pacientů a metody:** V období od března 2015 do března 2017 bylo ve spolupráci urologa a plastického chirurga 6× chirurgicky řešena nádorová problematika glandy penisu od nejjehčích forem PeIn až po invazivní karcinom. **Výsledky:** Role plastického chirurga a forma mezioborové spolupráce spočívá v chirurgickém odstranění nádorové léze urologem a následně provedení bezprostřední rekonstrukce vzniklého kožního defektu plastickým chirurgem. Při rekonstrukci kožních defektů jsou použity vždy dermoepidermální kožní štěpy odebrané z ventrální plochy stehen. Hospitalizace pacientů na urologickém pracovišti a pooperační kontroly a převazy plastickým chirurgem jsou prováděny konziliární formou. **Závěr:** Přímá forma spolupráce urologa a plastického chirurga na operačním sále a v pooperačním ošetřování ran se nám osvědčila, což potvrzují nekomplikované hojení ran a příznivé pooperační výsledky u všech pacientů operovaných v našem souboru, vč. hodnocení operačního výsledku v delším časovém odstupu od operace z kosmetického (estetického) hlediska.

XXIII/407. VZÁCNÝ PŘÍPAD METASTÁZY KARCINOMU PROSTATY DO ZEVNÍHO POUZDRA CHRONICKÉHO SUBDURÁLNÍHO HEMATOMU – KAZUISTIKA

HRABOVSKÝ D., JANČÁLEK R., CHRASTINA J.

Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Metastatické postižení pouzdra chronického subdurálního hematomu (CHSDH) je extrémně vzácný nález. Literárně bylo doposud popsáno u dvou nemocných (Cheng, Greenberg et Hoover, 1988; O'Meara et al, 2012). V této kazuistice prezentujeme případ 67letého nemocného, léčeného pro adenokarcinom prostaty s generalizovaným metastatickým postižením skeletu. Z relativně plného zdraví se u něj rozvinulo kóma (GSC 4) s jednostrannou mydriázou. Dle akutního

nativního CT mozku pro alergickou anamnézu, nalezen oboustranně CHSDH šíře do 2 cm, který působil významným tlakem na mozkové hemisféry. Vedlejším nálezem byla rozsáhlá kostní léze ve střední jámě lební vpravo. Dle dostupné dokumentace a informací od rodiny, nebyla známa předchozí traumatická anamnéza. Nemocný byl již 6 let léčen na MOÚ Brno (radioterapie, chemoterapie, hormonální terapie, stav po bilaterální orchiektomii, zařazen do studie abirateron/olaparib). V rámci této komplexní terapie dosahoval dlouhodobě Ki 90–100 %. Provedena byla akutní operace se zmenšením objemu CHSDH z frontálních trepanací, při které byl méně obvyklý nález hemoragické komponenty SDH různého stáří, vč. čerstvých koagul. Dle kontrolního CT mozku byla prokázána redukce kolekcí frontálně, ale parietálně oboustranně bylo sledováno ještě významné reziduum. Vzhledem ke zlepšení v neurologickém stavu, bylo rozhodnuto o operační revizi. V oblastech parietálních byly doplněné trepanace, s následným rozšířením do osteoklastické kraniotomie. Zde byl nalezen velmi nápadně zesílený, ale fragilní a krvácivý zevní list pouzdra CHSDH. Po resekci odeslán k histologickému vyšetření, dle kterého byla prokázána metastáza karcinomu prostaty do pouzdra CHSDH. Tento výjimečný nález poukazuje na přínos histologického vyšetření resekováného pouzdra u nemocných s chybějícím úrazovým mechanismem a pozitivní onkologickou anamnézou, k ozřejmění původu vzniku SDH, pro jeho možnost nádorové etiologie.

XXIII/476. CHIRURGICKÁ LÉČBA KARCINOMU PROSTATY

SOCHOROVÁ N., PERNIČKA J.

Urologická klinika LF UN a FN Olomouc

Východiska: Karcinom prostaty je nejčastějším nádorovým onemocněním mužů a po karcinomu plic druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. V posledních letech došlo k významnému nárůstu incidence karcinomu prostaty, vlastní úroveň úmrtnosti na karcinom prostaty naopak klesá. Vyšší výskyt nádorů prostaty je vysvětlován stárnutím populace a rutinním preventivním vyšetřováním hodnot prostatického specifického antigenu (PSA). V počátku onemocnění je pacient zcela asymptomatický. Lokální či lokoregionální příznaky jsou známkou pokročilého onemocnění. **Cíl:** Cílem přednášky je seznámit posluchače s diagnostikou a chirurgickou léčbou karcinomu prostaty. Standardními výkony jsou radikální retropubická prostatektomie (RRP) a roboticky asistovaná radikální prostatektomie (RARP). Volba léčebného postupu závisí na rozsahu onemocnění, histopatologickém vyšetření a Gleason skóre, hladině PSA, pravděpodobné době dožití a na přítomnosti nebo absenci příznaků. **Závěr:** Vliv na prognózu pacientů má zejména včasný záchyt onemocnění. Důležité jsou pravidelné roční kontroly PSA u mužů nad 40 let v případě pozitivní rodinné anamnézy, jinak od 50 let věku. Karcinom prostaty je v současné době jedním z hlavních medicínských problémů v mužské populaci.

XXIII/477. SEKVENČNÍ LÉČBA KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY V OTÁZKÁCH A ODPOVĚDÍCH

KATOLICKÁ J.

Komplexní onkologické centrum, FN u sv. Anny v Brně

Léčba metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty (mCRPC) prošla za poslední roky významným vývojem. K dispozici jsou léky s vlivem na androgenní receptor (ARTA preparáty) – enzalutamid, abirateron, imunoterapie sipuleucel-T, chemoterapie na bázi taxanů – docetaxel, cabazitaxel, a radiofarmakum cílené na kostní tkáň – radium-223. Registrační studie fáze III umožnily definovat podání jak hormonální léčby, tak chemoterapie na tzv. pre- a postchemo indikaci. Základním pilířem pro tuto „definici“ je podání docetaxelu jako zlatého standardu pro léčbu metastatického kastročně rezistentního onemocnění. V jakém rozsahu je možné uplatnit výsledky studií? Sekvenční postchemo léčba nabízí několik variant ve více než ve dvou liniích, a to ve třech, případně čtyřech. Příkladem je docetaxel-cabazitaxel-enzalutamid nebo docetaxel-cabazitaxel-abirateron, docetaxel-ARTA preparát-cabazitaxel, docetaxel-ARTA-cabazitaxel-radium-223, docetaxel-radium-223-cabazitaxel-ARTA. Jak použít sekvenční léčbu v naší běžné klinické praxi? Možnosti sekvenční léčby v běžné onkologické praxi v našich podmínkách jsou limitované zejména úhradovou vyhláškou. V prechemo indikaci máme možnost u asymptomatických nebo minimálně symptomatických nemocných podat abirateron nebo u pacientů se symptomatickým metastatickým postižením kostí radium-223. V postdocetaxelové indikaci hned po docetaxelu lze podat radium-223, cabazitaxel, abirateron nebo enzalutamid, případně po cabazitaxelu enzalutamid nebo radium-223. Jaký je pohled na sekvenční léčbu mCRPC panelem odborníků? Po setkání panelu expertů v St. Gallen v roce 2015 byl na základě odpovědí zúčastněných vytvořen dokument o možnostech léčebního modelu. Jaká je toxicita sekvenční léčby? V rámci hodnocení toxicity je nutné vzít v úvahu toxicitu chemoterapie, ARTA preparátů, prolínání se kortikoidů v rámci jednotlivých sekvencí. Ovlivňuje sekvenční léčba kvalitu života takto léčených nemocných? Zejména ústup symptomů souvisejících s metastatickým postižením je jedním ze základních pilířů zlepšení kvality života takto léčených nemocných. Prodloužení celkového přežití, dobrá léčebná odpověď, zlepšení kvality života, ovlivnění algického syndromu a dalších symptomů choroby jsou pro pacienta významná pozitiva sekvenční léčby. Možná kumulace nežádoucích účinků, nedostupnost určitých léčebných sekvencí a cena léků jsou negativa, která vnímá více ošetřující lékař než samotný nemocný.

XXIII/478. ZMĚNY V LÉČEBNÝCH ALGORITMECH METASTATICKÉHO KARCINOMU PROSTATY

KATOLICKÁ J.

Komplexní onkologické centrum, FN u sv. Anny v Brně

Podání chemoterapie se od kastročně rezistentní choroby v poslední době posouvá do fáze kastročně senzitivního onemocnění. Bicalutamid, před časem jeden z doporučených antiandrogenů v léčbě karcinomu prostaty, prochází výraznou recesí. Účinnost docetaxelu byla studií CHARTED, která sledovala jeho přínos v kombinaci s androgen deprivací terapií u hormonálně senzitivního onemocnění, potvrzená pro tzv. high-volume postižení. Tento rozsah zahrnoval přítomnost měkkotkáňových viscerálních metastáz jako špatného prognostického faktoru. Do „high-volume kostního postižení“ byli zařazeni nemocní s více jak třemi kostními ložisky, v případě, že aspoň jedna léze byla mimo žebra a pánev. Skupina nemocných s extenzivním postižením měla o 17 měsíců delší celkové přežití v případě, že byla již v úvodu léčená kombinací ADT a docetaxelu ve srovnání se skupinou léčenou samotnou ADT (49,2 vs. 32,2 měsíce;

$p < 0,001$). Data o docetaxelu v této indikaci zkoumala také studie STAMPETE a GETUC15. Studie s antiandrogeny třetí generace významně změnily postavení bicalutamidu. Enzalutamid byl srovnáván s bicalutamidem v podání 1. linie. Studie STRIVE randomizovala muže s CRPC do ramene s enzalutamidem a ramene s bicalutamidem. Primární cíl bylo přežití bez progresse onemocnění a zahrnovala i pacienty s nemetastatickou chorobou. U specifické skupiny nemocných s metastatickým postižením byl medián přežití bez progresse choroby 16,5 měsíce pro enzalutamid a 5,5 měsíce pro bicalutamid. Výsledek demonstroval, že enzalutamid představuje superioritu před bicalutamidem v této populaci. Studie TERRAIN zahrnovala nemocné s mCRPC, kteří měli asymptomatickou nebo minimálně symptomatickou chorobou. Primární cíl, a to prodloužení doby do progresse onemocnění, enzalutamide prokázal. O 9,9 měsíce překonal bicalutamid (15,7 měsíce rameno s enzalutamidem vs. 5,8 měsíce rameno s bicalutamidem). Kontinuální nebo intermitentní androgenní terapie (ADT) u metastatického karcinomu prostaty je předmětem častých diskuzí. Přehledné zpracování výsledků devíti studií na 5 508 nemocných intermitentní léčbu doporučovalo. Jednalo se o nesourodá data, která zahrnovala různá stadia choroby, nemocné pouze s elevací PSA po lokální léčbě a také různé primární cíle jednotlivých studií. Intermitentní ADT u metastatického karcinomu je stále kontroverzní. Chybí data z prospektivního hodnocení. Léčba chemoterapií v kombinaci s ADT karcinomu prostaty přinesla pro pacienty s tzv. high-volume je významným přínosem z ohledem na prodloužení přežití.

XXIII/479. SOUČASNÉ MOŽNOSTI TERAPIE RELABUJÍCÍCH TESTIKULÁRNÍCH GERMINÁLNÍCH NÁDORŮ

POKRIVČÁK T., LAKOMÝ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Nejčastější malignitou u mužů ve věku 15–40 let jsou testikulární germinální nádory. Díky vysoké citlivosti k onkologické terapii se jedná o nejlépe léčitelné solidní nádory dospělého věku. Pětileté přežití dosahuje dle dat SEER databáze 95,4 %. Většina nádorů je zachycená v lokalizovaném stadiu. Diseminace do vzdálených orgánů je vstupně diagnostikována asi u 12 % případů. Po absolvování standardní 1. linie chemoterapie dlouhodobě přežívá bez relapsu více než 80 % pacientů. Prognóza relabujících nádorů závisí na řadě prognostických faktorů. Dle dat skupiny IPSTG (International Prognostic Factors Study Group) hraje důležitou roli lokalizace a histologie nádoru, odpověď na předchozí chemoterapii, přítomnost viscerálních nebo kostních metastáz a hladina nádorových markerů v době relapsu. Na základě těchto dat lze stratifikovat pacienty v rámci prognostického modelu do pěti skupin s nízkým (75% dvouleté PFS (čas od zahájení léčby do progresse onemocnění – progression free survival)) až velmi vysokým rizikem relapsu (6% dvouleté PFS). V rámci salvage terapie se může využívat chemoterapie v konvenčních dávkách (CDCT) nebo vysoce dávkovaná chemoterapie (HDT). V rámci konvenčních dávek při využití režimu s vinblastinem, ifosfamidem a cisplatinou (VeIP) bylo dosaženo medianu PFS v délce 4,7 roku. Další účinnou možností je režim vycházející z kombinace paclitaxelu, ifosfamidu a cisplatinu (TIP). Ve studii Kondagunta et al bylo aplikací čtyř sérií TIP dosaženo dvouletého PFS u 65 % pacientů. Zařazení vysoce dávkované chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk do algoritmu terapie je zatím nejasné. Hlavním důvodem je chybění prospektivních randomizovaných studií. Nová data se očekávají hlavně od III. fáze randomizované studie TIGER v terapii prvního relapsu. U této studie bude prospektivně srovnána účinnost čtyř sérií TIP oproti vysoce dávkované chemoterapii využívající mobilizaci paclitaxelem následovanou high-dose karboplatinou a etoposidem (TI-CE). Do budoucna by mohly přinést slibné výsledky anti PD-1 imunoterapie jejich účinnost se aktuálně zkoumá u pacientů po předlčení dvěma liniemi chemoterapie.

XXIV. Nádory nervového systému

XXIV/14. POROVNÁNÍ WHO KLASIFIKACÍ 2007 A 2016 NA SOUBORU PACIENTŮ S GLIÁLními NÁDORY

KALITA O.¹, MEGOVÁ M.², HALAJ M.¹, VAVERKA M.¹, TROJANEC R.², HRABÁLEK L.¹, TUČKOVÁ L.³, HAJDÚCH M.², VRBKOVÁ J.²

¹ Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, ² Laboratoř experimentální medicíny, Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomouc,

³ Laboratoř molekulární patologie, Oddělení patologie, LF UP a FN Olomouc

Úvod: Ve WHO klasifikaci intrakraniálních nádorů z roku 2007 se gliální nádory dělily dle histogenetického konceptu založeného pouze na morfolozických kritériích. Klasifikace využila mikroskopické znaky, jako byl původ buněk, stupeň diferenciacie či dediferenciacie buněk, evoluční princip s malignizací gliálních nádorů. Mezi nevýhody této klasifikace patří značný rozptýl v délce přežívání u pacientů jednoho stupně malignity. Definice „gradingu a typingu“ dávala značný prostor subjektivitě a vedla ke značnému nesouladu mezi hodnotícími neuropatologů. Výše uvedené nedostatky byly impulzem ke hledání dalších biomarkerů využitelných pro novou klasifikaci. WHO klasifikace z roku 2016 spojila histologický obraz s molekulárně-genetickými markery (IDH, 1p/19q, MGMT, G-CIMP, ATRX, TERT). Záměrem bylo vyřešení diskrepance mezi klasifikací a klinickými výsledky, eliminace „inter-observer discordance“ při hodnocení „gradingu“ a „typingu“ gliomů. **Metodika:** Prospektivně sbíraní pacienti s gliálními nádory od 1. 7. 2006 do 30. 6. 2014 byli hodnoceni dle klasifikace z roku 2007. Tato skupina byla přehodnocena dle klasifikace z roku 2016. Do skupiny byli zařazeni jen pacienti, u kterých bylo možné provést vyšetření biomarkerů, a to především metylace promotoru MGMT a mutace IDH. **Výsledky:** Bylo získáno více jak 160 pacientů s gliálními nádory; z toho byli tři pacienti s maligním pilocytárním astrocytómem a zbývající s gliomy stupně malignity II–IV. Byl nalezen zajímavý posun u pacientů s oligodendrogliální komponentou. Všichni pacienti s oligoastrocytárním nádorem (smíšené gliomy v klasifikaci 2016 zcela chybí) byli překlasičkováni na astrocytární nádory. Část čistě oligodendrogliálních nádorů kodelecí 1p/19q postrádala. Došlo i k posunům mezi skupinou primárních glioblastomů, kde bychom předpokládali wild-typ IDH a sekundárních glioblastomů s předpokládanou mutací IDH. Všechny posuny v rámci gradingu a typingu korelovaly s přežíváním. Je to patrné především u difuzních astrocytomů WHO II a anaplastických astrocytomů WHO III s wild-typem IDH, které se přežíváním blíží glioblastomům. Další nálezy budou diskutovány. **Závěr:** Na základě našich výsledků lze říci, že WHO klasifikace z roku 2017 zlepšila vztah mezi gradingem a typingem gliálních nádorů. Tyto výsledky jsou využitelné při plánování onkologické terapie či plánované resekce recidivy.

XXIV/15. ENDOSKOPICKÁ BIOPSIE V DIAGNOSTICE MOZKOVÝCH NÁDORŮ

VYBÍHAL V.¹, FADRUS P.¹, NEUMAN E.¹, SOVA M.¹, SVOBODA T.¹, KŘEN L.², SMRČKA M.¹

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

Úvod: Endoskopická biopsie je důležitou součástí v diagnostice a terapii mozkových nádorů. Indikována je především u nádorů lokalizovaných v komorovém systému. Její výhodou je také možnost současného ošetření případného obstrukčního hydrocefalu provedením ventrikulostomie spodiny třetí komory nebo septostomie. **Materiál a metodika:** Během posledních 5 let podstoupilo endoskopickou biopsii pro mozkový nádor celkem 13 pacientů (průměrný věk 49,4 roku, medián 60,7 let, rozmezí 16–75 let). V souboru bylo 8 mužů (61,5 %) a 5 žen (38,5 %). **Výsledky:** Endoskopická biopsie byla výtěžná celkem u 12 pacientů (92,3 %). V 11 případech (84,6 %) byla biopsie spojena s provedením dalšího endoskopického výkonu v rámci ošetření vzniklého obstrukčního hydrocefalu – ventrikulostomie spodiny třetí komory nebo septostomie, popřípadě kombinace těchto výkonů. U 1 pacienta (7,7 %) bylo nutno s odstupem 3 měsíců vzhledem k progresi nádorového onemocnění provést zkratovou operaci. V ostatních případech bylo endoskopické ošetření obstrukčního hydrocefalu dostačující. Histologicky zde byly přítomny gliální nádory, germinální nádory, pineální parenchymální nádory, meningeomy a kraniofaryngeom. Všechny výkony proběhly bez komplikací. **Závěr:** Endoskopická biopsie má své nezastupitelné místo v diagnostice mozkových nádorů. Jedná se o výkon s vysokým procentem výtěžnosti a minimálními riziky. Navíc dovoluje ošetření případného obstrukčního hydrocefalu.

XXIV/16. VYUŽITÍ MRI SPEKTROSKOPIE U NAVIGOVANÝCH STEREOTAKTICKÝCH BIOPSIÍ TUMORŮ MOZKU

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

¹ Neurochirurgická klinika UJEP a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s., ² IKEM, Praha

Cílem této práce je prezentovat zkušenosti autorů s využitím metod 2D a 3D MRI spektroskopického zobrazování (MRSI) u pacientů s mozkovým tumorem před operací či v průběhu sledování po onkologické léčbě (radiochemoterapie – RCHT). Dalším cílem bylo prokázat využití metabolických map pro plánování MRI + MRSI navigovaných stereotaktických biopsií. **Materiál a metodika:** Celkem 68 pacientů s intrakraniální lézí a 60 zdravých osob bylo vyšetřeno v magnetickém poli 3T. RCHT podstoupilo 34 pacientů. Diagnóza byla zjištěna histologií či dlouhodobým radiologickým sledováním. U 14 pacientů byla využita metoda MRI + MRSI navigovaných biopsií. **Výsledky a diskuze:** 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. **Závěr:** Pomocí MRI + MRSI navigovaných stereotaktických biopsií lze cíleně odebrat vzorek z místa s nejvýraznějšími metabolickými změnami tkáně a zpřesnit tak diagnózu pacienta. K lézím u pacientů s a bez RCHT je však nutno přistupovat odlišně. Pro diferenciaci neléčených lézí je vhodné sledovat koncentrace Cho, inositol, laktát a jejich poměry, u léčených především Cho v porovnání s kontralaterální stranou. NAA vhodným parametrem není.

Podpořeno Evropským fondem pro regionální rozvoj (ERDF), projektem FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123), grantem 00023001IKEM.

XXIV/17. PEROPERAČNÍ SONO – OD B MODU K VIRTUÁLNÍMU NAVIGÁTORU. 17LETÉ ZKUŠENOSTIFILIP M.¹, LINZER P.¹, JUREK P.¹, MITAL M.¹, ŠVEHLÁK A.¹, ŠKOLOUDÍK D.²¹ Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín, ² Neurologická klinika LF OU a FN Ostrava

Potřeba rychlé, jednoduché, přesné pre- a peroperační lokalizace a kontrola průběhu vlastní operace mozkové léze byl a je v neurochirurgii trvalý problém. Kromě jiných zobrazovacích modalit jako jsou navigační systémy, MRI, fluoroskopické zobrazovací metody atd. se stále více využívá ultrazvuk. V neurochirurgii zažívá v posledních 15 letech renezanci díky zdokonalení ultrazvukových přístrojů. V současné době patří mezi nejsnáze dostupné operační zobrazovací metody. Základním vyšetřením je plošné zobrazení v B módu (dvojměrný obraz, 2D obraz, B-obraz). Nevýhoda plošného zobrazení je ztráta jednoho rozměru. K zlepšení orientace v operovaném prostoru podobně jako u MRI/CT bylo vyvinuto 3D ultrazvukové zobrazení využívající počítačové rekonstrukce řady za sebou ležících dvojměrných řezů plošných obrazů. V posledních 6 letech se objevuje nová modalita tzv. Virtual Navigator. Ta dále vylepšuje prostorovou orientaci během celého výkonu propojením reálného ultrazvukového obrazu s předoperačním obrazem MRI/CT. Díky tomu se ultrazvuk stal rovnoprávným konkurentem dalších peroperačních zobrazovacích vyšetření. O 17 letech zkušenostech s těmito ultrazvukovými zobrazovacími metodami referují autoři ve svém sdělení.

XXIV/18. RECURRENT EPENDYMOMA OF THE IV THE VENTRICLE – A CASE REPORTSMRČKA M.¹, ŠTĚRBA J.²¹ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ² Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Introduction: Ependymomas of the third ventricle represent a relatively problematic entity since they are not always feasible to be removed completely and especially in childhood they may be even anaplastic with high potential of recurrency. Nowadays, however, a new personal therapy can be used utilizing new knowledge regarding genetics and epigenetics of the neuroectodermal tumors. **Case reports:** First, we present a case of 3-year-old male who presented with symptoms of high intracranial pressure due to IVth ventricle tumor causing hydrocephalus. The tumor was removed radically via standard suboccipital craniotomy. Histology was anaplastic ependymoma GIII. During next 9 years, the patient underwent four other operations of recurrent ependymoma of posterior fossa, always with no or only very small remnant. During the time course he also had a complete oncological treatment with radiation and chemotherapy. Finally, he passed away 10 years after the diagnosis was established. Second, we present a case of a 16 years old boy with a diagnosis of anaplastic ependymoma of the posterior fossa G III. He underwent a 95% resection of his tumor and subsequent oncological treatment. After 1 year, a new open biopsy was performed to establish a way of a personalised targeted treatment, although the indication for this relatively risky surgery was not surgical but oncological. **Conclusion:** Pediatric ependymomas of the IVth ventricle might be very aggressive and even the use of all our effort is yet not enough to cure these patients. Nowadays, however, new oncological individualised approaches may be used to efficiently deal with the residual disease.

The presentation was supported by the Institutional Support of the University hospital Brno.

XXIV/19. DLOUHODOBÉ PŘEŽITÍ PACIENTŮ S GBM (4 KAZUISTIKY). MAJÍ VÝZNAM OPAKOVANÉ RESEKCE?BARTOŠ R.¹, TŘEBICKÝ F.², MALUCELLI A.¹, SAMEŠ M.¹, ŠMEJKALOVÁ D.³, ŠIMONOVÁ G.⁴¹ Neurochirurgická klinika UJEP a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s., ² Ústav radiační onkologie,Nemocnice Na Bulovce, Praha, ³ Onkologie, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s.,⁴ Stereotaktická a radiační neurochirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Ve sdělení prezentujeme způsoby léčby čtyř pacientů s dlouhodobým přežitím při diagnóze multiformního glioblastomu (GBM): 6 let 3 měsíce, 5 let 10 měsíců, 5 let, 2 roky 4 měsíce. Léčebné modalitě oscilují od jedné radiograficky radikální operace, zevní frakcionované radioterapie a šesti standardních cyklů adjuvantní léčby temozolomidem po tři operace, trvalé podávání temozolomidu po dobu 5 let a ozařování gamma nožem. Dále prezentujeme případ 51leté pacientky operované v letech 2016–2017 již 4× a mimo konvenční léčbu i 2× ozářené pomocí gamma nože. V současné době pokračuje v chemoterapii a je ve výborném klinickém stavu. Dle našeho názoru, v indikovaných případech, při dobrém neurologickém stavu a výhledu onkologické léčby jsou opakované reoperace pro GBM indikované a mohou přispět i k „dlouhodobému“ přežití, tak jak to dokazují naše dvě kazuistiky (tři operace oba pacienti). Jsou však zatíženy větší komplikovaností stran lokální morbiditě (infekce, hojení ran). Pokračující onkologická léčba je tedy zcela zásadní.

XXIV/20. EPILEPSIE – PRAKTICKÝ PŘÍSTUP K DIAGNOSTICE A LÉČBĚ

DOLEŽALOVÁ I., BRÁZDIL M.

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

Epilepsie postihuje cca 1 % populace, její incidence se zvyšuje u onemocnění centrálního nervového systému, tedy i u mozkových gliomů. Cílem této prezentace je Vás seznámit s problematikou epileptických záchvatů. V úvodu vysvětlíme základní pravidla pro popis epileptických záchvatů. V současnosti velká část odborné veřejnosti vnímá pouze generalizované tonicko-klonické záchvaty (dříve rovněž označovány jako grand mal), avšak existuje celá škála epileptických záchvatů. Nejčastější typy záchvatů budou detailněji popsány, vč. video ukázek. Následně se budeme věnovat zásadám při nasazování antiepileptické medikace. Česká liga proti epilepsii nyní doporučila užívat lamotrigin a levetiracetam jako první volbu. Výhodou těchto léků je především minimum interakcí, z onkologického hlediska je důležitá především nepřítomnost interakcí na úrovni cytochromu P450. V poslední části prezentace zmíníme stručně specifika u onkologických pacientů, vč. právní problematiky.

XXIV/21. PROTONOVÁ RADIOTERAPIE NÁDORŮ CNS U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ – SOUBOR PTC

VINAKURAU S., KUBEŠ J., ONDROVÁ B., VÍTEK P., DĚDEČKOVÁ K., HAAS A., VONDRÁČEK V., SLÁVIKOVÁ S., PÁSZTOROVÁ A., KASÁČOVÁ G.
Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha

Východiska: Cílem prezentace je zhodnocení efektivity a toxicity u dospělých pacientů, které absolvovali v PTC Praha protonovou radioterapii. Naše zkušenosti zjištění srovnáváme s publikovanou literaturou. **Soubor pacientů a metody:** Protonovou radioterapii v PTC Praha absolvovalo 158 pacientů v době od března 2013 do konce ledna 2017 (průměrný věk 47,6 let (21–78)). Hlavními diagnózami indikovanými k protonové radioterapii byly meningeomy (n = 52), low-grade gliomy (n = 16), high-grade gliomy (n = 20), chondrosarkomy (n = 13), chordomy (n = 23), neurinomy akustiku (n = 10) a jiné (medulloblastomy, anaplastické ependymomy, kraniofaryngeomy, chemodektomy, hemangiopericitomy, hemangioblastomy). Primoradioterapie byla provedena u 125 pacientů (79 %) a 2. nebo další reiradiace u 33 pacientů (21 %). Většina pacientů byla indikována k protonové radioterapii radiačními onkology/neuronkology z jiných pracovišť. Hlavními důvody indikace protonové terapie byly nemožnost ozáření nádorového ložiska předepsanou dávkou, nutnost eskalace dávky, snížení radiačního zatížení okolních zdravých tkání nebo snížení objemu tkání opakovaně vystavených vysoké dávce záření (v případě opakované radioterapie). Plánování radioterapie bylo provedeno na základě CT s obligátní fúzí s MRI vyšetřením, s předepsanými dávkami a bezpečnostními lemy dle oficiálních doporučení. Radioterapie byla provedena technikou IMPT (intensity modulated proton therapy), za použití 1 nebo 2 (výjimečně 3) ozařovacích polí. **Výsledky:** Protonová terapie byla aplikována u 158 pacientů, medián sledování činí 18,77 měsíce (3–47,39). Lokální kontrola (CR, PR, SD) byla dosažena u 142 pacientů (90 %), recidivy vznikly u 16 pacientů (10 %). Celkem 16 pacientů ve sledovaném období zemřelo. Akutní toxicitu (RTOG grade \geq II) jsme pozorovali u 13 pacientů (8,2 %), a chronickou grade \geq II u 18 pacientů (11,4 %), vč. 1 případu toxicity grade V. Z toho u 10 (6,3 %) pacientů byla zjištěna radiační nekróza v oblasti zdravých mozkových tkání. Nekrózy vznikly u 4 pacientů v případě reiradiace (tj. u 25 % reiradiovaných pacientů), a u 6 pacientů po primoterapii protonovým svazkem (4,8 %). Léčba postradiační toxicity zahrnovala samostatné podávání kortikosteroidů (dexametazon) nebo kombinaci kortikoterapie s léčbou bevacizumabem. **Závěr:** Protonová terapie umožňuje snížení dávky na okolní tkáň, a tím i snížení akutní i pozdní toxicity. U některých diagnóz umožňuje aplikaci vyšší dávky do nádorového ložiska, a tím i potenciální zvýšení efektivity léčby. Míra pozdní toxicity je srovnatelná s publikovanými údaji a budou popsány potenciální možnosti k její redukci.

XXIV/24. POOPERAČNÍ RADIOCHEMOTERPIE S INTEGROVANÝM BOOSTEM REZIDUA

CVEK J., MOLENDLA L., KNYBEL L.
Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava

Úvod: Léčebné výsledky multiformních glioblastomů jsou stále velmi neuspokojivé. Lokální recidiva v lůžku po exstirpaci je častý místem relapsu, zejména v případech pooperačního rezidua. Dávky záření nad 60 Gy nejsou obecně doporučovány pro vysoké riziko toxicity, ale s rozvojem přesných techniky radioterapie lze o fokální dávkové eskalaci uvažovat. V této kazuistice je zhodnocena možnost eskalace dávky na oblast makroskopického rezidua multiformního glioblastomu. **Materiál a metody:** Muž (75 let) byl došetřován pro centrální levostrannou hemiparézu, neglect syndrom, centrální parézu VII. hlavového nervu vlevo a psychoorganický syndrom. Dle MRI (magnetické rezonance) expanze temporálně vpravo. 25. 6. 2015 provedena exstirpace, pooperačně bez rezidua s použitím 5-ALA (kyselina aminolevulová), regrese neurologického deficitu. Pooperační MRI ale verifikuje reziduum pooperační dutiny kranially a ventrálně, které není vhodné k re-exstirpaci. Histopatologické vyšetření potvrzuje glioblastom mutiforme grade 4, IDH (izocitrát dehydrogenáza) negativní, analýza metylace promotoru MGMT (metylguanin-metyltransferázy) nebyla úspěšná. Provedeno plánování pooperační radiochemoterapie 60 Gy s konkomitantním temozolomidem 75 mg/m² denně. **Výsledky:** Plánování pooperační radioterapie probíhalo ve dvou fázích, první fáze 40 Gy na rozsah tumorózní infiltrace dle předoperační MRI T2 FLAIR s izometrickou expanzí 2 cm, druhá fáze 20 Gy na oblast se syćením kontrastní látkou v T1 váženém signálu s izometrickou expanzí 1,5 cm. Zároveň byla prostřednictvím inverzního plánování eskalovaná dávka na reziduum (gross tumour volume – GTV) dle pooperační MRI. Dávka na GTV mohl být eskalována až do výše 68 Gy, aby byla dodržena střední dávka na PTV 60 Gy se splněním ICRU doporučení. Max. dávka na optickou dráhu byla 54,4 Gy, max. dávka na mozkový kmen pak byla 57,8 Gy. 9. 9. 2015 pacient ukončil kombinovanou léčbu bez alterace celkového stavu se stabilní dávkou kortikoterapie 8 mg dexametazonu denně per os. S ohledem na protražovanou trombopenii a komorbidity při vyšším věku nebylo v další chemoterapii pokračováno. 20. 10. 2015 kontrolní MRI ukazuje příznivý nález bez přítomnosti rezidua. 14. 1. 2016 však dochází k alteraci celkového stavu s nakupením epiparoxysmů, MRI s nálezem vzdálených ložisek glioblastomu, zejména temporálně vlevo, oblast T vpravo bez známek rezidua. 14. 2. 2016 pak exitus letalis. **Závěr:** Fokální eskalace dávky záření na oblast makroskopického rezidua se jeví schůdně, zhodnocení efektu a toxicity probíhá v současné době na větším souboru pacientů.

XXIV/25. STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ RECIDIVUJÍCÍCH HIGH-GRADE GLIOMŮ

HYNKOVÁ L.¹, POSPÍŠIL P.¹, KAZDA T.¹, FADRUS P.², BELANOVÁ R.³, GARČIC J.⁴, VRZAL M.⁴, ŠIKOVÁ I.⁵, SELINGEROVÁ I.^{6,7}, ŠLAMPA P.¹
¹ Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno, ² Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ³ Oddělení zobrazovacích metod, MOÚ, Brno, ⁴ Oddělení radiologické fyziky, MOÚ, Brno, ⁵ Neurologická ambulance, MOÚ, Brno, ⁶ Ústav matematiky a statistiky, PŘF MU, Brno, ⁷ RECAMO, MOÚ, Brno

Východiska: High-grade gliomy (HGG) patří mezi vysoce agresivní tumory. Konformní stereotaktické techniky radioterapie mohou být jednou z možných alternativ salvage léčby ve snaze snižovat riziko neurotoxicity v již ozářeném terénu. **Cíl:** V příspěvku budou shrnuty výsledky retrospektivních a prospektivních prací, které se zabývají stereotaktickým ozařováním jako možnou záchrannou terapií u rekurentních HGG. V souladu s principy paliativní onkologické léčby není jejich cílem vyléčení pacienta, ale udržení dobré kvality života (zlepšení celkového stavu, snížení užívání kortikoidů), prodloužení doby do progresu a případně prodloužení přežití. Dále budou prezentovány výsledky našeho souboru stereotakticky ozářených pacientů. **Závěr:** Stereotaktickou radioterapii lze individuálně nabídnout pacientům s progredujícími HGG, zejména pacientům mladším, v klinicky dobrém stavu. Rozhodující je i uložení recidivy ve vztahu ke kritickým strukturám. Bohužel není k dispozici žádná prospektivní randomizovaná studie fáze III a ani žádný konsenzus stran dávky, frakcionace a vhodné velikosti recidivy.

XXIV/27. KAZUISTIKA MLADÉHO DOSPĚLÉHO SE SEKUNDÁRNÍM GLIONEURÁLNÍM NÁDOREM MOZKUEMMEROVÁ R.¹, LUXEMBURGOVÁ J.²¹Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s., ²Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice Jablonec nad Nisou, p.o.

Glioneurální tumor patří mezi neuroepiteliální nádory, do skupiny neuronálních a smíšených glioneuronálních nádorů mozku. Zatímco benigní gangliogliom je vzácně se vyskytující, pomalu rostoucí nádor mladých pacientů léčitelný kompletní chirurgickou resekcí s nízkou četností recidiv, maligní glioneurální nádory (MGNTs) vykazují značnou morfológickou různorodost. Jejich biologické chování a klinickopatologické charakteristiky nejsou zcela známé. MGNTs jsou rozdělovány do tří kategorií podle maligní komponenty. Všechny kategorie charakterizuje agresivní chování a vysoká četnost lokálních recidiv. U pacienta v naší kazuistice byl v jeho 10 letech resekován meningeom grade II temporálně vlevo, následně ozářeno reziduuum na LGK. Po 14 letech zjištěna v kavitě po resekci recidiva, resekován gangliogliom grade I. Po roce je na kontrolním MRI mozku opět sytící se laločnatý útvar se solidní i cystickou složkou v přední části levého temporálního laloku, provedena kompletní resekce ložiska a pacient po verifikaci anaplastického gliomu s glioneurálními rysy absolvoval kombinovanou chemoradioterapii na našem onkologickém pracovišti.

XXIV/28. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ KLINICKÉ STUDIE ZABÝVAJÍCÍ SE GLIOMY PUBLIKOVANÉ V LOŇSKÉM ROCEKAZDA T.¹, LAKOMÝ R.², ŠLAMPÁ P.¹¹Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno, ²Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

V přednášce přednesené v rámci Glio Meetingu budou prezentovány a diskutovány nejdůležitější klinické studie zabývající se gliomy publikované v roce 2016. V případě low-grade gliomů (LGG) bude zmíněna především studie RTOG 9802. Jedná se o multicentrickou randomizovanou klinickou studii III. fáze, jejímž cílem bylo srovnat parametry přežití u pacientů s vysoce rizikovými LGG léčenými samotnou pooperační radioterapií (RT) nebo RT následovanou 6 cykly chemoterapie v režimu PCV (prokarbazin, lomustin, vinkristin). Pacienti s kombinací RT + PCV měli ve srovnání se samotnou RT významně delší období bez progresu onemocnění (PFS) i celkové přežití (OS). Medián PFS v rameni s kombinovanou léčbou byl 10,4 vs. 4,0 roku; HR 0,50; $p < 0,001$; 5letý PFS 61 vs. 44 %; 10letý PFS 51 vs. 21 %. I přes určité limitace je RTOG 9802 první prospektivní randomizovanou studií s dostatečně dlouhým follow-up prokazující zlepšení OS pacientů s LGG ve vztahu k léčebné intervenci a jako taková poskytuje léčebné doporučení úrovně 1. V případě high-grade gliomů (HGG) bude zmíněna především studie EF-14. Jedná se o randomizovanou studii III. fáze hodnotící netradiční léčbu pomocí přístroje NovoTTF-100A (Optune) u nově diagnostikovaných pacientů s glioblastomem (adjuvantní temozolomid ± Optune po standardní konkomitantní temoradioterapii). Léčba pomocí přístroje Optune spočívá v neinvazivním působení střídavého elektrického pole o nízké intenzitě, o kterém se předpokládá, že potlačuje mitózu nádorových buněk. Slibné výsledky publikované interim analýzy byly potvrzeny při prezentaci výsledků dlouhodobého sledování všech 695 zařazených pacientů (intention-to-treat populace) na konferenci SNO ve Scottsdale, Arizona, listopad 2016. Medián OS (od ukončení konkomitantní chemoradioterapie) byl 20,8 měsíce v rameni s Optune (95% CI 19,0–22,6) a 16,0 měsíce v rameni se samotným temozolomidem (95% CI 13,9–18,2); HR 0,65 (95% CI 0,54–0,79; $p = 0,0006$). Medián PFS (od ukončení konkomitantní chemoradioterapie) byl 6,7 měsíce v rameni s Optune (95% CI 6,1–8,1) a 4,0 měsíce v rameni s temozolomidem (95% CI 3,8–4,3); HR 0,63 (95% CI 0,52–0,76; $p = 0,00005$). I přes to, že se prakticky po 10 letech jedná o první studii prokazující zlepšení léčebných výsledků u pacientů s nově diagnostikovaným glioblastomem, zůstává tento typ léčby poměrně málo akceptovaný odbornou komunitou i samotnými pacienty.

XXIV/29. VLIV KORTIKOTERAPIE NA DIAGNOSTICKOU VÝTĚŽNOST STEREOTAKTICKÉ BIOPSIE U NEMOCNÝCH S LYMFOMEM MOZKUCHRISTINA J.¹, HERMANOVÁ M.², JANČÁLEK R.¹, FEITOVÁ V.³, HRABOVSKÝ D.¹, NOVÁK Z.¹¹Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ²I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně,³Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Východiska: Incidence primárního lymfomu centrálního nervového systému (PCNSL) se pohybuje v rozmezí 2–6 % nitrolebních tumorů a v současnosti narůstá. Více než 95 % PCNSL tvoří difúzní velkobuněčné B lymfomy. Bez adekvátní terapie je prognóza velmi špatná. Stanovení diagnózy PCNSL je i s využitím moderních radiologických technik velmi obtížné, z čehož vyplývá nutnost stereobiopsické verifikace. Její výtěžnost ovlivňuje řada faktorů spojených nejen s operačním výkonem a zpracováním odebraného materiálu. Podle starší neurochirurgické literatury snižuje předoperační kortikoterapie u nemocných s PCNSL výtěžnost biopsie, ovšem novější data toto zpochybňují. Cílem sdělení je rozbor vlivu kortikoterapie na výtěžnost stereobiopsie u nemocných s prokázaným mozkovým lymfomem. **Soubor pacientů a metody:** V letech 2006–2016 bylo provedeno 108 biopsií s využitím rámové stereotaxe (menší hluboko uložené léze) a bezrámové systémy byly využity u 54 nemocných (rozsáhlejší povrchné uložené léze). Volba míst odběru biopsie byla určena radiologickými vlastnostmi léze v T1WI MRI obraze. Vzorky byly odebírány v hypointenzním okolí postkontrastně se sytící léze, na jejím okraji, uvnitř sytící se oblasti a v hypointenzním centru. Vzorky byly standardně zpracovány pro histopatologickou diagnostiku, fixované formalinem, zalité v parafinu. Byla aplikována standardní přehledná a speciální barvení a provedena imunofenotypizace, v indikovaných případech bylo provedeno vyšetření klonality. **Výsledky:** V souboru rámových biopsií byl lymfom mozku prokázán v devíti případech (8,3 %). U bezrámových biopsií byla diagnóza lymfomu mozku stanovena u čtyř nemocných (7,4 %). Průměrný věk nemocných byl 70,8 let. Nejčastěji byly postiženy subkortikální struktury (pět nemocných), dále bazální ganglia a corpus callosum (vždy tři nemocní) a u jednotlivých nemocných byly vícečetné léze nebo infiltrativní postižení hemisféry mozku. U devíti nemocných nebylo před výkonem přerušeno podávání kortikoidů. U jednoho nemocného byl dlouhodobě pro CHOPN podáván prednison, který nebyl perioperačně vysazen. Kortikoterapie byla před biopsií vysazena u jednoho nemocného a u tří nebyla podávána. Histologickým nálezem byl vždy difúzní velkobuněčný B lymfom, u jedné nemocné sekundární při prokázaném postižení krčních uzlin. **Závěr:** Výsledky studie nepotvrzují zásadní ovlivnění validity stereotaktické biopsie u nemocných s mozkovým lymfomem po předoperační podávání kortikoidů, což svědčí proti nutnosti vysazení kortikoterapie nasazené pro výrazný mozkový edém při suspektním lymfomu mozku.

XXIV/30. INTRAKRANIÁLNÍ GERMINÁLNÍ NÁDORY – DVĚ KAZUISTIKY

MALINOVÁ B., KINDLOVÁ A.

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Intrakraniální germinální nádory patří mezi vzácné nádory CNS vyskytující se hlavně u adolescentů a mladých dospělých. Dělí se na dvě podskupiny: 1. čisté germinomy, které mají velmi dobrou prognózu a jsou chemo- i radiosenzitivní; 2. non-germinální nádory, které obsahují struktury teratomu, choriokarcinomu, embryonálního karcinomu či struktury nádoru ze žlutkového váčku a jsou pro ně charakteristické zvýšené hladiny AFP či HCG v moku či v séru, vyžadují intenzivnější terapii a jejich prognóza je méně příznivá. Kazuistika 1: J. C., nar. 1987, v 11/2008 zjištěn expanzivní proces v oblasti gl. pinealis s obstrukčním hydrocefalem. Pacient podstoupil radikální resekci TU. Histologicky zjištěn smíšený germinální nádor (germinom s Ki-67 60–70 % + zralý teratom s Ki-67 1–2 %). Vstupní staging (CT mediastina, břicha, m.p., USG varlat, hladiny AFP, HCG) byl negativní. DG uzavřena jako nesekreční germinom CNS. Indikována CHT: 2 cykly CBDCA, VP, Ifo s následnou cílenou RT v dávce 40 Gy. Léčba proběhla dle plánu, ukončena v 6/2009 v CR. V 9/2010 na MRI byla zjištěna léze v F rohu PPK – v.s. implantační meta, klinicky pacient byl bez obtíží. Rozhodnuto provést CSI v dávce 24 Gy + boost 16 Gy na oblast recidivy. RT byla aplikována 10–12/2010. Na MRI mozku došlo postupně k úplné regresi recidivy, poslední přešetření s negativním nálezem proběhlo v 11/2016. Kazuistika 2: K. M., nar. 1985, od 7/2008 zhoršení vizu, cefalea, zvracení, na MRI mozku zjištěna intraselární expanze se suprasel. šířením. V 9/2008 byla provedena endonazální resekce. Histologicky zjištěn karcinom hypofýzy, dif. dg. primární či sekundární. Bylo doplněno celotělové CT vyšetření s negativním nálezem. Pro rychlou lokální progresi proběhla za 3 týdny reoperace – histologie opět potvrdila ca, 2. čtení ve FN Motol mělo stejný závěr. V séru byla zjištěna vyšší hladina AFP (1 978,8), mok byl negativní. V 10/2008 doplněno celotělové PET/CT, které kromě nálezu v krajně hypofýze bylo negativní. Vzhledem ke klinice byla zahájena neprodleně RT – cílené ozáření oblasti TU dávkou 54 Gy. Během RT upřesněna histologie: embryonální ca, vznikly na podkladě teratomu (masivní pos. CD30), v té době byla hodnota AFP v séru 4 305,8. Bylo proto rozhodnuto zahájit během RT systémovou CHT – kombinace BEP, během RT aplikovány 2 cykly. Po skončení RT pacientka pokračovala v CHT – aplikovány 2 cykly kombinace CBDCA, VP, Ifo. Během FU došlo k postupné regresi nálezu v selární oblasti, k normalizaci AFP v séru, k úpravě zorného pole i diplopie. Poslední kontrola proběhla v 8/2016, pacientka je nadále v CR, má trvalou hormonální substituci. V 3/2016 pacientka porodila zdravou dceru (gravida po IVF).

XXIV/31. DLOUHODOBÁ LÉČBA PACIENTA S MULTIFOKÁLNÍM GLIOBLASTOMEMMALÁ P.¹, PETERA J.¹, KAŠPAROVÁ P.², BARTOŠ M.³¹ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, ² Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové,³ Neurochirurgická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Naše kazuistika pojednává o dlouhodobé onkologické léčbě (tč. 2 roky) mladého 32letého pacienta, který byl v 5/2016 hospitalizován ve FN Hradec Králové pro mírnou expresivní fatickou poruchu a dle MRI mu byl diagnostikován multifokální glioblastom TPO vlevo. Vzhledem k mladému věku a dobrému stavu bylo rozhodnuto o parciální resekci největšího ložiska TO vlevo a jednoho menšího ložiska v těsné blízkosti. Dvě menší ložiska umístěná v rizikových lokalitách v okolí poresekční dutiny byla ponechána *in situ*. Následně proběhla pooperační konkomitantní chemoradioterapie na reziduum a poresekční dutinu vč. edému 46 Gy/23 fr + boost na reziduum 14 Gy/7 fr s temozolomidem 75 mg/m² denně do 8/2015. Dle kontrolního MRI mozku byl nález srovnatelný s pooperačním MRI, stav pacienta byl bez symptomů, tak jsme se rozhodli pokračovat paliativní chemoterapií v dávce temozolomid 200 mg/m² D 1–5 à 4 týdny, která byla nasazena od 9/2015. Pacient absolvoval nyní 19 cyklů, kdy po 9 cyklu byla dávka snížena na 150 mg/m². Léčba nemusela být nikdy přerušena pro toxicitu a vzhledem k opakované regresi nálezu na MRI nadále v paliativní chemoterapii pokračujeme. Otázkou je do kolika cyklů v léčbě pokračovat, do toxicity nebo progresu? Otázka opakovaného operačního výkonu zbytku regredujícího rezidua u asymptomatického pacienta po 2 letech? Toxicita temozolomidu u dlouhodobého užívání?

XXIV/32. MAINTANANCE LÉČBA CHEMOTERAPIÍ (TEMOZOLOMID) PACIENTŮ S OBJEMNÝMI GLIÁLNÍMI NÁDORY MOZKU NÍZKÉHO STUPNĚ S NEGATIVNÍMI PROGNOSTICKÝMI ZNAKY A NEMOŽNOSTI RADIKÁLNÍ CHIRURGICKÉ INTERVENCETŘEBICKÝ F.¹, BARTOŠ R.²¹ Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha, ² Neurochirurgická klinika UJEP a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z, Krajská zdravotní, a.s.

Úvod: Objemné nádory mozku nízkého stupně s nemožností radikální objemové neurochirurgické intervence jsou vysoce rizikové z hlediska předpokládané biologické verze na nádor vyššího stupně. Velikost objemu nádoru je rizikovým faktorem a objem neumožňující podstatný debulking nádoru je zařazovaný do negativních prognostických faktorů. Grafická a metabolická prezentace těchto nádorů odpovídá nádorům nízkého stupně, projevy léčebné odpovědi a přežití pacientů odpovídá nádorům vyššího stupně. O prognostice léčebné odpovědi a kontroly nad nádorem rozhoduje přítomnost prognostických znaků, zejména rozsah a věk nemocného s jeho komorbiditami, pozitivní prognostické markery (IDH1 mut, co-del 1p19q) a zejména negativní prognostické markery (ATRX, p53 mut, Ki-67 ≥ 5 %, astrocytární složka nádoru, mutace supresorových onkogenů). Léčba nádoru s rizikem přítomnosti negativních prognostických znaků může vést k regresi nádorového objemu a velmi často ke grafickým znakům syčení kontrastní látky v nádorovém reziduu nebo metabolickým projevům, nikoli charakteru viabilní neoplazie, vč. nejasných výsledků na MRS. Sledování zaléčeného pacienta nebo ukončení chemoterapie pod grafickým obrazem nádoru léčebné odpovědi velmi často vede k relapsu nádoru v intervalu 12–18 měsíců od ukončení léčby s velmi problematickým navozením kontroly nad relabujícím nádorem, jehož biologické chování velmi často odpovídá nádoru HGG grade IV. **Doporučení:** Maximální možný chirurgický debulking nádoru, pokud je tento možný, s cílem snížení objemu nádorové heterogenity s vyšetřením všech dostupných prognostických markerů. Kontrola MRI, PET a event. MRS v průběhu léčby pacienta. **Závěrem:** U stabilizace nádorového onemocnění nesmí být žádná nejistota na grafickém, metabolickém obrazu, vč. klinického stavu pacienta. Pokud tato nejistota trvá, je nutné pohlížet na onemocnění pacienta jako na vitální nádorové onemocnění a jeho aktivita musí být trvale léčbou kontrolována s předpokladem prodloužení doby do relapsu i celkového přežití, vč. kvality života pacienta.

XXIV/33. INHIBITORY IMUNITNÍCH CHECKPOINTŮ V LÉČBĚ GLIOBLASTOMU – OD PREKLINICKÝCH VÝZKUMŮ K PRVNÍM KLINICKÝM VÝSLEDKŮM

POLÍVKA J. JR.¹, HOLUBEC L.^{2,3}, POLÍVKA J.¹

¹ Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň, ² Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni, ³ Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Multiformní glioblastom (GBM) patří mezi nej malignější primární mozkové nádory dospělých s vysokou mortalitou. Standardní terapie zahrnující operační léčbu, radioterapii a chemoterapii temozolomidem má jen omezený efekt na dlouhodobé přežití nemocných. Řada cílených protinádorových léčiv, jakými jsou např. nízkomolekulární inhibitory tyrozinkináz nebo monoklonální protilátky, byly hodnoceny v mnoha klinických studiích s nově diagnostikovaným i rekurentním GBM. Bohužel, k dnešnímu dni jen jediný cílený protinádorový preparát – antiangiogenní inhibitor bevacizumab – byl schválen pro léčbu rekurentního GBM, a to pouze v USA a Kanadě. Nicméně i jeho efekt na celkové přežití nemocných zůstává sporný. Významné pokroky v nádorové imunoterapii posledních několika let nyní dávají naději na možné budoucí využití takových postupů také u pacientů s GBM. V rámci sdělení budou diskutovány recentní preklinické a časné klinické výsledky protinádorové imunoterapie využívající tzv. inhibitory checkpointů imunitní reakce, které by v blízké budoucnosti mohly zlepšit dosud značně nepříznivou prognózu pacientů s GBM.

XXIV/34. OLIGODENDROGLIOM GRADE II–III – KAZUISTIKA

CHORVÁTH M.¹, KAZDA T.², POSPÍŠIL P.², PROCHÁZKA T.³, KALINA P.⁴, RYCHLÝ B.⁵, POVINEC P.⁷, ŠLAMPÁ P.², ŠTEŇO J.⁴, BOLJEŠIKOVÁ E.¹

¹ Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, ² Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ³ Oddělení radiologické fyziky, MOÚ, Brno,

⁴ Nemocnica akademika Ladislava Dérera, Bratislava, ⁵ Cytopathos, spol. s r.o., Bratislava, ⁷ Biont, a.s., Bratislava

V čase stanovenia diagnózy 39-ročný pacient pracujúci ako očný lekár. V novembri 2010 pre výrazné tlakové až pulzujúce bolesti hlavy obojstranne s maximom frontálne a temporálne vyskytujúce sa aj v noci, vyšetrený na MRI, kde zistená rozsiahla solídno-cystická expanzia fronto parietálne vpravo veľkosti 9 × 4 × 8 cm, čiastočne zakrvácaná s nekrotickou zložkou. 9. 11. 2010 vykonaná subtotálna exstirpácia na Neurochirurgickej klinike NsP Dérera v Bratislave, histologicky – oligodendrogliom grade II fokálne s predchodom do grade III, 1p19q LOH negat., MGMT pozit., IDH1 pozit., Ki67 2–3 %. Pacient absolvoval 3D CRT od 20. 12. 2010 do 28. 1. 2011 v celkovej dávke (TD) 56,0 Gy, (Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava). Následne pravidelne sledovaný (každé 3 mesiace) pomocou MRI (multiparametrické) a FDG PET, kde na MRI z 8. 2. 2013 a 18FDG PET z 8. 3. 2013 zistená progresia nálezu v oblasti corpus callosum vpravo. Pacient absolvoval 12 cyklov TMZ (Stuppov režim) od 3/2013 do 3/2014 s regresiou nálezu na MRI ako aj regresiou metabolickej aktivity na 18FDG PET. Sledovaný naďalej multiparametrickým MRI a od 12/2014 s 11C MET PET. 03/2015 zistená na MRI progresia reziduálneho tumoru v oblasti corpus callosum vpravo, ako aj progresia metabolickej aktivity na 11C MET PET v uvedenej oblasti. Pacient od 4/2015 do 12/2015 absolvoval 5 cyklov CeeNU (pre hematologickú toxicitu podávanie ukončené). Na MRI a 11C MET/PET z 11/2015 regresia nálezu v oblasti corpus callosum. Na MRI z 5/2016 ako aj 11C MET PET opätovná progresia nálezu v oblasti corpus callosum vpravo, potvrdená na MRI a 11C MET PET z 8/2016, kde na MET PET zistené aj ložisko v oblasti vermis cerebelli vľavo. Pacient absolvoval v MOÚ, Brno 9/2016 paliatívne ožiarenie frakcionovanou stereotaktickou rádioterapiou na oblasť ložiska v corpus callosum 5 × 6,0 Gy a v oblasti vermis cerebelli vľavo 5 × 7,0 Gy. 2/2017 kontrola po 5 mesiacoch od uvedenej liečby MRI a 11C MET PET, kde vymiznutie lézie vo vermis cerebelli l. sín. a ďalšia regresia metabolickej aktivity v corpus callosum l. dx. v porovnaní s vyšetrením z 11/2016 (je prítomná len minimálna proliferatívna aktivita na MET PET), na MRI stabilizovaný nálež v porovnaní s vyšetrením z 11/2016. Napriek negatívnym prognostickým faktorom (iniciálna veľkosť nádoru, prítomnosť nekrotickej zložky, subtotálna exstirpácia, 1p19q LOH neg.), aktívne sledovanie pomocou multiparametrického MRI a PET s aplikáciou chemoterapie a rádioterapie na základe zobrazovacích vyšetrení u asymptomatického pacienta viedlo k akceptovateľnej dĺžke prežívania pri zachovanej kvalite života.

XXIV/303. SELEKTIVNÍ BIOPSIE GLIÁLNIČNÍCH TUMORŮ MOZKU JAKO CESTA LEPŠÍMU POZNÁNÍ MIKROSKOPICKÝCH, CYTOGENETICKÝCH A MOLEKULÁRNÍCH VLASTNOSTÍ NÁDOROVÉ TKÁNĚ V KORELACI SE ZOBRAZENÍM MAGNETICKOU REZONANCÍ

VALEKOVÁ H.¹, JANČÁLEK R.², HERMANOVÁ M.³

¹ FN u sv. Anny v Brně, ² Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ³ I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) je v neuroonkologii standardem v diagnostice i při plánování další léčby. Z dosavadních poznatků se domníváme, že syčení po podání kontrastní látky na T1 vážených sekvencích odpovídá oblasti nejvyššího gradingu tumoru, kdežto T2 vážené sekvence a FLAIR sekvence zobrazí rozsah tumorózní infiltrace. Úskalím metody MRI je fakt, že rozsah syčení po podání kontrastní látky na T1WI spíše odpovídá průniku kontrastní látky poškozenou hematoencefalickou bariérou. Podobně zvýšená intenzita na T2WI odpovídá vyššímu obsahu tekutiny, tudíž značí spíše perifokální edém než rozsah difúzního šíření gliomu. Obrazy získané metodou MRI jsou tedy nepřímým zobrazením reaktivních změn v mozku vyvolaných nádorovým procesem nebo případnou onkologickou terapií. MRI zobrazování gliálních tumorů oplývá obrovskou variabilitou a má svoje limity. Pro další objasnění patogenezis gliomů a vylepšování léčebných postupů je nutno co nejpřesněji zjistit, jaká je korelace obrazu na MRI a mikroskopických a submikroskopických vlastností tkáně. Projekt selektivních MRI obrazově-navigovaných biopsií gliomů je pilotní studie, série kazuistik pacientů s diagnózou gliomu s indikací k chirurgické resekcii nebo diagnostické biopsii. Za použití bezrámové stereotaktické MRI navigace jsou biopsií odebrány vzorky jak z předem určených okrsků tumorů na základě charakteristik na konvenčním MRI zobrazení (syčení kontrastní látkou v T1WI, hyperintenzita v T2WI), tak okrsky tkáně za hranic tumorózního ložiska, bez patologie dle MRI, odebrány výhradně z oblasti chirurgického přístupu. Vzorky jsou následně podrobeny mikroskopické a molekulární analýze; vyšetření splňují všechny atributy nutné ke stratifikaci tumoru dle nové klasifikace CNS WHO 2016. V rámci projektu byly doposud odebrány vzorky od šesti pacientů. V jednom případě se nádorové elementy neprokázali ani v oblasti T2 hyperintenzity, naopak, ve většině případů byly nádorové změny zachyceny i v oblastech bez patologie dle MRI. Výsledky považujeme za předběžné, další analýza je nutná a proběhne v nejbližší době. Pilotní studie má za cíl zdokonalit metodiku a stanovit jak rozsah analýzy vzorků, tak metody hodnocení výstupních údajů. Výstupem projektu bude bližší

poznání prostorového rozložení jednotlivých subtypů nádorových buněk s jejich molekulárními charakteristikami a korelace těchto výsledků s nálezem na konvenčním MRI zobrazení s cílem přispět k efektivnější a přesněji cílené terapii. Do finální studie plánujeme přidat cytogenetický rozbor jednotlivých vzorků.

XXIV/305. SROVNÁNÍ ÚBYTKU KONCENTRACE N-ACETYLSPARTÁTU V HIPOKAMPU A BÍLÉ MOZKOVÉ HMOTĚ PO CELOMOZKOVÉM OZÁŘENÍ U PACIENTŮ S MOZKOVÝMI METASTÁZAMI

POSPÍŠIL P.¹, SOLÁR P.², KAZDA T.¹, JANČÁLEK R.³

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

Východiska: V naší předchozí pilotní prospektivní studii jsme jako odezvu na celomozkové ozáření (WBRT) popsali pomocí MR spektroskopie (MRS) pokles hipokampální (Hip) koncentrace N-acetylaspartátu (NAA; marker viability a denzity neuronů). Očekává se, že zralé neuronální buňky budou, jakožto tzv. pozdně reagující tkáň, relativně radiorezistentní v porovnání s radiosenzitivní populací neuronálních kmenových buněk Hip. MRS spektra získaná z nepostižené bílé hmoty by tedy měla být poměrně stálá, nebo bez větších odchylek. Cílem této sekundární analýzy je srovnání poklesů NAA z oblasti Hip a bílé hmoty, což může přispět k objasnění mechanismu postradiačního poškození Hip, resp. kognitivních funkcí. **Metody:** Pacienti s mozkovými metastázami indikovaní k WBRT podstoupili MRS vyšetření Hip. Oblastí zájmu byly temporální laloky, vrstva voxelů byla upravena tak, aby obsahovala oblasti obou Hip a zachycovala také část bílé hmoty okcipitálních laloků (white matter – WM). Kontrolní vyšetření bylo provedeno 4 měsíce po WBRT 10 × 3 Gy. Suma absolutních koncentrací NAA v obou Hip byla porovnána se sumou absolutních koncentrací NAA naměřených v oblasti WM. **Výsledky:** Celkem byla vyhodnocena data u 14 pacientů, pro které byla k dispozici MRS data z oblasti Hip a WM při vstupním i kontrolním vyšetření. Medián poklesu koncentrace NAA v oblasti Hip byl –12,8 % (min. +1,3 %, max. –23,9 %) a v oblasti WM –9,5 % (min. +12,2 %, max. –28,7 %). Tento pozorovaný rozdíl nebyl statisticky signifikantní (Wilcoxonův párový test; p = 0,33). **Diskuze a závěr:** Studium poradiačních změn v mozku, především v oblasti Hip, přispívá k objasnění mechanismu alterace kognitivních funkcí po WBRT, jakožto iatrogenního efektu léčby mozkových metastáz. Rozdílná reakce Hip a WB na ozáření by byla v souladu s hypotézou poradiační alterace Hip kmenových buněk, coby hlavního mechanismu této toxicity WBRT. Pozorovaný rozdíl v našem souboru (–12,8 vs. –9,5 %) nebyl ale statisticky významný, což může být způsobeno krom malého počtu pacientů (odrážejícího se také ve velkém rozpětí naměřených hodnot ve WM) také absencí normativních standardů popisujících změny MRS v oblasti WM v reakci na WBRT. Vzhledem k faktu, že je NAA zapojen i do metabolismu lipoproteinů a syntézy myelinu, může docházet ke změnám jeho koncentrace i v oblasti WM. Naměřené absolutní vyšší koncentrace NAA v oblastech bílé hmoty, než v oblasti Hip vedou ke spekulacím o správnosti použití NAA jako specifického neuronálního markeru. Další výzkum poradiačních změn mozku je potřeba k optimalizaci léčebných postupů pacientů s mozkovými tumory.

XXIV/306. HIPOKAMPÁLNÍ KONCENTRACE N-ACETYLSPARTÁTU VE VZTAHU K VERBÁLNÍ PAMĚTI U PACIENTŮ S MOZKOVÝMI METASTÁZAMI

SOLÁR P.¹, POSPÍŠIL P.², KAZDA T.², BULÍK M.³, DOBIÁŠKOVÁ M.⁴, BURKOŇ P.², HYNKOVÁ L.², ŠLAMPA P.², JANČÁLEK R.¹

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

³ Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁴ Oddělení klinické psychologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Východiska: V paliativní radioterapii mozkových metastáz je čím dál větší důraz kladen na kvalitu života a kognitivní funkce. V naší předchozí pilotní prospektivní studii jsme pomocí MRI spektroskopie popsali úbytek hipokampální koncentrace N-acetylaspartátu (NAA) (markeru viability a denzity neuronů) v reakci na celomozkové ozáření (WBRT). Poradiační změny na úrovni hipokampů mohou být jedním z faktorů ovlivňujících neurokognitivní funkce, zejména paměť, a ve výsledku i kvalitu života. Cílem prezentované sekundární analýzy je vyhodnocení vstupní koncentrace NAA (tedy před radioterapií) u všech zařazených pacientů a popis vztahu k výchozí úrovni verbální paměti u pacientů s mozkovými metastázami. **Soubor pacientů a metody:** Pacienti s mozkovými metastázami indikovaní k WBRT podstoupili vyšetření hipokampů MRI spektroskopií (GE Medical Systems Discovery MR 750 3T) společně s neuropsychologickým vyšetřením zaměřeným na verbální paměť. Oblastí zájmu byly temporální mozkové laloky, vrstva voxelů byla upravená na oblast hipokampů. Pro výpočet absolutních koncentrací (mmol/IM) NAA v jednotlivých voxelích a pro následnou vizualizaci a analýzu byl použit specializovaný program java Spectroscopic Imaging PROCesing software (jSIPRO). Verbální paměť byla hodnocena pomocí sady testů Auditory Verbal Learning Test (AVLT). Suma absolutních koncentrací NAA v obou hipokampech byla porovnána s výsledky testů pro verbální paměť, jmenovitě substestem pro celkovou paměťovou výbavnost AVLT_TR. **Výsledky:** Vyšetření byla provedena u 26 pacientů. Dle mediánu koncentrace NAA (8,56 mmol/l) byli pacienti rozděleni do dvou skupin. Ve skupině s hipokampální koncentrací NAA < 8,56 mmol/l byl medián AVLT_TR 37 bodů. Ve skupině pacientů se vstupním NAA > 8,56 mmol/l byl medián AVLT_TR 43 bodů (Mann-Whitneyův U test; p = 0,02). **Diskuze a závěr:** Neinvazivní vyšetření MRI spektroskopie zaměřené na oblast hipokampů může predikovat vstupní stav kognitivních funkcí (nejdůležitější doménou ve vztahu k radioterapii mozkových metastáz je verbální paměť), které se běžně testují časově náročnými psychologickými testy. Pacienti, kteří v našem souboru měli nízké vstupní hodnoty hipokampální koncentrace NAA měli signifikantně horší vstupní stav verbální paměti. Hipokampální koncentrace NAA může být užitečným biomarkerem k selekci pacientů, kteří by mohli nejvíce profitovat z následných speciálních technik radioterapie, jako je např. „hipocampal sparing WBRT“ nebo jiných postupů snižujících riziko iatrogenního zhoršení kvality života vlivem paliativní léčby.

XXIV/307. INCIDENCE METASTÁZ V PRAVÉM A LEVÉM HIPOKAMPU – ANALÝZA 473 PACIENTŮ S 4 063 MOZKOVÝMI METASTÁZAMI

KUKLOVÁ A.¹, KAZDA T.², BURKOŇ P.², POSPÍŠIL P.³, HYNKOVÁ L.², DZIACKY A.¹, BELANOVÁ R.³, LAKOMÝ R.⁴, JANČÁLEK R.⁵, ŠLAMPA P.^{1,2}

¹ LF MU, Brno, ² Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ³ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, ⁴ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno,

⁵ Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Východiska: Zachování neurokognitivních funkcí (NCF) u pacientů léčených pro mozkové metastázy (BM) představuje široce diskutované téma. Relativně vzácný výskyt BM v oblasti hipokampu (Hip) je předpokladem pro vývoj speciálních technik šetřících Hip při celomozkovém ozáření (HA-WBRT) s cílem

redukce poškození NCF. Některé studie naznačují, že je paměť více postižena po iradiaci levého Hip. Nabízí se tedy otázka, zda by jednostranné šetření Hip nemohlo být dostačující z pohledu snížení neurotoxicity WBRT a zároveň by bylo sníženo riziko následné recidivy v podzářených oblastech Hip. Event. rozdíly v lateralitě distribuce Hip BM by podpořily hypotézu o superioritě unilaterálního šetření Hip. Cílem této retrospektivní studie je popsat prostorové rozložení BM ve vztahu k levému a pravému Hip. **Soubor pacientů a metody:** Neselektovaní pacienti s BM referovaní k radioterapii na našem pracovišti v letech 2011–2014. Distribuce BM byla hodnocena na prvním diagnostickém MRI nebo CT. U pacientů s BM v blízkosti Hip byly konturovány oba Hip, dále Hip avoidance (HA) zóna (Hip + 5 mm; oblast podzářena při WBRT). **Výsledky:** Celkem 473 pacientů, průměrný věk 60 let, 50,3 % muži, nejčastější primární diagnóza karcinom plic (44 %), celkem hodnoceno 4 063 BM. Pouze 40 % pacientů mělo MRI pro analýzu. Solitární BM byla u 153 (32 %) pacientů, medián BM na pacienta 3 s interkvartilem v rozmezí 1–7, nejčastěji v mozečku a frontálně. BM v levém a pravém temporálním laloku byly u 23 a 23,5 % pacientů. Celkově 8,2 % pacientů mělo BM v oblasti Hippa a 17,5 % v HA zóně (1,2 a 3,3 % ze všech BM). Nebyl popsán statisticky významný rozdíl v lateralitě BM v Hip či v HA zóně. Levý a pravý Hip byl BM postižen ve 4,2 a 5,1 % pacientů (HA zóna v 10,6 a 10,1 % pacientů). BM levého a pravého Hip reprezentovaly 0,5 a 0,7 % ze všech BM (HA zóna BM 1,6 a 1,7 % ze všech BM). **Diskuze:** Incidence BM v oblasti Hip a HA zóně byla vyšší v porovnání s jinými studiemi. Vysvětlením může být limitovaná dostupnost MRI pro časnou diagnózu solitárních BM vedoucí k vyššímu celkovému počtu BM (medián 3, průměr 9 BM na pacienta). **Závěr:** Není rozdíl v distribuci BM mezi levým a pravým Hip. Benefity HA WBRT musí být potvrzeny v probíhajících klinických studiích fáze III.

XXIV/308. ÚSPĚŠNÁ LÉČBA BRAF V600E+ PILOCYTÁRNÍHO ASTROCYTOMU KOMBINOVANOU INHIBICÍ DABRAFENIB/TRAMETINIB PO PŘEDCHOZÍM SELHÁNÍ MONOTERAPIE VEMURAFENIBEM

PAVELKA Z.¹, HORKÝ O.², SKOTÁKOVÁ J.¹, KŘEN L.³, ŠTERBA J.¹, SOUČKOVÁ L.⁴

¹Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ²MOÚ, Brno, ³Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ⁴Farmakologický ústav, LF MU, FN Brno

BRAF V600E mutace vedoucí k aktivaci MAP kinázové dráhy je hlavní molekulární alterací řady nízkostupňových gliomů (LGG) dětí vč. pilocytárního astrocytomu. Při léčbě monoterapií BRAF inhibítorem je pozorován po přechodné léčebné odpovědi vznik rezistence provázený progresí. Prezentujeme kazuistiku pětileté dívky s inoperabilním středočárovým BRAF V600E+ pilocytárním astrocytosem s progresí na chemoterapii a nevhodným k radioterapii. BRAF V600E+ mutace byla prokázána metodou sekvenování nové generace (NGS) TruSight™. Monoterapie vemurafenibem vedla k přechodné částečné regresi nádoru. Po 9 měsících došlo ke klinické a radiologické progresi, která byla úspěšně ovlivněna BRAF/MEK inhibicí kombinací dabrafenib + trametinib s dosažením léčebné odpovědi dokumentované magnetickou rezonancí. Kazuistika podporuje rutinní vyšetřování BRAF u rizikových dětských LGG, zařazení molekulárně cílené léčby a superioritu kombinované inhibice nad monoterapií u vybraných případů. Pediatrické studie jsou potřebné k ověření širší efektivity.

XXV. Hematoonkologie

XXV/181. NOVINKY V LÉČBĚ MNOHOČETNÉHO MYELOMU

ŠTORK M., POUR L., ADAM Z., KREJČÍ M., SANDECKÁ V., VACULOVÁ J.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Mnohočetný myelom je druh nejčastější nádorové onemocnění krvetvorby. Léčba mnohočetného myelomu v současnosti zažívá dynamický rozvoj. Současná léčba bortezomibem, thalidomidem a lenalidomidem je optimalizována v rámci randomizovaných studií. Dále jsou v rámci klinických studií testovány nové protimyelomové léky – carfilzomib, ixazomib, pomalidomid, daratumumab, elotuzumab, panobinostat, nivolumab a ibrutinib. Jejich použití je přínosné pro pacienty s relabovaným mnohočetným myelomem a může zlepšit prognózu refrakterního onemocnění. Očekáváme, že řada z nich se v budoucnu stane pravidelnou součástí standardních léčebných protokolů jak relapsu, tak zřejmě i primoterapie. Carfilzomib je inhibitor proteazomu druhé generace. V kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem u relabovaných pacientů s mnohočetným myelomem prodloužil přežití bez progresu na 26,3 měsíce. Pomalidomid je nový imunomodulační lék. V kombinaci s dexametazonem prodloužil v rámci klinické studie u velmi předléčených pacientů přežití bez progresu téměř na dvojnásobek oproti standardní léčbě dexametazonem v monoterapii. Velmi slibnou skupinou jsou monoklonální protilátky, které vykazují vysokou účinnost založenou na zcela jiném mechanismu účinku než stávající léčba. Vysoce účinnou monoklonální protilátkou v léčbě mnohočetného myelomu je daratumumab. Imuno-onkologie je nově rozvíjející se oblast léčby mnohočetného myelomu. V rámci klinických studií je nyní analyzována efektivita nivolumabu u mnohočetného myelomu. Autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk je dle současných poznatků nenahraditelnou modalitou v léčbě mnohočetného myelomu. Cílem této přehledové přednášky je seznámení nelékařských zdravotnických pracovníků se základními informacemi o pokroku na poli léčby mnohočetného myelomu.

Abstrakt je v rámci – pokrokylecby2017.

XXV/381. ASOCIACE GENETICKÝCH POLYMORFIZMŮ V GENECH INDUKOVANÝCH HYPOXIÍ (HIF-1 ALFA A HIF-1 BETA) S MONOKLONÁLNÍMI GAMAPATIEMI (MGUS A MM)

VAŠKŮ A.¹, ALMÁŠI M.², BEŠŠE L.³, BROŽOVÁ L.⁴, POUR L.⁵, ADAM Z.⁵, PENKA M.², HÁJEK R.⁶, ŠEVČÍKOVÁ S.^{2,3}

¹Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, ²Oddělení klinické hematologie, FN Brno, ³Babáková myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, ⁴Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ⁵Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno,

⁶Klinika hematoonkologie LF OU a FN Ostrava

Úvod: Rychlý růst nádorové tkáně vytváří v mikroprostředí tumoru stav hypoxie a indukuje nárůst HIF-1 alfa v tomto prostředí. V iničiálních stadiích mnohočetného myelomu (MM) hypoxie v mikroprostředí kostní dřene podporuje přežití a růst myelomových buněk (Bhaskar A a Tiwary BN, 2016). Cílem naší práce proto bylo asociovat vybrané polymorfizmy v genech pro HIF-1 alfa a HIF-1 beta jako zdroje genetické predispozice s počátečním stadiem MM – MGUS – i s vlastním MM. **Materiál a metody:** Do studie bylo zařazeno 228 pacientů s MGUS, 275 pacientů s MM a 219 pacientů bez onkologického onemocnění, srovnatelného věku a distribuce pohlaví. Detekovali jsme celkem tři funkční polymorfizmy, dva v HIF-1 alfa (rs11549467, rs2057482) a jeden v HIF-1 beta (rs2228099). Genotypizace byla provedena standardně pomocí TaqMan esejí a real time PCR. Pro statistické analýzy byl použit program Statistica 12. **Výsledky:** Prokázali jsme nižší riziko genotypu CG v polymorfizmu HIF-1 beta v heterozygotním modelu pro pacienty s MGUS nebo MM ve srovnání s kontrolními osobami (OR = 0,707, 95% CI 0,514–0,913; p = 0,03; senzitivita 0,698, specifická 0,408, síla testu 0,481). Dále jsme prokázali jako rizikovou alelu C v polymorfizmu HIF-1 beta (rs2228099) pro MM pacienty s BMI nad 25 kg/m² oproti kontrolním osobám, opět s BMI nad 25 kg/m² (OR = 2,02, 95% CI 1,106–3,395; p = 0,004; senzitivita 0,784, specifická 0,367, síla testu 0,593). Alela C byla také signifikantně častěji přítomna u pacientů s MM a nadváhou oproti štíhlým pacientům s MM (p = 0,01). Při haplotypové analýze jsme zjistili rozdíl v přežití u pacientů s MM pro haplotyp GT (HIF-1 alfa), kdy pacienti s alespoň jedním haplotypem GT přežívali déle oproti pacientům bez tohoto haplotypu (p = 0,05). **Diskuze:** V literatuře jsme nenašli srovnatelnou práci o polymorfizmech v HIF genech a MM. Úloha zvýšeného BMI v dospělosti jako rizikového faktoru pro MM byla publikována (Birmann BM et al, 2017). Podařilo se nám však prokázat, že mezi zdravými a pacienty s MM a nadváhou v obou skupinách je rozdíl v genetické predispozici v polymorfizmu HIF-1 beta (rs2228099).

Literatura: [1] Bhaskar A et al. *Int J Adv Res (Indore)* 2016; 4(1): 706–715. [2] Birmann BM et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017. pii: cebp.0762.2016.

XXV/382. VÝZNAM DEREGULACE MIKRORNA V MOLEKULÁRNÍ PATOGENEZI A HISTOLOGICKÉ TRANSFORMACI FOLIKULÁRNÍHO LYMFOMU

MUSILOVÁ K.^{1,2}, DEVÁN J.^{1,2}, ZLÁMALÍKOVÁ L.³, KŘEN L.³, MÓCIKOVÁ H.⁴, PROCHÁZKA V.⁵, MAYER J.¹, TRNĚNÝ M.⁶, JANÍKOVÁ A.¹, MRÁZ M.^{1,2}

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ²Centrum molekulární medicíny, CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ³Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ⁴Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha, ⁵Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁶l. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

Výhodiska: Molekulární patogeneze folikulárního lymfomu (FL) je charakteristická významnou úlohou deregulace epigenetických regulátorů. Významná část případů FL je spojena s aberantní expresí krátkých nekódujících regulačních molekul, tzv. mikroRNA (miRNA). V naší práci jsme studovali asociaci změn exprese miRNA s histologickou transformací FL do difuzního velkobuněčného B lymfomu (DLBCL). **Materiál a metody:** Pro identifikaci změn hladin miRNA během transformace FL byla provedena globální analýza exprese 377 miRNA u 16 vzorků (8 párů) pacientů s FL vs. transformovaným FL (tFL) (TLDA miRNA

karty; Thermo Fisher Scientific). Asociace exprese vybraných miRNA s klinicko-biologickými charakteristikami a cílovými proteiny byla dále analyzována v kohortě 89 pacientů s FL. **Výsledky:** Analýza párových FL-tFL odhalila pět miRNA se statisticky významnou změnou exprese ($p < 0,05$). Čtyři miRNA vykazovaly sníženou expresi a jedna miRNA zvýšenou expresi v tFL oproti FL. Nižší hladiny jedné z těchto miRNA byly asociovány s vyšší proliferací aktivitou FL buněk (Ki-67 > 20 %), vyšším rizikovým skóre FLIPI (≥ 3) a kratším celkovým přežitím pacientů. Dále jsme potvrdili, že tato miRNA reguluje ve FL hladiny proteinu FOXP1. Pacienti s vysokou expresí FOXP1 (> 70 % pozitivních buněk) měli kratší celkové přežití ve srovnání s pacienty s nízkou expresí FOXP1 (< 30 % pozitivních buněk). Hladiny proteinu FOXP1 byly také vyšší ve většině vzorků tFL oproti FL před transformací. **Závěr:** Popsali jsme miRNA spojené s transformací FL do agresivnějšího DLBCL a konkrétní miRNA, která může sloužit jako dobrý prognostický marker. Zjistili jsme, že na úrovni molekulárních drah se pokles hladin této tFL-asociované miRNA projevuje zvýšenou expresí FOXP1 a předpokládáme, že právě zvýšená aktivita tohoto proto-onkogenu přispívá k histologické transformaci FL.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16-29622A.

XXVI. Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých

XXVI/144. IMUNOTERAPIE NÁDORŮ V DĚTSKÉ ONKOLOGII V KLINICKÉ PRAXI – VAKCINACE DENDRITICKÝMI BUŇKAMI PRODUKUJÍCÍMI IL-12 U DĚTÍ, ADOLESCENTŮ A MLADÝCH DOSPĚLÝCH S VYSOCE RIZIKOVÝMI SOLIDNÍMI NÁDORY

MÚDRY P.¹, HLAVÁČKOVÁ E.¹, MAZÁNEK P.¹, PAVELKA Z.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.², RÁČIL Z.³, ŠTĚRBA J.¹, DEMLOVÁ R.², VALÍK D.²

¹Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ²Farmakologický ústav, LF MU, Brno, ³Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Expanze poznatků nádorové biologie vedla v posledních letech k zařazení imunoterapie do klinického použití. Byly rozpoznány mechanismy suprese T lymfocytů, které je možno blokovat nebo obejít, a umožnit tak protinádorovou imunitní reakci. Strategie zařazení imunoterapie jsou různé podle typů nádoru a dostupných léčiv: monoklonální protilátky proti antigenům na povrchu maligních buněk či checkpoint inhibitory cílící imunoregulační molekuly jako jsou PD-1/PD-L1 nebo CTLA-4; vakcíny z dendritických buněk pulzované nádorovými peptidy či nádorovými antigeny; manipulované T lymfocyty nesoucí chimerický antigenní receptor, tzv. CARs; adoptivní imunoterapie využívající tumor infiltrující lymfocyty. Limitující je u jednotlivých způsobů léčby toxicita, která je projevem nežádoucí autoimunitní reakce nejčastěji proti gastrointestinálnímu epitelu, kůži, myokardu či mozku, a to i s fatálními výsledky. U dětských malignit vysokého rizika jsou uvedené strategie také zkoušeny. Více pracovišť zkouší v klinické praxi kombinované přístupy jednotlivých léčebných strategií. Patří mezi ně i kombinace chemoterapie a imunoterapie. Teoretickým podkladem je fakt, že při destrukci nádoru chemoterapií dochází k vyplavení fragmentů nádorových proteinů, které jsou podkladem cílené imunitní reakce, pokud je překonána imunosuprese. Na Klinice dětské onkologie LF MU a FN Brno probíhá v rámci klinického hodnocení léčba pomocí plně personalizované vakcíny z dendritických buněk produkujících IL-12. Tuto léčbu navrhuje pacientům vysokého rizika, které definujeme pravděpodobností dosažení tříletého přežití buď při diagnóze nebo při relapsu. Léčba probíhá v rámci akademického klinického hodnocení fáze I/II, v modifikovaném adaptivním designu (5 + 5 + 5 + 5), jehož zadavatelem je LF MU. Hodnocený léčivý přípravek na bázi dendritických buněk je vyráběn v Advanced Cell Immunotherapy Unit Farmakologického ústavu LF MU. Do studie bylo doposud zařazeno 26 subjektů a osmi pacientům byl vyrobený HLP aplikován. Cílem sdělení je přehled výroby vakcíny, interim analýza primárního cíle, výskyt nežádoucích účinků, vč. nežádoucích účinků zvláštní pozornosti, a časový harmonogram analýzy sekundárních cílů, vč. stanovení doby do progresu, celkového přežití, zhodnocení objektivní léčebné odpovědi (RECIST) a klinického benefitu. Uvedená léčba je podávána v souladu s recentními trendy nikoli v monoterapii, ale jako součást teranosticky definovaných kombinovaných léčebných režimů na bázi metronomických dávek níže dávkované chemoterapie, anebo cílené terapie.

Práce je podpořena MŠMT-CZECRIN, LM2015090.

XXVI/163. DŮVODY A VÝZNAM SLEDOVÁNÍ DOSPĚLÝCH PO ONKOLOGICKÉ LÉČBĚ V DĚTSKÉM VĚKU

BAJČIOVÁ V., KEPÁK T.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Východiska: V současnosti se vyléčí více než 85 % dětských onkologických pacientů, a proto jejich počet v populaci každoročně narůstá. Celkem 25 % z nich je mladších 20 let, 75 % je mladších 40 let a 3/4 mohou mít pozdní následky léčby různého stupně závažnosti. **Cíl:** Nutnost celoživotního sledování přežívajících onkologických pacientů je vyjádřena nejen možným rizikem pozdní progresu primárního nádoru, ale i vyšším rizikem vzniku sekundárních nádorů a orgánových/funkčních pozdních následků onkologické léčby. Pozdní následky často výrazně negativně ovlivňují kvalitu života, mohou vést k invalidizaci nebo i předčasnému úmrtí vyléčeného dětského onkologického pacienta. Čím mladší bylo dítě v čase primární malignity, tím větší je riziko rozvoje závažných pozdních následků. Kvalita života je dnes jedním z nejdůležitějších parametrů hodnotících kvalitu onkologické péče. Cílem sdělení je přehled nejčastějších pozdních následků v návaznosti na typ předchozí onkologické léčby, typ primárního nádoru a možnosti jejich časné diagnózy a prevence. Jedním z největších problémů v současnosti je přesun vyléčených dětských a dospívajících onkologických pacientů na dospělé pracoviště po dosažení dospělého věku (tzv. tranzice) a způsob sledování. Pro dětské onkology je zpětná vazba o kvalitě života nesmírně důležitá při formování nových léčebných doporučení. Této problematice je v posledních letech věnována mimořádná pozornost nejen na národní, ale i na mezinárodní úrovni, a to jak profesionálními organizacemi dětské onkologie, tak i patientskými organizacemi. **Závěr:** Frekvence a závažnost pozdních následků onkologické léčby a kvalita života jsou dnes jedním z významných parametrů určujících kvalitu poskytované onkologické péče. Aktuální studie jejich etiopatogeneze ve vztahu k aplikované onkologické léčbě poskytují důležité informace, které výrazným způsobem modifikují dosavadní léčebná schémata, ovlivňují rozvoj nových léčebných postupů a podporují rozvoj personalizované protinádorové léčby.

XXVI/398. TRANZICE PÉČE Z DĚTSKÉHO DO DOSPĚLÉHO VĚKU A CELOŽIVOTNÍ DISPENZÁRNÍ PÉČE PO LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ V DĚTSKÉM A ADOLESCENTNÍM VĚKU

KEPÁK T.¹⁻³, BAJČIOVÁ V.¹⁻³, HRSTKOVÁ H.¹, MAZÚR R.¹, KATOLICKÁ J.³, ŠTĚRBA J.^{1,2}

¹Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ²ICRC – Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně,

³Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny v Brně

Dnes vyléčíme více než 80 % dětí s nádory. Více než dvě třetiny mají ale nežádoucí následky léčby, z nichž minimálně polovinu lze předcházet nebo je příznivě ovlivnit, jsou-li zachyceny včas. Dispenzární ambulance Onkologicko-chirurgického oddělení FN u sv. Anny v Brně poskytuje od září 2016 vyléčeným dětským

onkologickým pacientům systematizovanou tranzicí péče do dospělého věku a komplexní následnou péčí zaměřenou na časnou identifikaci a případné žádoucí intervence u pozdních následků onemocnění a jeho léčby. Na ambulanci jsme vytvořili systém trvalého sledování a vyhodnocování výskytu následků léčby s cílem jejich prevence a zdokonalování personalizace léčebných postupů. V rámci projektu PanCareLIFE, který v letech 2013–2018 zkoumá poruchy sluchu a plodnosti u vyléčených pacientů, jsme ve FN Brno zavedli systém shromažďování klinických a výzkumných dat sloužící jako komplexní databáze pozdních následků a jejich determinant. Tento „data entry“ systém je konstruován v platformě Share Point, která umožňuje „na stavebnicovém principu“ vytvářet nové moduly pro výzkum dalších pozdních následků. Její předností je snadná integrace dat o pacientovi z různých výzkumných studií a jejich komplexní výzkumné vyhodnocení. Předpokladem úspěšné tranzice v dispenzární péči z dětství do dospělosti je trvale dostupný souhrn zásadních informací o absolvované léčbě s uvedením dávek podaných cytostatik a dat o radioterapii, chirurgické a transplantační léčbě. V databázi je nyní registrováno více než 800 vyléčených pacientů ve věkové skupině 18–40 let. Část z nich byla tzv. ztracena ze sledování (lost to follow-up), aktivně dohledána a pozvána do dispenzarizace. V roce 2016 jsme vytvořili první verzi jednotného formátu sledování následků léčby a screeningu sekundárních malignit (Follow-up guidelines KDO-ICRC-2016). Na podkladě těchto guidelines a léčebného souhrnu stanovujeme každému pacientovi v projektu tranzice individuální míry rizika pro jednotlivé orgánové systémy a personalizované plány sledování. Součástí péče je edukace pacienta, zvláště významná tehdy, pokud byl dnes už dospělý člověk léčen v raném dětství a na vlastní léčbu si nepamatuje. Ambulanci prošlo do března 2016 prvních 60 pacientů. Chceme se podělit o první zkušenosti této dispenzární ambulance a demonstrovat a diskutovat „data entry“ systém a Follow-up guidelines. Kontakt: kepak.tomas@fnbrno.cz.

Podpořeno z PanCareLIFE financovaného ze 7. RP EU pro výzkum, technologický rozvoj a demonstrace (č. 602030-2), z dotace MŠMT (č. 7E13061), projektu NPÚ II (č. LQ1605) a projektu FNUSA-ICRC (č. CZ.1.05/1.1.00/02.0123 – OP VaVPI).

XXVII. Varia (ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)

XXVII/48. DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA IKTERU

EHRMANN J.

Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

Ikterus je žluté zbarvení všech tkání, nejlépe ale patrné na kůži, sliznicích a sklerách, podmíněné bilirubinem. Normální hodnota bilirubinu v séru je do 17 $\mu\text{mol/l}$ (konjugovaná složka do 4–6 $\mu\text{mol/l}$), ikterus ale vidíme, když je jeho hladina vyšší než 40 $\mu\text{mol/l}$. V moči tzv. žlučová barviva, tj. urobilinogen a bilirubin, normálně nejsou. Důvody vzniku konjugovaného bilirubinu spoluobjevil v roce 1956 významný brněnský badatel Edmund Talafant. Klasifikace ikteru: Prehepatální ikterus: Odstín je zlatožlutý, slámově žlutý, říkáme „flavus“. V moči prokazujeme urobilinogen, stolice je tmavě hnědá, v séru prokazujeme zvýšený hlavně nekonjugovaný bilirubin. Jaterní testy jsou normální. Hlavní příčinou je hemolýza nejrůznější příčiny. Proto se při vyšetření zaměříme na laboratorní či jiné znaky hemolýzy. Hepatální ikterus: Odstín je pomerančový až rubínový. V moči prokazujeme urobilinogen i bilirubin. Patologické jsou ALT a AST a poruchy syntetické funkce jater (snížený albumin, koagulační faktory, zvýšený je amoniak). Příčinou jsou akutní nebo chronická jaterní onemocnění, zejména virové hepatitidy A, B, C, D, E, autoimunitní hepatitida, metabolické a toxonutritivní příčiny (železo, měď, alkohol, NAFLD). Dalším diagnostickým postupem je abdominální USG a jaterní biopsie. Samostatnou skupinou jsou tzv. benigní, intermitentní, hereditární hyperbilirubinemie, zejména Gilbertův syndrom. Při něm je zvýšený nekonjugovaný bilirubin, ostatní nálezy jsou normální, vč. histologie jater. Posthepatální, cholestatický, obstrukční ikterus. Odstín zelenožlutý, verdinový. V moči prokazujeme bilirubin a urobilinogen, který ale při těžké obstrukci vymizí. Stolice je světlá, až bílá – acholická. Zvýšený bilirubin je převážně konjugovaný, zvýšené jsou hodnoty ALP a GGT. Laboratorně nelze prokázat, jestli je cholestáza intrahepatální nebo extrahepatální. Je třeba v této diferenciální diagnostice užít zobrazovací metody, tj. USG, CT, MRC, ERCP, event. další. Příčinou intrahepatální cholestázy může být jakékoli akutní nebo chronické jaterní onemocnění, příčinou extrahepatální cholestázy jsou hlavně kameny ve žlučových cestách a nádory zužující mimojaterní žlučové cesty. Na prvním místě je to dnes rakovina hlavy slinivky břišní.

XXVII/49. METABOLICKÝ SYNDROM A MALIGNITY

DÍTĚ P.

Gastroenterologické oddělení, Interní klinika LF OU a FN Ostrava

Metabolický syndrom patří mezi nejen frekventně se vyskytující, ale z medicínského a společenského pohledu velmi závažný stav. Po dlouhých diskuzích o definici metabolického syndromu byla přijata v roce 2009 tzv. harmonizovaná definice metabolického syndromu zahrnující pět parametrů a v případě positivity tří z pěti parametrů je stanovena diagnóza metabolického syndromu. Hodnocen je obvod pasu, přítomnost arteriální hypertenze, hypertriglyceridemie, hodnota HDL cholesterolu a hyperglykemie na lačno. V patogenezi metabolického syndromu má významnou roli životní styl, nepoměr mezi příjmem a výdejem kalorií, jistou roli hraje i genetika, samozřejmě efekt jednotlivých komponent, typických pro metabolický syndrom. Zásadní roli, jako výsledek působení výše zmíněných faktorů, má nadměrná produkce reaktivních oxidativních substancí (ROS). Metabolický syndrom je nepochybně rizikovým stavem nejen pro vznik onemocnění kardiovaskulárních, ale i chorob gastrointestinálního traktu. Metabolický syndrom má velmi těsný vztah k onemocněním, o kterých je známo, že jsou prekancerózami, nebo jsou rizikovými stavy pro indukci nádorů, jako je tomu např. u Barrerttova jícnu, NASH nebo chronické pankreatitidy. Mechanismus indukce kancerogeneze je realizován především třemi možnými mechanismy, vzájemně propojenými, a to chronickou inflamací, kde významnou roli hraje NF kappaB, dále prostřednictvím efektu ROS a konečně nadprodukcí růstových faktorů. Metabolický syndrom v kancerogenezi malignit u mužů je nejčastěji a statisticky významně spojen s nádory jater, kolorektálního karcinomu a pankreatu, u žen pak s gynekologickými nádory, překvapivě nádory pankreatu, nebo nádory jater. Protože je skutečností, že jednotlivé komponenty metabolického syndromu jsou buď predikovatelné (obezita), nebo snadno diagnostikovatelné a efektivně léčitelné, je třeba obecně problematice metabolického syndromu věnovat systematickou pozornost vč. prevence, časně diagnostiky a efektivní terapii s možností i tímto směrem ovlivnit vznik maligních procesů, zvláště pak nemocí v oblasti gastroonkologie.

XXVII/50. CELIAKIE – ÚSKALÍ DIAGNOSTIKY, TERAPIE, RIZIKA ROZVOJE MALIGNITY

BULIKOVÁ B., KROUPA R.

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

Celiakie je imunitně zprostředkovaná enteropatie vyvolaná ingescí glutenu u geneticky predisponovaných osob. Výsledkem je zánětlivé poškození tenkého střeva a následná malabsorpce se závažnými důsledky. V dospělém věku se často projevuje atypicky – osteoporózou, anémií, poruchami plodnosti, obtížnou kompenzací diabetu prvního typu či autoimunitní thyreoiditidy. Díky velmi různorodé symptomatologii bývá pozdě rozpoznána, což vede ke zvýšenému riziku komplikací vč. nádorových onemocnění. Diagnostika musí být vždy komplexní, s využitím sérologie, histopatologického zhodnocení enterobiopsie, event. i genetického vyšetření. Doposud jedinou léčbou je celoživotní dodržování bezlepkové diety. Přestože prognóza většiny pacientů je dobrá, u cca 1 % pacientů se objevují závažné komplikace s nepříznivou prognózou. Prevence a včasná diagnostika těchto komplikací je jedním z hlavních cílů dispenzarizace pacientů s celiakií. Případy přetrvávajících obtíží či známek malnutrice na zavedené bezlepkové dietě shrnujeme pod termínem celiakie neodpovídající na léčbu. Její nejčastější příčinou je přetrvávající expozice lepkem. Dalšími důvody jsou přidružené poruchy gastrointestinálního traktu,

autoimunitní choroby, refrakterní celiakie a malignity. Refrakterní celiakie je definována jako perzistence či rekurence malabsorpčního syndromu a/nebo vilózní atrofie i přes striktní bezlepkovou dietu po dobu nejméně 1 roku. Odlišení refrakterní celiakie I. a II. typu je zásadní pro management terapie a prognózu onemocnění. Zatímco refrakterní celiakie I. typu má prognózu příznivou, refrakterní celiakie II. typu často progreduje do lymfomu z T buněk asociovaného s enteropatií s nepříznivou prognózou 5letého přežití 8–20 %. Dalšími maligními komplikacemi celiakie jsou karcinom tenkého střeva či B lymfom.

XXVII/185. NEJVÝZNAMNĚJŠÍ PROBLÉMY BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE V SOUČASNOSTI A ČINNOST ANTIBIOTICKÉHO STŘEDISKA

TEJKALOVÁ R.

Mikrobiologický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

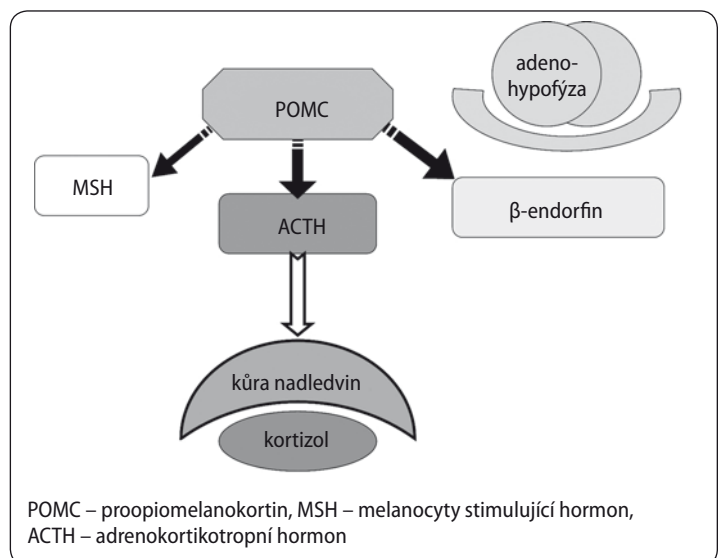
Boj s narůstající rezistencí vůči antibiotikům je v současnosti celosvětovou zdravotnickou prioritou a antibiotická rezistence se stává i politickým tématem. Na valném zasedání OSN v září letošního roku byla přijata rezoluce upozorňující na nebezpečí narůstající antibiotické rezistence. Je odhadováno, že pokud bude rezistence narůstat stejným tempem jako dosud, bude v roce 2050 neléčitelná infekce vyvolaná multirezistentním mikroblem nejčastější příčinou úmrtí. Příčinou stále rostoucí bakteriální rezistence je nadužívání či nesprávné užívání antibiotik v humánní a veterinární medicíně, ale i nedostatky v oblasti prevence a kontroly infekcí ve zdravotnických zařízeních i v běžné populaci. V nemocnicích představuje antibiotická rezistence jednu z největších hrozeb pro bezpečnost pacientů. Také přibývá lidí, u nichž se rezistentní kmeny vyskytují nejenom v nemocnicích, ale i v komunitě. Největší problém dnes představují multirezistentní gramnegativní bakterie, producenti nejrůznějších typů širokospektrých β -laktamáz. Z epidemiologického hlediska je nejobávanější produkce metalo- β -laktamáz (MBL) a karbapenemáz (carbapenemase producing enterobacteriaceae – CPE). Produkci těchto enzymů je totiž znehodnocena poslední skupina účinných betalaktamových antibiotik, tj. karbapenemů. V rámci Evropy je alarmujícím případem Řecko s výskytem CPE 62 % nebo Itálie, kde došlo během 3 let prakticky z nuly k nárůstu na 34 % (rok 2015, projekt EARS-Net <http://apps.szu.cz/earsnet>). V ČR je procento výskytu CPE sice prozatím nízké, ale byly už zaznamenány případy bez zjevné souvislosti s importem ze zahraničí (SZÚ, NRL pro antibiotika). Je nezbytné dodržovat doporučení Metodického postupu pro kontrolu výskytu importovaných případů kolonizace a/nebo infekce enterobakteriemi produkujícími CPE (http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnik8/2012_6865_2510_11.html). Přednáška přináší aktuální data o výskytu bakteriální rezistence v naší republice a pohled na terapeutické možnosti v dnešní době.

XXVII/186. IMUNOSUPRESIVNÍ ÚČINEK STRESU

FĚDOROVÁ L.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Stres zažíváme každý den od probuzení až po ulehnutí ke spánku. Jeho míra je u každého jednotlivce různá. Chronickým stresem jsou např. nadměrná pracovní zátěž, emoční vypětí v osobním životě, finanční problémy, dlouhodobá nespokojenost ve společenských vztazích, obava o vlastní zdraví nebo o zdraví blízké osoby. Pro kompenzaci stresu bývá doporučováno věnovat se sportovním aktivitám. Stresová reakce při fyzické zátěži je však zprostředkována stejnými mediátory jako stresová reakce vyvolaná psychickým napětím. Čím se tedy obě reakce liší? V případě běžné sportovní aktivity se jedná o stresovou reakci krátkodobou. Přináší pocit odreagování a potěšení pouze pokud se jedná o fyzickou aktivitu, která jedince baví. Antistresové působení je dáno jednak konverzí dlouho působícího psychického stresu v krátkce působící fyzický stres, jednak dopaminem zprostředkovanou stimulací centra odměny v limbickém předním mozku. Akutní stresová reakce je evolučně vytvořena jako ochranná i obranná a mnohdy je vnímána pozitivně. Umožňuje lépe se soustředit, potlačuje pocit únavy a bolesti. Po ukončení stresového podnětu přichází beta-endorfiny zprostředkovaný euforický pocit. Beta-endorfiny vznikají ze společného prekurzoru pro adrenokortikotropní hormon (ACTH) a melanocyty stimulující hormon (MSH) proopiomelanokortinu (POMC) (obr. 1). ACTH zprostředkuje stresovou reakci stimulací syntézy a sekrece kortikosteroidů – zejména glukokortikoidu kortizolu, v kůře nadledvin. U chronického stresu je tělo neustále zaplavováno stresovými hormony, glukokortikoidy a katecholaminy. V krvi excesivně stoupá hladina cukru a mastných kyselin, to vede k hyperinzulinemii a při chronickém trvání k inzulínové rezistenci, která je spojena nejen s vysokým kardiovaskulárním rizikem, ale i s rizikem rozvoje nádorového onemocnění. Zvýšená hladina stresových hormonů v různé míře suprimuje všechny složky imunitního systému. Dlouhodobě zvýšená hladina glukokortikoidů tlumí funkci tumor supresorového proteinu p53. Intenzita prožívání stresu způsobeného nádorovým onemocněním má dopad na jeho průběh a prognózu. Je dána rodinným a sociálním zázemím, zažitými zkušenostmi a emočním nastavením pacienta. Míra stresu snižuje buněčnou imunitu, zejména NKCC (natural killers cell cytotoxicity) a je negativním prognostickým faktorem např. u pacientek s karcinomem prsu. Naopak přirozená tendence k optimizmu a schopnost ventilovat negativní emoce NKCC zvyšuje. Bez motivace čelit nádorovému onemocnění a funkčních rezerv organismu nezbytných k absolvování protinádorové léčby je jakákoli lékařská snaha málo úspěšná.



XXVII/285. PODPORUJE TYREOIDÁLNÍ SUBSTITUCE VZNIK NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ?

GIMUNOVÁ O.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF MU a FN Brno

Úvod: V rámci své profese anesteziologa jsem registrovala vysoký počet pacientů s nádorovým onemocněním, kteří byli na tyreoidální substituci. Tento jev se mi nezdál náhodný. Vyhledala jsem literární zdroje, které potvrdily moji hypotézu, že tyreoidální substituce může podporovat vznik nádorového onemocnění. Překvapením pro mě bylo, že renomovaní endokrinologové tuto skutečnost neřeší. A tato problematika není probírána na evropských a světových endokrinologických kongresech. Tyreoidální substituce: Hypotyreóza je syndrom snížené funkce štítné žlázy s nedostatečnou sekrecí tyreoidálních hormonů. Příčina tohoto onemocnění je různá, přičemž incidence je vyšší u žen. Podle příčiny rozeznáváme hypotyreózu na podkladě chronického autoimunitního zánětu, po operacích na štítné žláze a po léčbě radiojodem, při dlouhodobém nedostatku jodu, po ozáření krku z nejrůznějších příčin, vlivem některých léků a strumigenů z potravy. Léčba hypotyreózy spočívá v substituci tyreoidálními hormony (levotyroxin). Tyreoidální substituce a nádorové onemocnění: Jedna z prvních rozsáhlých prací na toto téma z roku 1990 (Massachusetts General Hospital Thyroid Clinic) se mně svým rozsahem retrospektivního sledování 7 338 žen s tyreoidálním onemocněním nejeví zastaralá. U hypertyreoidních žen byl statisticky zvýšený počet úmrtí i na karcinom pankreatu. Vlastní sběr dat: Díky laskavosti prof. Kaly, přednosta Chirurgické kliniky FN Brno, mám přístup k chirurgické dokumentaci jejich kliniky. Zaměřila jsem se na pacientky s karcinomem pankreatu na tyreoidální substituci. Je ale samozřejmé, že příčiny karcinomu pankreatu jsou multifaktoriální. Řešení problému: 1. Nepředávkovat pacienty (zvláště pacientky) tyreoidální substitucí. Ženy si samy často zvyšují dávky, protože se cítí v závalu všech pracovních a domácích povinností málo výkonně. U starších žen je otázkou, zda při lehké formě hypotyreózy a poklesu hladin pohlavních hormonů provádět tyreoidální substituci. 2. Futuristická je má vize, že případná transdermální aplikace ve formě náplastí by byla možná výhodnější, protože perorální tyreoidální substituce může pravděpodobně nevhodně troficky působit v některých lokalizacích gastrointestinálního traktu. Existuje již transdermální forma antikoncepce. Závěr: Deficit tyreoidálních hormonů může měnit celkové humorální prostředí organismu. Nežádoucí je však i nadbytek tyreoidálních hormonů, který může být promotorem nádorového růstu.

XXVII/446. ZAMĚŠTNÁVÁNÍ OSOB 50+, PRVNÍ VÝSLEDKY MĚŘENÍ JEJICH PRACOVNÍ SCHOPNOSTI V ČESKÉ REPUBLICE

POKORNÝ B.

Age Management, z.s., Brno

Stárnutí populace, a tím i pracovní síly v rozvinutých zemích, je globální jev. Téměř jedna třetina pracovní síly v rámci Evropské unie bude v roce 2025 50–64 let stará. K tomuto faktu je třeba přihlížet v koncepcích, které mají dát odpověď, jak tento trend využít. Míra zaměstnanosti pracovníků starších 55 let se však dnes výrazně liší mezi evropskými zeměmi. ČR se v této oblasti pohybuje spíše v dolní třetině zemí EU. Parametrem rozhodujícím pro zaměstnatelnost starší populace je její pracovní schopnost. Nezpochybnitelnou individuální výhodou zaměstnance je znalost jeho pracovní schopnosti a pochopení důvodů proč je taková, jaká je. Přijmout totiž včas opatření k udržení a podpoře pracovních schopností se vyplatí v jakékoli fázi zaměstnancova pracovního života, ale u starších zaměstnanců může jak prodloužit jejich věk nutného odchodu do penze, tak také cílevědomě a včas se na tento okamžik připravit. Výhody tohoto procesu se ukazují jako významné jak pro zaměstnance samotného, tak i pro jeho zaměstnavatele. Podle Ilmarinena [1] je pracovní schopnost postavena na rovnováze mezi fyzickými a duševními zdroji dané osoby a pracovními požadavky na ni kladenými. Základem pro pracovní schopnost jsou v první řadě zdraví a funkční kapacita pracovníka, ale jeho pracovní schopnost je rovněž určována odbornými znalostmi a způsobilostí, hodnotami, postoji, motivací a prací samotnou. Tyto vlastnosti a jejich stav mohou být ověřovány a následně kvantifikovány dotazníkem pracovní schopnosti – WAI (Work Ability Index). Samotný index pracovní schopnosti může být také užitečným nástrojem při včasné stanovení rizika pracovní neschopnosti pracovníka v blízké budoucnosti. Bylo zjištěno, že dotazník kvantifikující WAI je schopen dobře předpovídat výskyt pracovní neschopnosti ve věkové skupině 50letých zaměstnanců. Skoro dvě třetiny osob ve skupině diagnostikovaných s nízkou pracovní schopností měly během následujících jedenácti let statut předčasně penzionovaných z důvodu pracovní neschopnosti [2]. V rámci projektu ESF „Implementace Age Managementu v ČR“ [3] byl u 360 zaměstnanců starších 50 let ze šesti podniků a organizací ČR zjištěn index pracovní schopnosti a jeho hodnoty porovnány se stejnými profesemi a jejich hodnotami indexu WAI z referenční finské databáze. Zjištěné závěry budou předneseny na konferenci.

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

XXVIII/320. ANALÝZA NÁKLADŮ NA LÉČBU CETUXIMABEM A PANITUMUMABEM V 1. LINII LÉČBY mCRC

HRADECKÁ I.¹, ŘÍHOVÁ B.¹, DEMLOVÁ R.¹⁻³

¹ Farmakologický ústav, LF MU, Brno, ² Oddělení klinických hodnocení, MOÚ, Brno, ³ RECAMO, MOÚ, Brno

Východiska: Léčba mCRC pomocí léčivých přípravků cílené biologické léčby patří v současnosti ke standardům léčby, avšak představuje značnou finanční zátěž pro zdravotní systém ČR. Cílem analýzy bylo vzájemně porovnat přímé zdravotnické náklady na léčbu mCRC v 1. linii při indikaci anti-EGFR přípravků Erbitux (cetuximab – CET) a Vectibix (panitumumab – PAN). **Soubor pacientů a metody:** Do analýzy bylo zahrnuto 22 pacientů (muži 72,7 %) léčených přípravkem Erbitux (CET) a 29 pacientů (muži 65,5 %) léčených přípravkem Vectibix (PAN) v 1. linii léčby mCRC. Klinická data byla získána z klinického registru Corect. Náklady na cílenou biologickou léčbu byly kalkulovány dle výše úhrad platného číselníku (k 1. 3. 2017) se zohledněním nákladů na přípravu a ředění cytostatik, započítání nákladů na aplikaci infuze s protinádorovou terapií a úvahou, že případný nespoteřebovaný zbytek nařazeného přípravku nebyl sdílen dalším pacientem. **Výsledky:** Průměrný věk při zahájení léčby CET byl 60 let, ve skupině léčené PAN pak 58 let. Léčba byla nejčastěji ukončována z důvodu progresse onemocnění (PD) skupina CET 59 %, skupina PAN 55 %. Náklady na léčbu CET představovaly 706 052,90 Kč (medián doby do progresse (TTP) 5,9 měsíce, průměrná délka léčby 6,9 měsíce), PAN pak 909 234,60 Kč (medián TTP 5,5 měsíce, průměrná délka léčby 7,2 měsíce) na jednoho pacienta. Follow-up v obou skupinách byl téměř shodný (CET 45 měsíců, PAN 44 měsíců). Během sledovaného období zemřelo 12 pacientů ve skupině CET (overall survival – OS 17,3 měsíce) a 12 pacientů ve skupině PAN (OS 12,1 měsíce). **Závěr:** V obou skupinách bylo dosaženo obdobného mediánu doby do progresse onemocnění, avšak s ohledem na průměrnou délku léčby byly nižší přímé zdravotnické náklady na léčbu mCRC v 1. linii při aplikaci anti-EGFR terapie pozorovány u pacientů léčených CET.

XXVIII/468. SPECIFIKA LABORATORNÍCH VYŠETŘENÍ PACIENTŮ V KLINICKÉM HODNOCENÍ

JURÁNKOVÁ L.¹, HAIČMANOVÁ J.², VALÍK D.^{1,3}

¹ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ² Oddělení klinických hodnocení, MOÚ, Brno, ³ RECAMO, MOÚ, Brno

V Masarykově onkologickém ústavu Brno (MOÚ) jsou každý rok iniciovány desítky nových klinických studií, na kterých se podílí řada zkušených lékařů, sester, laborantů a koordinátorů. Klinické studie jsou výzkumné projekty, do kterých mohou být pacienti dobrovolně zařazeni. Klinické hodnocení je několikafázový dlouholetý proces vývoje nového léčivého přípravku, na jehož konci může dojít k registraci léku a jeho distribuci do rutinní praxe, a jsou pro pacienta nepochybně další léčebnou možností. Klinická hodnocení probíhají zpravidla multicentricky v různých zemích. Ve všech klinických hodnoceních jsou požadovány odběry a vyšetření biologického materiálu. Odběr biologického materiálu pacientovi probíhá vždy v místě klinického hodnocení, biologický materiál však může být vyšetřován buď v laboratoři v místě klinického hodnocení nebo také v externí laboratoři či centrální laboratoři. V případě vyšetření v lokálních laboratorních požaduje zadavatel klinického hodnocení doložení kvalifikace dané laboratoře, např. osvědčením o akreditaci, požaduje výsledky externích hodnocení kvality pro relevantní analyty, provádí inspekce a audity v lokálních laboratořích, v některých případech provádí tzv. harmonizační studie zajišťující porovnatelnost výsledků laboratorních vyšetření jednotlivých lokálních laboratořích. Vyšetření, jejichž výsledek nemá okamžitý vztah k léčbě pacienta či není rutinně dostupný, je prováděno zpravidla v některé z centrálních laboratořích mimo ČR. Než je biologický materiál odeslán do centrální laboratoře k analýze, musí být vhodně zpracován (např. centrifugací a separací séra, zhozením krevního nátěru apod.). Veškeré informace k odběrům jsou uvedeny v protokolu klinického hodnocení. Odběry biologického materiálu zajišťuje koordinátorka klinického hodnocení a provádí se v případě MOÚ centrálně v odběrové místnosti či na lůžkovém hodnocení. Zpracování biologického materiálu provádí v MOÚ pověřený pracovník klinické laboratoře – Oddělení laboratorní medicíny. Podrobné informace ke zpracování biologického materiálu jsou pak uvedeny v laboratorním manuálu. Odběr biologického materiálu probíhá na odběrových místech do předem označených zkumavek. Specifikem odběru biologického materiálu a jeho zpracování pro centrální laboratoře je identifikace pacienta nikoli pod jménem, ale pod kódem subjektu klinického hodnocení. Po zpracování jsou vzorky uloženy opět dle laboratorního manuálu do –20 °C, –70 °C nebo ambient a následně odeslány do centrální laboratoře. Odeslání vzorků zajišťuje koordinátorka klinické studie podle pokynů zadavatele klinického hodnocení vybranou přepravní službou.

XXVIII/491. „ME-TOO DRUGS“ V CÍLENÉ ONKOLOGICKÉ LÉČBĚ SOLIDNÍCH NÁDORŮ – SOUČASNÁ SITUACE V ČESKÉ REPUBLICE

HEJNOVÁ R.¹, DEMLOVÁ R.^{1,2}

¹ Oddělení klinických hodnocení, MOÚ, Brno, ² RECAMO, MOÚ, Brno

Požadavky státních i evropských autorit povolujících zavedení nových léků se stále zvyšují, klinické zkoušky a registrace nových léků jsou stále složitější, a to vše vede k růstu nákladů na vývoj a registraci inovativních léčivých přípravků. Přitom je odhadováno, že pouze každá 10. molekula svými prodeji uhradí náklady na svůj vývoj. Jakmile je tedy na trh uveden prototyp léku, který se ukáže jako rentabilní, přicházejí ostatní výrobci s medikamenty podobných účinků se snahou pokrýt část trhu bez nákladů na vývoj inovativních léčivých přípravků. Tito následovníci jsou obvykle nazýváni „me-too drugs“. U biologické léčby o „me-too drugs“ mluvíme také v situaci, kdy se osvědčí konkrétní molekulárně-biologický mechanismus v léčbě onemocnění a velké farmaceutické firmy vyvíjející inovativní léčivé přípravky se zaměří na tento osvědčený mechanismus. Vznikají tak mnohočetné léčivé přípravky, které jsou sice z regulatorního

hlediska originální, avšak nepřináší žádný medicínský pokrok a inovace. V cílené onkologické léčbě je příkladem zaměření na HER-2 dráhu u karcinomu prsu, PD-1 receptor u melanomů a dalších malignit. Problematika „me-too drugs“ je u cílené onkologické léčby zvláště viditelná a důležitá vzhledem k nemalým cenám této léčby a úhradám léčivých přípravků – náklady na léčbu maligních chorob se zvýšily v posledních 10–15 letech ze sumy řádově v desetitisících na sumy řádově v milionech korun.

XXVIII/492. IMUNOMONITORING PERSONALIZOVANÉHO HODNOCENÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU NA BÁZI PROTINÁDOROVÝCH IMUNOSTIMULAČNÍCH DENDRITICKÝCH BUNĚK

ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.¹, PILÁTOVÁ K.¹, FĚDOROVÁ L.¹, BAČIKOVÁ L.², MÚDRY P.³, FLAJŠAROVÁ L.¹, HLAVÁČKOVÁ E.³, ČERNÁ D.³, VALÍK D.¹, DEMLOVÁ R.¹

¹ Lékařská fakulta MU, Brno, ² Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ³ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Pro klinické hodnocení protinádorové terapie s vakcínou z dendritických buněk u dětí a mladých dospělých s nádory vysokého rizika, EudraCT 2014-003388-39, připravujeme plně personalizovanou vakcínu na bázi imunostimulačních dendritických buněk pulzovaných nádorovými antigeny z tumoru konkrétního pacienta – subjektu klinického hodnocení. Při kontrole kvality každé šarže hodnoceného léčivého přípravku (HLP), což jsou dávky postupně aplikované suspenze dendritických buněk, zjišťujeme parametry bezpečnosti a kvality HLP, mezi které patří mikrobiologická bezpečnost a ukazatele imunostimulačních vlastností připravených dendritických buněk. Z tohoto pohledu sledujeme expresi kostimulačních molekul, maturationálních znaků, dále produkci cytokinů IL-12 a IL-10 a ve funkčním testu schopnost stimulovat allogenní T lymfocyty zdravého dárce a autologní lymfocyty konkrétního pacienta. Sledované imunobiologické vlastnosti vykazují variabilitu, kterou jsme analyzovali v kontextu souběžné nebo léčby předcházející odběru monocytů coby výchozí suroviny pro přípravu dendritických buněk. Pro posouzení vlivu jedné z komedikací tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) jsme provedli analýzu vlastností nestimulovaných a pomocí LPS stimulovaných monocytů kontrol a od pacientů léčených TKI pazopanibem. Výsledkem bylo pozorování snížených imunostimulačních vlastností monocytů v souvislosti s vystavením TKI, což může mít implikaci pro interferenci medikace TKI při separaci monocytů s protinádorovými vlastnostmi následně připravené vakcíny z dendritických buněk [1]. U pacientů léčených HLP z dendritických buněk provádíme podrobný imunomonitoring z periferní krve se zaměřením na regulátory imunitní odpovědi jako jsou T regulační lymfocyty, myeloidní supresorové buňky MDSC, NKT-like buňky, gamma delta T lymfocyty, na expresi stimulačních a inhibičních molekul na lymfocytech, na poměry naivních a efektorových subjektů T lymfocytů. Dále sledujeme *ex vivo* stimulaci T lymfocytů léčeného pacienta jeho vakcínou z dendritických buněk. Pozorovaný nárůst antigen-specifické aktivity T lymfocytů po vakcinaci je nepřímým důkazem imunostimulačního protinádorového efektu připravované vakcíny.

[1] Zdražilova Dubská L et al. *Ann Oncol* 2016; 27: 18P.

Práce je podpořena MŠMT cestou financování CZECRIN (LM2015090) a RECAMO2020 (NPU I, LO1413).

XXVIII/497. PRINCIPY STANOVOVÁNÍ CEN A ÚHRAD LÉČIV V ČR

DEMLOVÁ R.

Oddělení klinických hodnocení, MOÚ, Brno; RECAMO, MOÚ, Brno

Všechny registrované léčivé přípravky musí při svém vstupu na trh splňovat kritéria kvality, bezpečnosti a účinnosti. Pokud mají být následně hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, používá se pro stanovení jejich ceny a následně výše a podmínek úhrady referenční systém jak pomocí vnitřních referencí (referenční skupiny), tak vnějších referencí (průměr cen ze zahraničí). Farmakoeconomické analýzy typu nákladové efektivity nebo nákladové užitečnosti a analýza dopadu na rozpočet jsou využívány v případě bonifikace úhrady konkrétního léčivého přípravku. Jedná se o případy, kdy obvykle držitel rozhodnutí o registraci žádá o vyšší úhradu, než by byla stanovena referencováním. Pomocí farmakoeconomických analýz je třeba prokázat, že nový léčivý přípravek bude při uznání požadované vyšší úhrady nákladově efektivní ve srovnání s komparátorem za předem definovaných podmínek. Za nákladově efektivní považujeme dle legislativy terapeutické postupy, které a) při srovnatelných nákladech přináší stejný nebo vyšší terapeutický účinek spočívající v prodloužení života, zlepšení kvality života nebo zlepšení podstatného měřitelného kritéria příslušného onemocnění; b) při alespoň srovnatelném terapeutickém účinku znamená nižší celkové náklady pro systém zdravotního pojištění; c) při vyšších nákladech a vyšším terapeutickém účinku generují inkrementální poměr nákladové efektivity (ICER, viz výše) srovnatelný s jinými terapeutickými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění. V ČR jsou k dispozici doporučené postupy pro farmakoeconomické analýzy vydané Českou farmakoeconomickou společností a postupy pro hodnocení nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu publikované a aktualizované SÚKL od roku 2013, jež slouží hodnotitelům sekce Cen a úhrad SÚKL při stanovování a změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely. Kvalitu a validitu žadatelem dodané farmakoeconomické analýzy hodnotí SÚKL, který má zároveň moc výkonnou, tedy rozhoduje o výši a podmínkách úhrady. Rozhodnutí o nákladově efektivní léčbě je problematické, pokud není stanovena maximální hranice, kterou je společnost ochotna platit za přidání jednotky účinnosti (např. roky života, QALY apod.).

XXIX. Základní a aplikovaný výzkum v onkologii

XXIX/187. CÍRKULUJÍCÍ MYELOIDNÍ SUPRESOROVÉ BUŇKY A JEJICH ÚLOHA V NÁDOROVÉ IMUNOLOGII

PILÁTOVÁ K.^{1,2}, BUDINSKÁ E.¹, BENCSIKOVÁ B.^{1,3}, NENUTIL R.^{1,4}, ŠEFR R.^{1,5}, FĚDOROVÁ L.^{1,2}, HANÁKOVÁ B.¹, BRYCHTOVÁ V.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{1,2}

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

⁴ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno, ⁵ Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno

Východiska: Myeloidní supresorové buňky (MDSC) jsou heterogenní populací multipotentních progenitorových buněk myeloidního původu. Vzhledem k jejich imunosupresivnímu účinku se podílejí na úniku nádoru imunitnímu dohledu. K nádorovému růstu přispívají i dalšími mechanismy, jako jsou podpora nádorové angiogeneze a metastazování. Membránové markery lidských MDSC jsou znaky myeloidních buněk CD11b a CD33, dále jsou HLA-Dr^{low/-} a dle exprese znaků CD15 nebo CD14 je lze rozlišit na skupinu granulocytárních (Gr-MDSC) a monocytárních (Mo-MDSC) MDSC. **Soubor pacientů a metody:** Zastoupení Mo-MDSC v periferní krvi jsme stanovili u kontrolní populace (bez nádorového onemocnění) (n = 61), u pacientů se zhoubným novotvarem prsu (n = 39) a kolorektálním karcinomem (n = 52). Mo-MDSC byly detekovány na průtokovém cytometru jako buňky s imunofenotypem CD45⁺CD11b⁺CD33⁺HLA-Dr^{low/-}CD14⁺. **Výsledky:** Průměrný počet cirkulujících Mo-MDSC v kontrolní populaci byl 1,09 % z celkových leukocytů, tj. $0,073 \times 10^9/l$ a nezávisel na věku a pohlaví. U pacientek s karcinomem prsu byl průměrný počet Mo-MDSC vyšší než u kontrolní populace: 3,57 % a $0,229 \times 10^9/l$ (p < 0,001) a po podání růstových faktorů granulopoézy byl pozorován jejich významný nárůst (p = 0,043). Pacienti s kolorektálním karcinomem měli vyšší průměrný počet cirkulujících Mo-MDSC ve srovnání s kontrolní populací v době stanovení diagnózy: 1,71 % a $0,125 \times 10^9/l$ (p = 0,003) a jejich počet nekoreloval s klinicko-patologickým stadiem, lokalizací (kolon vs. rektum), umístěním (levostranné vs. pravostranné) a mikrosatelitovou nestabilitou nádoru. **Závěr:** Zvýšený počet MDSC v cirkulaci a nádorovém mikroprostředí je asociován s imunosupresí a progresí nádorového onemocnění. U pacientů s kolorektálním karcinomem jsme detekovali zvýšený počet Mo-MDSC v periferní krvi v době diagnózy, což může být odrazem imunosupresivního mikroprostředí nádoru, a dále je nutné vyhodnotit jejich počet v kontextu s vývojem onemocnění. Rekombinantní růstové faktory granulopoézy zvyšují počet MDSC v cirkulaci a vliv tohoto aspektu na prognózu nádorového onemocnění je potřeba dále objasnit.

XXIX/190. VLIV DIABETICKÉHO MIKROPROSTŘEDÍ NA VZNIK A ROZVOJ NÁDORŮ

PÁCAL L.¹, CHALÁSOVÁ K.¹, MÜLLER P.², HRSTKA R.², KAŇKOVÁ K.¹

¹ Masarykova univerzita, Brno, ² RECAMO, MOÚ, Brno

Východiska: Epidemiologické studie prokázaly, že diabetes mellitus 2. typu je spojený s vyšším rizikem vzniku kolorektálního karcinomu (CRC). Průběh onemocnění ovlivňuje antidiabetikum první volby metformin, který zlepšuje prognózu diabetiků s CRC a zvyšuje účinnost standardní chemoterapeutické léčby. Molekulární mechanismy protinádorového účinku metforminu nejsou zatím plně objasněny. Jednou ze známých drah je aktivace enzymu AMP-aktivované proteinové kinázy (AMPK). Vzhledem k pleiotropním efektům AMPK zahrnujícím zástavu buněčného cyklu, indukci autofagie a event. apoptózy, ale rovněž aktivaci „survival“ metabolických drah, můžeme předpokládat, že výsledný efekt závisí mimo jiné i na funkčnosti p53 jako klíčového bodu většiny z těchto adaptací. Jakým způsobem ovlivňuje tuto dráhu hyperglykemie, není zatím známo. Cílem práce bylo studovat efekt diabetického mikroprostředí, antidiabetika metforminu a cytostatika 5-fluorouracilu na AMPK signalizaci v *in vitro* modelu CRC s definovaným statusem p53. **Materiál a metody:** Nádorová buněčná linie HCT116 s a bez přítomnosti p53 (p53+/+ a p53-/-) byla kultivována 30 hod za podmínek simulujících normo- (glukóza v médiu v koncentraci 7,5 mmol/l) nebo hyperglykemií (25 mmol/l glukóza) s přísadkou metforminu (500 μmol/l) nebo 5-fluorouracilu (5 μmol/l) a jejich kombinace. Viabilita buněk byla hodnocena pomocí resazurinu. Aktivaci AMPKa jsme sledovali pomocí Western blottingu s fosforylačně-specifickou protilátkou proti threoninu 172 (Cell Signaling Technology). **Výsledky:** Bez ohledu na v literatuře běžně používané milimolární koncentrace metforminu v *in vitro* experimentech, nejprve jsme stanovili IC50 pro metformin (a 5-fluorouracil), protože fyziologicky relevantní koncentrace metforminu se pohybují v desítkách μmol/l. Koncentrace IC50 500 μmol/l metforminu a 5 μmol/l i 5-fluorouracilu byly následně použity ve všech experimentech u nádorové linie HCT116. Prokázali jsme, že metformin snižuje viabilitu buněk HCT116 p53-/- významně více ve srovnání s +/+ už za normoglykemie. Dále jsme potvrdili aktivaci AMPKa metforminem, a to opět významnější u HCT116 p53-/- buněk. **Závěr:** Potvrdili jsme výraznější efekt metforminu na viabilitu a aktivaci AMPKa u nádorových buněk bez funkční p53. Kombinace metabolického/energetického stresu a expozice cytotoxickým látkám (5-fluorouracil jako typické chemoterapeutikum 1. linie léčby CRC) může představovat potenciálně efektivní přístup k léčbě p53 deficientních nádorů.

Práce byla podpořena grantem GA ČR č. GA16-14829S.

XXIX/335. MICRORNA EXPRESSION PATTERN PREDICTS TIME TO PROGRESSION IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS

AHMAD P.¹, ŠÁNA J.^{1,2}, SLÁVIK M.³, ŠLAMPÁ P.³, SMILEK P.⁴, HERMANOVÁ M.⁵, SLABÝ O.^{1,2}

¹ CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, ² Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, ³ Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, ⁴ Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, St. Anne's University Hospital in Brno, ⁵ Department of Pathological Anatomy, St. Anne's University Hospital in Brno

Introduction: Head and neck cancers are the sixth most common cancers worldwide mainly represented by the squamous cell carcinoma (HNSCC). The most important part of post-surgical treatment of HNSCC is radiotherapy (RT). Unfortunately, many patients show poor response to this treatment because

of common resistance of HNSCC to the RT. It would be highly beneficial to find some markers predicting a response of HNSCC patients to RT. In this respect, microRNAs (miRNAs) seem to be promising biomarkers. These molecules are short endogenous RNAs that modulate gene expression and their deregulated expression has been observed in many tumors including HNSCC. Specific expression patterns of miRNAs have also been shown to predict prognosis and therapeutic response in HNSCC. Main goal of our study was to analyze global expression of miRNAs in HNSCC samples and reveal set of miRNAs capable of predict a disease-free survival of HNSCC patients who underwent adjuvant RT. **Materials and methods:** We have analyzed global miRNA expression profiles in 47 FFPE HNSCC samples which were obtained from 25 early- and 22 later-progressed patients (median 5 months (min. = 1, max. = 19); 61 (51.99), resp.). This analysis has been performed using the hybridization technology GeneChip miRNA 4.0 array (Affymetrix). The validation analysis was carried out by RT qPCR technology using the miRNA-specific RT stem-loop primers according to the Taq-Man MicroRNA Assay protocol (Thermo Fisher Scientific). **Results:** Subsequent statistical analysis revealed 16 miRNAs (let-7c-5p, let-7d-5p, miR-15b-5p, miR-138-5p, miR-191-3p, miR-193a-3p, miR-301a-3p, miR-512-5p, miR-1183, miR-513c-3p, miR-1910-5p, miR-4431, miR-4527, miR-6754-5p, miR-6817-3p, and miR-7160-5p), based on which calculated Risk Score was able to stratify patients with early and later progression after RT ($p < 5.21 \times 10^{-13}$, logrank test; $p < 2.229 \times 10^{-8}$, HR = 2.7183; 95% CI (1.809–4.084), Cox regression model). Selected miRNAs were subsequently validated on an independent retrospective set of 75 FFPE HNSCC samples and the results are currently statistically evaluated. **Conclusion:** Taken together, our data suggest that above miRNAs seem to be very promising molecules able to predict time to progression in HNSCC patients who underwent adjuvant RT.

This work was financially supported by the Czech Ministry of Health, Grant no. 15-31627A, Project MZ CR – RVO (MOU, 00209805), and by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic under Project CEITEC 2020 (LQ1601).

XXIX/336. EVALUATION OF PLASMA MICRORNAS AS DIAGNOSTIC BIOMARKER IN PANCREATIC CANCER

GABĚLO N.¹, PROCHÁZKA V.², MACHÁČKOVÁ T.¹, VENCOVSKÁ E.¹, VYCHYTILOVÁ-FALTEJSKOVÁ P.¹, KALA Z.², KARÁSEK P.³, SLABÝ O.^{1,3}

¹ CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, ² Department of Surgery, Institutions shared with the Faculty Hospital Brno, ³ Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno

Background: Czech Republic is ranked among those countries with the highest pancreatic cancer (PC) incidence in Europe and worldwide. PC is usually diagnosed at the time when the disease has already advanced and the prognosis of patients is poor. That is mainly due to the lack of effective diagnosis at an early stage of tumor development. Moreover, differential diagnosis remains challenging without invasive procedures, especially to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from other tumors, benign lesions or chronic pancreatitis. No effective screening tool have been identified to date. The aim of our study was analysis of selected microRNAs expression in PC patients plasma and their diagnostic potential evaluation. **Material and Methods:** Using quantitative real time PCR were analysed 6 microRNAs (miR-17-5p, miR155-5p, miR-126-5p, miR-21-5p, miR-375, miR-1290) in blood plasma of 25 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), 8 pancreatic neuroendocrine tumors (PNET), 8 chronic pancreatitis (CHP), 10 bile duct carcinoma (BDC), 8 Vater papilla cancer (VPC). Moreover 24 healthy subjects (HS) were enrolled to this study. To evaluate diagnostic potential we used Man-Whitney U-test and ROC analysis. **Results:** We found that all of these microRNAs were upregulated in comparison to healthy control. All microRNAs showed promising results toward distinguishing PDAC and VPC from HS with AUC ranging from 0.73 to 0.992 for PDAC vs. HS, and AUC from 0.755 to 0.995 for VPC vs. HS. Five other microRNAs, namely miR-17-5p, miR155-5p, miR-126-5p, miR-21-5p, miR-375 exhibited diagnostic value in comparison PNET with HS with AUC 0.797, 0.844, 0.859, 0.969, 0.906, resp. Whereas miR-17-5p, miR155-5p, miR-126-5p, miR-21-5p was shown to have AUC ranging from 0.833 to 0.995 when compare CHP with HS. miR-126-5p and miR-21-5p were upregulated in BDC when compared to healthy controls with AUC = 0.817 and AUC = 0.879. The ROC analyses also indicated that miR-21-5p may discern patients with BDC from CHP (AUC = 0.788) and VPC (AUC = 0.788). Moreover, we found that miR-375 reached an area under curve (AUC) value of 0.760 for NET versus PDAC patients and AUC = 0.813 NET vs. BDC patients. **Conclusion:** In conclusion, our results provide additional evidence supporting the use serum microRNAs as reliable diagnostic biomarker in pancreatic cancer management.

This work was supported by the Czech Ministry of Health grant number 16-31314A, and by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic under the project CEITEC 2020 (LQ1601).

XXIX/337. ANALÝZA EXPRESE LNCRNA U MULTIFORMNÍHO GLIOBLASTOMU POMOCÍ SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACE

VEČEŘA M.¹, ŠÁNA J.¹, BŮTOVÁ R.¹, REGULI Š.², HERMANOVÁ M.³, KŘEN L.⁴, LIPINA R.², SMRČKA M.⁵, SLABÝ O.⁶

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Neurochirurgická klinika LF UO a FN Ostrava,

³ I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁴ Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ⁵ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno,

⁶ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Východiska: Multiformní glioblastom (GBM) je nejčastější primární nádor mozku astrocytárního původu vyznačující se velmi nepříznivou prognózou. Navzdory konvenční léčbě, která se skládá z maximální chirurgické resekce následované konkomitantní chemoradioterapií s temozolomidem a adjuvantní monoterapií s temozolomidem, je medián přežití pouze 12–16 měsíců od stanovení diagnózy. Z tohoto důvodu je investováno mnoho úsilí a finančních prostředků do výzkumu nových terapeutických přístupů, které by mohly prodloužit přežití pacientů. Dlouhé nekódující RNA (lncRNA) jsou relativně novou třídou nekódujících regulátorů genové exprese hrajících klíčovou roli v biologii mnoha nádorů vč. GBM. lncRNA se z tohoto hlediska zdají být vhodnými terapeutickými cíli při léčbě GBM. **Materiál a metody:** Pomocí sekvenování nové generace (NGS) jsme provedli expresní analýzu čerstvě zmražených histopatologicky potvrzených 45 GBM tkání a 5 nenádorových mozkových tkání získaných během chirurgické resekce pacientů s intrakraniální epilepsií z nedominantních předních temporálních kortexů, které nevykazovaly známky dysplastických změn. Informovaný souhlas schválený lokální etikou komisí byl obdržen od pacientů před započátkem léčby. rRNA deplece a příprava cDNA knihoven byly provedeny pomocí GeneRead rRNA Depletion Kit (Qiagen) a NEXTFlex Rapid Directional qRNA-Seq Kit (Bioo Scientific). K sekvenování byly využity NextSeq 500 High Output Kit a NextSeq 500 (oba Illumina). Statistickou analýzou bylo poté vyhodnoceno 24 087 protein kódujících (mRNA) a 8 414 lncRNA a jejich sekvenčních variant s nenulovým RPKM (počet čtení genu na kilobázi délky jeho transkriptu na milión mapovaných čtení) alespoň v jednom vzorku. Pro mapování sekvencí na referenční genom a součet čtení připadajících na cílovou sekvenci byl použit CLC genomic workbench. **Výsledek:** Z výše uvedeného počtu hodnocených molekul bylo statistickou analýzou

objeveno 274 ($p < 1 \times 10^{-2}$) dysregulovaných lncRNA ve vzorcích GBM v porovnání s nenádorovými mozgovými tkáněmi. Výsledky sekvenování taktéž odhalily 489 dysregulovaných mRNA s $p < 1 \times 10^{-3}$ a 26 mRNA s $p < 1 \times 10^{-6}$. **Závěr:** Uvedené výsledky potvrdily statisticky významnou dysregulaci lncRNA a mRNA v GBM v porovnání s nenádorovými mozgovými tkáněmi. Tyto RNA tak mají značný potenciál stát se vhodnými terapeutickými či diagnostickými biomarkery u GBM. Výsledky bude ovšem nutné ověřit na širším nezávislém souboru GBM vzorků.

Tato práce byla podpořena MZ ČR grantem 15-33158A a projektem RVO (MOÚ, 00209805), a MŠMT ČR projektem CEITEC 2020 (LQ1601).

XXIX/338. DEREGULACE VYBRANÝCH MIKRORNA U DLAŽDICOBUNĚČNÉHO SINONAZÁLNÍHO KARCINOMU – HLEDÁNÍ POTENCIÁLNÍCH PROGNOSTICKÝCH BIOMARKERŮ

KOVAŘÍKOVÁ H.¹, BUBANCOVÁ I.¹, LACO J.², VOŠMIK M.³, DUNDR P.⁴, NĚMEJCOVÁ K.⁴, MICHÁLEK J.⁵, PALIČKA V.¹, CHMELAŘOVÁ M.¹

¹ Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a FN Hradec Králové, ² Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové, ³ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, ⁴ Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze, ⁵ Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

Východiska: Karcinomy dutiny nosní a vedlejších nosních dutin (SNC) tvoří 3 % všech maligních onemocnění vyskytujících se v oblasti hlavy a krku. I přes použití agresivní kombinované léčby je medián přežití u SNC méně než 18 měsíců a po dobu 5 let přežívá pouze 20 % pacientů. Sinonazální karcinom dlaždicového epitelu je nejčastějším typem těchto nádorů. Mezi rizikové faktory SNC patří kouření cigaret, HPV infekce a profesní vystavení některým karcinogenním látkám. MikroRNA (miRNA) jsou krátké (~ 22 nukleotidů) nekódující molekuly RNA, které se účastní regulace genové exprese. Jejich primární role spočívá v negativní regulaci transkripcí jako součást komplexu RISC (RNA-induced silencing complex). **Materiál a metody:** V rámci studie bylo analyzováno 46 vzorků dlaždicobuněčného SNC a 17 vzorků normální sinonazální tkáně. Relativní exprese miR-9, miR-21, miR-99a, miR-137, miR-143, miR-145 a miR-484 byla určena pomocí metody real-time PCR se specifickými TaqMan® Advanced miRNA Assays a $\Delta\Delta C_t$ analýzou. Pro porovnání mezi úrovní exprese miRNA a klinickopatologickými daty byla použita jednofaktorová analýza rozptylu a korelační analýza. Za použití Kaplan-Maierovy metody a log-rank testu byla určena míra přežití. **Výsledky:** Výsledky real-time PCR analýzy ukazují u vzorků SNC významnou upregulaci miR-21 ($p < 0,001$) a miR-9 ($p < 0,001$) oproti kontrolám. Naopak miR-145 byla u nádorových vzorků oproti kontrolám statisticky významně down regulována ($p < 0,001$). Kaplan-Maierova analýza přežití ukázala, že skupiny pacientů s vyšší upregulací miR-21 ($p = 0,063$), nižší upregulací miR-9 (0,026), nižší expresí miR-99a (0,068) a vyšší expresí miR-137 (0,0278) se vyznačovaly kratší celkovou dobou přežití (obr. 1). Po porovnání relativní exprese jednotlivých miRNA s klinickopatologickými byla zjištěna korelace mezi expresí miR-21 a lokalizací nádorů (dutina nosní × čelistní; $p = 0,026$), expresí miR-145 a angioinvasí ($p = 0,037$), miR-99a a perineurálním šířením ($p = 0,0055$), miR-137 a přítomností lokální recidivy ($p = 0,045$), miR-9 a přítomností regionální recidivy ($p = 0,045$) a nakonec jsme identifikovali korelaci mezi expresí miR-145 a miR-484 a přítomností HPV infekce ($p = 0,019$, resp. $p = 0,016$). **Závěr:** Naše data ukazují, že zkoumané miRNA by mohly být důležitými regulačními molekulami zapojenými do vývoje a postupu dlaždicobuněčných nádorů sinonazální oblasti. Deregulované miRNA (miR-21, miR-9 a miR-145) by mohly být potenciálně využity jako prognostické biomarkery tohoto onemocnění.

XXIX/339. ANALÝZA MIKRORNA V MOZKOMÍŠNÍM MOKU U PACIENTŮ S GLIOMY

KOPKOVÁ A.¹, ŠÁNA J.^{1,2}, VEČEŘA M.¹, JURÁČEK J.¹, FADRUS P.³, SMRČKA M.³, SLABÝ O.¹

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ³ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Gliomy jsou rozdělovány podle histopatologických znaků do dvou hlavních skupin a to na gliomy nižšího (LGG) a vyššího (HGG) stupně malignity. Tyto dvě skupiny se značně liší v prognóze, terapii a průměrné době přežívání pacientů, proto její indikace velmi záleží na diagnóze. Nicméně současné diagnostické přístupy jsou u gliomů v mnoha případech limitovány jak lokalizací, tak buněčnou heterogenitou. MikroRNA (miRNA) tvoří skupinu krátkých nekódujících RNA, jež jsou zapojeny do patogeneze mnoha nádorových onemocnění. Pozměněné hladiny miRNA asociovanými s některými typy mozkových nádorů byly navíc pozorovány v mozkomíšním moku (CSF). Tyto skutečnosti naznačují, že by analýza miRNA v CSF pacientů postižených gliomem mohla vést k vytvoření nové diagnostické platformy umožňující přesnější stanovení diagnózy. **Materiál a metody:** Ve fázi optimalizace izolace RNA z CSF bylo porovnáváno několik komerčně dostupných kitů s různými modifikacemi v protokolu. Jako nejvhodnější byl vyhodnocen Urine microRNA Purification Kit (Norgen). Následná vysokokapacitní analýza miRNA v CSF byla provedena na souboru 36 HGG, 3 LGG a 19 nenádorových vzorků. Všechny vzorky byly analyzovány pomocí technologie sekvenování nové generace (NGS) na přístroji NextSeq 500 (Illumina), s využitím CleanTag small RNA Library Preparation Kitu (Trilink, Biotechnologies) pro přípravu knihovny a NextSeq 500/550 High Output Kit v2, 75 cyklů (Illumina) pro vlastní sekvenaci. **Výsledky:** Následná statistická analýza odhalila 13 rozdílně exprimovaných miRNA mezi CSF odebranými od pacientů s GBM a nenádorovými vzorky (přízpusobená hodnota $p < 1 \times 10^{-6}$; miR-499a-5p, miR-30b-5p, miR-4454, miR-4284, miR-5100, miR-4791, miR-490-5p, miR-3607-3p, miR-196a-5p, miR-30c-5, miR-10a-5p, miR-199b-3p a miR-7641). Zároveň bylo odhaleno 9 miRNA, které byly statisticky významně rozdílně exprimovány mezi HGG a LGG (přízpusobená p hodnota $< 0,025$; miR-126-3p, miR-144-5p, miR-4454, miR-208b-3p, miR-133b, miR-452-5p, miR-511-5p, miR-944 a miR-133a-3p). **Závěr:** Na základě výsledků se domníváme, že expresní analýza zmíněných miRNA v CSF by mohla být užitečným diagnostickým nástrojem vedoucím ke zpřesnění diagnózy pacientů s gliomy zejména v případech, kdy v současné době užívanými diagnostickými přístupy dochází k přehlédnutí drobných ložisek s vyšším stupněm malignity, a tedy podhodnocení stupně malignity celého nádoru. Výsledky však ještě musejí být ověřeny na širším a nezávislém souboru vzorků.

Tato práce byla podpořena MZ ČR grantem 15-34553A a projektem RVO MOÚ, 00209805, a MŠMT ČR projektem CEITEC 2020 LQ1601.

XXIX/340. ANALÝZA MIKRORNA U EPITELIÁLNÍHO KARCINOMU VAJEČNÍKU

SOMMEROVÁ L., ĐURÍKOVÁ H., PODHOREC J., HRSTKA R.

RECAMO, MOÚ, Brno

Východiska: Karcinom vaječníku je nádorové onemocnění s vysokou mortalitou, které bývá diagnostikováno v pozdních stádiích, což potvrzuje nutnost identifikace nových neinvazivních biomarkerů umožňujících detekci onemocnění v raném stadiu. Jednou z potenciálních možností se ukazují být mikroRNA

(miRNA). MiRNA jsou malé nekódující molekuly RNA regulující genovou expresi a podílející se na mnohých buněčných procesech vč. karcinogeneze. **Soubor pacientů a metody:** Celková RNA byla izolována ze sér devíti žen s diagnostikovaným karcinomem vaječníku, které byly léčeny na Masarykově onkologickém ústavu. Jako kontrolní vzorky sloužila séra šesti žen bez prokazatelného onkologického onemocnění. Získaná RNA byla pomocí reverzní transkriptázy přepsána do cDNA, která byla podrobena preamplifikaci. Expresce miRNA byla stanovena pomocí TaqMan MikroRNA testů. Ke statistické analýze byl použit neparametrický Mann-Whitneyův U test. **Výsledky:** Hladiny miRNA miR-30a-5p a miR-26b byly identifikovány jako statisticky významně zvýšené v séru pacientek s karcinomem vaječníku. Další miRNA vykazující zřetelně zvýšenou hladinu byly miR-628-5p, 520c-3p, miR-486 a let-7b. Naopak miR-596 vykazovala výrazně sníženou hladinu v séru pacientek s karcinomem vaječníku. **Závěr:** Byla prokázána signifikantně odlišná exprese nejméně dvou miRNA (miR-30a-5p a miR-26b) v sérech pacientek s karcinomem vaječníku v porovnání se séry odebranými od zdravých žen. Tyto miRNA by mohly být v budoucnu využity jako účinný diagnostický nástroj k detekci přítomnosti karcinomu vaječníku právě v rámci odběru tzv. tekutých biopsií.

Práce byla podpořena grantem MŠMT – NPU I – LO1413.

XXIX/341. ASCITICKÁ TEKUTINA U NÁDORU VAJEČNÍKŮ MŮŽE POSKYTNOUT INFORMACE VHODNÉ PRO DIAGNOSTIKU

STUHLÍKOVÁ E., ZAHRADNÍKOVÁ M., NENUTIL R., VALÍK D., VOJTĚŠEK B., NOVOTNÝ M., HERNYCHOVÁ L.
RECAMO, MOÚJ, Brno

Východiska: Rakovina vaječníků je onkogynekologické onemocnění s nejvyšší úmrtností, téměř 80 % pacientek podlehně onemocnění do 5 let od diagnózy. Vysoká úmrtnost je způsobena především nespecifickými příznaky, diagnózou v pozdních stádiích a absencí specifického biomarkeru. V současné době jsou nejčastěji využívanými diagnostickými biomarkery membránový glykoprotein Cancer Antigen 125 (CA 125), Human Epididymal Protein 4 (HE4) a Carcinoembryonic Antigen (CAE). Žádný z těchto biomarkerů není specifický pouze pro rakovinu vaječníků, zvýšené hodnoty mohou být vyvolány i jinými onemocněními, proto se současné výzkumy zaměřují na hledání nových biomarkerů pro diagnostiku a prognostiku rakoviny vaječníků. Zajímavým klinickým materiálem se stává ascites, tekutina hromadící se v dutině břišní, která je typická pro rakovinu vaječníků a vyskytuje se téměř v 90 % případů III. a IV. stadia onemocnění. **Materiál a metody:** Pro studii byly použity vzorky ascitických tekutin od pacientek s benigním a maligním nádorem vaječníku. Pro kompletní glykomickou a proteomickou analýzu bylo použito 5 µl ascitické tekutiny. Glykanové struktury byly odštěpeny z proteinů pomocí enzymu PNGáza F, proteiny byly následně štěpeny na peptidy pomocí trypsinu. Vzorky byly purifikovány a měřeny pomocí hmotnostního spektrometru. **Výsledky:** Ve studii byly porovnávány glykanové a proteinové profily pacientek s benigním a maligním nádorem vaječníku. U pacientky s benigním nádorem byly zvýšeny jednodušší glykany s nízkým m/z, naopak u pacientky s maligním nádorem byly zvýšeny vyšší, komplexní glykany. U maligního nádoru bylo identifikováno 127 unikátních proteinů, především proteiny rodiny annexinů, mucinů a peroxiredoxinů. **Závěr:** Práce je pilotní studií zabývající se srovnáním glykanového a proteinového složení ascitické tekutiny mezi pacientkou s benigním a maligním nádorovým onemocněním vaječníků. Na glykanové i proteinové úrovni byly patrné signifikantně významné rozdíly. Výsledky budou ověřeny na větším souboru pacientek a porovnány se sadou kontrolních vzorků.

XXIX/342. THE PROGNOSTIC ROLE OF CTCs/DTCs IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

ŘEHULKOVÁ A.¹, PROKOPOVÁ A.¹, VAHALÍKOVÁ M.¹, CHUDÁČEK J.², ŠKARDA J.³, KLEIN J.^{4,5}, GRYGARKOVÁ I.⁶, VRBKOVÁ J.¹, SROVNAL J.¹, HAJDÚCH M.¹

¹Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc,

²Department of Surgery, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc, ³Institute of Clinical and Molecular Pathology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc, ⁴Department of Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc, ⁵Tomas Bata Regional Hospital, Zlín, ⁶Department of Tuberculosis and Respiratory Disease, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc

Purpose: The role of circulating tumor cells is one of main topics in cancer research during last years. It was established that elevated levels of circulating tumor cells decrease survival rate of patients with epithelial cancer. However, CTCs rarity in early stages complicates their detection. Improved sensitivity in pulmonary blood and bone marrow was described. We have analyzed CTCs/DTCs presence simultaneous in blood samples from peripheral and pulmonary vein and bone marrow for more robust results. **Materials and Methods:** The patients with non-metastatic NSCLC without previous treatment were enrolled in the study. Quantitative real-time reverse transcriptase PCR was performed for CTCs/DTCs detection. CEA, EGFR, LunX, c-met, EpCAM mRNA expression were detected in peripheral blood (PB), tumor-draining blood (TDB) and bone marrow (BM) before start of treatment. Software R, ver. 3.2.3 and additional R packages was used for statistical analysis. The Kruskal-Wallis/ANOVA tests, Wilcoxon exact rank/Student's t-tests, Bonferroni, Kaplan-Meier method, log-rank tests were used. **Results:** A cut-off estimation were calculated for each marker according to disease-free survival. CTCs/DTCs-positivity was detected in PB, TDB and BM using CEA (26.3%, 30.4%, 42.6%, resp.), EGFR (17.8%, 27.7%, 30.4%), LunX (27.1%, 11.6%, 34.8%, resp.), c-met (21.2%, 12.5%, 49.6%, resp.) and EpCAM (27.1%, 22.3%, 42.6%, resp.) as CTCs/DTCs biomarker. CTCs/DTCs were specified as factor independent from clinical-morphological parameters of tumors. Correlation with tobacco-smoking status was established using EGFR and EpCAM as CTCs biomarker. We have established that the presence of CEA and EpCAM mRNA-positive cells in tumor-draining blood and bone marrow predict poor prognosis. We found no statistically significant results in survival analysis of EGFR, LunX and c-met mRNA-positive group. **Conclusion:** The CTCs/DTCs presence in liquid biopsies of cancer patients will help in the future more precisely predict the subsequent behavior of tumor diseases and better understanding necessity of the systemic treatment.

The work was supported by grants IGA LF UP 2017_013, TACR TE02000058 and NPU LO1304.

XXIX/343. ANALÝZA CÍRKULUJÍCÍCH PLAZMATICKÝCH BUNĚK U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEMSEDLAŘÍKOVÁ L.¹, BEZDĚKOVÁ R.², ŘÍHOVÁ L.², ALMÁŠI M.², KUBACZKOVÁ V.¹, RADOVÁ L.³, PENKA M.², ŠTORK M.⁴, POUR L.⁴, ŠEVČÍKOVÁ S.^{1,2}¹ Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, ² Oddělení klinické hematologie, FN Brno,³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ⁴ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Mnohočetný myelom (MM) je hematologické onemocnění charakterizované infiltrací kostní dřevě (KD) monoklonálními plazmatickými buňkami (PC). Ty se obvykle v periferní krvi (PK) nevyskytují, avšak někdy expandují z KD do PK a jedná se o tzv. cirkulující plazmatické buňky (cPC). Jejich přítomnost je považována jako negativní prognostický znak a je asociována s kratším přežitím MM pacientů. MikroRNA (miRNA) jsou krátké nekódující jednořetězcové molekuly RNA, které regulují genovou expresi a jsou zapojeny do patofyziologie MM. Cílem práce bylo porovnat expresi miRNA a povrchových znaků u PC z KD s cPC v PK u pacientů s MM. **Materiál a metody:** Do studie bylo zařazeno osm párových vzorků MM pacientů (KD a PK) v době diagnózy. Detekce PC byla provedena pomocí znaků CD38, CD45 a CD138. Pro další analýzu PC byly využity: CD19 k odlišení reziduálních normálních PC (N-PC), CD56 pro detekci abnormálních PC (A-PC) a CD20 k odlišení populace plazmablastů (prekurzorů PC) a k detekci A-PC. Izolace cPC byla provedena magnetickou separací pomocí Plasma Cell Isolation Kit II na autoMACSpro (Miltenyi Biotech). Pro miRNA analýzy bylo vybráno šest párových vzorků cPC, kdy miRNA byly izolovány pomocí miRNeasy Mini Kit (Qiagen) a analýza exprese byla provedena pomocí miRNA Ready-to-Use PCR, Human panel I, V4.R (Exiqon) dle doporučení výrobce. Pomocí lineárních modelů jsme párovým testem ověřili statisticky signifikantní rozdíl exprese miRNA a výsledné p hodnoty párových testů adjustovali Benjamini-Hochberg korekcí pro mnohonásobné porovnání. **Výsledek:** Bylo identifikováno osm MM pacientů s adekvátním počtem cPC vhodných k následnému zpracování (nutná flow cytometrická detekce > 1 % cPC ze všech leukocytů). V PK byl zjištěn medián cPC 1,76 % (rozsah 1,28–3,55). Souběžně s PK byla u daných pacientů analyzována i KD s mediánem 23,95 % (rozsah 10,8–69,9) PC v KD, kdy přítomnost cPC bylo možno sledovat u pacientů s vyšší infiltrací PC v KD. Znak CD56 byl s obdobnou mírou exprimován u většiny pacientů (6/8) v PK i KD, CD19 byl na patologických PC exprimován zřídka (2/8) a CD20⁺ PC nebyly v analyzovaných vzorcích identifikovány. Výsledná analýza profilu miRNA odhalila 19 miRNA, které jsou signifikantně méně exprimovány ve vzorcích cPC oproti PC z KD (p < 0,05). **Závěr:** Prvotní analýza ukázala, že exprese vybraných znaků na cPC je ve všech případech shodná s nálezem v KD. Profilování exprese miRNA u párových vzorků odhalila 19 rozdílně exprimovaných miRNA, které by mohly mít vliv na vycestování PC mimo KD. Práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

XXIX/344. IDENTIFICATION OF THREE DISTINCT MOLECULAR SUBTYPES IN MENINGIOMA SAMPLES USING MICROARRAYS FOR COPY-NUMBER VARIANTSSROVNAL J.¹, BALÍK V.², HOUDOVÁ MEGOVÁ M.¹, EHRMANN J.³, VAVERKA M.², HRABÁLEK L.², TROJANEC R.¹, STAFFOVÁ K.¹, VRBKOVÁ J.¹, HAJDÚCH M.¹¹ Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital Olomouc,² Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital Olomouc,³ Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital Olomouc

Background: Meningioma represents one of the most common intracranial tumors. They are generally thought to progress from low to high-grade lesions. However, the molecular mechanisms underlying their pathogenesis remain still uncertain. Identification of meningioma molecular subgroups may have significant potential to improve clinical management, through molecular disease risk stratification strategies and the identification of patients who could benefit from targeted molecular therapeutics. **Patients and Methods:** Formalin-fixed paraffin embedded tumor samples were obtained from 45 meningioma patients and 5 healthy controls (dura mater). Comprehensive clinical-pathological data were mined. There were 15 males and 30 females; median age was 54 years, range 28–99 years. Total DNA was purified from FFPE samples after pathological verification using proteinase K treatment followed by QIAmp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen). Microarray analysis was performed using the OncoScan FFPE Assay Kit (Affymetrix), raw data were obtained using Chromosome Analysis Suite (Affymetrix) in default manner. **Results:** Our results confirm that chromosome 22 deletion and del(1p) are the most common (55%, resp. 47% of cases) deletions in meningioma. We revealed chromosomal gains not as rare as was published previously while the dup(3q) was present in 31% of cases. Three meningioma molecular patterns were identified based on CNV profiling – normal-like profile, deletion profile and complex profile. Deletion profile was characterized by loss of 1p and monosomy of chromosomes 6, 10, 14, 18 and 22. The complex profiles combined gains (3q, 8q, chromosomes 12, 15 and 20) and losses (1p, chromosomes 13, 21 and 22). The primary tumor samples of patients with meningioma recurrence (20 patients) had different CNV profile in comparison with patients without recurrence (25 patients). Recurrent tumors had statistically significant higher frequencies of losses on chromosomes 1, 9, 10, 11, 13 and 21 and gains on chromosomes 12, 19 and 20. **Conclusion:** We have identified three distinct meningioma molecular patterns – normal-like profile, deletion profile and complex profile. Chromosome 22 deletion, del(1p) and dup(3q) are the most common CNV (55%, 47%, resp. 31% of cases) in meningioma. Potential CNV changes in recurrent meningioma were identified. However, it will require further validation using FISH. This work was financially supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. 15-29021A, IGA UP LF 2016_010 and NPU LO1304.

XXIX/345. VLIV NÁDOROVÉ EXPRESE KANABINOIDNÍCH RECEPTORŮ 1 A 2 NA PŘEŽITÍ PACIENTŮ S NEMALOBUNĚČNÝM KARCINOMEM PLICVAHALÍKOVÁ M.¹, SROVNAL J.¹, BERTA E.¹, PROKOPOVÁ A.¹, GURSKÁ S.¹, ŘEHULKOVÁ A.¹, VRBKOVÁ J.¹, PRÁŠIL P.², KLEIN J.^{3,4}, HAJDÚCH M.⁵¹ Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomouc, ² Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UP a FN Olomouc,³ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁴ Krajská nemocnice T. Bati, Zlín, ⁵ Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomouc

Úvod: Karcinom plic je jednou z nejčastějších příčin úmrtí na nádorová onemocnění na světě. Růst nádoru a přežití pacientů jsou závislé na mnoha faktorech, mimo jiné na expresi receptorů a růstových faktorů, aktivaci onkogenů apod. U karcinomu plic často dochází k overexpresi nebo mutaci receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). V současné době je EGFR dráha jedním z hlavních cílů léčby nádorových onemocnění. Bylo zjištěno, že některé kanabinoidy regulují EGFR dráhu prostřednictvím downregulace ERK, STAT3 a AKT signálních drah, které souvisejí s proliferací, migrací a invazí nádorových buněk. V této

studii jsme se zabývali expresí CNR1 a CNR2 receptorů v nádorové tkáni pacientů s NSCLC a analyzovali jsme vztah mezi genovou expresí těchto receptorů a přežitím pacientů. **Materiál a metody:** Expresie genů CNR1 a CNR2 byla analyzována v nádorové tkáni 98 pacientů s NSCLC fixované v RNALateru (Ambion). RNA byla izolována pomocí precipitační metody (TRIreagent, MRC). Z RNA byla pomocí reverzní transkripce získána cDNA. Expresie CNR1 a CNR2 byla měřena pomocí real-time PCR na přístroji LC1536 (Roche). Pro normalizaci genové exprese byla použita exprese β -actinu. Pro každý marker byly ze zkoumaného souboru pacientů spočítány specifické cut-off hodnoty pomocí funkce Maxstat v softwaru R, verze 3.3.1. Vztah mezi expresí CNR1 a CNR2 v nádorové tkáni a přežitím pacientů byl analyzován pomocí Coxovy regrese, Waldova testu, Firthovy metody, Kruskal-Wallis/ANOVA testu a Kaplan-Meierovy metody. **Výsledky a závěr:** Expresí kanabinoidních receptorů jsme vyšetřovali u 98 pacientů s NSCLC (31 žen a 67 mužů) v klinickém stadiu IA–IIIA. Pacienti byli rozděleni do tří skupin podle histologického typu (38,8 % adenokarcinom, 8,2 % adeno-like typ a 53 % pacientů non-adeno karcinom). Expresie CNR1 byla detekována celkově u 50 % pacientů, u 14,3 % pacientů byla exprese nad a u 85,7 % pod cut-off hodnotou. Expresie CNR2 byla detekována u všech testovaných pacientů, 20,4 % pacientů mělo expresi vyšší a 79,6 % nižší než cut-off hodnotu. Zjistili jsme, že pacienti s vyšší expresí CNR1 a CNR2 mají signifikantně lepší cancer-specific survival ($p = 0,018$; resp. $p < 0,001$) a disease-free survival ($p = 0,049$, resp. $p < 0,001$) než pacienti s nízkou expresí kanabinoidních receptorů. Pacienti pozitivní na expresi CNR2 mají významně delší celkové přežití ($p < 0,001$), než pacienti s nulovou expresí CNR2. Vliv kanabinoidních receptorů na přežití pacientů může být způsoben jejich působením na dráhu EGFR. *Práce byla podpořena granty IGA LF UP 2017_013, TACR TE0200058 a NPU LO1304.*

XXIX/346. ASOCIÁCIA POLYMORFIZMOV V GÉNE FGF10 A FGFR2 S VÝSKYTOM RAKOVINY PRSNÍKA V SÚBORE SLOVENSKÝCH ŽIEN

DANKOVÁ Z.¹, KAPINOVÁ A.¹, ŽÚBOR P.¹, GRENDÁR M.², ZELINOVÁ K.¹, JAGELKOVÁ M.¹, KASAJOVÁ P.³, GONDOVÁ A.³, KALMAN M.⁴, LASABOVÁ Z.¹

¹ Divízia onkológia, Biomedicínske centrum Martin, JLF UK v Martine, ² Oddelenie bioinformatiky, Biomedicínske centrum Martin, JLF UK v Martine, ³ Gynekologicko-pôrodnická klinika JLF UK a UN Martin, ⁴ Ústav patologickej anatómie, JLF UK a UN Martin

Úvod: Nízko penetrujúci gén pre fibroblastový rastový faktor (FGF10) a jeho receptor (FGFR2) predstavujú podľa GWAS štúdií kandidátne gény karcinómu prsníka. Extrapolácia týchto výsledkov v jednotlivých populáciách však nie je jednoznačná z dôvodu interpopulačnej heterogenity. **Cieľ:** Cieľom práce bolo zistiť asociáciu polymorfizmov rs4415084 (C/T) v géne FGF10 a rs2981582 (C/T) v géne FGFR2 s výskytom rakoviny prsníka v populácii slovenských žien. **Súbor a metódy:** Súbor tvorilo 171 žien s nádorom prsníka (57,06 ± 11,60 rokov) a 146 žien bez histórie akéhokoľvek malígneho ochorenia (50,24 ± 10,69 rokov). Genotypy sa stanovili metódou HRM – vysoko-rozlišovacia analýza kriviek topenia s následnou validáciou Sangerovým sekvenovaním. Asociácia bola testovaná χ^2 -kvadrát testom dobrej zhody a logistickou regresiou. Výskum bol schválený etickou komisiou. **Výsledky:** Štatisticky významne odlišné frekvencie genotypov medzi ženami s nádorom prsníka a zdravými ženami boli zaznamenané v prípade génu FGFR2 ($p = 0,032$). Nositeľky recesívneho homozygotného genotypu TT majú vyššie riziko nádoru prsníka (OD 1,95; 95% CI 1,01–3,83; $p = 0,049$) ako ženy s heterozygotným genotypom CT (OD 1,78; 95% CI 1,09–2,90), v porovnaní so ženami s genotypom CC. Diskriminačná schopnosť tohto polymorfizmu je pomerne nízka vzhľadom na klasifikačnú chybu 41,95 %. Medzi histologickým typom, molekulovým podtypom a sledovanými genotypmi nebola štatisticky významná asociácia ($p > 0,05$). Gén FGF10 neasocioval s výskytom nádoru prsníka ($p = 0,388$). **Záver:** Predbežné výsledky štúdie slovenských žien potvrdili pozitívnu asociáciu medzi genotypmi polymorfizmu rs2981582 (FGFR2) s karcinómom prsníka. Diskriminačná schopnosť tohto SNP však nie je vysoká. *Práca bola podporená projektom KEGA 015UK-4/2015.*

XXIX/347. ANTIOXIDAČNÉ PÔSOBENIE RASTLINNÝCH PRIROZENÝCH SUBSTANCIÍ V EXPERIMENTÁLNEJ MAMÁRNEJ KARCINOGENÉZE

KAPINOVÁ A.¹, KUBATKA P.^{1,2}, MURÍN R.², MAHMOOD S.², PĚČ M.², DOBROTA D.²

¹ Divízia Onkológia, Martinské centrum pre biomedicínu, JLF UK v Martine, ² Ústav lekárskej biológie, JLF UK v Martine

Úvod: Celosvetovo predstavuje rakovina prsníka najčastejšie nádorové ochorenie u žien. Existuje predpoklad, na základe epidemiologických a predklinických štúdií, že zmes bioaktívnych nenutričných rastlinných zložiek – fytochemikálií obsiahnutých v rastlinných zložkách potravy so širokým spektrom biologických aktivít môže poskytnúť aditívne či synergické účinky proti karcinogéze. **Cieľ:** Na základe tejto hypotézy, hlavným cieľom štúdie bolo zhodnotiť chemopreventívny a terapeutický účinok zmesi fytochemikálií obsiahnutých v dvoch substanciiach – *Hordeum vulgare* L., phylloma (listy mladého jačmeňa) a Flavin7® (zmes ovocných polyfenolov), v premenopauzálnom modeli rakoviny mliečnej žľazy, a to okrem iného, aj prostredníctvom štúdia antioxidačného pôsobenia nami testovaných fytofarmák. **Materiál a metódy:** Samice potkanov kmeňa Sprague–Dawley boli náhodne rozdelené do troch experimentálnych skupín: 1. kontrolná skupina bez chemopreventívnej; 2. skupina s fytofarmakom aplikovaným v nižšej koncentrácii v potrave (0,3 %); 3. skupina s fytofarmakom aplikovaným vo vyššej koncentrácii v potrave (3 %). Chemopreventívna začala týždeň pred aplikáciou karcinogénu a trvala do ukončenia experimentu (15 týždňov). Na konci experimentu sme sa pri štúdiu antioxidačného pôsobenia testovaných substanciiach zamerali na stanovenie vybraných parametrov oxidačného poškodenia bielkovín (dityrozíny, konjugáty lyzínu, 3-nitrotyrozíny) prostredníctvom fluorescenčného merania a na stanovenie exprese vybraných enzýmov s antioxidačnou kapacitou (SOD-2, kataláza, glutatión reductáza) za použitia Western blotovej analýzy a ELISA testu. **Výsledky:** V prípade skupiny s vyššou dávkou mladého jačmeňa v potrave sme v homogenátoch mamárnych nádorov pozorovali štatisticky významný 30 ± 8 % ($p = 0,025$) pokles hodnôt dityrozínov v porovnaní s kontrolou. **Záver:** V prípade štúdie ide o prvú správu o chemopreventívnych a terapeutických účinkoch listov mladého jačmeňa a Flavinu7® v experimentálnej mamárnej karcinogéze *in vivo*. Výsledky štúdie poukazujú na protinádorový účinok zmesi fytochemikálií obsiahnutých vo skúmaných fytofarmakách v použitom experimentálnom modeli. Preukázali sme, že zložky obsiahnuté v mladom jačmeni sú schopné podporiť antioxidačnú kapacitu buniek. *Práca bola finančne podporená grantom VEGA č. 1/0108/16 a projektom „Martinské centrum pre biomedicínu (BioMed Martin)“ ITMS kód projektu: 26220220187, ktorý je spolufinancovaný zo zdrojov EÚ.*

XXIX/348. MOLEKULÁRNÍ CHAPERONY – WORKOHOLICI V NÁDOROVÉ TRANSFORMACIMARTINKOVÁ V.¹, TRČKA F.^{2,3}, ĎURECH M.³, KRIVÁNKOVÁ K.^{2,3}, DVOŘÁKOVÁ P.¹, HERNYCHOVÁ L.³, VOJTĚŠEK B.³, MÜLLER P.³¹ MOÚ, Brno, ² Úsek molekulární a experimentální patologie, MOÚ, Brno, ³ RECAMO, MOÚ, Brno

Východiska: Proteiny tepelného šoku (heat shock proteins) HSP70 a HSP90 jsou hlavní molekulární chaperony podílející se na udržení proteinové homeostázy. Hrají významnou roli při skládání nově syntetizovaných polypeptidových řetězců, zabraňují denaturaci proteinů či zamezují tvorbě proteinových agregátů. V nádorových buňkách se však molekulární chaperony podílejí na stabilizaci řady mutovaných proteinů, často onkoproteinů – např. proteiny Her2, Bcr-Abl nebo vSrc jsou substráty chaperonu HSP90. Aktivita a funkce molekulárních chaperonů je dále řízena specializovanými proteiny – kochaperony, které tvoří spolu s chaperony multichaperonové komplexy. Vysoká aktivita chaperonů spolu s vytvářením multichaperonových komplexů je charakteristickou vlastností pokročilých nádorů, která jim umožňuje stabilizovat onkogenní proteiny a čelit buněčnému stresu. Inhibice chaperonů pomocí malých molekul proto představuje nadějný způsob protinádorové terapie zasahující řadu onkogenních drah současně. Podmínkou pro úspěšnou aplikaci chaperonových inhibitorů v klinických zkouškách je charakterizace změn chaperonového systému v jednotlivých nádorech a definice biomarkerů pro cílenou léčbu. Cílem této práce je proto nalezení molekulárních mechanismů ovlivňujících interakce chaperonového systému a jejich aktivitu v nádorových buňkách. **Metody:** Chaperonový systém byl studován *in vitro* s využitím rekombinantních proteinů HSP70, HSP90 a jejich kochaperonů. Metoda vodíků/deuteriové výměny ve spojení s hmotnostní spektrometrií (HDX-MS) byla použita pro studium struktury chaperonů a interakčních rozhraní, metoda izotermální titrační kalorimetrie (ITC) pro studium termodynamiky interakcí. Testování vazby inhibitorů HSP70 bylo provedeno metodou fluorescenční polarizace. **Výsledky:** Metodou HDX-MS jsme definovali konformační změny chaperonu HSP70 indukované vazbou ATP. Dále jsme charakterizovali termodynamiku ATP dependentní interakce proteinu HSP70 s kochaperonem Tomm34. Pomocí funkčních esejí bylo zjištěno, že protein Tomm34 inhibuje HSP70/HSP40 řízený refolding denaturované luciferázy. V další části této práce jsme se zaměřili na možnost inhibice ATPázové aktivity HSP70. **Závěr:** Tato práce představuje souhrn biochemických a biofyzikálních metod, kterými jsme schopni analyzovat strukturu a funkci proteinů chaperonového systému na našem pracovišti. Získané informace popisující fungování chaperonového systému mohou být následně využitelné k návrhu nových inhibitorů nebo k hledání molekulárních cílů protinádorové terapie. *Práce byla podpořena projekty MŠMT – NPU I – LO1413 a GA ČR 16-20860S.*

XXIX/349. DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POTENCIÁL MEMBRÁNOVÉHO HSP90

VACEK O., PASTOREK M., ĎURECH M., VOJTĚŠEK B., MÜLLER P.

RECAMO, MOÚ, Brno

Východiska: Heat shock protein 90 (HSP90) je molekulární chaperone, který pomáhá bunce udržovat proteinovou homeostázu cez moduláciu stability *de novo* syntetizovaných proteínov. Zvýšená expresia HSP90 je charakteristická pre nádorové bunky s vysokými metabolickými nárokmi, ktoré si vytvorili „závislosť“ na chaperónovom systéme. Špecifická inhibícia HSP90 má preto sľubný terapeutický potenciál a niekoľko inhibitorov HSP90 sa už nachádza aj v klinických skúškach. Nedávno bola okrem cytoplazmatickej lokalizácie popísaná aj prítomnosť HSP90 na membráne nádorových buniek, pričom extracelulárne lokalizovaný HSP90 bol u nádorov implikovaný pri zvýšenej invazivite a metastázovaní. Pochopenie vzťahu cytoplazmatickej a na membráne exponovanej formy HSP90 môže mať vďaka jeho prirodzene vyššej hladine v nádorových bunkách význam pri skoršej detekcii malignity ako aj prispieť k pochopeniu mechanizmu importu terapeutík cielenej na HSP90 do buniek. Preto sme na modeli bunkových línii karcinómu prsníka skúmali závislosť importu fluorescenčne značeného inhibítora HSP90 od hladiny jej membránovej formy a celkovej expresie HSP90. **Metody:** Prietoková cytometria bola použitá na stanovenie importu FITC-Geldanamycin do buniek a hladiny extracelulárnej HSP90, celková expresia HSP90 bola stanovená pomocou SDS-PAGE a Western blottingu. Získané dáta boli podrobené štatistickej analýze novej korelácie. **Výsledky:** Na vybraných bunkových línii karcinómu prsníka (BT-474, BT-549, BT-20, MCF-7, MDA-MB-468, SK-BR-3 a T-47D) sme analyzovali celkovú hladinu HSP90 a mieru jej expozície na bunkovej membráne a pomocou prietokovej cytometrie sme určili mieru importu fluorescenčne značeného inhibítora HSP90. Získané dáta nám po štatistickej analýze odhalili koreláciu medzi hladinou celkového a membránového HSP90 a takisto importom fluorescenčne značeného inhibítora HSP90 FITC-Geldanamycin. **Záver:** Z našich výsledkov vyplýva, že import inhibitorov HSP90 je pravdepodobne závislý od hladiny membránovej formy HSP90 ako aj jej celkovej expresie a môže tak odrážať závislosť nádorových buniek na chaperone HSP90. *Práca bola podoporená projektom MŠMT – NPU I – LO1413.*

XXIX/350. ENCYCLOPEDIA OF CLL SUBSETS – NOVÝ BIOINFORMATICKÝ NÁSTROJ A UNIKÁTNÍ DATABÁZE PRO VÝZKUM A KLINICKÉ VYUŽITÍ SUBSETŮ STEREOTYPNÍCH B BUNĚČNÝCH RECEPTORŮ U CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIEREIGL T.¹, BYSTRÝ V.¹, KREJČÍ A.^{1,2}, BRÁZDILOVÁ K.^{1,3}, PLEVOVÁ K.^{1,3}, POSPÍŠILOVÁ Š.^{1,3}, DARZENTAS N.¹¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² RECAMO, MOÚ, Brno, ³ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je hematologická onemocnění s vysokou biologickou i klinickou variabilitou. Tato variabilita koresponduje s molekulárními a buněčnými markery, mezi něž patří také sekvenční motivy B buněčných receptorů (BcR), které se u určitých skupin pacientů opakují téměř identicky. Tyto skupiny, do kterých patří třetina CLL pacientů, sdílejí velmi podobné BcR a tvoří tzv. stereotypní subsety CLL. Většina subsetů vykazuje vysokou vnitřní homogenitu z hlediska klinických i biologických charakteristik onemocnění. Pro usnadnění orientace ve stereotypních subsetech u CLL a jejich klinické interpretaci byla vytvořena „Encyclopedia of CLL Subsets“. **Metody:** Encyklopedie je vytvořena v rámci nástroje „Antigen Receptor Research Tool/ARResT“ [bat.infospire.org/arrest/] specializovaného na zpracování, anotaci a shlukování imunoglobulinových sekvencí a jejich interaktivní analýzu a vizualizaci. Vstupem může být jakýkoli dataset imunoglobulinových sekvencí, vyšetřený u pacientů s CLL. Analyzované sekvence mohou být přímo zařazeny do příslušného subsetu pomocí integrovaného nástroje ARResT/AssignSubsets a srovnány s výsledky publikované metaanalýzy 7 500 CLL pacientů, která je integrována do systému. Encyklopedie obsahuje také databázi elektronicky dostupné literatury, která je automaticky doplňována pomocí strojového dotazování serveru PubMed a následného využití „text-mining“ metod. **Výsledky:** Vytvořením encyklopedie subsetů CLL vznikl unikátní portál pro interaktivní přehled klinických a molekulárně biologických vlastností stereotypních subsetů v kombinaci s přístupem k nejnovějším publikovaným informacím. V současnosti je nástroj navržen pro analýzu všech 19 hlavních

subsetů, z nichž u většiny je v literatuře doložen jejich prognostický význam. K dispozici má uživatel přístup k více než 200 relevantních publikací. Celý systém je možné využít pro správu, analýzu a vizualizaci lokálního datasetu CLL pacientů pro potřeby jednotlivých pracovišť. V současné době probíhá vývoj tohoto systému, vč. databáze vyšetřených sekvencí, pro Interní hematologickou a onkologickou kliniku FN Brno. **Závěr:** Množství publikací zmiňujících stereotypní subsety u CLL koresponduje s jejich rostoucím významem ve výzkumu i klinické praxi. Encyklopedie subsetů CLL je efektivním nástrojem pro přístup k nejnovějším poznatkům z této oblasti a umožňuje pokročilou analýzu vlastních dat pro využití ve výzkumu i rutinní diagnostice.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16-34272A.

XXIX/351. VYUŽITÍ PORÓZNÍHO HYDROGELU JAKO 3D SCAFFOLDU PRO RŮST LEUKEMICKÝCH B LYMFOCYTŮ

STUDENÁ R.¹, HORÁK D.², BALOUN J.^{1,3}, PLICHTA Z.², POSPÍŠILOVÁ Š.¹

¹ Centrum molekulární medicíny, CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i., Praha,

³ LF MU, Brno

Východiska: Primární lidské B buňky chronické lymfocytární leukemie (CLL) podléhají při kultivaci *in vitro* buněčné smrti, nicméně jejich přežití lze signifikantně prodloužit kontaktem se stromálními buňkami nebo přítomností specifických solubilních faktorů. Pro účely výzkumu chování CLL buněk jsme vytvořili 3D *in vitro* model, ve kterém bylo simulováno vhodné mikroprostředí pro CLL buňky umožňující studium mechanismu jejich přežívání v dlouhodobé kultivaci.

Materiál a metody: Naším cílem bylo, aby struktura scaffoldu byla geometricky podobná 3D morfologii kostní dřevě, která vyplňuje trabekulární kost, aby měl 3D scaffold dostatečně velký povrch pro zachycení buněk a zároveň velkou pórovitost pro buněčnou migraci a transport živin. Dalším požadavkem byla také alespoň částečná transparentnost potřebná pro pozorování buněčného modelu pomocí optických metod. Připravili jsme 3D scaffoldy z porózního hydrogelu poly(2-hydroxyetyl metakrylát) (pHEMA), poly(2-hydroxyetyl metakrylát-co-2-aminoetyl metakrylát) p(HEMA-co-AEMA) a p(HEMA-co-AEMA) modifikovaný s často používaným adhezivním peptidem Arg-Gly-Asp (RGD). Všechny hydrogelové scaffoldy byly vyrobeny ve čtyřech velikostech pórů (125, 200, 300 a 350–450 μm). Scaffoldy byly testovány pomocí HS-5 buněčné linie odvozené z lidských stromálních buněk kostní dřevě a HEK293 buněčné linie odvozené z lidských embryonálních buněk ledvin. **Výsledky:** Hydrogelový scaffold p(HEMA-co-AEMA) modifikovaný adhezivním peptidem Arg-Gly-Asp (RGD) s velikostí pórů 350–450 μm prokázal, že je vhodným systémem pro 3D kultivaci buněk, neboť podporuje interakce mezi buňkami navzájem a také mezi buňkami a materiálem. Tento scaffold byl použit pro nasazení kultivace složené z HS-5 buněk a CLL buněk, které byly stimulovány pomocí ligandu CD40 a cytokinu IL-4. Viabilita CLL buněk byla vyšší v přítomnosti obou stimulatorů zároveň než v případě každého zvlášť. **Závěr:** Ukázali jsme, že technologie 3D scaffoldů je velmi dobře využitelná pro modelování mikrosystémů, kde se nádorové buňky chovají jako ve svém přirozeném mikroprostředí.

XXIX/352. ELEKTROCHEMICKÝ TEST PRO DETEKCI HPV DNA

BARTOŠÍK M., HRSTKA R.

RECAMO, MOÚ, Brno

Úvod: Dlouhodobě neléčená přítomnost vysoce rizikových kmenů lidských papilomavirů HPV-16 a HPV-18 je nejčastější příčinou karcinomu děložního hrdla u žen [1]. V posledních letech se pro detekci těchto kmenů začínají hojně využívat molekulární metody, které jsou zaměřené na detekci DNA těchto HPV a pomáhají zefektivnit diagnostiku i následný management pacientek. Včasná diagnostika (nejenom) tohoto onemocnění ovšem vyžaduje vývoj nových, rychlejších a levnějších metod detekce. Jednu z těchto metod by mohla představovat i elektrochemie, která umožňuje miniaturizaci elektrod a paralelní detekci více vzorků [2]. **Materiál a metody:** Pro detekci DNA izolované jednak z nádorových linií CaSki a SiHa, ale i z kartáčkových stěrů pacientek jsme použili PCR amplifikaci, hybridizaci amplifikované DNA s vazebnou DNA sondou upevněnou na magnetických kuličkách, inkubaci s konjugátem protilátka/peroxidáza a monitorování enzymatické reakce na elektrodových čípech [3]. Kromě klasické PCR jsme vyzkoušeli i rychlejší variantu izotermální amplifikace vstupního materiálu, konkrétně tzv. LAMP reakci (45 min/60 °C). Enzymatická reakce byla sledována pomocí amperometrie při potenciálu –0,3 V. **Výsledky:** Vyvinuli jsme test, který umožňuje detekci přítomnosti HPV-16 DNA v biologických i klinických vzorcích. Test je reprodukovatelný (RSD < 10 %), citlivý (~50 attomolů HPV DNA) a selektivní (rozlišuje HPV-16 a HPV-18). Výsledky byly validovány na nádorových liniích pozitivních (CaSki a SiHa) i negativních na HPV-16 (HeLa a H1299) a následně na klinickém materiálu pocházejícím z ambulantně odebraných kartáčkových stěrů. Všechny výsledky jednoznačně korelovaly s PCR vizualizovanou pomocí gelové elektroforézy. Následně zavedení elektrodového čipu umožnilo paralelní detekci osmi vzorků současně, čímž se významně zkrátil čas měření. Započali jsme rovněž s optimalizací LAMP reakce a elektrodového čipu detekujícího HPV-16 v LAMP směsi, přičemž i zde jsou pozorovány rozdíly mezi pozitivními a negativními vzorky. **Závěr:** V porovnání s většinou ostatních elektrochemických přístupů jsme úspěšně aplikovali námi vyvinutý test na klinickém materiálu [3]. V současné době jsou optimalizovány LAMP experimenty nevyžadující PCR reakci, což by zrychlilo a zjednodušilo náš již dříve publikovaný přístup. [1] Walboomers JM et al. J Pathol 1999; 189(1): 12–19. [2] Palecek E et al. Chem Rev 2012; 112(6): 3427–3481. [3] Bartosik M et al. Biosens Bioelectron 2016; 83: 300–305. Práce byla podpořena projekty MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), MŠMT – NPU I – LO1413 a GA ČR P206/12/G151.

XXIX/353. STANOVENÍ DNA METYLACE V BRCA2 GENU NA ELEKTRODOVÝCH BIOČIPECH

BARTOŠÍK M.¹, BARTÁKOVÁ D.²

¹ RECAMO, MOÚ, Brno, ² Masarykova univerzita, Brno

Úvod: DNA metylace tlumí expresi genů, a hraje tak důležitou roli v proliferaci nebo diferenciaci buněk. Abnormální metylace DNA, zejména promotorů genů, je často asociována se vznikem nádorových onemocnění, a proto se analýza metylace DNA jeví jako zajímavá možnost při včasné diagnostice nádorů, případně při určení jejich invazivity, progresu nebo metastatického potenciálu. Jednou z metod analýzy by mohla být i elektrochemie, která nabízí finančně nenáročnou přístrojově vybavení, rychlé měření a paralelní detekci více vzorků. **Materiál a metody:** Analyzovali jsme metylační status konkrétního místa promotoru genu BRCA2 hrajícího roli při vzniku karcinomu mléčné žlázy. Tuto sekvenci jsme hybridizovali na magnetické kuličky a štěpili pomocí metyl senzitivní restriktázy BstUI, která štěpí restriktční

místo CGCG u nemetylované DNA, nikoli však u metylované DNA. Po přidání značené DNA sondy a peroxidázy jsme sledovali enzymatickou reakci na elektrodo­vém čipu. **Výsledky:** Nejdříve jsme pomocí gelové elektroforézy ověřili vhodnost navržených sond a efektivitu štěpení restriktázy BstUI. Následně jsme tyto sondy a BstUI enzym použili v kombinaci s magnetickými kuličkami a s výslednou detekcí na elektrodo­vém čipu. Ukázali jsme, že výsledky dobře korelují s gelem, tj. že značená sonda byla na magnetických kuličkách restriktázou odštěpena pouze u nezametylovaného restriktčního místa. V případě, že restriktční místo bylo zametylováno, ke štěpení nedošlo a výsledný signál byl vysoký. Ukázali jsme i dobrou reprodukovatelnost měření. **Závěr:** Elektrochemická detekce se jeví jako potenciálně zajímavý nástroj, který by společně s magnetickými kuličkami a restriktčními enzymy mohl jednoduchým způsobem určit metylační status konkrétního místa v DNA.

XXIX/354. VYUŽITÍ METODY PLA PRO DETEKCI KOMPLEXŮ P53/P63/P73 *IN SITU* V NÁDOROVÝCH BUŇKÁCH A NÁDOROVÉ TKÁNI

HRABAL V., NEKULOVÁ M., NENUTIL R., HOLČÁKOVÁ J., COATES P., VOJTĚŠEK B.
RECAMO, MOÚ, Brno

Východiska: PLA (proximity ligation assay) je metoda umožňující detekovat protein-proteinové interakce *in situ* přímo v buňce nebo tkáni. Její hlavní výhodou je vysoká citlivost a specifita, umožňující detekovat, lokalizovat a kvantifikovat proteinové komplexy s vysokým rozlišením až jednotlivých molekul. Jedním z mechanismů „gain of function“ mutovaného p53 je tvorba komplexů s dalšími členy proteinové rodiny p53 – p63 a p73. Tyto interakce pak mají přímý vliv na chemosenzitivitu nádorových buněk a jejich invazivní potenciál, a proto jsou komplexy p53/p63/p73 nadějným cílem protinádorové terapie. Cílem této práce je prokázat existenci komplexů p53/p63/p73 *in situ* v nádorových buňkách a v nádorové tkáni na parafinových řezech s využitím metody PLA. **Materiál a metody:** Pro detekci izoforem p63 a p73 byly na našem pracovišti charakterizovány unikátní specifické protilátky. Proteinové komplexy byly detekovány metodou PLA ve stabilních buněčných liniích SVK14, HCC1806 a FaDu a na parafinových řezech z tkáně kolorektálního karcinomu. Buněčné linie byly zpracovány do parafinových bloků, aby je bylo možné využít jako model pro optimalizaci protokolu pro barvení tkáňových řezů. **Výsledky:** V buňkách SVK14 exprimujících virový T antigen jsme metodou PLA detekovali komplex p53/T antigen a ΔNp63/T antigen. Interakci izoforem ΔNp63 a TAp73 jsme zaznamenali v linii HCC1806 s endogenní expresí těchto proteinů. V linii FaDu byl lokalizován komplex mut-p53/TAp73, ne však mut-p53/ΔNp63. Přímou v nádorové tkáni kolorektálního karcinomu se podařilo detekovat tetramer mutovaného p53. **Závěr:** V rámci vývoje metody PLA pro detekci komplexů proteinů z rodiny p53 jsme v nádorových buněčných liniích detekovali komplexy p53 a p63 s T antigenem, komplexy mutovaného p53 a ΔNp63 s nádorovým supresorem TAp73 a na parafinových řezech kolorektálního karcinomu tetramery p53. Další vývoj metody bude směřovat k detekci komplexů p53/p63, p53/p73 a p63/p73 v nádorové tkáni a testování možnosti využití PLA pro screening látek blokujících tvorbu těchto komplexů. *Práce byla podpořena projektem MŠMT – NPU I – LO1413.*

XXIX/355. ZMĚNY V BIOMECHANICKÝCH VLASTNOSTECH BUŇEK JAKO SLIBNÝ MARKER EPITELIÁLNĚ-MEZENCHYMÁLNÍ TRANZICE U NÁDORŮ V OBLASTI HLAVY A KRKU (PILOTNÍ STUDIE)

SVOBODOVÁ M.¹, RAUDENSKÁ M.¹, KRATOCHVÍLOVÁ M.¹, PELTANOVÁ B.¹, POLANSKÁ H.¹, PŘIBYL J.², BALVAN J.¹, GUMULEC J.¹, KOSTŘICA R.³, MASÁŘÍK M.¹

¹ Masarykova univerzita, Brno, ² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno,

³ Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Důležitou součástí procesů kancerogeneze je schopnost nádorových buněk šířit se organizmem a tvořit metastázy. Vznik invazivních vlastností u nádorových buněk podporuje proces epiteliálně-mezenchymální tranzice (EMT). Během EMT ztrácí nádorová buňka původní epiteliální charakter (nízká motilita, silné vazby na ostatní buňky) a získává znaky mezenchymálních buněk (zvýšená motilita, slabé mezibuněčné kontakty, exprese CD90). V recentních výzkumech bylo prokázáno, že změny v buněčné tuhosti jsou slibným ukazatelem EMT a potažmo metastatické kapacity buněk. Zvýšená exprese CD90 byla u spinocelulárních karcinomů v oblasti hlavy a krku (HNSCC) asociována s procesem EMT, s přítomností fibroblastů asociovaných s nádorem (CAFs) a přítomností mezenchymálních kmenových buněk. V této studii jsme z nádorové tkáně HNSCC pacientů separovali buňky exprimující CD90 a testovali jsme hypotézu, že míra jejich buněčné tuhosti bude v asociaci se schopnostmi těchto nádorů tvořit metastázy v oblasti lymfatických uzlin. Z nádorových tkání HNSCC pacientů byly vytvořeny primární buněčné kultury. Využita byla mechanická disagregace a následné enzymatické působení trypsinu. Poté byly ze vzorku vyseparovány CD90⁺ buňky pomocí magnetické separační sady MiniMACS™ Starting Kit (CD90 MicroBeads-human, Miltenyi Biotec). Úspěšná separace subpopulací byla ověřena fluorescenčním barvením (CD90-APC). Tuhost CD90⁺ buněk byla analyzována pomocí mikroskopie atomárních sil (AFM). Youngův modulus buněčné tuhosti byl vypočítán pomocí Hertzian-Sneddonova modelu. Buněčná tuhost CD90⁺ buněk získaných z nádorů od HNSCC pacientů se stadiem zasažení lymfatických uzlin N2–3 byla signifikantně nižší než tuhost buněk získaných od HNSCC pacientů se stadiem zasažení lymfatických uzlin N0–1. Naše výsledky ukazují, že snížení průměrné tuhosti CD90⁺ buněk obsažených v nádorové tkáni (důsledek zvýšení EMT) by mohlo být slibným prediktorem metastatického potenciálu buněk konkrétního nádoru.

Práce byla podpořena projekty MZ ČR – 16-29835A, GA ČR – GA16-12454A a MUNI/A/1401/2016.

XXIX/356. MEZENCHYMÁLNÍ BUŇKY VYKAZUJÍCÍ CHARAKTERISTIKY NÁDOROVĚ ASOCIOVANÝCH FIBROBLASTŮ V GLIOBLASTOMECH A JEJICH VLIV NA MIGRACI ENDOTELIÁLNÍCH A GLIÁLNÍCH BUŇEK

BUŠEK P.¹, BALÁŽIOVÁ E.¹, STOLLINOVÁ ŠROMOVÁ L.¹, VÝMOLA P.¹, VLAŠICOVÁ K.¹, TOMÁŠ R.², KRAMÁŘ F.³, ŠEDO A.¹

¹ LF UK v Praze, ² Nemocnice na Homolce, Praha, ³ Ústřední vojenská nemocnice Praha

Východiska: Glioblastomy (GBM) jsou v dospělosti nejčastější maligní primární mozkové nádory. Vyznačující se infiltrativním růstem a intenzivní neovaskularizací. Tyto faktory spolu s radio- a chemorezistencí přispívají k velmi špatné prognóze pacientů. V procesech invazivního růstu a angiogeneze

hrají důležitou roli buněčné interakce v rámci nádorového mikroprostředí. Fibroblastový aktivační protein (FAP, seprasa) je proteáza typicky exprimovaná na nádorově asociovaných fibroblastech karcinomů. Naše předchozí práce prokázaly zvýšenou expresi FAP u GBM a jeho přítomnost v nádorových, ale i stromálních buňkách. Cílem této práce byla izolace a charakterizace FAP+ stromálních buněk GBM a určení jejich vlivu na buňky endoteliální a gliomové. **Materiál a metody:** Expresí FAP, gliálních (GFAP), endoteliálních (von Willebrandův faktor) a mezenchymálních (smooth muscle actin (SMA), TEM-1, TE-7) markerů byla studována v bioptickém materiálu pomocí imunohistochemie. FAP+ buňky byly izolovány z mechanicky a enzymaticky rozdisociované nádorové tkáně pomocí imunomagnetické separace, propagovány v pericytárním mediu a charakterizovány imunocytochemicky. Byla připravena kondicionovaná média a migrační experimenty byly provedeny s využitím tkáňových insertů (transwell assay). **Výsledek:** V bioptickém materiálu pacientů s glioblastomy jsou přítomny perivaskulárně lokalizované FAP+ buňky typicky exprimující mezenchymální markery SMA, TEM-1 a antigen fibroblastů detekovaný pomocí protilátky TE-7. S použitím imunomagnetické separace se z řady glioblastomů podařilo izolovat FAP+ primokultury. Tyto primokultury propagované v pericytárním mediu si zachovaly expresi typických mezenchymálních markerů vč. fibroblastového markeru TE-7. Expresí gliálních markerů a markerů endotelových buněk byla nízká, což svědčí pro mezenchymální původ těchto kultur. S použitím kondicionovaných medií jsme prokázali, že tyto mezenchymální kultury jsou chemotakticky atrahovány k buňkám endoteliálním a zároveň zvyšují migraci endoteliálních buněk. Kondicionovaná média z těchto primokultur dále chemotakticky podporují migraci gliomových linií U87 a U251 a mírně zvyšují jejich růst. **Závěr:** Naše výsledky prokazují humorálně zprostředkovanou víceměrnou interakci mezi subpopulacemi buněk v lidských glioblastomech, které se účastní FAP+ mezenchymální buňky stomatu. Faktory produkované těmito buňkami, analogickými s nádorově asociovanými fibroblasty známými z karcinomů, mohou přispívat k invazivnímu růstu a neoangiogenezi glioblastomů.

Podpořeno granty AZV 15-31379A, SVV 260264, Progres Q28 a 2015064 LM EATRIS.

XXIX/357. CHARAKTERIZACE BUNĚČNÝCH LINIÍ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU SE SNÍŽENOU HLADINOU PROTEINU AGR2

JIRÁKOVÁ L.¹, ONDROUŠKOVÁ E.², HRSTKA R.²

¹ Masarykova univerzita, Brno, ² RECAMO, MOÚ, Brno

Východiska: U kolorektálního karcinomu (CRC) je snižená hladina proteinu Anterior Gradient 2 (AGR2) spojena s horší prognózou. Protein AGR2 se v buňce obvykle nachází v endoplazmatickém retikulu, kde se účastní procesu sbalování proteinů, např. mucinů. Současně také tento protein může působit parakrinně či autokrinně, neboť bývá z buněk často aktivně sekretován. U některých typů nádorů působí jako proto-onkogen podílející se na regulaci proliferace, migrace a adheze buněk. Molekulární mechanismy vedoucí ke snížení jeho hladiny u CRC, ani s tím spojené důsledky prozatím nebyly popsány. **Materiál a metody:** Metodou CRISPR-Cas9 byl v buněčných liniích DLD-1 a HT-29 odvozených z CRC „knock-outován“ gen agr2. V kloněch s nulovou hladinou funkčního proteinu AGR2 byla pomocí sekvenace ověřena přítomnost mutací v kódující sekvenci agr2. Rychlost proliferace a schopnost adheze byly stanoveny metodou krystalové vlny. Rezistence k běžně používaným chemoterapeutikům (oxaliplatinu, 5-fluorouracil) byly stanoveny MTT testem. **Výsledky:** U DLD-1 (vysoká hladina AGR2) byl pozorován signifikantní pokles adheze a rychlosti proliferace v důsledku umlčení exprese AGR2. Výsledky MTT testu ukázaly zvýšení citlivosti AGR2 CRISPR klonů linie DLD-1 u nižších koncentrací léčiv v 72hodinovém intervalu. U linie HT-29 (nižší hladina AGR2 ve srovnání s DLD-1) nebyla pozorována změna mezi kontrolními buňkami a AGR2 CRISPR klony. **Závěr:** Naše výsledky prokázaly vliv proteinu AGR2 na rychlost proliferace, adhezivitu a rezistenci k chemoterapeutikům u testovaných linií CRC. Experimenty také ukázaly rozdílnou odpověď u testovaných buněčných linií v závislosti na původní hladině proteinu AGR2. Je třeba však vzít v potaz také genetické pozadí daného nádoru, které hraje významnou roli ve výsledném chování studovaných nádorových buněčných linií.

Práce byla podpořena grantovým projektem GA CR 13-00956S a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

XXIX/358. NOTHOBRANCHIUS FURZERI JAKO NOVÝ MODEL PRO STUDIUM KARCINOMU LEDVIN

SOUČKOVÁ K.¹, BLÁŽEK R.², HERMANOVÁ M.³, REICHARD M.⁴, SLABÝ O.¹

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Ústav biologie obratlovců AV ČR, v.v.i., Brno,

³ I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁴ Ústav biologie obratlovců AV ČR, v.v.i., Brno

Renální karcinom (RCC) je nejčastějším primárním nádorem ledvin a třetí nejčastější příčinou úmrtí na urologické malignity v ČR. Jeho incidence u nás zaujímá první příčky na seznamu sledovaných zemí světa. Halančík furzerův (Nothobranchius furzeri) je extrémně krátkověký druh ryby s anuálním životním cyklem. Obývá dočasné tůně afrických savan Mosambiku a Zimbabwe. Lze ho chovat v zajetí, kde jeho životní cyklus dosahuje délky 4–12 měsíců. Výhoda nejkratšího životního cyklu mezi modelovými obratlovci a známá sekvence genomu přispěly k faktu, že se z halančíků během několika let stal atraktivní model pro studium stárnutí. Nadprůměrně častý výskyt věkově podmíněných malignit, které jsou u ryb spíše výjimkou, společně s extrémně krátkým životním cyklem nás inspiroval k provedení pilotní metodické studie. Cílem bylo zavést metodiku extrakce tkáně hlavových ledvin halančíka, techniku přípravy tkáně na histopatologické vyšetření a metodiku izolace nukleových kyselin v dostatečném množství a kvalitě. Ledviny 30 jedinců druhu Nothobranchius furzeri byly histopatologicky posouzeny. Ve třetině případů jsme detekovali nodulární nádorové infiltráty od drobných po rozsáhlejší, splývající nádory. Z kontrolních a maligních tkání hlavových ledvin se nám opakovaně podařilo vyizolovat nukleové kyseliny v množství a kvalitě požadované pro následnou molekulárně-biologickou analýzu. Následovala expresní analýza čtveřice mikroRNA, jejichž změny byly popsány u lidského RCC (miR-21, miR-210, miR-30a-5p a miR-200a). Výsledky pilotní studie jsou prvním krokem v řešení projektu, jehož cílem je zachytit a popsat charakteristické změny na úrovni DNA, které provázejí maligní transformaci hlavových ledvin u halančíka.

Tento výzkum byl finančně podpořen Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR v rámci projektu CEITEC 2020 (LQ1601), projektem RVO (MOÚ, 00209805) a z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. AZV č. 16-33209A, 15-33158A a 15-31627A.

XXIX/359. TESTOVÁNÍ SEPTINU 9 U KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU KITEM EPIPROCOLONSTANĚK L.¹, MIHLOVÁ R.², ŠLÉGROVÁ S.², ŠTIKA J.², FRIDRICHOVÁ K.³¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ² Synlab czech, s.r.o., Praha, ³ PentaGen, s.r.o., Kladno

Zhoubné novotvary tlustého střeva a konečníku (CRC) patří k nejčastějším nádorovým onemocněním ve světové populaci. Světová incidence byla pro rok 2012 odhadnuta celkem 1 360 602 nově diagnostikovaných případů. V ČR je u obou pohlaví zhoubný nádor kolorekta druhou nejčastější onkologickou diagnózou po karcinomu prostaty u mužů a po karcinomu prsu u žen s více než 8 000 případy ročně. Až ve 25–30 % případů bývá v době stanovení primárního nádoru ve střevě již zjištělé metastatické postižení jater a méně často i jiných orgánů, u dalších 35 % se metastázy vyvinou v pozdějším období. Jedná se tedy o velmi početnou skupinu nemocných, u které potřebujeme znát primární diagnózu co nejdříve. CRC může být léčitelný až v 90 % případů, pokud je včas diagnostikován a pokud je stále ještě lokalizovaný. Přesto je tato vážná nemoc jednou z nejčastějších příčin úmrtí spojeného s nádory ve vyspělých zemích. Zhoubné nádory jsou z molekulárního hlediska nesmírně heterogenní. O to více to platí o kolorektálním karcinomu. Je známa celá řada molekulárních změn, které lze využít k časné diagnostice CRC. Proto byl firmou Epigenomics vyvinut vysoce citlivý test EpiProColon, který umožňuje detekci prostřednictvím analýzy metylace genu Septin9. Principem testu je bisulfitická konverze genu následovaná real time PCR detekcí. Na rozdíl od testů okultního krvácení ve stolici má test vyšší citlivost, která je navíc nezávislá na lokalizaci karcinomu. Cytozinová rezidua v oblasti v2 genu Septin9 jsou metylována ve tkáni s CRC, ale nikoli ve zdravé sliznici tračníku. Společnost Synlab Czech ve spolupráci s firmou PentaGen tuto metodu detekce CRC zavedla a provádí ze vzorku krve, což je pro pacienta jednodušší, rychlejší a pohodlnější než ostatní dostupná vyšetření. Pilotní studie byla provedena na kohortě 10 pacientů ve věku 28–62 let (medián 46 let), výběr pacientů byl proveden tak, aby zahrnoval jak případy bez klinických projevů, se zátěží v podobě Crohnovy choroby a skupiny pozitivní na test okultního krvácení ve stolici. U všech pacientů byl negativní náález a přítomnost metylovaného genu nebyla prokázána. Díky tomuto testu byla navíc vyloučena falešná pozitivita při použití testu na okultní krvácení. Závěrem lze říci, že test EpiProColon se v DNA diagnostice při řádném zavedení a důsledném dodržování uživatelské příručky jeví jako velice přínosný pro laboratorní praxi. Klíčové body, kde může nastat chyba, je preanalytická fáze, vstupní množství odebrané krve, které by mělo být 30 ml a izolace DNA.

XXIX/360. EFEKT EXOGENNÍ SUPLEMENTACE SARKOSINEM NA PROTEOM NEMALIGNÍCH, MALIGNÍCH A METASTATICKÝCH BUNĚK PROSTATY

STRMISKA V., MICHÁLEK P., GURÁŇ R., ZÍTKA O., ADAM V., HEGER Z.

Mendelova univerzita v Brně

Východiska: Sarkosin je onkometabolit, jehož koncentrace je zvýšena při progresi a proliferaci prostatických buněk a roste s jejich invazivitou [1]. Jeho přítomnost také výrazně ovlivňuje expresi genů spojených s kontrolou buněčného cyklu a apoptózou [2]. I přes to, že lze očekávat podobný efekt i na proteinové úrovni, není jeho vliv na proteom prostatických buněk znám. Jednou z velmi efektivních metod kvantitativní analýzy buněčného proteomu je dvoudimenzionální diferenční gelová elektroforéza (2D-DIGE) kombinovaná s hmotnostní spektrometrií (MS). Cílem této práce bylo provést exogenní suplementaci vybraných prostatických buněčných linií (nemaligní PNT1A, maligní 22Rv1 a metastatické LNCaP a PC-3) sarkosinem s následnou 2D-DIGE a MS analýzou identifikovat změny v proteomu těchto linií, a tím získat detailnější náhled na možnou roli sarkosinu v nádorech prostaty. **Materiál a metody:** Prostatické buňky byly preinkubovány v médiu s klinicky relevantní koncentrací sarkosinu (10 µM) po dobu 24 a 48 hod. Extrahované proteiny byly po izoelektrické fokusaci (IPG: 7 cm, pH 3–10) separovány pomocí 2D-DIGE (CyDyes (Cy2, Cy3 a Cy5), Lumiprobe, USA). Diferenčně exprimované spoty byly dále denzitometricky analyzovány pomocí Azure c600 (Azure Biosystems, USA), trypsinovány a identifikovány pomocí MALDI-TOF (Bruker, Německo). **Výsledky:** S výjimkou nemaligní linie (PNT1A) vykazovaly maligní i metastatické buňky (nezávisle na expresi androgenního receptoru) po suplementaci sarkosinem významně ($p < 0,05$) zvýšenou expresi v proteinovém spotu s přibližným pI 4,1 a velikostí 15 kDa, jenž byl identifikován jako kalmodulin. Ostatní proteiny byly sarkosinem stimulovány nebo inhibovány pouze nevýznamně. Kalmodulin je velmi významným efektoem ve vnitrobuněčné signalizaci, a proto bude jeho souvislost s hladinou sarkosinu dále zkoumána. **Závěr:** Sarkosin je důležitým onkometabolitem nádorů prostaty. Naše studie prokázala, že je schopen stimulovat expresi kalmodulinu, který se účastní vnitrobuněčné signalizace. Jeho role a hladina u nádorů prostaty bude dále studována na klinických vzorcích. *Literatura:* [1] Sreekumar A et al. *Nature* 2009; 457(7231): 910–914. [2] Heger Z et al. *PLoS One* 2016; 11(11): e0165830. *Práce byla podpořena grantovým projektem GA ČR 16-189175.*

XXIX/361. MĚŘENÍ BIOMECHANICKÝCH VLASTNOSTÍ PROSTATICÝCH NÁDOROVÝCH BUNĚK S VYUŽITÍM MIKROSKOPIE ATOMÁRNÍCH SILŠTĚPKA P.¹, KRATOCHVÍLOVÁ M.¹, RAUDENSKÁ M.¹, PŘIBYL J.², POLANSKÁ H.¹, FOJTŮ M.¹, GUMULEC J.¹, MASARÍK M.¹¹ LF MU, Brno, ² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Mikroskopie atomárních sil (AFM) je trojrozměrná topografická mikroskopie s vysokým rozlišením vhodná pro biologické aplikace v nativních podmínkách. AFM je přínosná zejména pro měření biomechanických vlastností buněk (buněčná tuhost a její rozložení v buňce, elasticita, výškový profil). V několika studiích bylo prokázáno, že buněčná tuhost může sloužit jako ukazatel progresu nádorového onemocnění a rovněž metastatického potenciálu buněk. Změny v buněčném cytoskeletu v průběhu kancerogeneze jsou totiž reflektovány změnami tuhosti buněk. V této studii jsme se zaměřili na změny biomechanických vlastností buněk u různých stadií nádoru prostaty. Jako model jsme využili čtyři prostatické buněčné linie (PNT1A – model zdravé tkáně, 22Rv1 – linie odvozená z primárního nádoru prostaty, LNCaP – odvozená z androgen-senzitivní metastázy v lymfatické uzlině a PC-3 – odvozená z kostní metastázy nezávislé na androgenech). K měření AFM byl využit mikroskop JPK NanoWizard 3 (JPK, Berlin, Germany). Měření AFM bylo prováděno při 37 °C ve vlhčené atmosféře (60%) inkubátoru s 5% CO₂ v pulzním režimu s frekvencí 1 Hz a rychlostí 2 µm/s. Viabilita buněk před měřením byla zkontrolována mikroskopicky. Buňky byly kultivovány ve standardním médiu pro ně určeném. 22Rv1 buňky (primární nádor) vykazovaly nejnižší hodnoty Youngova modulu (E), který lze definovat jako poměr napětí a jím vyvolané deformace. Průměrná hodnota E byla pro linii PC-3 1,21 kPa, pro linii PNT1A 1,15 kPa, pro linii 22Rv1 0,67 kPa a pro linii LNCaP 0,99 kPa. Na základě měření tuhosti buněk byly odlišitelné buňky primárního nádoru od buněk metastatických a benigních. Na androgenech

závislá linie LNCaP vykazovala jako jediná signifikantně vyšší tuhost jádra oproti okrajům buněk. Metastatické buňky byly výrazně plošší než buňky primárního nádoru či buňky benigní.

Práce byla podpořena projekty MUNI/A/1355/201 a IRP 2016-ROZV/24/LF/16 (Martina Raudenská).

XXIX/362. ZMĚNY AMINOKYSELINOVÉHO PROFILU NÁDOROVÝCH BUNĚK V SOUVISLOSTI S PROGRESÍ KARCINOMU PROSTATY A POSOUZENÍ Vlivu AKUMULACE ZINEČNATÝCH IONTŮ

KRATOCHVÍLOVÁ M.¹, RAUDENSKÁ M.¹, HEGER Z.², RICHTERA L.¹, MASÁŘÍK M.¹, GUMULEC J.¹, NOVÁKOVÁ M.¹

¹ Masarykova univerzita, Brno, ² Mendelova univerzita v Brně

Karcinom prostaty je unikátní nejenom svým vztahem k zinečnatým iontům, ale také změnami v intermediálním metabolismu. Karcinom prostaty má oproti zdravé prostatické tkáni plně funkční citrátový cyklus (TCA) a získává tak významně více energie. S funkčním TCA cyklem souvisí také často odlišný metabolismus aminokyselin. Obecně mají nádorové buňky vyšší energetické nároky a také zvýšenou syntézu látek nutných pro dělení buněk. V této práci byl stanoven rozdíl v obsahu vybraných aminokyselin (aspartátu, cysteinu a methioninu) na modelu tří prostatických buněčných linií s odlišným charakterem ve vztahu k postupu onemocnění. Dále byl zkoumán vliv akumulace zinečnatých iontů na hladiny aminokyselin v buňkách. Pro experimenty byly použity prostatické buněčné linie PNT1A, 22Rv1 a PC-3 odvozené ze zdravé tkáně prostaty, primárního karcinomu a kostní metastázy a jejich protějšky kultivované dlouhodobě v přítomnosti zinečnatých iontů. Aminokyseliny byly stanoveny pomocí ionexové kapalinové chromatografie. Spolu s progresí nádorového onemocnění, tedy u modelových buněk s agresivnějšími vlastnostmi docházelo ke zvýšení poměru cysteinu k methioninu. Zároveň byl akumulován aspartát. Methionin je spolu s dalšími esenciálními aminokyselinami využíván k syntéze aspartátu. Aspartát je u zdravých prostatických buněk esenciální, ale nádorové si jej dokáží syntetizovat. To je u dělicích se buněk znakem aktivní respirace a snahy udržet dostatek redukovaného NADH z glykolýzy. V nádorových buňkách docházelo k akumulaci cysteinu a snížení obsahu methioninu také po dlouhodobém působení zinku. Cystein je obsažen ve zvýšené míře v metalothioneinu, jehož produkce byla také zvýšená a methionin je esenciální aminokyselinou, která je nutná např. pro produkci GSH. Zinečnaté ionty tedy působily posun vlastností buněk k agresivnějšímu metabolismu. Celkově by poměr cysteinu a methioninu v nádorových buňkách mohl být významným markerem maligního metabolismu.

Práce byla podpořena projektem GA ČR 16-18917S a MUNI/A/1355/2016.

XXIX/363. POVRCHOVÉ MODIFIKACE RUTHENIOVÝCH NANOČÁSTIC POLYMERY A VLIV NA KINETIKU UVOLŇOVÁNÍ A CYTOTOXICITU DOXORUBICINU

BUCHTELOVÁ H., STRMISKA V., DOSTÁLOVÁ S., MICHÁLEK P., KRÍŽKOVÁ S., KOPEL P., ADAM V., HEGER Z.

Ústav chemie a biochemie, Agronomická fakulta Mendelovy univerzity v Brně

Východiska: V posledních letech je intenzivně studováno uplatnění nanomateriálů v cílené protinádorové léčbě [1], kde lze s jejich využitím zvýšit terapeutický index léčiva a snížit jeho nežádoucí necílovou toxicitu [2]. Ruthenium patří mezi vzácné kovy a díky své struktuře má mnoho příznivých vlastností využitelných v terapii a diagnostice nádorových onemocnění [3]. Komplexy ruthenia se vyznačují vysokou selektivitou a menšími nežádoucími účinky ve srovnání s platinovými komplexy [4]. Práce byla zaměřena na přípravu a testování hybridních nanočástic na bázi ruthenia s polymerní modifikací pro cílený transport doxorubicinu (Dox) s možností využití v magnetické rezonanci. **Materiál a metody:** Rutheniové nanočástice byly modifikovány polyvinylpyrrolidonem (PVP) a polyoxyetylenstearátem (POES) a komplexovány s Dox pomocí ultrasonikace. Výsledné částice (RuPDox) byly charakterizovány pomocí FTIR a DLS. Kinetika uvolňování Dox byla testována v pufrách imitujících intracelulární prostředí, plazmu a kyselé prostředí endozomů či hypoxie. Toxicita (MTT) a vliv na klonogenicitu byly testovány na buňkách karcinomu vaječníku (A2780). **Výsledky:** Nejvyšší stabilitu a návratnost vazby Dox bylo docíleno využitím 20% POES, kdy došlo ke vzniku nanočástic o velikosti přibližně 300 nm. Hodnoty 24IC50 byly 0,98 µg/ml pro RuPDox a 7,81 pro Dox. Stejný efekt byl pozorován i v rámci klonogenicity buněk. Nejvyššího uvolnění Dox bylo dosaženo v kyselém prostředí (až 60% po 2 hod). V ostatních prostředích bylo dosaženo max. 20% uvolnění léčiva, což indikuje výjimečnou stabilitu nanočástic v necílovém prostředí a jejich vhodnost pro další testování *in vivo*. **Závěr:** Byly připraveny rutheniové nanočástice modifikované PVP a POES s navázaným Dox. Takto vytvořený komplex je stabilní po více jak 24 hod, vykazuje výhodnou kinetiku uvolňování léčiva a zvyšuje účinek Dox *in vitro*.

Literatura: [1] Nie S et al. *Annu Rev Biomed Eng* 2007; 9: 257–288. [2] Mohanraj VJ et al. *Trop J Pharm Res* 2006; 5(1): 561–573. [3] Mjos KD et al. *Chem Rev* 2014; 114(8): 4540–4563. [4] Allardyce CS et al. *Platinum Metals Review* 2001; 45(2): 62–69.

Práce byla podpořena grantovým projektem AZV MTCYTO (15-28334A).

XXIX/364. TERMÁLNĚ SYNTETIZOVANÉ ZLATÉ NANOČÁSTICE S PEROXIDÁZOVOU AKTIVITOU PRO ZNAČENÍ SARKOSINU

RUTTKAY-NEDECKÝ B.¹, DOČEKALOVÁ M.², UHLÍŘOVÁ D.², STAŇKOVÁ M.², KEPINSKÁ M.³, KIZEK R.¹

¹ Centrální laboratoře, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ² Prevention Medicals s.r.o., Studénka,

³ Ústav biomedicínských a environmentálních analýz, Wrocław Medical University, Polsko

Východiska: Karcinom prostaty je nejčastější zhoubné nádorové onemocnění mužů s výraznými geografickými rozdíly, vč. nárůstu jeho incidence s věkem. Pro rychlou diagnostiku jsou hledány vhodné nádorové markery. Velmi slibnou kandidátní molekulou je aminokyselina sarkosin. Zlaté nanočástice (AuNPs) jsou používány v nanomedicině a vykazují pseudo-enzymatickou aktivitu. Cílem této práce bylo navrhnout vysoce senzitivní detekční systém pro sarkosin. **Materiál a metody:** Termální syntéza AuNPs probíhala na magnetické míchačce s ohřevem za kontrolované teploty a míchání po dobu 60 min. Nanočástice byly modifikovány citrátem. Získané nanočástice byly charakterizovány pomocí ZetaSizeru, spektrofotometru, fluorimetru a elektrochemie. Konjugace zlatých nanočástic se sarkosinem probíhala při stálém míchání v prostředí borátového pufru (pH 8,8) při 37 °C 90 min. **Výsledky:** Příprava zlatých nanočástic vychází z Tukeyových metody. AuNPs byly připravovány

za různých teplot (20, 40, 60, 80, a 100 °C) a charakterizovány dostupnými fyzikálně-chemickými metodami (velikost 17–37 nm, zeta potenciál –32 až –44 mV; absorpční maximum bylo zaznamenáno při 529 nm). Hodnocení peroxidázové aktivity AuNPs bylo normalizováno na aktivitu křenuvé peroxidázy (HRP) a substrátu. U sledovaných AuNPs byla peroxidázová aktivita v rozmezí 0,8–1 mU/ml. U AuNPs konjugovaných sarkosinem (AuNPs-Sar) byla provedena zkouška peroxidázové aktivity se substrátem 3,3',5,5'-tetramethylbenzidinem (TMB). Detekce sarkosinu byla uskutečněna dvěma různými postupy (s přímým navázáním AuNPs-Sar na destičku a s navázáním AuNPs-Sar pomocí slepičích antisarkosinových protilátek). Peroxidázová aktivita byla sledována jako katalytická oxidace substrátu TMB a hodnoty absorbance se odečítaly při vlnové délce 620 nm. **Závěr:** Navrženým postupem bylo možné detekovat sarkosin v subnanomolárních koncentracích. *Práce byla realizována jako součást cílů v The European Technology Platform for Nanomedicine (Development of a simple test for detection of sarcosine in urine).*

XXIX/365. ZINEČNATÝMI IONTY MODIFIKOVANÝ NANOTRANSPORTÉR ANTRACYKLINOVÝCH ANTIBIOTIK PRO CÍLENOU TERAPII NÁDORU PRSU

SKALIČKOVÁ S.¹, GARGULÁK M.², LÖFFELMANN M.², RUTTKAY-NEDECKÝ B.², KEPINSKÁ M.³, PARÁK T.¹, KIZEK R.¹⁻³

¹ Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ² Centrální laboratoře, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ³ Ústav biomedicínských a environmentálních analýz, Wrocław Medical University, Polsko

Východiska: V popředí zájmu nanomedicíny je nanotechnologická úprava antracyklinových antibiotik, která se často využívají v protinádorové léčbě hematologických malignit a solidních nádorů. Chitosanové nanočástice získávají více pozornosti v oblasti cíleného transportu léčiv díky své stabilitě, nízké toxicitě a jednoduché přípravě. Cílem práce bylo navrhnout chitosanový nanotransportér antracyklinového antibiotika s modifikací povrchu zinkem, pro specifickou interakci s metalothioneinem (MT). **Materiál a metody:** Chitosanové nanočástice s enkapsulovaným doxorubicinem byly připraveny rozpuštěním 5 g chitosanu v 3% kyselině octové a TPP (0,25 % w/v) a doxorubicinem (0,5 mg/ml). Fe₂O₃-NPs byly připraveny redukcí s borohydridem a amoniakem. Poté byly připraveny Fe₂O₃-AuNPs termální syntézou. Množství doxorubicinu a Zn²⁺ bylo určeno pomocí DPV. **Výsledky:** V experimentu byl navržen a následně studován biofyzikálními metodami chitosanový nanotransportér antracyklinových antibiotik (CHIT-Zn-DOXO-Fe₂O₃-AuNPs). Uvnitř vytvořené nanometrické struktury je elektrostaticky navázán doxorubicin (o koncentraci kolem 10 μm, CHIT-DOXO). Navíc chitosan je molekula bohatá na cystein a díky svým volným sulfhydrylovým skupinám je schopen vázat ionty zinku. Těto vlastnosti jsme se rozhodli využít v konstrukci nanotransportéru pro jeho cílené směřování k nádorové tkáni (CHIT-Zn-DOXO). V řadě našich předchozích experimentů jsme ukázali výrazné vzestupy hladiny MT ve zhoubných nádorech. MT do svých domén váže ionty těžkých kovů (přirozeně ionty zinku), a tak udržuje jejich homeostázu v organismu. Proto jsme se v další části experimentu rozhodli sledovat schopnost modifikovaných chitosanových nanočástic (100 mg/ml, CHIT-Zn-DOXO) vázat se k proteinu MT (magnetické zlaté nanočástice byly modifikovány MT, 100 μg/ml, Fe₂O₃-AuNPs). Efektivita vazby chitosanové nanočástice modifikovaná zinečnatými ionty (CHIT-Zn-DOXO) k MT (CHIT-Zn-DOXO-Fe₂O₃-AuNPs-MT) vzrostla o více než 30 % v porovnání s nemodifikovanou nanočásticí (CHIT-DOXO). **Závěr:** Předpokládáme, že nový nanotransportér je specifický svojí biodostupností, zvýšeným vychytáváním léčiva z krevního řečiště v místě nádorové tkáně a nízkou toxicitou pro necílové tkáně. *Práce byla realizována za podpory projektu NANODRUGS 328/2017/FaF a The European Technology Platform for Nanomedicine.*

XXIX/366. FULLERENOVÝ NANOTRANSPORTÉR DOXORUBICINU PRO CÍLENOU INTERAKCI S MUTOVANÝM GENEM BRCA2

SKALIČKOVÁ S.¹, LÖFFELMANN M.², GARGULÁK M.², DOČEKALOVÁ M.², RUTTKAY-NEDECKÝ B.², SUCHÝ P.¹, KEPINSKÁ M.³, KIZEK R.¹⁻³

¹ Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ² Centrální laboratoře, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ³ Ústav biomedicínských a environmentálních analýz, Wrocław Medical University, Polsko

Východiska: Zhoubné nádory prsu jsou v rozvinutých zemích nejčastějším nádorovým onemocněním, postihující převážně ženy. Odhaduje se, že přibližně 5–10 % karcinomů prsu je podmíněno rodinnou genetickou zátěží, způsobenou mutací genu BRCA2. Při léčbě je často používaným terapeutikem doxorubicin. Přes svou terapeutickou účinnost však vykazuje vysokou kardiotoxicitu. Možnost, jak zvýšit terapeutické okno, představují nanotransportéry. Fullereny jsou nanočástice tvořené atomy uhlíku jejichž fyzikálně-chemické vlastnosti jim udávají vysokou stabilitu. Komplex fullerenu a doxorubicinu (DOXO) umožňuje cílenou metodu léčby. Cílem této práce je vyvinout nanotransportérový systém s předpokládaným účinkem cytostatika bez výrazných toxických efektů. **Materiál a metody:** K 5 mg fullerenu bylo přidáno 0,5 ml destilované vody a roztok byl následně vložen na 30 min do ultrazvukové lázně (50 W). Fullereny s navázaným DOXO byly purifikovány od nenavázaného DOXO pomocí centrifugace (16 000 g). Pro analýzu DOXO byl použit acetátový pufr. Fe₂O₃-NPs byly připraveny redukcí s borohydridem a amoniakem. Poté byly připraveny Fe₂O₃-AuNPs termální syntézou. **Výsledky:** Byl navržen a následně studován biofyzikálními metodami uhlíkový nanotransportér (fulleren) pro vazbu doxorubicinu (FULLER-DOXO). Zjistili jsme, že velikost FULLER-DOXO je větší než 100 nm a zeta potenciál se pohybuje kolem 24 mV. DOXO interaguje s FULLER elektrostatickou interakcí a jeho množství se zvyšuje s aplikovanou koncentrací (R₂ = 0,96). V následujícím experimentu byl FULLER-DOXO modifikován oligodeoxynukleotidem (ODN; 10 μg/ml), a byl tak vytvořen komplex FULLER-DOXO-ODN1. Vázaný ODN představuje specifickou sekvenci, pro zacílení komplexu na bodovou mutaci v genu BRCA2. Pro prokázání interakce byla navržena magnetická zlatá nanočástice modifikovaná komplementární sekvencí k testovanému nanotransportéru (ODN2-Fe₂O₃-AuNPs). Vytvořený komplex (FULLER-DOXO-ODN1-ODN2-Fe₂O₃-AuNPs) byl následně potvrzen několika nezávislými technikami. **Závěr:** Předpokládáme, že navržený nanokonstrukt bude možné využít pro geneticky cílené směřování protinádorového léčiva.

XXIX/367. VLIV CISPLATINY A KARBOPLATINY NA AKUMULACI MĚDI A ZINKU V NÁDOROVÉ TKÁNI

POLANSKÁ H., KRATOCHVÍLOVÁ M., FOJTŮ M., GUMULEC J., VACULOVÍČ T., VACULOVÍČOVÁ M., MASAŘÍK M.

Masarykova univerzita, Brno

Protinádorové látky na bázi platiny jsou používány při léčbě mnoha lidských malignit. Bylo prokázáno, že na transportu platinových léčiv do buněk se podílí transportér mědi (hCtr1) a že platinová léčiva jsou zpětně schopna ovlivňovat expresi genu (SLC31A1), který tento transportér kóduje. Kromě mědi je

hCtr1 schopen transportovať i železo a zinek. Regulácia exprese hCtr1 pomocou platinových liečiv môže byť tedy centrálnym prvkom homeostázy meďi a zinku. Bylo rovněž popsáno, že podávání zinku může zvýšit účinnost léčby chemoterapeutiky na bázi platiny u některých druhů karcinomů. V této studii jsme se proto zabývali změnami akumulace meďi a zinku v nádorové tkáni v důsledku podání cisplatiny a karboplatiny. Nádory byly indukované u samců myší kmene NuNu pomocí podkožní aplikace PC-3 buněk (metastatické buňky odvozené z kostní metastázy karcinomu prostaty). Po indukci nádoru byla myším intraperitoneálně podávána karboplatina nebo cisplatina a to 2x týdně po 2 týdny (dávka 2 mg/kg živé hmotnosti – cisplatina; 10 mg/kg živé hmotnosti – karboplatina). Obsah platiny, zinečnatých a měďnatých iontů v nádoru byl měřen metodou ICP-MS (indukční spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem). Obě cytostatika se dokázala v nádoru akumulovat. Obsah platiny v nádorové tkáni byl signifikantně vyšší než koncentrace platiny u neléčené kontroly. Akumulace platiny v nádoru byla vyšší po podání cisplatiny ve srovnání s karboplatinou. V důsledku léčby karboplatinou docházelo k signifikantní akumulaci meďi a zinku v nádorové tkáni. Tento efekt nebyl pozorován při léčbě cisplatinou.

Práce byla podpořena projekty GA17-12774S, MUNI/A/1355/2016 a MUNI/A/1401/2016.

XXIX/379. TUMORPREVENTIVNE ÚČINKY KLINČEKA V MODELI KARCINÓMU PRSNÍKA

KUBATKA P.¹, URAMOVÁ S.¹, KELLO M.², KAJO K.³, ŽÚBOR P.¹, MOJŽIŠ J.², LASABOVÁ Z.¹, PÉČ M.¹, ADAMKOV M.¹, DANKO J.¹

¹Jesseniova lekárska fakulta UK v Martine, ²Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach, ³Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Ciele: V štúdiu bol analyzovaný preventívny účinok klinčeka a jeho mechanizmus účinku v *in vivo* a *in vitro* modeli karcinómu prsníka. **Metódy:** Klinček bol podávaný samiciam potkanov v diéte ve dvoch koncentráciách 0,1 % a 1 % počas 13 týždňov po podaní chemokarcinogénu. Po pitve bola realizovaná histopatologická a imunohistochemická analýza mamárnych karcinómov. Paralelne s animálnou štúdiou prebiehala *in vitro* štúdia použitím MCF-7 buniek. **Výsledky:** Klinček spôsobil dávkovo závislý pokles frekvencie nádorov v dvoch liečených skupinách o 47,5 % a 58,5 % v porovnaní s kontrolou. Analýza buniek karcinómov preukázala pokles exprese bcl-2, Ki-67, VEGF, CD24, a CD44, súčasne nárast exprese Bax, kaspázy 3 a ALDH1 v skupine s vyššou dávkou klinčeka. Hladiny MDA poklesli v oboch liečených skupinách. Hodnotenie modifikácií histónov ukázali nárast trimetylácií a acetylácií lyzínu (H4K20me3, H4K16ac) v liečených karcinómoch. Liečba zmenila stupeň metylácie promotóra TIMP3 u ostrovčekov CpG3, CpG4, CpG5. Vyššia dávka klinčeka zvýšila celkovú metyláciu promotóra RASSF1A (tri CpG miesta). Štúdia *in vitro* potvrdila antiproliferatívne a proapoptotické účinky extraktu klinčeka u MCF-7 bunkových línii (cytotoxicita, Brdu, bunkový cyklus, annexin V/PI, kaspáza 7, Bcl-2, mitochondriálny membránový potenciál). **Záver:** Naša štúdia po prvý krát demonštrovala signifikantné tumorpreventívne účinky klinčeka v modeli karcinómu prsníka.

Štúdia bola podporená projektom VEGA 1/0108/16.

XXIX/380. VÝZNAM POSTTRANSLAČNÍCH MODIFIKACÍ HISTONŮ V NÁDOROVÉ REZISTENCI

ECKSCHLAGER T., PLCH J., HRABĚTA J., VÍCHA A.

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Úvod: Chemorezistencia je hlavný dôvod selhání protinádorové léčby. Dosud byla rezistence k chemoterapii vysvětlována změnami v genomu klonu nádorových buněk, který nesl určité mutaci a byl léčbou selektován – tzv. Darwinovský typ rezistence. Nově popsaný fenomén rychle vzniklé rezistence k cytostatikům svědčí pro dynamickou negenetickou heterogenitu nádorové populace, která kontinuálně produkuje různé fenotypové varianty. Na základě literatury a našich výsledků byl vytvořen *in vitro* model získané chemorezistence, kdy po krátkodobé kultivaci s extrémní dávkou cytostatika přežila část nádorových buněk. Neuroblastomové buňky UKF-NB4 přežily kultivaci v médiu s vysokou koncentrací VCR (115 x IC50) a DOXO (3 x IC50). U subpopulace buněk přežívající vysokou dávkou VCR nebyly metodou SNP/CHIP Array zaznamenány genetické odchylky od mateřské linie. Pro pochopení vzniku chemorezistence jsme se rozhodli pro analýzu změn posttranslačních modifikací histonu H3, H4 u buněk UKF-NB4 vystavených vysokým koncentracím cytostatika. Cílem bylo studium epigenetické regulace při vzniku chemorezistence pomocí sledování změn v posttranslačních modifikacích. Pochopení posttranslačních modifikací může přispět k efektivnější léčbě nádorů. **Metody:** Změny v acetylaci jsme detekovali Western Blottem za použití protilátek H3ac, H3K14ac, H4ac a H3 jako nanášecí kontroly. Buňky UKF-NB4 byly kultivovány v médiu s 3 μM VCR 6 a 48 hod. Buňky přeživší 48 hod v médiu s VCR byly kultivovány dalších 48 hod v médiu bez VCR a poté sklizeny. Buňky UKF-NB4 byly kultivovány v médiu s 0,6 μM DOXO 24 a 48 hod. Buňky přeživší 24 a 48 hod v médiu s DOXO byly kultivovány 96 hod v médiu bez DOXO a poté sklizeny. Z takto kultivovaných buněk byly kyselou extrakcí izolovány histony a byla vyšetřena acetylace H3 a H4. Buněčný cyklus jsme hodnotili průtokovou cytometrií po barvení propidium jodidem. **Výsledky:** Buňky UKF-NB4 vykazovaly po vystavení VCR hypoacetylaci H3 a H4, dále se u nich prokázala zástava v G2/M fázi. Následná kultivace v médiu bez cytostatika umožnila návrat do fáze G1, S a přeživší buňky proliferovaly, tvořily kolonie a nevykazovaly chemorezistenci. **Závěr:** U buněk UKF-NB4 inkubovaných s vysokými koncentracemi VCR byla detekována hypoacetylace H3 a H4. Deacetylace histonů souvisí s přestavbou chromatinu do inaktivní podoby. Po působení cytostatika VCR byla u přežívajících buněk pozorována zástava buněčného cyklu ve fázi G2/M, buňky se vrátily do proliferační fáze během kultivace v médiu bez cytostatika.

Podpořeno AZV MZ ČR 15-28334A.

XXIX/383. VČASNÁ DETEKČIA LEUKÉMIE POMOCOU APTAMÉROVÉHO BIOSENZORA

POTURNAYOVÁ A.^{1,2}, BÁBELOVÁ L.¹, BURÍKOVÁ M.³, BIZÍK J.^{1,3}, LEITNER M.⁴, EBNER A.⁵, HIANIK T.⁶

¹Centrum biovied SAV, Ústav biochémie a genetiky živočíchov, Ivanka pri Dunaji, ²Katedra jadrovej fyziky a biofyziky, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky UK v Bratislave, ³Biomedicínske centrum SAV, Ústav experimentálnej onkológie, Bratislava, ⁴Center for Advanced Bioanalysis GmbH, Linz, Austria,

⁵Institute of Biophysics, Johannes Kepler University Linz, Austria, ⁶Katedra jadrovej fyziky a biofyziky, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky UK v Bratislave

V súčasnej dobe modernej medicíny pokrok a zvýšený záujem o nanoonkológiu spôsobuje revolúciu v diagnostike a terapii nádorových ochorení. Deje sa to najmä vďaka najnovším poznatkom v oblasti výskumu tohto závažného ochorenia a ich aplikácii v bio- a nanotechnológiách. Genomika a včasná diagnostika zohrávajú kľúčovú úlohu vo vývoji cielej terapie pre väčšinu ľudských nádorov. Nanoonkológia vďaka objavu nových biomarkerov prispieva

k vývoju citlivých biosenzorů na detekciu počátečních stádií ochorenia. Nové diagnostické prístupy schopné zlepšiť presnú detekciu nádorových buniek sú rozhodujúce pri diagnostike rakoviny. Vývoj citlivých biosenzorů na báze DNA aptamérov sa ukazuje ako vhodný nástroj na včasnú detekciu napr. cirkulujúcich nádorových buniek. DNA a RNA aptaméry sú jednovláknové oligonukleotidy, ktoré majú schopnosť vysoko špecifickej afinitnej väzby s rôznymi cieľovými molekulami. V roztoku vytvárajú aptaméry jedinečné 3D štruktúry obsahujúce väzobné miesto pre vybrané molekuly, ako sú napr. onkomarkery na povrchu bunky. Konjugácia aptamérov s nanočasticami vytvára nanomateriál, ktorý by mohol byť používaný nielen ako nový zobrazovací nástroj, ale aj pre kvantifikáciu a zosilnenie detekcie onkomarkerů, napr. v krvných vzorkách. V našej práci sme sa zamerali na vývoj biosenzora, ktorého citlivou zložkou bol sgc8 aptamer. Tento aptamer sa špecificky a s vysokou afinitou viaže na povrchové receptory tyrozínkinázy 7 (PTK7) leukemických buniek (Jurkat, Molt-4). PTK7 receptor nie je exprimovaný na zdravých bunkách imunitného systému. Mechanizmy interakcií sgc8 aptamérov s PTK7 sme testovali pomocou moderných metód založených na meraní akustických strižných kmitů (TSM) a jednomolekulovej silovej spektroskopie. Tieto interakcie boli monitorované v reálnom čase a umožnili určenie kinetických väzbových konštánt a sily interakcie medzi aptaméromi a sledovanými receptormi. Kľúčovou úlohou bolo zistenie špecifických a nešpecifických interakcií sgc8 s transmembránovým PTK7 receptorom na povrchu buniek. V spolupráci s JKU Linz sme použili po prvý krát aj metódu topografického rozpoznávacieho zobrazenia (TREC) na určenie síl interakcie medzi aptaméromi a PTK7 na Jurkat bunkách a na zistenie ich povrchového rozdelenia a povrchovej hustoty. Ukázali sme, že sgc8 sa viaže s veľkou pravdepodobnosťou $38,3 \pm 7,48 \%$ a selektivitou k PTK receptorom. V prietokovom systéme TSM sa nám podarilo detekovať leukemické bunky s citlivosťou 50–100 buniek/ml.

Práca bola podporená agentúrami APVV (APVV-14-0267, SK-AT-2015-0004) a VEGA (2/0088/17).

XXIX/385. DVOUŘETĚZCOVÉ ZLomy DNA VE VÝZKUMU RAKOVINY

FALK M.¹, FALKOVÁ I.¹, KOPEČNÁ O.¹, PAGÁČOVÁ E.¹, BAČÍKOVÁ A.¹, DEPEŠ D.¹, LUKÁŠOVÁ E.¹, MASARIK M.², GUMULEC J.², HORÁKOVÁ Z.³

¹ Radiobiologie a buněčná biologie, Biofyzikální ústav, AV ČR, v.v.i., Brno, ² Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno,

³ Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Radiobiologie v současné době znovu zažívá svůj rozkvět. Děje se tak zejména díky obrovskému metodologickému rozvoji v experimentální oblasti na tomto poli a zároveň díky technologickým a medicínským pokrokům v radioterapii. Pozornost si radiobiologie získala i s ohledem na plánované dlouhodobé vesmírné cesty a bohužel i na riziko jaderných havárií a teroristických útoků. Nejzávažnějšími a zároveň terapeuticky nejdůležitějšími poškozeními DNA indukovanými ionizujícím zářením (a některými chemoterapeutiky) jsou dvouřetězcové zlomy této molekuly (DNA double strand breaks – DSB). Pokud nejsou DSB správně opraveny, mohou vést k smrti buněk nebo jejich genetickému poškození, stárnutí a nezřídka i nádorové transformaci. Z hlediska rakoviny tak DSB představují dvoječný meč – indukce DSB je doposud nejúčinnějším prostředkem zabíjení nádorových buněk, DSB však mohou rakovinu také způsobovat. Procesy umožňující reparaci DSB, zejména nehomologní spojování DNA konců (NHEJ) a homologní rekombinace (HR), proto hrají nezastupitelnou úlohu v životě buňky a jejich aktivita do značné míry determinuje buněčnou odpověď na ozáření a radiosenzitivitu. A jsou to právě nádorové buňky, které díky své genetické heterogenitě a deregulaci reparačních systémů mohou vykazovat jak extrémní radiosenzitivitu, tak bohužel i radiorezistenci. V rámci přednášky se nejdříve zaměříme na vývoj možností detekce a kvantifikace DSB a následně na vlastní výzkum autorů, zejména využívající imunofluorescenční konfokální mikroskopie o vysokém rozlišení ke studiu indukce a reparace DSB s ohledem na vznik a léčbu nádorových onemocnění. Zmíněná metoda, kvantifikující DSB prostřednictvím mikroskopické detekce reparačních ohnisek (např. γ -H2AX a 53BP1) v buněčném jádře v průběhu času po ozáření, představuje v současnosti nejcitlivější metodu pro tento účel, která může poskytnout cenná klinická i komplexní výzkumná data. Na rozdíl od ostatních metod lze pomocí mikroskopie monitorovat indukci a reparaci DSB v jednotlivých, i živých buňkách, navíc po působení velmi malých dávek ionizujícího záření či radiomimetik. Zásadní devizou je také možnost sledovat reparační procesy v prostoru (buněčného jádra) a čase. Diskutovány budou např. nové poznatky týkající se a) mechanismů tvorby chromozomálních aberací, b) radiorezistence nádorových buněk a c) možností jejího terapeutického ovlivnění (např. pomocí kovových nanočástic). *Výzkum byl podpořen projekty 16-29835 (AZV), 16-12454S a P302/12/G157 (GA ČR), a projekty pro spolupráci s JINR Dubna (Projekt 3 + 3 a Projekt vládního zmocněnce ČR).*

XXIX/387. INTERAKCE IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ A LASERU

EFREMOVA Y.¹, ŠINKOROVÁ Z.², NAVRÁTIL L.³

¹ Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze, ² Katedra vojenské radiobiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví

Univerzity obrany, Hradec Králové, ³ Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze

Každodenně je organismus člověka ovlivňován ionizujícím zářením. Průměrný jedinec může přijmout až 80 % celkové dávky ionizujícího záření z přírodních zdrojů, např. z kosmického záření a přírodních radionuklidů. Zbýlá dávka je získána z umělých zdrojů, které představují největší riziko neočekávaného ozáření organismu. Malé jaderné zbraně mohou být využity teroristy. Zvyšuje se počet atomových elektráren, laboratoří a pracovišť, na kterých se používají zdroje ionizujícího záření. Tato skutečnost zvyšuje riziko vzniku nehod a havárií na uvedených pracovištích. Některé státy disponují jadernými zbraněmi, které mohou být použity. Lasery se používají v nejrůznějších oblastech vědy a techniky. Zkoumání interakce laserového a ionizujícího záření v živé hmotě se stává aktuálním. Zkoumá se např. vliv laseru na reparaci následku poškození působení ionizujícího záření. Přednáška je věnována současnému stavu zkoumání radioprotektivního účinku laserového záření a některým perspektivním výsledkům experimentů autorů publikace. V experimentu bylo použito celkem 164 hlav myši kmene C57BL/6. Myši byly náhodně rozděleny do osmi skupin, které byly dodečně rozděleny do dvou podskupin. V první podskupině byla sledována délka života myši v časovém intervalu 30 dní. V druhé podskupině byl stanoven počet populací krevních buněk 12. den po ozáření. Jedna skupina myši nebyla ozáření ani gama, ani laserovým zářením. Druhá skupina myši byla ozářena pouze gama zářením (celotělové ozáření dávkou 8,7 Gy). V šesti skupinách myši byl aplikován laser 24 hod před nebo po jejich ozáření ionizujícím zářením. V experimentu byl použit laser o vlnové délce 940 nm, o výkonu 5 W s frekvencí pulzů 20 Hz a o hustotě energie 3, 12 nebo 18 J/cm². Laser o hustotě energie 3 J/cm² prodlužuje délku života myši vystavených letální dávce gama záření při jeho aplikaci 24 hod po gama ozáření ($p < 0,05$). Aplikace laseru ovlivňovala počty leukocytů, granulocytů, lymfocytů a subpopulace T lymfocytů. Přeživší myši ozářené laserem měly v krvi známky reparace krvetvorby. V následujících experimentech se plánuje pokračovat ve zkoumání vlivu laseru na organismy poškozené ionizujícím zářením, např. stanovit vliv laseru na postradiačního poškození zdravých a nádorových tkání ozářených ionizujícím zářením. *Výzkum byl proveden za podpory studentského grantu ČVUT v Praze SGS15/230/OHK4/3T/17.*

XXIX/460. STANOVENÍ SÉROVÝCH NÁDOROVÝCH MARKERŮ – VÝZNAMNÉ INTERFERENCE S PREANALYTICKÝMI VLIVY

RAMPULOVÁ I.¹, ČEŠKOVÁ M.¹, GREPLOVÁ K.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{1,2}, VALÍK D.^{1,2}

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

Nádorovým markerem (TM) rozumíme substanci přítomnou v nádoru nebo produkovanou nádorem či hostitelem jako odpověď na přítomnost tumoru. Pro správnou interpretaci změn v hladinách TM, zejména při dlouhodobém sledování nemocných s nádorovými chorobami, je třeba vyloučit možné rušivé faktory, které by mohly stanovení ovlivnit již ve fázi preanalytické. V Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ) se nádorové markery stanovují v séru. Provedli jsme studii srovnání séra vs. plazmy. Stanovení následujících TM v Li-heparin plazmě a v séru bez aktivátoru poskytuje stejnou hodnotu: CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3, AFP, hCG, PSA, fPSA, CA 72-4, S-100, SCC, CYFRA 21-1, HE4. Nádorový marker HE4 má vyšší hladiny v plazmě než v séru. Hemolýza významně interferuje se stanovením NSE, proto stanovujeme současně koncentraci volného hemoglobinu v séru a při hemolýze s volným hemoglobinem nad 300 mg/l již vyšetření NSE neprovádíme, neboť by výsledek byl vyšší, než je hladina cut-off 15,2 µg/l a nebyl by využitelný ani z hlediska sledování dynamiky NSE u daného pacienta. Pro prevenci hemolýzy při odběru je třeba pokud možno dodržovat tato pravidla – nepoužívat zatažení paže; pokud je to nutné, nemělo by být delší než 1 min; zcela nevhodné, avšak stále často používané, je tzv. pumpování paže, vhodnější je sevřená pěst a svěšení paže před odběrem; dezinfekce musí zcela zaschnout; pro odběr krve je důležité používat jehlu s dostatečným průsvitem. Při práci se sérem je důležité dodržovat dobu potřebnou pro srážení krve. Při centrifugaci je důležité dodržovat stanovenou dobu a otáčky a nejspíše do 1 hod separovat sérum od krevních elementů. Nadále je třeba mít na paměti, že pokračující koagulace v séru nebo drobné sraženiny v něm mohou narušit aspiraci vzorku a vést k falešně negativnímu výsledku. Přestože moderní imunochemické analyzátoři mají funkci detekce sraženiny, je nutné před vydáním výsledků sledovat a ověřovat nepravděpodobně nízké hodnoty TM. Biologický materiál pro stanovení TM je třeba uchovávat v předepsaných tepelných podmínkách. Obecně jsou markery tzv. CA velmi stabilní, a to i při laboratorní teplotě. Nicméně určité TM, např. chromogranin A, jsou labilní v chladu, proto se transportují při laboratorní teplotě a do analýzy uchovávají na -20 °C. Při manipulaci se vzorky a spotřebním materiálem (sekundární zkumavky, pipety, plastik pro automatické analyzátoři) je nutné pracovat vždy v rukavicích, aby nedošlo ke kontaminaci slinami nebo potem, které významně zvyšují hladinu SCC. Na prevenci kontaminace vzorku slinami je třeba myslet po celou dobu manipulace s otevřeným vzorkem.

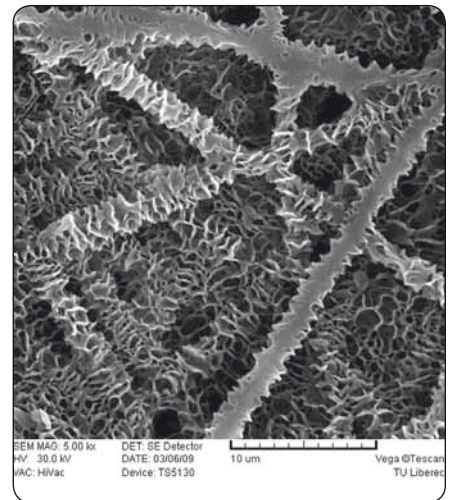
XXIX/463. NANOVLÁKENNÉ MATERIÁLY – ZPŮSOBY VÝROBY, VLASTNOSTI A MOŽNÉ BIOLOGICKÉ APLIKACE

LUKÁŠ D., HORÁKOVÁ J., JENČOVÁ V., KUŽELOVÁ-KOŠŤÁKOVÁ E., MIKEŠ P., CHVOJKA J.

Technická univerzita v Liberci

Pojednáme o současné snaze pochopit fyzikální podstatu technologií (např. elektrického zvláknování) umožňujících výrobu nanovláken, tj. vláken o poloměru kolem sta nanometrů. Soustředíme se přitom především na historické, aplikační aspekty a na metodu hladinového elektrického zvláknování, které má v současné době dominantní význam pro průmyslové využití. Pro představu našeho ponoru do „nanosvěta“ uvedme, že délka jednoho nanometru se má k výšce člověka zhruba tak, jako výška člověka k vzdálenosti Měsíce od Země. Předmětem současného zájmu je především rozbor fyzikálních principů hladinového elektrospinningu vodivých kapalin, který vede k tvorbě mnohočetných tenkých trysek polymerních roztoků z jejich volné hladiny. Tok tryskající kapaliny je přitom vyvolán elektrickými silami mezi náboji v trysce a v okolních elektrodách. Fyzikální vysvětlení jevu elektrického zvláknování se zakládá na hypotéze samoorganizace (self-organization/ordering) kapalinových trysek pomocí mechanismu nejrychleji rostoucí nestability na úzkém dlouhém pruhu volné hladiny kapaliny, která je vložena do vnějšího elektrostatického pole. Základem hypotézy je analýza disperzního zákona vln podrobených gravitačním, kapilárním a elektrickým silám. Výsledkem technologického procesu jsou pak nanovláknenné vrstvy, lineární útvary složené ze svazků nanovláken nebo trojrozměrné útvary. Nanovláknenná hmota svojí morfologií nese některé rysy podobné mimobuněčné hmotě. Proto se do ní v současné době vkládají mnohé naděje spojené s jejich aplikacemi v lékařství. Tento zájem je ještě umocněn možností vyrábět řízené nanovláknenné struktury z biodegradabilních nebo biokompatibilních polymerů.

Autoři přispěvku děkují projektu MPO „Nanovláknenné kryty kožních defektů“ (FV10416).



XXIX/464. NANOTECHNOLOGIE V ONKOLOGII

PERLOVSKÁ HARVANOVÁ M.^{1,2}, BARTOŇ TOMÁNKOVÁ K.^{3,4}, JIRAVOVÁ J.^{3,4}, MALOHLAVÁ J.^{3,4}, KOLÁŘOVÁ H.^{3,4}

¹ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ² ACIU (Advanced Cell Immunotherapy Unit) LF MU, Brno, ³ Ústav lékařské biofyziky LF UP v Olomouci,

⁴ Ústav molekulární a translační medicíny LF UP v Olomouci

Výzkum a rozvoj oboru nanotechnologií v posledních několika dekádách zaznamenal rozšíření tohoto oboru i do oblasti biomedicíny. Znalosti fyzikálních vlastností nanomateriálů spolu s postupy molekulární biologie a dalších disciplín poukazují na slibné možnosti využití v diagnostice a v léčbě nádorových onemocnění. Zdrojem unikátních vlastností nanomateriálů je jejich velikost v rozmezí 1–100 nm, která je příčinou odlišných fyzikálně-chemických a optických vlastností, využívaných napříč různými obory. Kombinace znalostí buněčné biologie, fyziologie a možnosti povrchových modifikací nanočástic charakterizuje jednu z nejvíce studovaných biomedicinských aplikací nanomateriálů, a to jejich využití jako nosičů protinádorových léčiv. Současný výzkum se soustředí zejména na výhody, které nabízí uzavření protinádorového léčiva do nanonosiče – překonávání překážek souvisejících s nerozpustností, chemickou nestabilitou nebo biodegradací léčiva. Preklinický výzkum studuje i možnosti cíleného transportu protinádorového léčiva po konjugaci se specificky

povrchově modifikovanou nanočásticí do nádorové tkáně. Cílený transport a akumulace léčiva na specifickém místě, kde je uvolněno, nabízí vedle potřebné koncentrace léčiva v místě účinku také mnohem nižší systémové nežádoucí účinky. Nanočástice na bázi lipidů – lipozomy, uhlíkové nanotrubičky, polymerní nanonosiče, micely nebo dendrimery, ve studiu možností využití jako nástrojů protinádorové terapie doplňují i kovové nanočástice. Nanočástice stříbra (AgNPs) patří po některých oxidech kovů k široce využívaným nanomateriálům. Benefity jejich využití jsou hojně diskutovány a není proto překvapující, že se výzkum soustředí i na studium jejich potenciálu na poli biomedicíny. Kromě možnosti využití k cílenému transportu léčiva je pozornost zaměřena také na vlastní schopnost AgNPs negativně ovlivnit proliferaci nádorových buněk. Ta pravděpodobně souvisí s ovlivněním energetického metabolismu buňky a s biochemickými změnami, nicméně, mechanismus cytotoxického účinku AgNPs je aktuálně řešenou otázkou mnoha studií. Otázkou zůstává i systémová toxicita, která by mohla být potlačena specifickým rozmezím velikostí využívaných AgNPs nebo jejich povrchovými modifikacemi. Nanotechnologie a jejich využití na poli diagnostiky a léčby nádorových onemocnění se stává často diskutovaným a studovaným tématem. Na cestě hledání možností využití benefitů, které nanotechnologie nabízejí, jsou neustále potkávány další otázky, které jsou současně motivem dalších studií.

Studium vlivu AgNPs na buněčné úrovni bylo podpořeno grantovým projektem MŠMT ČR L01304 a LM2015062 Czech-Biolmaging.

XXIX/498. N-GLYKANOVÉ PROFILOVÁNÍ BUNĚČNÝCH LINIÍ ODVOZENÝCH OD RAKOVINY VAJEČNÍKŮ S RŮZNOU REAKCÍ NA PODÁNÍ CISPLATINY

ZAHRADNÍKOVÁ M., NENUTIL R., VOJTĚŠEK B., VALÍK D., NOVOTNÝ M., HERNYCHOVÁ L.
RECAMO, MOŮ, Brno

Východiska: Glykanové profilování se zabývá analýzou glykanů (oligosacharidových struktur) vázaných na proteiny. Změna v glykanovém profilu informuje o průběhu biologických i biochemických procesech v těle a současně o vzniku onemocnění případně jeho progresi. Rakovina vaječníků je každý rok diagnostikována u téměř čtvrt milionu žen. Podání platinových derivátů je jednou z variant léčby, na kterou často vzniká rezistence. V této studii byly izolovány N-glykanové struktury z buněčných linií odvozených z epiteliálního karcinomu vaječníků s rozdílnou citlivostí na účinky cisplatin. Pomocí hmotnostní spektrometrie pak byly glykany identifikovány a statisticky hodnoceny. **Materiál a metody:** Byly použity tři buněčné linie: A2780 (senzitivní), A2780cis (se získanou rezistencí) a SK-OV-3 (přírodně rezistentní) na cisplatinu. Byly připraveny buněčné lysáty a sekretomy vždy v biologických triplicátech. Glykanové profilování zahrnovalo enzymatické odštěpení glykanu enzymem PNGázou F (16 hod při 37 °C) s následnou permetylací. Vzorky byly měřeny hmotnostním spektrometrem MALDI TOF/TOF MS (Applied Biosystems) v reflektorovém módu a získaná data statisticky vyhodnocena programem STATISTICA. **Výsledky:** Po vyhodnocení získaných dat bylo nalezeno 11 statisticky významně změněných glykanových struktur v lysátech i sekretomech. Devět z nich bylo zvýšených pro buněčnou linii A2780 a dvě zbývající struktury byly významně zvýšené pro buněčné linie A2780cis a SK-OV-3. **Závěr:** Získané výsledky jsou v souladu s probíhající pilotní studií, v níž jsou porovnávány N-glykanové profily sér a nádorových tkání vaječníků pacientek senzitivních a rezistentních na podání platinových derivátů. Tyto výsledky budou dále validovány na větších souborech pacientek případně dalších buněčných liniích. Podle dosavadních výsledků i světových trendů výzkumu v této oblasti lze předpokládat budoucí přímý dopad pro klinickou praxi.

Práce byla podpořena projekty MŠMT – NPU I – L01413; MZ ČR – RVO (MOŮ, 00209805); PPV5/2015 a GA ČR 16-04496S. Poděkování patří Mgr. Pavlovi Řehulkovi, Ph.D. z Fakulty vojenského zdravotnictví, Univerzity obrany v Hradci Králové za měření glykanových vzorků na hmotnostním spektrometru.

XXIX/155. MOŽNOSTI CÍLENÉ LÉČBY U VZÁCNÝCH NÁDOROVÝCH SYNDROMŮ

SVOBODA M.

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOŮ; Brno, Klinika komplexní onkologické péče, MOŮ Brno

Cílená léčba nádorů přináší benefit zejména v těch případech, kde cílová struktura hraje významnou roli při vzniku a progresi daného nádorového onemocnění. Z tohoto pohledu, při současném rozvoji cílené léčby, jsou autozomálně dominantní hereditární nádorové syndromy ideálním modelem pro její použití. V rámci tohoto sdělení budou představeny pokroky v cílené prevenci a léčbě, a to především u vzácnějších hereditárních nádorových syndromů. Gorlinův syndrom (mutace v genu PTCH1/Hedgehog signální dráha; mnohočetné bazocelulární karcinomy kůže). V cílené léčbě se uplatňují inhibitory SMO proteinu, v našich podmínkách se jedná zejména o vismodegib, kromě něj je v USA registrován i sonidegib a pro lokální použití se testuje patidegib. V preventivním použití existují údaje ke COX-2 inhibitorům a NSAID a dále k ACE-I a blokátorům angiotenzinového receptoru. Součástí prezentace bude kazuistika pacienta s mnohočetnými bazocelulárními karcinomy kůže léčeného vismodegibem. Tuberózní skleróza (mutace v genech TSC1 (hamartin) nebo TSC2 (tuberin)/zejména mTOR signální dráha; variabilní plicní, renální a CNS projevy). V cílené léčbě se uplatňují zejména mTOR inhibitory. Sirolimus (lymfangioliomyomatóza – LAM, renální angiomyolipomy) a everolimus (subependymální obrovskobuněčný tumor (SGCT), refrakterní epilepsie, angiomyolipomy). Sirolimus má využití i v prevenci progresu středně závažného funkčního plicního postižení způsobeného LAM. U méně závažné formy se testuje použití statinů. Součástí prezentace budou kazuistiky dvou pacientek léčených sirolimem pro LAM a renální postižení angiomyolipomy. Neurofibromatóza – typ NF1, mutace v genu NF1 (neurofibromin)/RAS-MAPK a mTOR signální dráha, projevy: nádory centrálního a periferního nervového systému – neurofibromy, gliomy, MPNST, dále kožní projevy, GIST; typ NF2, mutace v genu NF2 (schwannomin, merlin)/Hippo (YAP/TAZ) signální dráha, projevy: nádory CNS/PNS – vestibulární neurinomy, gliomy, meningeomy, ependymomy, plexiformní a jiné neurofibromy, schwannomy, dále kožní projevy). Existují data podporující použití cílené léčby MEK1/2 inhibitory (selumetinib), mTOR inhibitory (sirolimus) a c-Kit inhibitory (imatinib mesylát) u pacientů s NF1 a plexiformními neurofibromy a PDGFR/c-Kit-wt GIST. Dále jsou zdokumentovány pozitivní účinky bevacizumabu u pacientů s NF2 s vestibulárními schwannomy doprovázenými poruchou sluchu. V této indikaci byl testován i lapatinib. V preventivním užívání byly u NF zaznamenány úspěchy se statiny (lovastatin) za účelem prevence poklesu neurobehaviorálních funkcí a vitamínem D₃ pro udržení kostní denzity. Cowdenův a Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrom (mutace v PTEN genu/PI3K/Akt/mTOR signální dráha, mnohočetné hamartomy, tumory štítné žlázy, prsu a endometria, dále nádory kůže a CNS). V cílené léčbě se mohou uplatnit zejména mTOR inhibitory. Existují údaje dokumentující efektivitu sirolimu u kožních a slizničních projevů a neřešitelných hamartomů v různých lokalitách. Von Hippel-Lindauova choroba (mutace v genu VHL/VHL-HIF1/2 signální dráha, hemangioblastomy CNS a PNS, pankreatické, jaterní, slezinové cysty, cystadenomy, adenomy a hemangiomy a PNET, renální karcinom, feochromocytom). Z hlediska cílené léčby existují údaje o účinnosti sunitinibu u pacientů s VHL a renálním karcinomem nebo pankreatickým NET. Podobně i pro pazopanib (hemangioblastomy, renální karcinom) a intraokulárně aplikovaný bevacizumab (retinální hemangioblastom). U juvenilní polypózy (mutace ve SMAD4 nebo BMPR1A/TGF-beta signální dráha) a Peutz-Jeghersova syndromu (mutace v STK11/AMPK/mTOR signální dráha, TGF-β a KRAS signální dráha) jsou v prevenci rozvoje polypů a vzniku karcinomů v GIT testovány COX-2 inhibitory (meloxicam, celecoxib) a STK11 inhibitory (metformin).

Stanovení DNA metylace v *BRCA2* genu na elektrodových biočipech

Analysis of DNA Methylation in *BRCA2* Gene Using Electrode Biochips

Bartošík M.¹, Bartáková D.²

¹ RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Masarykova univerzita, Brno

Souhrn

Úvod: DNA metylace tlumí expresi genů, a hraje tak důležitou roli v proliferaci nebo diferenciaci buněk. Abnormální metylace DNA, zejména promotorů genů, je často asociována se vznikem nádorových onemocnění, a proto se analýza metylace DNA jeví jako zajímavá možnost při včasné diagnostice nádorů, případně při určení jejich invazivity, progresu nebo metastatického potenciálu. Jednou z metod analýzy by mohla být i elektrochemie, která nabízí finančně nenáročné přístrojové vybavení, rychlé měření a paralelní detekci více vzorků. **Materiál a metody:** Analyzovali jsme metylační status konkrétního místa promotoru genu *BRCA2* hrajícího roli při vzniku karcinomu mléčné žlázy. Tuto sekvenci jsme hybridizovali na magnetické kuličky a štěpili pomocí metyl senzitivní restriktazy BstUI, která štěpí restrikční místo CGCG u nemetylované DNA, nikoli však u metylované DNA. Po přidání značené DNA sondy a peroxidázy jsme sledovali enzymatickou reakci na elektrodovém čipu. **Výsledky:** Nejdříve jsme pomocí gelové elektroforézy ověřili vhodnost navržených sond a efektivitu štěpení restriktazy BstUI. Následně jsme tyto sondy a BstUI enzym použili v kombinaci s magnetickými kuličkami a s výslednou detekcí na elektrodovém čipu. Ukázali jsme, že výsledky dobře korelují s gelem, tj. že značená sonda byla na magnetických kuličkách restriktažou odštěpena pouze u nezametylovaného restrikčního místa. V případě, že restrikční místo bylo zametylováno, ke štěpení nedošlo a výsledný signál byl vysoký. Ukázali jsme i dobrou reprodukovatelnost měření. **Závěr:** Elektrochemická detekce se jeví jako potenciálně zajímavý nástroj, který by společně s magnetickými kuličkami a restrikčními enzymy mohl jednoduchým způsobem určit metylační status konkrétního místa v DNA.

Klíčová slova

DNA metylace – DNA restrikční enzymy – elektrochemie – hybridizace nukleových kyselin

Summary

Background: Since DNA methylation results in gene silencing, it plays an important role in cell proliferation and differentiation. Abnormal DNA methylation is often associated with carcinogenesis, and therefore its analysis could be an interesting option in early diagnostics of cancer, determination of tumour invasiveness, progression or metastatic potential. One of the methods for DNA analysis could be also electrochemistry, which offers inexpensive instrumentation, short measurement times and parallel detection of samples. **Material and Methods:** We have analyzed methylation status of a DNA site within *BRCA2* gene promoter sequence, which is associated with breast cancer. We hybridized this sequence at magnetic beads and then we incubated them with methylation-sensitive restriction endonuclease BstUI, which specifically cleaves non-methylated restriction site CGCG, but not methylated one. After addition of labeled DNA probe and peroxidase, we monitored enzymatic reaction at the electrode chip. **Results:** First, we tested suitability of designed DNA probes and effectiveness of BstUI cleavage using gel electrophoresis. Afterwards, we applied these probes and the enzyme to the magnetic beads, with the final detection at the electrode chip. We show good correlation of electrochemical and electrophoresis results, i.e. that labelled DNA probe was removed only when DNA containing non-methylated restriction site was incubated with BstUI. When this restriction site was methylated, no cleavage occurred and the resulting signal was high. We also show good reproducibility of the measurement. **Conclusion:** Electrochemical detection, in combination with magnetic beads and restriction enzymes, could be a potentially useful tool for determination of methylation status of a specific DNA sequence.

Key words

DNA methylation – DNA restriction enzymes – electrochemistry – nucleic acid hybridization

Práce byla podpořena grantem MŠMT – NPU I – LO1413.

This work was supported by MEYS – NPS I – LO1413.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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.



Mgr. Martin Bartošík, Ph.D.

RECAMO

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: martin.bartosik@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 6. 3. 2017

Přijato/Accepted: 26. 3. 2017

Úvod

Epigenetická modifikace DNA v podobě metylace cytozinů (C) na 5-uhlíku (u CpG dinukleotidů) za vzniku metylcytozinu (mC) hraje důležitou roli při tlumení genové exprese, a ovlivňuje tak řadu biologických procesů vč. diferenciace nebo proliferace buněk. Při nadměrné metylaci (hypermetylacii) promotorů tumor supresorových genů může docházet ke snížení aktivity tumor supresorových proteinů, a tak i k nižší ochraně před nádorovým bujením [1]. Známým příkladem jsou geny *BRCA1* a *BRCA2*, které se podílí na stabilitě chromozomů a při opravě poškození DNA, a u kterých bylo prokázáno, že jejich hypermetylace může vést až ke vzniku karcinomu mléčné žlázy nebo vaječníků [2]. Analýza metylace DNA proto skýtá výrazný potenciál aplikovatelný např. pro včasnou diagnostiku nádorů a případné určení jejich invazivity, progresu, metastatického potenciálu nebo chemosenzitivity [3].

Jedna z možností, jak analyzovat DNA metylaci, je aplikace tzv. metyl senzitivních restriktivních endonukleáz, které štěpí DNA v restriktivním místě obsahují-

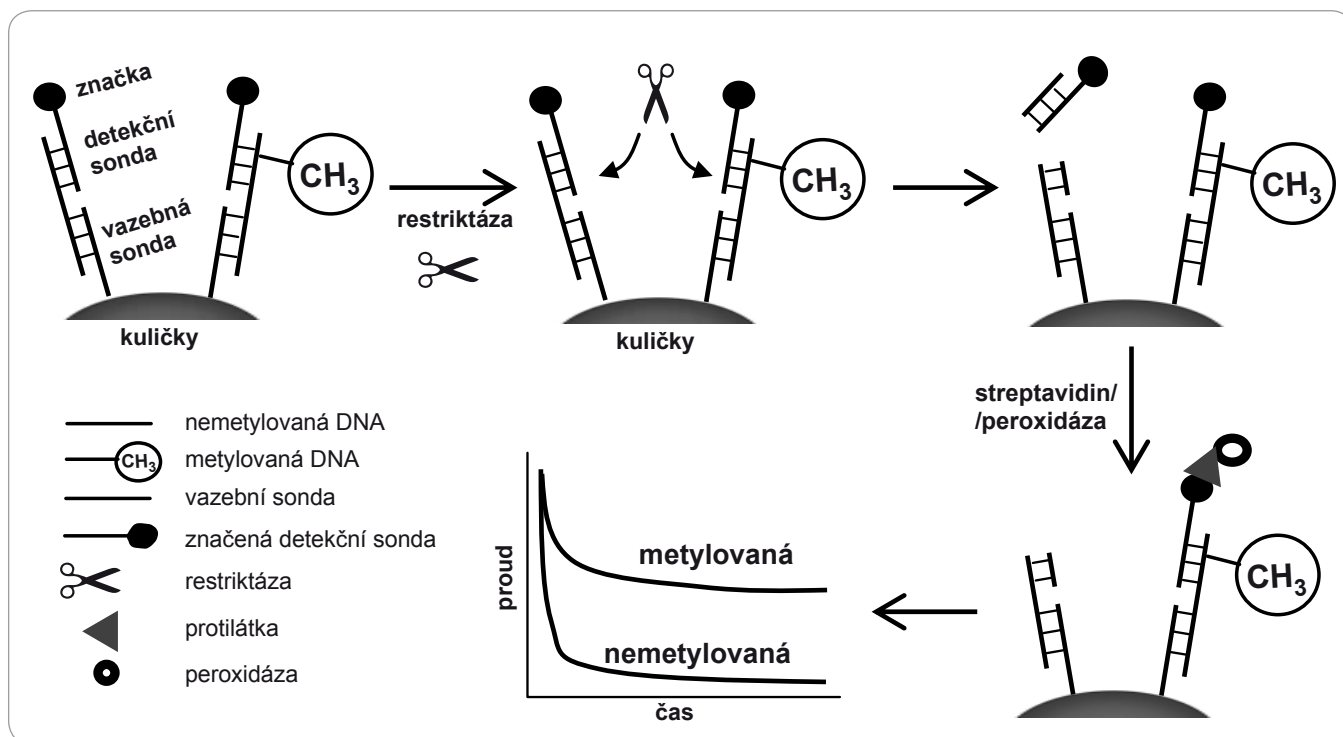
cím nemetylovaný cytozin, např. enzym BstUI (štěpí CG[CG] nebo HpaII (C[CGG]). Přítomnost mC v restriktivním místě štěpení blokuje. Na tomto principu vzniklo několik technik pro rozlišení metylované a nemetylované DNA [4]. Rozhodli jsme se v této práci vyvinout elektrochemickou metodu v kombinaci s magnetickými kuličkami a restriktivními enzymy pro rozlišení C a mC v restriktivním místě promotoru genu *BRCA2*.

Materiál a metody

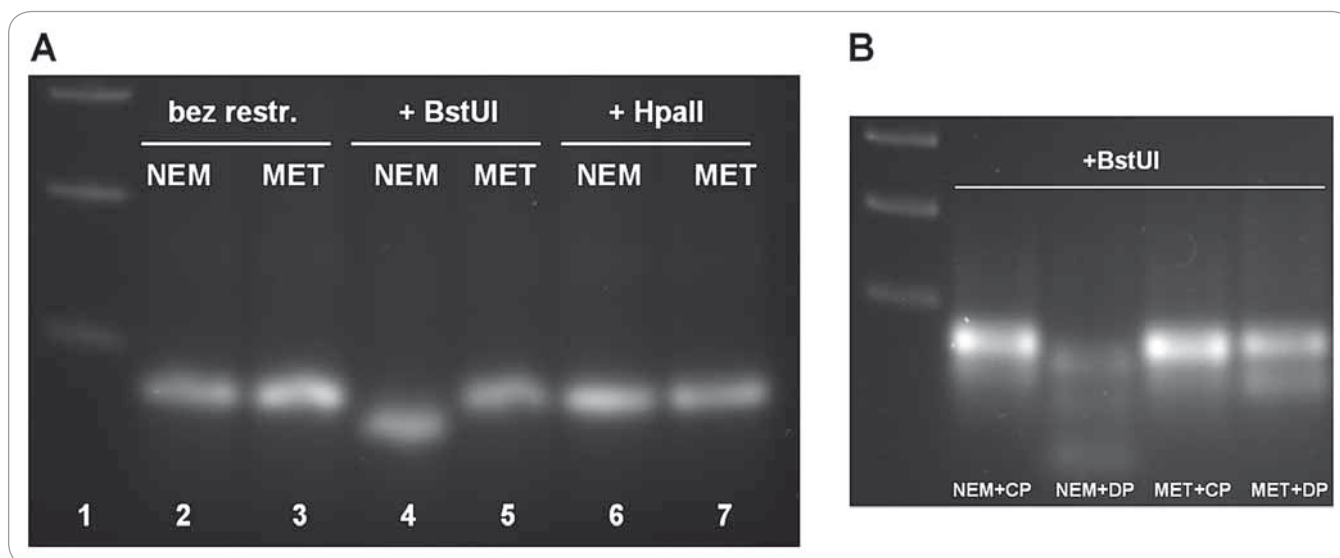
Při vývoji metody jsme použili komerčně dostupnou cílovou DNA se sekvencí identickou s částí promotoru genu *BRCA2*, dlouhou 75 nukleotidů (nt), přičemž restriktivní místo CGCG pro restriktázu BstUI bylo jak nemetylované (NEM; 5'-GGC TTG TGG **CGCG** AGC TTC TGA AAC TAG GCG GCA GAG GCG GAG CCG CTG TGG CAC TGC TGC GCC TCT GCT GCG CC-3'), tak metylované (MET; 5'-GGC TTG TGG **mCGmCG** AGC TTC TGA AAC TAG GCG GCA GAG GCG GAG CCG CTG TGG CAC TGC TGC GCC TCT GCT GCG CC-3'). K oběma vláknům bylo kvůli vytvoření duplexu (pro potřeby gelové elektroforézy) k dispo-

zici i komplementární vlákno COMP (rovněž 75 nt).

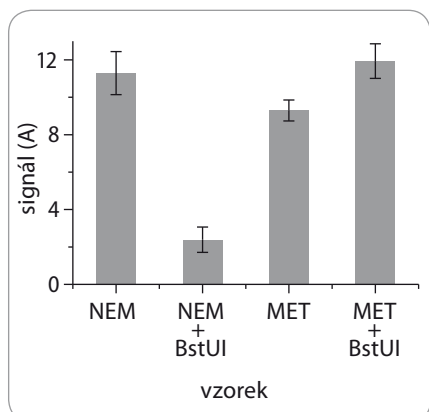
Streptavidinové magnetické kuličky jsme nejdříve modifikovali DNA vazebnou sondou obsahující biotin na 5'-konci (CP; 5'-biotin-TTT GGC GCA GCA GAG GCG CAG CAG TGC CAC AGC GG-3') se sekvencí komplementární k NEM i MET (15 min/25 °C), a jakákoli volná vazebná místa streptavidinu jsme následně zablokovali inkubací s 1 mM biotinem (15 min/25 °C). Takto modifikované kuličky jsme hybridizovali s cílovou DNA a s detekční DNA sondou značenou biotinem na druhém konci (DP; 5'-GCC GCC TAG TTT CAG AAG CTC GCG CCA CAA GCC TTT-3'-biotin) po dobu 30 min při 25 °C. Na kuličkách tak vznikl DNA duplex složený ze tří vláken, který byl následně štěpen metylačně senzitivní restriktázou BstUI pouze v případě, že restriktivní místo nebylo metylované. Detekční sonda značená biotinem tak byla odmyta pryč, což vedlo k poklesu signálu. Pokud byl duplex metylovaný, BstUI duplex nerozštěpil, značená sonda zůstala navázána na kuličkách, a mohla být inkubována se streptavidinem konjugovaným s peroxidázou. Na



Obr. 1. Schéma protokolu na magnetických kuličkách a měření na elektrodovém čipu. Metylovaná DNA je chráněna před štěpením, což se projeví vyšším signálem v porovnání s nemetylovanou DNA, u které je značka (biotin) štěpením odstraněna.



Obr. 2A. Gelová elektroforéza pro nemetylované a metylované DNA duplexy před a po štěpení restriktázami BstUI a HpaII. B. Štěpení restriktázou BstUI pro DNA vzorky obsahující buď vazební sondu (CP) nebo detekční sondu (DP). Dráha 1 v obou případech zobrazuje žebříček DNA (znázorněny jsou fragmenty 100, 200 a 300 bp).



Obr. 3. Elektrochemická detekce na čipu s využitím magnetických kuliček a restriktázy BstUI pro nemetylovanou (NEM + + BstUI) a metylovanou DNA (MET + + BstUI), i s negativní kontrolou bez restriktázy (NEM; MET).

elektrodovém čipu jsme pak monitorovali proudovou odezvu peroxidázové reakce (obr. 1).

Výsledky

Pomocí agarozové gelové elektroforézy jsme ověřili metylačně specifickou aktivitu enzymu BstUI na restriktční místo DNA (obr. 2A). Nejdřív bylo provedeno štěpení duplexu složeného ze dvou stejně dlouhých komplementárních vláken (75 nt), a to buď NEM + COMP (dráhy 2, 4 a 6) nebo MET + COMP

(dráhy 3, 5 a 7). Úspěšné štěpení proběhlo pouze u nemetylovaného vzorku po inkubaci s BstUI (dráha 4), protože došlo k posunu původního duplexu (75 párů bazí, 75 bp) k nižším molekulovým hmotnostem (vznikly dva fragmenty o kratší délce). Metylace restriktčního místa (dráha 5) štěpení blokovalo. Jako negativní kontrolu jsme použili DNA duplexy bez restriktázy (dráhy 2 a 3), u kterých dle očekávání k posunu signálu nedošlo. Specificitu štěpení jsme ověřili použitím jiné restriktázy, konkrétně HpaII (dráhy 6 a 7), která štěpí nemetylovanou DNA v místě CCGG. Protože toto restriktční místo se v našem duplexu nenachází, ke štěpení taktéž nedošlo. Ověřili jsme rovněž štěpení metylované a nemetylované DNA v duplexu s CP/DP (obr. 2B), což lépe vystihuje podmínky při štěpení na kuličkách. Úspěšné štěpení proběhlo pouze u duplexu NEM + DP, který jako jediný obsahuje nemetylované restriktční místo CCGG.

Výsledek elektrochemického měření je zobrazen na obr. 3. Na magnetické kuličky jsme navázali buď nemetylovanou nebo metylovanou DNA a každý z těchto vzorků jsme rozdělili na dvě stejné části. První polovina byla inkubována s restriktázou BstUI, druhá sloužila jako kontrolní vzorek bez restriktázy. Z obr. 3 je zřejmé, že k výraznému snížení signálu

došlo pouze u nemetylované DNA při použití restriktázy BstUI, přesně dle výsledků z elektroforézy (obr. 2). Ostatní vzorky byly neštěpené, a tudíž přítomnost (neodštěpeného) biotinu na detekční sondě vedla k vazbě streptavidin/peroxidázy a ke generování signálu. Měření bylo prováděno opakovaně kvůli reprodukovatelnosti ($n = 2$), a relativní směrodatná odchylka byla v řádu jednotek procent.

Diskuze

Cílem této metodologické práce bylo vyzkoušet a optimalizovat elektrochemický protokol pro rozlišení metylované a nemetylované úseku vybrané DNA, a to pomocí hybridizace s komplementárními sondami na magnetických kuličkách a následném štěpení vhodnou restriktční endonukleázou. Prvotní výsledky naznačují, že tento postup by mohl být užitečný při určení metylačního statusu daného restriktčního místa DNA. Měření bylo prováděno na elektrodových čipech umožňujících paralelní detekci až osmi vzorků současně, a proto je teoreticky možné určit metylační status více restriktčních míst v rámci DNA. Dále se chceme zaměřit na zvýšení citlivosti metody, jelikož PCR amplifikace v tomto případě není vhodná, protože stírá rozdíl mezi C a mC. Nabízí se např. použití detekční sondy označené

více molekulami biotinu, čímž se dosáhne toho, že na jeden DNA duplex připadne víc molekul peroxidázy. Metodu pak bude nutné ověřit na biologickém materiálu.

Závěr

Studium metylace DNA je důležitou oblastí současného onkologického výzkumu, a to zejména poznatek, že abnormální metylace promotorů důležitých nádorových supresorů je spo-

jena se vznikem různých nádorových onemocnění. Vývoj nových, časově i finančně nenáročných metod pro analýzu metylace DNA tak může vést k jejich efektivnější diagnostice či k lepší predikci odpovědí na léčbu. Elektrochemická detekce se jeví jako potenciálně zajímavý nástroj, který by v kombinaci s magnetickými kuličkami a restrikčními enzymy mohl jednoduchým způsobem určit metylační status konkrétního místa v DNA.

Literatura

1. Herman JG, Baylin SB. Mechanisms of disease: Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *New Engl J Med* 2003; 349(21): 2042–2054.
2. Esteller M, Silva JM, Dominguez G et al. Promoter hypermethylation and BRCA1 inactivation in sporadic breast and ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(7): 564–569.
3. Delpu Y, Cordelier P, Cho WC et al. DNA methylation and cancer diagnosis. *Int J Mol Sci* 2013; 14(7): 15029–15058. doi: 10.3390/ijms140715029.
4. Bartošik M, Ondroušková E. Nové metody studia metylace DNA – MS-HRM analýza a elektrochemie. *Klin Onkol* 2016; 29 (Suppl 4): 64–71.

Molekulární patologie kolorektálního karcinomu, mikrosatelitová nestabilita – způsob detekce, vztah k patofyziologii a prognóze

Molecular Pathology of Colorectal Cancer, Microsatellite Instability – the Detection, the Relationship to the Pathophysiology and Prognosis

Brychtová V.¹, Šefr R.², Hrstka R.¹, Vídeňská P.³, Bencsiková B.¹, Hanáková B.¹, Zdražilová Dubská L.¹, Nenutil R.¹, Budinská E.¹

¹ RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí, PřF MU, Brno

Souhrn

Východiska: Kolorektální karcinom (CRC) je v populaci třetí nejčastější nádorové onemocnění, které má velmi heterogenní charakter. Většina případů se rozvíjí v důsledku sporadických událostí, ale menší část vzniká na základě zárodečných mutací asociovaných s hereditárními nádorovými syndromy. Mechanizmy vedoucí k mutacím onkogenů, nádorových supresorů a genů, které se účastní opravy DNA, zahrnují: 1. chromozomální nestabilitu, 2. mikrosatelitovou nestabilitu a 3. metylační fenotyp CpG ostrůvků. Mikrosatelitová nestabilita (MSI) vzniká nejčastěji v důsledku zárodečné mutace složky systému opravujícího nesprávně spárované báze (MMR) nebo somatické hypermetylace MLH1 promotoru. Diagnostické přístupy zahrnují metody jako je PCR a imunohistochemie pro detekci ztráty složky MMR. Cílem naší práce bylo charakterizovat soubor probíhající studie střevního mikrobiomu u CRC z pohledu MSI. **Materiál a metody:** Pro studii byl vybrán konsekutivní soubor 103 pacientů s diagnózou CRC. Studijní skupina zahrnovala 45 žen (43,7 %) a 58 mužů (56,3 %). Věk pacientů v době diagnózy se pohyboval v rozmezí 31–83 let (medián 66 let). Expresce proteinů MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2 byla stanovena imunohistochemicky a případná pozitivita byla korelována se stadiem onemocnění a lokalizací primárního tumoru. **Výsledky:** Z celkového počtu 103 pacientů doposud zahrnutých do studie byl MMR status imunohistochemicky stanoven u 43 pacientů (41,7 %). Z tohoto počtu byla MSI stanovena u 11 případů (25,6 %), zatímco 32 případů (74,4 %) bylo mikrosatelitově stabilní. Vzhledem ke klasifikaci stadia onemocnění bylo nejvíce případů MSI pozorováno u stadia II (8 případů; 22,2 %). Ve vztahu k lokalizaci koreluje MSI spíše s pravostranným výskytem primárního nádoru, zatímco mikrosatelitově stabilní nádory nevykazují stranovou preferenci. **Závěr:** Vzhledem k nízkému počtu stanovení MMR statutu ve studijní skupině je prozatím statistické zhodnocení nepřesné. V našem souboru však lze pozorovat trend ve vztahu k procentuálnímu výskytu MSI v populaci pacientů s CRC i v lokalizaci primárního nádoru souhlasně s literaturou.

Klíčová slova

kolorektální karcinom – mikrosatelitová nestabilita – Lynchův syndrom

Práce byla podpořena projektem MŠMT – NPU I – LO1413 a AZV 16-31966A.

The work was supported by the project MEYS – NPS I – LO1413 and AZV 16-31966A.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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.



Mgr. Veronika Brychtová, Ph.D.
RECAMO
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: vebrychtova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 3. 2017

Přijato/Accepted: 26. 3. 2017

Summary

Background: Colorectal carcinoma (CRC) is third most common cancer worldwide with very heterogenous character. In most cases, it is caused by sporadic events leading to disruption of epithelial cells of the colon. The minority evolves from germline mutations associated with hereditary cancer syndromes. Mechanisms leading to mutations of oncogenes, tumour suppressors and genes of DNA repair mechanisms include: 1. chromosomal instability, 2. microsatellite instability and 3. CpG island methylator phenotype. Microsatellite instability (MSI) usually arises from a germline mutation of the component of mismatch repair machinery (MMR) or somatic hypermethylation of the MLH1 promoter. The diagnostic approaches include PCR methods and immunohistochemistry for the detection of the loss of MMR part. The aim of our study was to characterise the cohort of ongoing study of gut microbiome in CRC patients considering MSI. **Material and Methods:** The consecutive study group consisted of 103 patients diagnosed with CRC. The cohort consisted of 45 women (43.7%) and 58 men (56.3%). Patient age at the time of diagnosis was within the range of 31–83 years (median 66 years). The expression of MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 proteins was detected by immunohistochemical method and the positivity was correlated with the stage and the localization of the primary tumour. **Results:** The MMR status was determined by immunohistochemical method in 43 (41.7%) from the existing total of 103 patients. MSI was detected in 11 (25.6%) cases while 32 (74.4%) were microsatellite stable. With the respect to cancer classification the most cases of MSI was detected in stage II (8 cases; 22.2%). In regard to localization of primary tumour, MSI rather correlates to right site CRC, while microsatellite stable tumours do not show any site preferences. **Conclusion:** Considering low number of MMR status determination in study group, statistic evaluation is inaccurate so far. However there is a trend in our cohort in relation to determination of the portion of MSI in CRC population and also in localization of primary tumour according to literature.

Key words

colorectal carcinoma – microsatellite instability – Lynch syndrome

Úvod

Kolorektální karcinom (colorectal cancer – CRC) je velmi heterogenní onemocnění zahrnující sporadickou, hereditární a familiární formu.

Patologie signálních drah u CRC

Vznik CRC podléhá vícestupňovému modelu kancerogeneze, který byl poprvé navržen v roce 1990 Fearonem a Vogelsteinem [1]. Většina případů CRC se vyvíjí jako následek sporadické genomické události, která má za příčinu narušení normální funkce epitelových buněk tlustého střeva. Genomická nestabilita může vzniknout jako důsledek tří odlišných situací: 1. chromozomální nestability, 2. mikrosatelitové nestability nebo 3. hypermetylace CpG ostrůvků označované jako metylační fenotyp CpG ostrůvků. U CRC bývají nejčastěji postiženy důležité signální dráhy jako WNT, MAPK/PI3K, TGF- β , TP53 a mutované geny jako c-MYC, KRAS, BRAF, PIK3CA, PTEN, SMAD2 a SMAD4, které slouží jako prediktivní markery [2].

Mikrosatelitová nestabilita

Mikrosatelitová nestabilita (MSI) se vyskytuje přibližně u 15 % případů CRC [3]. Ke genetické nestabilitě dochází při ztrátě funkce MMR proteinů, která vede k akumulaci chyb v oblastech mikrosatelitů. Systém opravy nesprávně párování bází má zásadní význam při opravě špatných sekvencí DNA vzniklých v průběhu replikace. Tento repara-

ční mechanismus zahrnuje funkci proteinů MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 a PMS2, které jako funkční heterodimery spolupracují při detekci a vstřížení nesprávných párů bází [4,5]. Zásadní roli pro funkčnost MMR systému mají komplexy MSH2-MSH6 a MLH1-PMS2. K MSI dochází při defektu jednoho ze čtyř zmíněných proteinů. MSI je u většiny případů vyvolána inaktivací genu kódujícího proteiny MLH1 nebo MSH2 a v menší míře genů kódujících proteiny MSH6 nebo PMS2 [6].

Vzhledem k tomu, že se mikrosatelitové sekvence nachází i v oblastech promotorů a exonů genů, MSI může vést i k posunu čtecího rámce a tím pádem nefunkčním produktům. Jedná se o geny, které často kódují regulátory proliferace, apoptózy a proteiny účastníci se reparace DNA [3,5–8].

Diagnóza MSI a prognostický význam

Nádorové buňky CRC s MSI se liší od nádorových buněk se stabilními mikrosatelity (MSS). Tyto buňky mají tendenci být diploidní s menší mírou LOH [9]. V nádorových buňkách s MSI bývají zasaženy podobné cíle a signální dráhy jako u nádorů s MSS, avšak ovlivněny jsou odlišné proteiny těchto drah [3].

Pro stanovení diagnózy CRC s MSI se používají vybrané panely pro MSI testování, přičemž konsenzus pro testování stability mikrosatelitů zahrnuje dva mononukleotidové (BAT25/26) a tři di-

nukleotidové mikrosatelity (D2S123, D5S345 a D17S250) metodou PCR [3]. Alternativně se využívá imunohistochemická detekce MMR proteinů (MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2) ve vzorcích nádorové tkáně, přičemž obě metody se mohou doplňovat [10].

Na základě tohoto testování se rozlišuje MSI-high (MSI-H), u kterého je > 30 % markerů mikrosatelitů mutováno (definováno Bethesda kritérii) a MSI-low (MSI-L) mutovaného u alespoň jednoho a současně < 30 % markerů.

Detekce MSI u pacientů s CRC je považována (obzvláště u mladších pacientů) za pozitivní prognostický faktor vzhledem k tomu, že tito pacienti mají výrazně delší dobu přežití a nižší úmrtnost než pacienti bez MSI [3]. Současně může tato skupina pacientů odlišně odpovídat na léčbu 5-fluorouracilem [3].

Podstatou testování MSI u CRC pacientů je identifikace pacientů s Lynchovým syndromem.

Fenotyp CRC s MSI

Včasně stanovení MSI fenotypu je významné z hlediska nastavení léčby. Pacienti s MSI pozitivním CRC mají charakteristické klinické i patologické rysy. Pro tuto skupinu pacientů je typická predominance proximální části tlustého střeva v lokalizaci nádoru, nízká diferenciace a histologicky mucinózní charakter nádoru, zvýšený počet infiltrujících lymfocytů a diploidní obsah DNA [3]. Nejčas-

těži se jedná o stadium II s nízkým výskytem metastatického onemocnění [11].

Materiál

Studijní skupina zahrnuje 103 pacientů s diagnózou CRC (stadium I–IV), kteří podstoupili chirurgický zákrok v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2015–2017. Konsekutivní soubor se skládal ze 45 žen (43,7 %) a 58 mužů (56,3 %). Věk pacientů v době diagnózy se pohyboval v rozmezí 31–83 let (medián 66 let). Data byla anonymizována a zpracována podle platné legislativy ČR.

Metody

Stanovení MSI u CRC vzorků

MMR proteiny byly imunohistochemicky stanoveny v řezech nádorové tkáně fixované ve formaldehydu. Detekován byl protein MLH1 pomocí protilátky EF05 (Dako; ředění 1 : 200), MSH2 protilátkou FE11 (Dako; 1 : 200), MSH6 protilátkou EP49 (Dako; 1 : 800) a PMS2 protilátkou EP51 (Dako; 1 : 800). Hodnocení bylo vztaženo k vnitřní pozitivní kontrole (normální epitelie, stromální lymfocyty). Pro hodnocení imunohistochemie bylo stanoveny dvě kategorie – pozitivní/negativní.

Statistické hodnocení kohorty

MSI status byl korelován s lokalizací primárního nádoru a stadiem onemocnění.

Výsledky

Z celkového počtu 103 pacientů doposud zahrnutých do studie byl MMR status imunohistochemicky stanoven u 43 pacientů (41,7 %). Z tohoto počtu byla MSI stanovena u 11 případů (25,6 %) zatímco 32 případů (74,4 %) bylo mikrosatelitově stabilních. Vzhledem ke klasifikaci stadia onemocnění bylo nejvíce případů MSI pozorováno u stadia II (8 případů; 22, 2 %). Ve vztahu k lokalizaci koreluje MSI spíše s pravostranným výskytem primárního nádoru, zatímco u mikrosatelitově stabilní nádory nevykazují stranovou preferenci.

Závěr

Vzhledem k nízkému počtu stanovení MMR statutu ve studijní skupině je prozatím statistické zhodnocení nepřesné. V našem souboru však lze pozorovat trend ve vztahu k procentuálnímu výskytu MSI v populaci pacientů s CRC i v lokalizaci primárního nádoru souhlasně s literaturou.

Literatura

1. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61(5): 759–767.
2. Mármol I, Sánchez-De-Diego C, Pradilla Dieste A et al. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18(1): 197. doi: 10.3390/ijms18010197.
3. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138(6): 2073–2087. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.064.
4. Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A et al. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: a review. *Cancer Treat Rev* 2016; 51: 19–26. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.10.005.
5. Kanthan R, Senger Kanthan SC. Molecular events in primary and metastatic colorectal carcinoma: a review. *Patholog Res Int* 2012; 2012: 597497.
6. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57–70.
7. Zoratto F, Rossi L, Verrico M. Focus on genetic and epigenetic events of colorectal cancer pathogenesis: implications for molecular diagnosis. *Tumor Biol* 2014; 35(7): 6195–6206. doi: 10.1007/s13277-014-1845-9.
8. Walker KK, Levine AJ. Identification of a novel p53 functional domain that is necessary for efficient growth suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(26): 15335–15340.
9. Markowitz S, Wang J, Myeroff L et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science* 1995; 268(5215): 1336–1338.
10. Kawakami H, Zaanani A, Sinicrope F. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2015; 16(7): 30. doi: 10.1007/s11864-015-0348-2.
11. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(3): 466–474. doi: 10.1200/JCO.2009.23.3452.

Laktátdehydrogenáza – starý nádorový marker ve světle současných poznatků a v preanalytických souvislostech

Lactate Dehydrogenase – Old Tumour Marker in the Light of Current Knowledge and Preanalytic Conditions

Greplová K.¹, Selingerová I.², Valík D.^{1,2}, Pilátová K.^{1,2}, Češková M.¹, Zdražilová Dubská L.^{1,2}

¹ Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

² RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

S postupným rozvojem a klinickou aplikací imuno- a angiomodulační protinádorové terapie a získáním poznatků o významu nádorového mikroprostředí nabývá laktátdehydrogenáza (LDH) jako nádorový marker znovu na klinickém významu. Zásadním preanalytickým interferentem se stanovením LDH je fyzikální extravaskulární hemolýza, k níž dochází při komplikovaném či nesprávném odběru krve. Vztažením hodnot volného hemoglobinu k hladinám LDH stanoveným v plazmě u 99 937 vzorků jsme popsali míru interference hemolýzy se stanovením LDH. Přírůstek katalytické aktivity LDH způsobený hemolýzou vzorku je 0,002násobkem koncentrace volného hemoglobinu v plazmě; tedy jako kompenzovanou hodnotu LDH „očistěnou“ od hemolýzy uvažujeme [(LDH (změřené) (μkat/l) – 0,002 × volný hemoglobin (mg/l))]. Zjednodušeně řečeno, každý nárůst hemolýzy ekvivalentní 100 mg/l volného hemoglobinu v plazmě zvýší koncentraci LDH o cca 0,2 μkat/l. Z pohledu predikce léčebné odpovědi, prognózy maligního onemocnění i sledování dynamiky sérové/plazmatické hladiny LDH je zásadní klinicky interpretovat hladinu biomarkeru bez zatížení preanalytickou chybou. V tomto ohledu je třeba, aby laboratoř míru hemolýzy ve vzorku vyjadřovala kvantitativně.

Klíčová slova

laktátdehydrogenáza – hemolýza – preanalytická chyba

Summary

With the development and subsequent clinical applications of anticancer immuno- and angiomodulatory therapies and expanded knowledge on significance of tumor microenvironment for disease prognosis and treatment outcome, a classical blood analyte, lactate dehydrogenase (LDH), gains in importance as a tumor marker reflecting to some extent immunosuppressive and angiogenic tumour milieu. Physical extravascular hemolysis due to complicated or inaccurate blood sampling interferes strongly with quantification of LDH in serum/plasma samples. Upon correlating circulating hemoglobin level with LDH catalytic activities in 99,937 plasma samples we quantified hemolysis interference with LDH plasma levels. An increment of LDH (μkat/l) caused by hemolysis is equal to 0.002 times circulating hemoglobin level (mg/l). Thus, hemolysis interference can be mathematically subtracted from measured LDH using a formula: [LDH (measured) (μkat/l) – 0.002 × circulating hemoglobin (mg/l)]. In other words, each increment of hemolysis equal to 100 mg/l of circulating hemoglobin will result to LDH increase equal to 0.2 μkat/l. As one of the emerging predictors of treatment outcome, a cancer prognostic biomarker and dynamic tumor marker, serum/plasma LDH concentration needs to be interpreted with respect to reported hemolysis level. Also, for these purposes, quantitative determination of serum/plasma levels of free circulating hemoglobin has to be routinely performed.

Key words

lactate dehydrogenase – hemolysis – preanalytical error

Práce byla podpořena MŠMT cestou NPU I pro RECAMO2020 (LO1413).

This work was supported by MEYS via NPS I for RECAMO2020 (LO1413).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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. RNDr. Lenka Zdražilová
Dubská, Ph.D.**

Oddělení laboratorní medicíny
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: dubska@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 3. 2017

Přijato/Accepted: 26. 3. 2017

Úvod

Laktátdehydrogenáza (LDH) je enzym účastnící se metabolismu glukózy, kde při glykolýze katalyzuje redoxní interkonverzi laktátu a pyruvátu. Skládá se ze čtyř podjednotek, které jsou dvojího typu – H „srdeční“ a M „svalová“ a podle jejich zastoupení existuje pět izoenzymů.

Stanovení LDH v tělních tekutinách se využívá jako nespecifický test, kdy elevace hladiny LDH poukazuje na výskyt řady patologických či abnormálních stavů. Diagnostickou informací poskytuje LDH stanovená v séru/plazmě, mozkomíšním moku, výpotcích atd. V onkologii se hladina LDH v séru/plazmě uplatňuje jako nádorový marker u některých typů maligních onemocnění, kde je vhodným doplňkovým markerem zejména pro monitorování nemocných s diferencovanými lymfocytárními i histiocytárními typy ne Hodgkinsonských lymfomů, leukemií, ale i solidních nádorů (testikulárních,

melanomů aj.) [1]. Pro tento účel se zpravidla nevyužívá hladina cut-off, ale spíše posouzení změny katalytické koncentrace LDH mezi dvěma časově odlišenými odběry [1].

Zásadním preanalytickým interferentem se stanovením LDH je fyzikální extravaskulární hemolýza, k níž dochází při komplikovaném či nesprávném odběru krve. Ideálně by se hladina LDH měla hodnotit pouze ve vzorcích séra či plazmy bez hemolýzy, což není vždy slčitelné s praxí klinické onkologie. Vztažením hodnot volného hemoglobinu k hladinám LDH stanoveným v plazmě jsme popsali míru interference hemolýzy se stanovením LDH. Kvantifikace této závislosti pomůže spolehlivěji sledovat dynamiku LDH v krvi i v případě hemolytických vzorků.

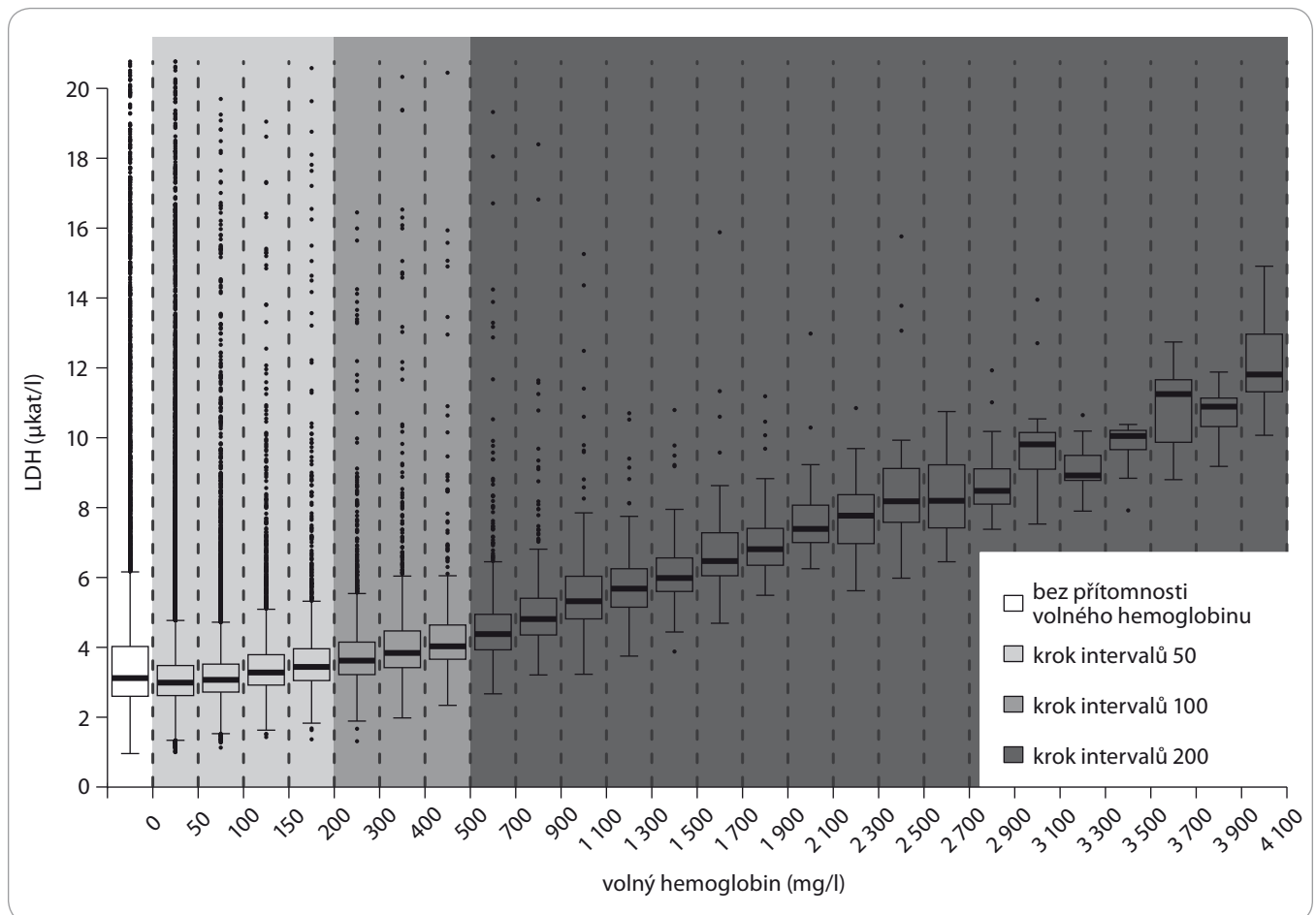
Metody

LDH a hemolýza (kvantitativně stanovený volný hemoglobin) jsou stanoveny

v Li-heparin plazmě na biochemickém analyzátoru cobas c501 (Roche). Stanovení indexu hemolýzy je založeno na výpočtu z měření absorbance plazmy při dvou vlnových délkách. Hodnota hemolytického indexu odpovídá koncentraci volného hemoglobinu v mg/l.

Pro analýzu interference hemolýzy a LDH jsme hodnotili všechny vzorky obsahující hodnoty LDH a volného hemoglobinu za období od 1. ledna 2015 do 31. prosince 2016 odebrané v Masarykově onkologickém ústavu.

Průzkumovou analýzu uvažovaných vzorků jsme provedli běžnými nástroji deskriptivní statistiky. Pro stanovení závislosti LDH na hodnotách volného hemoglobinu jsme využili kvantilovou lineární regresi s konzervativním přístupem modelování 10% kvantilu. Regresní přímka byla stanovena na hemolytických vzorcích (volný hemoglobin nad 0 mg/l).



Obr. 1. Nárůst LDH v plazmě s narůstající hemolýzou. Krabicové diagramy hodnot koncentrací LDH pro různé intervaly koncentrací volného hemoglobinu.

Výsledky

Z 99 373 analyzovaných vzorků bylo 12,3 % nehemolytických a 10 % mělo koncentraci volného hemoglobinu nad 120 mg/l. Přírůstek katalytické aktivity LDH způsobený hemolýzou vzorku je 0,002násobkem koncentrace volného hemoglobinu. Pro výpočet „očistěné“ hodnoty LDH od hemolýzy tedy uvažujeme vzorec: [LDH (změřené) (μkat/l) – 0,002 × volný hemoglobin (mg/l)]. Zjednodušeně řečeno, každý nárůst hemolýzy ekvivalentní 100 mg/l volného hemoglobinu falešně zvýší katalytickou aktivitu LHD o 0,2 μkat/l.

Diskuze

LDH cirkulující v plazmě u pacientů se solidními malignitami pochází z cytoplazmy maligních buněk a je především důsledkem rychlé proliferace, rozpadu maligních buněk a zvýšené produkce LDH v metabolickém prostředí aerobní glykolyzy nádoru. Do určité míry se podílí pravděpodobně také produkce LDH buňkami imunitního systému při jeho aktivaci nádorem a v souvislosti s protinádorovou léčbou pak také elevace LDH doprovázející anémii především s megaloblastovou přestavbou. Elevace LDH pak doprovází rychlý rozpad maligních buněk navozený protinádorovou léčbou při TLS (tumour lysis syndrom) [2]. Obecně tedy míra LDH u neléčeného onkologického pacienta reflektuje rozsah maligního onemocnění a rychlost jeho růstu. Horší prognóza spojená s vysokou hladinou LDH před léčbou byla popsána u řady solidních malignit [3–7].

S renesancí imunoterapie v léčbě onkologických onemocnění, která je zaměřena na imunoresponzivní zhoubné nádory, jako jsou maligní melanom či nemalobuněčný karcinom plic, nabývá LDH coby nádorový marker, ale také modulátor nádorového mikroprostředí, opět na významu.

Hladina LDH před zahájením léčby anti-CTLA-4 protilátkou ipilimumabem u pacientů s pokročilým maligním melanomem se ukazuje být významným ukazatelem klinického výsledku léčby; pacienti s vysokou LDH mají významně horší celkové přežití [8–11] a efekt imunoterapie ipilimumabem je limitovaný či žádný [8,9,12]. Nárůst LDH po dvou cyklech terapie ipilimumabem je také indikáto-

rem špatné klinické odpovědi [12]. Vysoká LDH a absence její normalizace po zahájení léčby je také negativním prognostickým faktorem u pacientů s maligním melanomem léčeným vemurafenibem [13].

Vysoká intratumorální a potažmo sérová hladina LDH je asociována s imunosupresivním nádorovým mikroprostředím [14]. Imunosupresivně nepůsobí přímo tento enzym, ale laktát, resp. acidické nádorové mikroprostředí. Laktát stimuluje imunosupresivní cytokin TGF-β [15]. Nízké pH vede k degradaci acidolabilního IFN-γ [16] a ke snížené produkci TNF [17], což vede k posunu směrem pronádorovému Th2/M2 fenotypu intratumorálních buněk imunitního systému. Obecně imunosupresivní efekt má také samotný switch k anaerobní glykolyze, kdy se v nádorovém mikroprostředí nedostává nutrientů pro klonální expanzi aktivovaných T lymfocytů [18].

Hypoxie nádoru vede na jednu stranu ke glykolytickému fenotypu a zvýšené expresi LDH [19] a na druhou stranu prostřednictvím up-regulace HIF-1α ke stimulaci nádorové angiogeneze [20]. Elevace LDH pak může být známkou aktivace nádorové angiogeneze. U pacientů s vysokou LDH se pak dá očekávat klinický benefit z léčby anti-VEGF terapií, což bylo potvrzeno na klinických pozorováních, kdy vysoká LDH byla prediktorem efektu u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčených bevacizumabem [21,22]. Na druhou stranu po progresi na bevacizumabu je nízká LDH ukazatelem benefitu z pokračování léčbou bevacizumabem oproti chemoterapii samotné [23].

LDH se ve světle nových poznatků ukazuje být biomarkerem či přímo odrazem imunosupresivního a angiogenního nádorového mikroprostředí, což následně ovlivňuje efekt moderních protinádorových léčebných postupů. Z pohledu predikce léčebné odpovědi i sledování dynamiky sérové/plazmatické hladiny LDH je zásadní klinicky interpretovat hladinu biomarkeru bez zatížení preanalytickou chybou.

Literatura

- Valík D, Nekulová M, Zdražilová-Dubská L et al. Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi. *Klin Biochem Metab* 2014; 22(43): 22–39.
- Mirrahimov AE, Voore P, Khan M et al. Tumour lysis syndrome: a clinical review. *World J Crit Care Med* 2015; 4(2): 130–138. doi: 10.5492/wjccm.v4.i2.130.

- Zhuo Y, Lin L, Wei S et al. Pretreatment elevated serum lactate dehydrogenase as a significant prognostic factor in malignant mesothelioma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(52): e5706. doi: 10.1097/MD.00000000000005706.
- Connell LC, Boucher TM, Chou JF et al. Relevance of CEA and LDH in relation to KRAS status in patients with unresectable colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2016. doi: 10.1002/jso.24536.
- Duffy MJ, Crown J. A personalized approach to cancer treatment: how biomarkers can help. *Clin Chem* 2008; 54(11): 1770–1779. doi: 10.1373/clinchem.2008.110056.
- Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Geukes Foppen M et al. Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2016; 22(12): 2908–2918. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2412.
- Fědorová L, Poprach A, Lakomy R et al. Baseline peripheral blood biomarkers predict clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab: single institution real-life data experience. *J Immunother Cancer* 2017; abstract accepted.
- Krajsova I, Arenberger P, Lakomy R et al. Long-term survival with ipilimumab: experience from a national expanded access program for patients with melanoma. *Anticancer Res* 2015; 35(11): 6303–6310.
- Dick J, Lang N, Slynko A et al. Use of LDH and autoimmune side effects to predict response to ipilimumab treatment. *Immunotherapy* 2016; 8(9): 1033–1044. doi: 10.2217/imt-2016-0083.
- Seifert H, Fisher R, Martin-Liberal J et al. Prognostic markers and tumour growth kinetics in melanoma patients progressing on vemurafenib. *Melanoma Res* 2016; 26(2): 138–144. doi: 10.1097/CMR.0000000000000218.
- Blank CU, Haanen JB, Ribas A et al. CANCER IMMUNOLOGY. The “cancer immunogram”. *Science* 2016; 352(6286): 658–660. doi: 10.1126/science.aaf2834.
- Seliger C, Leukel P, Moeckel S et al. Lactate-modulated induction of THBS-1 activates transforming growth factor (TGF)-beta2 and migration of glioma cells in vitro. *PLoS One* 2013; 8(11): e78935. doi: 10.1371/journal.pone.0078935.
- Ruffell B, DeNardo DG, Affara NI et al. Lymphocytes in cancer development: polarization towards pro-tumor immunity. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21(1): 3–10. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.11.002.
- Heming TA, Dave SK, Tuazon DM et al. Effects of extracellular pH on tumour necrosis factor-alpha production by resident alveolar macrophages. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101(3): 267–274.
- Fox CJ, Hammerman PS, Thompson CB. Fuel feeds function: energy metabolism and the T-cell response. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(11): 844–852.
- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123(3191): 309–314.
- Langhammer S, Najjar M, Hess-Stumpp H et al. LDH-A influences hypoxia-inducible factor 1α (HIF1 α) and is critical for growth of HT29 colon carcinoma cells in vivo. *Targeted oncology* 2011; 6(3): 155–162. doi: 10.1007/s11523-011-0184-7.
- Scartozzi M, Giampieri R, Maccaroni E et al. Pre-treatment lactate dehydrogenase levels as predictor of efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2012; 106(5): 799–804. doi: 10.1038/bjc.2012.17.
- Passardi A, Scarpi E, Tambari S et al. Impact of pre-treatment lactate dehydrogenase levels on prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *PLoS One* 2015; 10(8): e0134732. doi: 10.1371/journal.pone.0134732.
- Marmorino F, Salvatore L, Barbara C et al. Serum LDH predicts benefit from bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2017; 116(3): 318–323. doi: 10.1038/bjc.2016.413.

Využití metody PLA pro detekci komplexů p53/p63/p73 *in situ* v nádorových buňkách a nádorové tkáni

Application of PLA Method for Detection of p53/p63/p73 Complexes *in Situ* in Tumour Cells and Tumour Tissue

Hrabal V., Nekulová M., Nenutil R., Holčáková J., Coates P. J., Vojtěšek B.

RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: PLA (proximity ligation assay) je metoda umožňující detekovat protein-proteinové interakce *in situ* přímo v buňce nebo tkáni. Její hlavní výhodou je vysoká citlivost a specifita umožňující detekovat, lokalizovat a kvantifikovat proteinové komplexy s vysokým rozlišením až jednotlivých molekul. Jedním z mechanismů „gain of function“ mutovaného p53 je tvorba komplexů s dalšími členy proteinové rodiny p53 – p63 a p73. Tyto interakce pak mají přímý vliv na chemosenzitivitu nádorových buněk a jejich invazivní potenciál, a proto jsou komplexy p53/p63/p73 nadějným cílem protinádorové terapie. Cílem této práce je prokázat existenci komplexů p53/p63/p73 *in situ* v nádorových buňkách a v nádorové tkáni na parafinových řezech s využitím metody PLA. **Materiál a metody:** Pro detekci izoforem p63 a p73 byly na našem pracovišti charakterizovány unikátní specifické protilátky. Proteinové komplexy byly detekovány metodou PLA ve stabilních buněčných liniích SVK14, HCC1806 a FaDu a na parafinových řezech z tkáně kolorektálního karcinomu. Buněčné linie byly zpracovány do parafinových bloků, aby je bylo možné využít jako model pro optimalizaci protokolu pro barvení tkáňových řezů. **Výsledky:** V buňkách SVK14 exprimujících virový T antigen jsme metodou PLA detekovali komplex p53/T antigen a ΔNp63/T antigen. Interakci izoforem ΔNp63 a TAp73 jsme zaznamenali v linii HCC1806 s endogenní expresí těchto proteinů. V linii FaDu byl lokalizován komplex mut-p53/TAp73, ne však mut-p53/ΔNp63. Přímou v nádorové tkáni kolorektálního karcinomu se podařilo detekovat tetramer mutovaného p53. **Závěr:** V rámci vývoje metody PLA pro detekci komplexů proteinů z rodiny p53 jsme v nádorových buněčných liniích detekovali komplexy p53 a p63 s T antigenem, komplexy mutovaného p53 a ΔNp63 s nádorovým supresorem TAp73 a na parafinových řezech kolorektálního karcinomu tetramery p53. Další vývoj metody bude směřovat k detekci komplexů p53/p63, p53/p73 a p63/p73 v nádorové tkáni a testování možnosti využití PLA pro screening látek blokujících tvorbu těchto komplexů.

Klíčová slova

proteinová rodina p53 – mapování proteinových interakcí – imunofluorescence

Práce byla podpořena projektem MŠMT – NPU I – LO1413.

This work was supported by MEYS – NPS I – LO1413.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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 zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



Mgr. Marta Nekulová, Ph.D.

RECAMO

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: marta.nekulova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 3. 2017

Přijato/Accepted: 26. 3. 2017

Summary

Background: PLA (proximity ligation assay) can be used for detection of protein-protein interactions *in situ* directly in cells and tissues. Due to its high sensitivity and specificity it is useful for detection, localization and quantification of protein complexes with single molecule resolution. One of the mechanisms of mutated p53 gain of function is formation of protein-protein complexes with other members of p53 family – p63 and p73. These interactions influences chemosensitivity and invasivity of cancer cells and this is why these complexes are potential targets of anti-cancer therapy. The aim of this work is to detect p53/p63/p73 interactions *in situ* in tumour cells and tumour tissue using PLA method. **Material and Methods:** Unique in-house antibodies for specific detection of p63 and p73 isoforms were developed and characterized. Protein complexes were detected using PLA in established cell lines SVK14, HCC1806 and FaDu and in paraffin sections of colorectal carcinoma tissue. Cell lines were also processed to paraffin blocks. **Results:** p53/T-antigen and Δ Np63/T-antigen protein complexes were detected in SVK14 cells using PLA. Interactions of Δ Np63 and TAp73 isoforms were found in HCC1806 cell line with endogenous expression of these proteins. In FaDu cell line mut-p53/TAp73 complex was localized but not mut-p53/ Δ Np63 complex. p53 tetramer was detected directly in colorectal cancer tissue. **Conclusion:** During development of PLA method for detection of protein complexes between p53 family members we detected interactions of p53 and p63 with T-antigen and mut-p53 and Δ Np63 with TAp73 tumour suppressor in tumour cell lines and p53 tetramers in paraffin sections of colorectal cancer tissue. PLA will be further used for detection of p53/p63, p53/p73 and p63/p73 interactions in tumour tissues and it could be also used for screening of compounds that can block formation of p53/p63/p73 protein complexes.

Key words

p53 protein family – protein interaction mapping – immunofluorescence

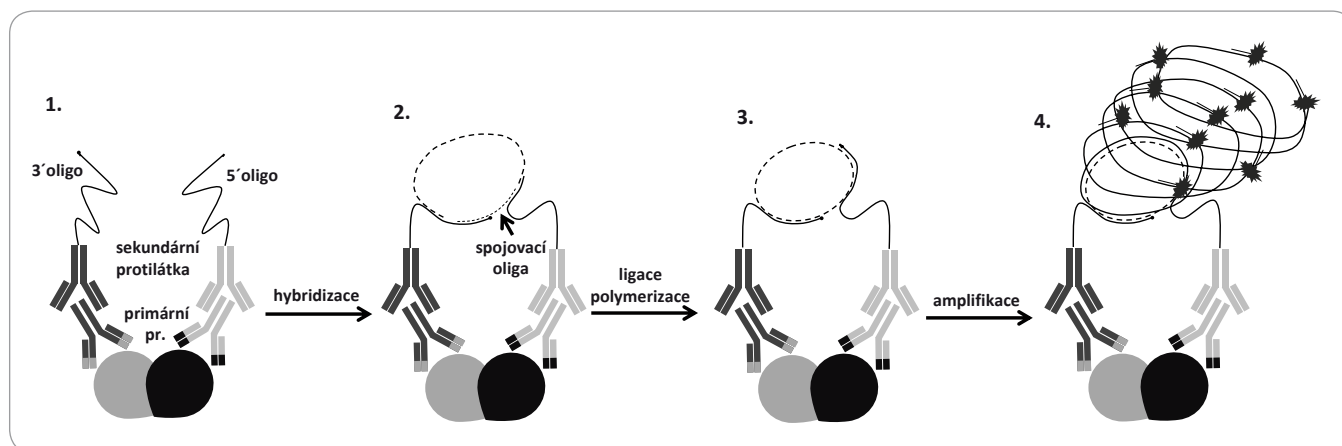
Východiska

PLA (proximity ligation assay) je metoda umožňující detekovat protein-proteinové interakce *in situ* přímo v buňce nebo tkáni. Ve srovnání s dalšími metodami používanými ke studiu proteinových komplexů (imunoprecipitace, dvouhybridový systém atd.) je její hlavní výhodou vysoká citlivost a specifita umožňující detekovat, lokalizovat a kvantifikovat proteinové komplexy s vysokým rozlišením až jednotlivých molekul [1].

Jednou z nejčastějších genetických změn v nádorových buňkách je mutace genu *TP53*, kódujícího nádorový supresor p53. Důsledkem je nejen ztráta funkce tohoto proteinu při ochraně buněk před

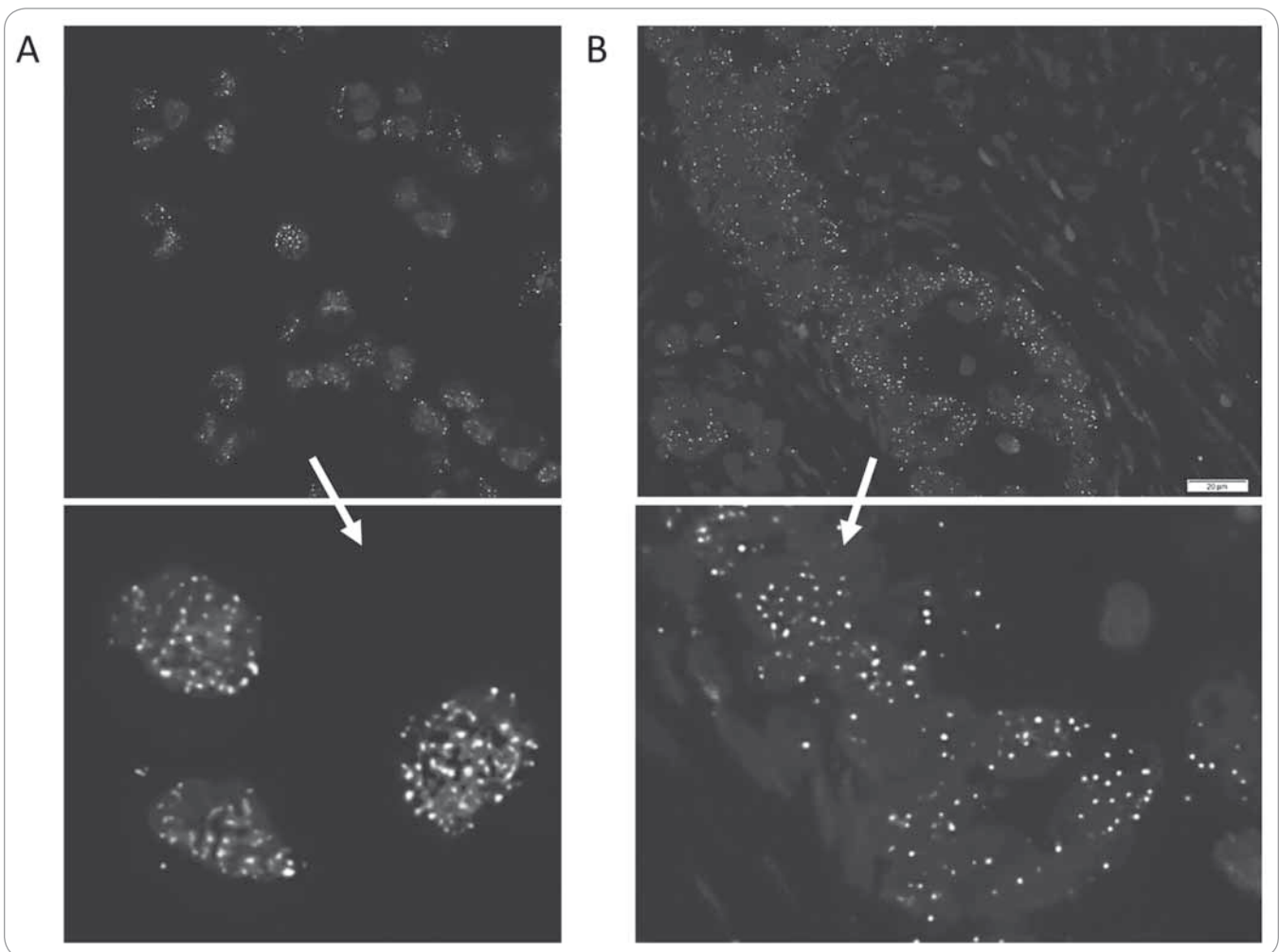
nádorovou transformací, ale často i získání nových funkcí, které aktivně přispívají k progresi nádorového onemocnění [2]. Jedním z mechanismů „gain of function“ mutovaného p53 je tvorba komplexů (heterooligomerů) s dalšími členy proteinové rodiny p53 – p63 a p73. Geny *TP63* a *TP73* kódují proteinové izoformy s dominantně onkogenním efektem (Δ Np63, Δ Np73) a izoformy s funkcí nádorových supresorů (TAp63, TAp73). Protože všechny proteiny z rodiny p53 tvoří tetramery a mají podobnou strukturu, je předpokládána i schopnost vzájemné interakce těchto proteinů a jejich izoform. Existence heterooligomerů p53/p63/p73 byla prokázána *in vitro*

s využitím různých přístupů [3]. Z řady experimentů vyplývá, že p63 může interagovat s p73 a oba proteiny mohou tvořit komplexy s některými mutantními formami p53 [4,5]. Tyto interakce pak mají přímý vliv na chemosenzitivitu nádorových buněk a jejich invazivní potenciál [6–8], a proto jsou komplexy p53/p63/p73 nadějným cílem protinádorové terapie, přičemž nezbytným předpokladem je prokázání jejich skutečného výskytu v nádorové tkáni. Cílem této práce je proto prokázat existenci komplexů p53/p63/p73 *in situ* v nádorových buňkách a v nádorové tkáni na parafinových řezech s využitím metody PLA.



Obr. 1. Schéma metody PLA.

1. Vazba primární a sekundární protilátky na interagující proteiny. Sekundární protilátky jsou značeny 3' a 5' oligonukleotidy. 2. Hybridizace spojovacích oligonukleotidů na 3' a 5' oligonukleotidy vázané na sekundárních protilátkách. 3. Ligace oligonukleotidů za vzniku kruhové DNA a následná syntéza DNA. 4. Amplifikace DNA mechanismem otáčivé kružnice a vazba fluorescenčně značených sond (komplementární oligonukleotidy). Výsledkem je kumulace signálu, který je viditelný jako zářící bod pod fluorescenčním mikroskopem.



Obr. 2. Detekce proteinových komplexů pomocí PLA.

A. Detekce komplexu p53 T antigen v buňkách SVK14 (originální zvětšení 400 \times). B. Detekce tetramerů p53 v tkáni kolorektálního karcinomu (originální zvětšení 400 \times).

Materiál a metody

Princip metody PLA spočívá v použití dvou primárních protilátek, které specificky rozpoznávají cílové proteiny, u kterých je předpokládána vzájemná interakce. Primární protilátky mohou být přímo značeny PLA sondou tvořenou krátkým oligonukleotidem, nebo jsou pro jejich detekci využity značené sekundární protilátky (obr. 1). Tvoří-li cílové proteiny komplex, navážou se primární i sekundární protilátky v dostatečné blízkosti a po přidání dalších dvou oligonukleotidů je vytvořena kružnicová ssDNA. Jedna z PLA sond dále slouží jako primer při amplifikaci DNA („rolling circle amplification“). Vzniká tak dlouhá molekula DNA, která je vizualizována hybridizací detekčních fluorescenčně značených oligonukleotidů, jejichž signál je pozoro-

van pomocí fluorescenčního mikroskopu. Pro specifickou detekci izoform p63 a p73 byly na našem pracovišti charakterizovány myší monoklonální a králičí polyklonální protilátky [9]. Jako modelová linie byly využity buňky SVK14, což jsou lidské keratinocyty transformované virem SV40, a další stabilní nádorové buněčné linie (HCC1806, FaDu). Tetramery p53 byly detekovány v parafinových řezech z tkáně kolorektálního karcinomu. Buněčné linie byly také zpracovány do parafinových bloků, aby je bylo možné využít jako model pro optimalizaci protokolu pro barvení tkáňových řezů. Použité protilátky – p53: DO-1, Bp53-10.1, PAb 1801, CM-1; p63: Δ Np63-1.1, Δ Np63-111, TAp63-4.1; p73: TAp73-1.1, IHC00197 (Bethyl Laboratories); T antigen: PAb 416, 115; sekundární

protilátky pro PLA: Duolink (Sigma-Aldrich).

Výsledky

Podmínkou pro úspěšnou detekci komplexů p53/p63/p73 a jejich izoform byl vývoj protilátek s vysokou specifitou, které na rozdíl od komerčně dostupných protilátek nereagují s ostatními členy proteinové rodiny. Všechny protilátky byly otestovány pomocí imunofluorescenčního a imunohistochemického barvení. Jako modelová linie pro aplikaci metody PLA byly vybrány buňky SVK14 exprimující T antigen (SV40 large T-antigen), což je známý interakční partner proteinu p53 [10]. Komplex p53/T antigen se podařilo detekovat pomocí nepřímé PLA s využitím kombinace myších monoklonálních protilátek proti

N-konci p53 (DO-1, PAb 1801) a králičí polyklonální protilátky proti T antigenu (115) (obr. 2A). V buňkách SVK14 jsme imunocytochemickým barvením zjistili také výskyt populace buněk exprimujících Δ Np63 a následně jsme zde úspěšně detekovali interakci Δ Np63/T antigen s využitím protilátek Δ Np63-1.1 a 115. Pro studium interakcí mezi izoformami p63 a p73 jsme zvolili linii HCC1806 odvozenou od triple negativního karcinomu prsu s endogenní expresí těchto proteinů. S využitím primárních protilátek Δ Np63-1.1 a IHC00197 a značených sekundárních protilátek jsme detekovali komplex Δ Np63/TAp73. V linii FaDu odvozené od karcinomu hltnu jsme detekovali komplex mut-p53/TAp73, ne však mut-p53/ Δ Np63. Dalším krokem byla detekce proteinového komplexu p53 přímo v nádorové tkáni. Byl zvolen tetramer p53 a kolorektální karcinom, pro který je typická vysoká četnost mutací p53 a s tím spojená vysoká hladina tohoto proteinu. Protilátky proti různým doménám p53 byly značeny sondami pro PLA a použity pro přímou detekci. Tetramer p53 se nám podařilo detekovat s využitím kombinace proti-

látek DO-1 s Bp53-10.1 a CM-1 s Bp53-10.1 (rozpoznávají vždy N- a C-koncovou část proteinu) (obr. 2B).

Diskuze a závěr

V rámci vývoje metody PLA pro detekci komplexů proteinů z rodiny p53 jsme charakterizovali protilátky specificky rozpoznávající jednotlivé izoformy proteinů p63 a p73. V modelové linii imortalizovaných keratinocytů jsme detekovali komplexy p53 a p63 s T antigenem, v dalších nádorových buněčných liniích pak i komplexy mutovaného p53 a Δ Np63 s nádorovým supresorem TAp73. Přímou na parafinových řezech kolorektálního karcinomu jsme pomocí PLA detekovali tetramery p53. O specifitě detekce proteinových komplexů svědčí jejich jaderná lokalizace, nicméně je třeba ji dále ověřit dostatečným počtem pozitivních a negativních kontrol (buňky s indukovanou a naopak potlačenou expresí jednotlivých genů/proteinů). Další vývoj metody bude směřovat k detekci komplexů p53/p63, p53/p73 a p63/p73 v nádorové tkáni a testování možnosti využití PLA pro screening látek blokujících tvorbu těchto komplexů.

Literatura

1. Söderberg O, Gullberg M, Jarvis M et al. Direct observation of individual endogenous protein complexes in situ by proximity ligation. *Nat Methods* 2006; 3(12): 995–1000.
2. Oren M, Rotter V. Mutant p53 gain-of-function in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(2): a001107. doi: 10.1101/cshperspect.a001107.
3. Melino G. p63 is a suppressor of tumorigenesis and metastasis interacting with mutant p53. *Cell Death Differ* 2011; 18(9): 1487–1499. doi: 10.1038/cdd.2011.81.
4. Di Como CJ, Gaiddon C, Prives C. p73 function is inhibited by tumor-derived p53 mutants in mammalian cells. *Mol Cell Biol* 1999; 19(2): 1438–1449.
5. Davison TS, Vagner C, Kaghad M et al. p73 and p63 are homotetramers capable of weak heterotypic interactions with each other but not with p53. *J Biol Chem* 1999; 274(26): 18709–18714.
6. Leong CO, Vidnovic N, DeYoung MP et al. The p63/p73 network mediates chemosensitivity to cisplatin in a biologically defined subset of primary breast cancers. *J Clin Invest* 2007; 117(5): 1370–1380.
7. Adorno M, Cordenonsi M, Montagner M et al. A mutant-p53/Smad complex opposes p63 to empower TGFbeta-induced metastasis. *Cell* 2009; 137(1): 87–98. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.039.
8. Muller PA, Caswell PT, Doyle B et al. Mutant p53 drives invasion by promoting integrin recycling. *Cell* 2009; 139(7): 1327–1341. doi: 10.1016/j.cell.2009.11.026.
9. Nekulova M, Holcakova J, Nenutil R et al. Characterization of specific p63 and p63-N-terminal isoform antibodies and their application for immunohistochemistry. *Virchows Arch* 2013; 463(3): 415–425. doi: 10.1007/s00428-013-1459-4.
10. Pipas JM, Levine AJ. Role of T antigen interactions with p53 in tumorigenesis. *Semin Cancer Biol* 2001; 11(1): 23–30.

Význam deregulace mikroRNA v molekulární patogenezi a histologické transformaci folikulárního lymfomu

The Importance of MicroRNA Deregulation in the Molecular Pathogenesis and Histological Transformation of Follicular Lymphoma

Musilová K.^{1,2}, Deván J.^{1,2}, Zlámáliková L.³, Křen L.³, Móciková H.⁴, Procházka V.⁵, Mayer J.¹, Trněný M.⁶, Janíková A.¹, Mráz M.^{1,2}

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Centrum molekulární medicíny, CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

³ Ústav patologie, FN Brno

⁴ Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

⁵ Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁶ I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Molekulární patogeneze folikulárního lymfomu (FL) je charakteristická významnou úlohou deregulace epigenetických regulátorů. Významná část případů FL je spojena s aberantní expresí krátkých nekódujících regulačních molekul, tzv. mikroRNA (miRNA). V naší práci jsme studovali asociaci změn exprese miRNA s histologickou transformací FL do difuzního velkobuněčného B lymfomu (DLBCL). **Materiál a metody:** Pro identifikaci změn hladin miRNA během transformace FL byla provedena globální analýza exprese 377 miRNA u 16 vzorků (8 párů) pacientů s FL vs. transformovaným FL (tFL) (TLDA miRNA karty; Thermo Fisher Scientific). Asociace exprese vybraných miRNA s klinicko-biologickými charakteristikami a cílovými proteiny byla dále analyzována v kohortě 89 pacientů s FL. **Výsledky:** Analýza párových FL-tFL odhalila pět miRNA se statisticky významnou změnou exprese ($p < 0,05$). Čtyři miRNA vykazovaly sníženou expresi a jedna miRNA zvýšenou expresi v tFL oproti FL. Nižší hladiny jedné z těchto miRNA byly asociovány s vyšší proliferací aktivitou FL buněk ($Ki-67 > 20\%$), vyšším rizikovým skóre FLIPI (≥ 3) a kratším celkovým přežitím pacientů. Dále jsme potvrdili, že tato miRNA reguluje ve FL hladiny proteinu FOXP1. Pacienti s vysokou expresí FOXP1 ($> 70\%$ pozitivních buněk) měli kratší celkové přežití ve srovnání s pacienty s nízkou expresí FOXP1 ($< 30\%$ pozitivních buněk). Hladiny proteinu FOXP1 byly také vyšší ve většině vzorků tFL oproti FL před transformací. **Závěr:** Popsali jsme miRNA spojené s transformací FL do agresivnějšího DLBCL a konkrétní miRNA, která může sloužit jako dobrý prognostický marker. Zjistili jsme, že na úrovni molekulárních drah se pokles hladin této tFL-asociované miRNA projevuje zvýšenou expresí FOXP1 a předpokládáme, že právě zvýšená aktivita tohoto proto-onkogenu přispívá k histologické transformaci FL.

Klíčová slova

folikulární lymfom – mikroRNA – histologická transformace

Práce byla podpořena z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16-29622A. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

This work was supported by Czech Ministry of Health registration No. 16-29622A. All rights reserved.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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.



Mgr. Kateřina Musilová

Centrum molekulární biologie

a genové terapie

Interní hematologická

a onkologická klinika

LF MU a FN Brno

Černopolská 9

625 00 Brno

e-mail: musilova.kate@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 5. 3. 2017

Přijato/Accepted: 26. 3. 2017

Summary

Background: Molecular pathogenesis of follicular lymphoma (FL) is characterized by substantial dysregulation of epigenetic regulators. Many cases of FL are associated with the aberrant expression of non-coding regulatory RNAs, namely microRNAs (miRNA). Here we studied changes in miRNA expression and their association with histological transformation of FL to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Material and Methods:** To identify changes in miRNA levels during FL transformation we performed a global expression analysis of 377 miRNAs in 16 samples (8 pairs) from FL patients vs. transformed FL (tFL) (TLDA miRNA cards; Thermo Fisher Scientific). The association of miRNA expression with clinical-biological characteristics and target proteins were further analyzed in a cohort of 89 FL patients. **Results:** The miRNA expression profiling of paired FL-tFL samples revealed statistically significant changes in the expression of five miRNAs ($p < 0.05$). Four of them were down-regulated and one was up-regulated in tFL compared to FL. Lower levels of one of these miRNA were also associated with higher proliferation rate of FL cells (Ki-67 > 20%), higher FLIPI score (≥ 3) and shorter overall survival of FL patients. Furthermore, we found that this miRNA regulates the levels of FOXP1 protein in FL. The patients with high-level FOXP1 expression (> 70% positive cells) had significantly shorter overall survival in comparison to those with low-level FOXP1 expression (< 30% positive cells). Moreover, FOXP1 protein levels were higher in most tFL samples compared to FL before transformation. **Conclusion:** We found miRNAs associated with the transformation of FL to a more aggressive DLBCL, and described that one of them could serve as a prognostic marker. We found that reduced expression of this tFL-associated miRNA results in increased levels of FOXP1 protein and we assume that the increased activity of FOXP1 proto-oncogene contributes to the histological transformation of FL.

Key words

follicular lymphoma – microRNA – histological transformation

Folikulární lymfom (FL) je nejčastějším typem indolentního ne Hodgkinského lymfomu s incidencí 3–4/100 000 za rok. Navzdory výraznému zlepšení přežití pacientů po zavedení imunoterapie zůstává toto onemocnění dodnes nevyléčitelným [1]. Jeho průběh je charakteristický opakovanými relapsy vedoucími ke vzniku rezistentního onemocnění nebo k transformaci do agresivnějšího typu lymfomu (typicky difuzního velkobuněčného B lymfomu – DLBCL). První náhled do molekulární podstaty FL přinesly práce, které identifikovaly přítomnost translokace genu *BCL2* do oblasti pod vlivem zesilovačů IGH genů u téměř všech případů tohoto onemocnění [2]. Detailnější pochopení mechanismů řídicích vznik a vývoj této malignity umožnil však až rozvoj metod sekvenování nové generace. Takto byly identifikovány desítky dalších aberací, z nichž mnohé jsou sdíleny většinou pacientů [3]. Proces histologické transformace, kterému podléhá 30–40 % pacientů s FL, s sebou navíc nese další specifické aberace [4]. Patogeneze FL je komplexní souhrou vzájemných interakcí deregulovaných onkogenů, tumor supresorů, epigenetických regulátorů a faktorů nádorového mikroprostředí. Pochopení molekulárních mechanismů, které jsou zodpovědné za vznik, vývoj a transformaci FL, je důležitou součástí cesty ke zlepšení stratifikace pacientů do prognostických skupin a k vývoji účinné cílené léčby.

Specifické postavení mezi epigenetickými regulátory zaujímají malé nekódující regulační molekuly RNA, tzv. mikroRNA (miRNA). Tyto posttranskripční regulátory genové exprese jsou zapojeny v regulaci klíčových buněčných procesů a známý vztah jejich deregulace k vývoji některých hematologických onemocnění (chronická lymfocytární leukemie – CLL, DLBCL atd.) umožňoval předpokládat jejich významné postavení také u FL. Skutečně se zdá, že deregulace miRNA je součástí patogeneze mnoha případů FL a změny hladin některých z nich mohou ovlivnit proces histologické transformace FL [5].

Množství miRNA deregulovaných u FL přímo či nepřímo ovlivňuje signalizaci z B buněčného receptoru (BCR) maligních B buněk. Pro lepší pochopení dopadu jejich deregulace se musíme zaměřit na fyziologické úlohy jejich cílových molekul. Po stimulaci BCR dochází k fosforylaci tyrozin kináz SRC a SYK, což umožní konverzi PIP2 na PIP3 zprostředkovanou kinázou PI3K. PIP3 je druhým poslem s klíčovými rolí v aktivaci mnoha vnitrobuněčných signálních kaskád, jehož tvorba je přímo vázána na aktivaci povrchových receptorů [6]. Samotná konverze je velice precizně regulována tyrozin fosfatázami (PTEN, SHIP-1, PTPN11, PTPRJ), jejichž hladiny zase souvisí s aktivitou miRNA (miR-21, miR-155, klastri miR-17-92) [7]. Kromě delecí genů pro zmíněné fosfatázy jsou právě zvýšené hladiny těchto miRNA jed-

nou z hlavních příčin aberantní BCR signalizace v buňkách FL. Zvýšené hladiny jedné z těchto miRNA (miR-17-5p) byly popsány rovněž v souvislosti s histologickou transformací FL [5], kde zřejmě souvisí se zvýšenou expresí MYC, který je přímým aktivátorem miR-17-92 [8].

Podobně jako protein kódující geny, také miRNA fungují jako onkogeny i tumor supresory a jejich rovnováha je klíčem k homeostáze na buněčné i tkáňové úrovni. Onkogenní aktivita zmíněných miRNA je fyziologicky balancována tumor supresorovými miR-150 a miR-31. Korelace poklesu hladiny miR-31 s procesem histologické transformace byla již popsána, přičemž klíčovým důsledkem této deregulace je zřejmě patologické zvýšení exprese PI3K a transkripčního faktoru E2F2 [5]. V případě miR-150 byla sice popsána její snížená exprese u CLL v asociaci se špatnou prognózou [9], avšak její dopad na chování nádorových buněk a prognózu pacientů u FL zatím zkoumán nebyl. V naší práci jsme se zaměřili na analýzu změn hladin miRNA v průběhu histologické transformace FL a z 377 analyzovaných miRNA právě miR-150 vykazovala změnu nejvýznamnější. Nízké hladiny této miRNA byly také spjaty s významně vyšší proliferací buněk (Ki-67 > 20 %) a vyšší hodnotou prognostického indexu FLIPI (≥ 3). Retrospektivní analýza přežívání navíc ukázala, že pacienti s nízkými hladinami miR-150 přežívají významně kratší dobu než pacienti s vyšší

(> medián) expresí miR-150 (medián přežití 6,2 let vs. nedosažen). Je tedy pravděpodobné, že tato miRNA hraje v patogenezi FL významnou roli, zbývá však objasnit její funkce na úrovni vnitrobuněčné signalizace. Již dříve jsme prokázali schopnost miR-150 tlumit BCR signalizaci prostřednictvím inhibice proteinů GAB1 a FOXP1 u CLL [9]. Tyto výsledky a také dříve popsaná asociace zvýšených hladin FOXP1 se špatnou prognózou u FL a DLBCL byly důvodem ke zkoumání vztahu deregulace miR-150 k expresi FOXP1 v našem souboru pacientů s FL a tFL [9–11]. Imunohistochemické hodnocení vzorků ukázalo, že hladiny miR-150 jsou u pacientů s vysokou hladinou proteinu FOXP1 (> 70 % pozitivních buněk) významně nižší oproti nízké či středně FOXP1-pozitivním vzorkům. Vysoká hladina proteinu FOXP1 navíc souvisela s významně kratším přežitím FL pacientů oproti pacientům s nízkými hladinami FOXP1. V souladu s klesající hladinou miR-150 při histologické

transformaci jsme rovněž detekovali vyšší expresi FOXP1 v tFL oproti FL před transformací.

Naše výsledky ukazují, že proces histologické transformace FL je asociován se změnami hladin některých miRNA. Jako první jsme identifikovali asociaci tohoto procesu s poklesem tumor supresorové miR-150 a alespoň z části objasnili molekulární mechanismus, kterým snižování hladiny této miRNA k transformaci FL přispívá. V současné době se intenzivně věnujeme objasnění mechanismů, které vedou ke snížené expresi miR-150 a identifikaci dalších cílových genů a biologických procesů, jež tato miRNA v buňkách FL reguluje.

Literatura

1. Benešová K, Trněný M. Folikulární lymfom. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 3): 3S73–3S79. doi: 10.14735/amko20153S73.
2. Tsujimoto Y, Cossman J, Jaffe E et al. Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma. *Science* 1985; 228(4706): 1440–1443.
3. Okosun J, Bödör C, Wang J et al. Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution pat-

terns driving the initiation and progression of follicular lymphoma. *Nat Genet* 2014; 46(2): 176–181.

4. Pasqualucci L, Khiabanian H, Fangazio M et al. Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell Rep* 2014; 6(1): 130–140. doi: 10.1016/j.celrep.2013.12.027.
5. Thompson MA, Edmonds MD, Liang S et al. miR-31 and miR-17-5p levels change during transformation of follicular lymphoma. *Hum Pathol* 2016; 50: 118–126. doi: 10.1016/j.humpath.2015.11.011.
6. Mráz M, Doubek M, Mayer J. Inhibice signalizace B buněčným receptorem: první cílená léčba u chronické lymfocytární leukemie a dalších B buněčných lymfomů. *Klin Onkol* 2013; 26(3): 179–185.
7. Musilova K, Mraz M. MicroRNAs in B-cell lymphomas: how a complex biology gets more complex. *Leukemia* 2015; 29(5): 1004–1017. doi: 10.1038/leu.2014.351.
8. O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI et al. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature* 2005; 435(7043): 839–843.
9. Mraz M, Chen L, Rassenti LZ et al. miR-150 influences B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia by regulating expression of GAB1 and FOXP1. *Blood* 2014; 124(1): 84–95. doi: 10.1182/blood-2013-09-527234.
10. Banham AH, Connors JM, Brown PJ et al. Expression of the FOXP1 transcription factor is strongly associated with inferior survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11(3): 1065–1072.
11. Green MR, Gandhi MK, Courtney MJ et al. Relative abundance of full-length and truncated FOXP1 isoforms is associated with differential NFkappaB activity in follicular lymphoma. *Leuk Res* 2009; 33(12): 1699–1702. doi: 10.1016/j.leukres.2009.05.004.

Cirkulující myeloidní supresorové buňky a jejich úloha v nádorové imunologii

Circulating Myeloid Suppressor Cells and Their Role in Tumour Immunology

Pilátová K.^{1,2}, Budinská E.¹, Benciková^{1,3}, Nenutil R.^{1,4}, Šefr R.^{1,5}, Fědorová L.^{1,2}, Hanáková B.¹, Brychtová V.¹, Zdražilová Dubská L.^{1,2}

¹ RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵ Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Myeloidní supresorové buňky (MDSC) jsou heterogenní populací multipotentních progenitorových buněk myeloidního původu. Vzhledem k jejich imunosupresivnímu účinku se podílejí na úniku nádoru imunitnímu dohledu. K nádorovému růstu přispívají i dalšími mechanismy, jako jsou podpora nádorové angiogeneze a metastazování. Membránové markery lidských MDSC jsou znaky myeloidních buněk CD11b a CD33, dále jsou HLA-Dr^{low/-} a dle exprese znaků CD15 nebo CD14 je lze rozlišit na skupinu granulocytárních (Gr-MDSC) a monocytárních (Mo-MDSC) MDSC. **Soubor pacientů a metody:** Zastoupení Mo-MDSC v periferní krvi jsme stanovili u kontrolní populace (bez nádorového onemocnění) (n = 61), u pacientů se zhoubným novotvarem prsu (n = 39) a kolorektálním karcinomem (n = 52). Mo-MDSC byly detekovány na průtokovém cytometru jako buňky s imunofenotypem CD45⁺CD11b⁺CD33⁺HLA-Dr^{low/-}CD14⁺. **Výsledky:** Průměrný počet cirkulujících Mo-MDSC v kontrolní populaci byl 1,09 % z celkových leukocytů, tj. $0,073 \times 10^9/l$ a nezávisel na věku a pohlaví. U pacientek s karcinomem prsu byl průměrný počet Mo-MDSC vyšší než u kontrolní populace: 3,57 % a $0,229 \times 10^9/l$ ($p < 0,001$) a po podání růstových faktorů granulopoézy byl pozorován jejich významný nárůst ($p = 0,043$). Pacienti s kolorektálním karcinomem měli vyšší průměrný počet cirkulujících Mo-MDSC ve srovnání s kontrolní populací v době stanovení diagnózy: 1,71 % a $0,125 \times 10^9/l$ ($p = 0,003$) a jejich počet nekoreloval s klinicko-patologickým stadiem, lokalizací (kolon vs. rektum), umístěním (levostranné vs. pravostranné) a mikrosatelitovou nestabilitou nádoru. **Závěr:** Zvýšený počet MDSC v cirkulaci a nádorovém mikroprostředí je asociován s imunosupresí a progresí nádorového onemocnění. U pacientů s kolorektálním karcinomem jsme detekovali zvýšený počet Mo-MDSC v periferní krvi v době diagnózy, což může být odrazem imunosupresivního mikroprostředí nádoru, a dále je nutné vyhodnotit jejich počet v kontextu s vývojem onemocnění. Rekombinantní růstové faktory granulopoézy zvyšují počet MDSC v cirkulaci a vliv tohoto aspektu na prognózu nádorového onemocnění je potřeba dále objasnit.

Klíčová slova

myeloidní supresorové buňky – kolorektální karcinom – karcinom prsu – imunologie – imunosuprese – G-CSF

Práce byla podpořena MŠMT cestou NPU I (LO1413), grantem AZV 16-31966A a MZ DRO 00209805.

This work was supported by MEYS by NPU I (LO1413), grant AZV 16-31966A and MH DRO 00209805.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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 zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. RNDr. Lenka Zdražilová
Dubská, Ph.D.

Oddělení laboratorní medicíny
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: dubska@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 3. 2017

Přijato/Accepted: 26. 3. 2017

Summary

Background: Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are heterogenic population of multipotent progenitors of myeloid lineage. For their immunosuppressive effect, MDSC are responsible for tumour escape from the host immune surveillance. Furthermore, MDSCs support tumour by promotion of angiogenesis and metastasis. Membrane markers of human MDSCs are myeloid markers CD11b and CD13, these cells are HLA-Dr^{low/-} and expression of CD15 or CD14 differentiate them into granulocytic (Gr-MDSCs) and monocytic (Mo-MDSCs), resp. **Patients and Methods:** Using flow cytometry, we investigated Mo-MDSC counts in peripheral blood of non-cancer individuals – control group (n = 61), breast (n = 39) and colorectal (n = 52) cancer patients. These cells were detected as CD45⁺CD11b⁺CD33⁺CD14⁺HLA-Dr^{low/-} and quantified as percentage of total white blood cells and as absolute count. **Results:** In control group, circulating Mo-MDSCs was gender- and age-independent and the average value was 1.09% and $0.073 \times 10^9/l$. Breast cancer patients had higher circulating Mo-MDSCs compared to control group with average values: 3.57% and $0.229 \times 10^9/l$ ($p < 0.001$) and we also observed increase in Mo-MDSC number after granulopoietic growth factors administration ($p = 0.043$). Colorectal cancer patients had higher average number of circulating Mo-MDSCs compared to control group: 1.71% a $0.125 \times 10^9/l$ ($p = 0.003$) and its number did not correlate with tumour clinicopathological stage, localization of primary tumour (colon vs. rectum), site (left vs. right) and microsatellite instability. **Conclusion:** Increased number of MDSCs in circulation and within tumour microenvironment has been associated with immune suppression and tumour progression. Colorectal cancer patients at diagnosis showed higher circulating Mo-MDSCs possibly reflecting immunosuppressive effect of tumour microenvironment. Change of Mo-MDSC number from baseline level need to be evaluated in the context of CRC patients outcome. Recombinant granulopoietic growth factors increase number of circulating Mo-MDSCs and the effect of this phenomenon on cancer prognosis remains to be elucidated.

Key words

myeloid-derived suppressor cells – colorectal cancer – breast cancer – immunology – immunosuppression – G-CSF

Úvod

Myeloidní supresorové buňky (myeloid-derived suppressor cells – MDSC) jsou heterogenní populací multipotentních progenitorových buněk myeloidního původu se sníženou funkcí diferenciací ve zralé myeloidní buňky. Nejvíce prostudovanou funkcí MDSC je útlum imunitní reakce, kde se fyziologicky předpokládá jejich úloha v regulaci nadměrné imunitní odpovědi. V patofyziologii nádorových onemocnění pak patří mezi buňky zodpovědné za únik nádoru imunitnímu dohledu hostitele. Nádorový růst a metastazování však podporují i jinými mechanismy [1,2]. Nádorové metastazování MDSC podporují produkcí proteáz, které umožňují invazivitu nádoru a přestup nádorových buněk do cévního řečiště. V cévním řečišti jsou pak nádorové buňky chráněny před rozpoznáním imunitními buňkami tvorbou agregátů s MDSC a krevními destičkami. Nádorovou angiogenezi MDSC stimulují produkcí růstových faktorů a cytokinů, ale také jako buňky schopné diferencovat v endoteliální prekurzorové buňky (EPC) či makrofágy asociované s nádorem (TAM) [1,2].

Studie prokazují zvýšený výskyt MDSC u nádorových onemocnění nejen v okolí nádoru, ale také v periferní krvi, což pozitivně koreluje se špatnou prognózou a mortalitou a naopak negativně ko-

reluje s výskytem a funkcí T lymfocytů v periferní krvi [3–5].

Jedny z významných endogenních faktorů, které regulují proliferaci MDSC a jejich mobilizaci do místa zánětu/nádoru, jsou růstové faktory granulocytů a makrofágů (G-CSF, GM-CSF) [6].

Membránové markery lidských MDSC jsou znaky myeloidních buněk CD11b a CD33, naopak postrádají nebo jen níže exprimují HLA-Dr a dle exprese znaků CD15 nebo CD14 je lze rozlišit na skupinu granulocytárních (Gr-MDSC) a monocytárních (Mo-MDSC) MDSC. Gr-MDSC se vyznačují zejména produkcí arginázy 1 a volných kyslíkových radikálů, zatímco Mo-MDSC produkují oxid dusnatý. Takto, ale i jinými mechanismy, MDSC ovlivňují jednotlivé subpopulace imunitních buněk [1,2].

Soubor pacientů a metody

Zastoupení Mo-MDSC v periferní krvi jsme stanovili na průtokovém cytometru Navios (Beckman Coulter) jako CD45⁺ leukocyty s imunofenotypem CD11b⁺CD33⁺HLA-Dr^{low/-}CD14⁺.

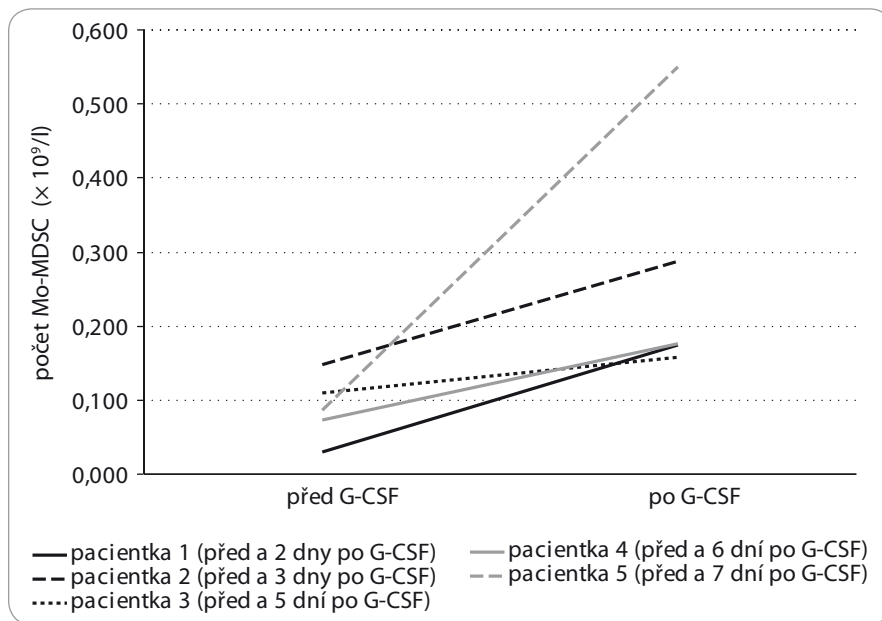
Relativní a absolutní počet cirkulujících Mo-MDSC jsme stanovili u 1. kontrolní populace 61 osob bez nádorového onemocnění (30 mužů ve věku 28–75 let a 31 žen ve věku 23–68 let), 2. u 39 pacientek se zhoubným nádorem prsu během léčby onemocnění (ve

věku 33–84 let) a 3. u 52 pacientů s kolo-
lorektálním karcinomem (colorectal cancer – CRC) v době stanovení diagnózy a během 6měsíčního follow-up (29 mužů ve věku 31–81 let a 23 žen ve věku 33–83 let). U pacientek s karcinomem prsu byl zhodnocen vliv podání rekombinantních růstových faktorů granulopoézy (G-CSF) na počet cirkulujících Mo-MDSC. U pacientů s CRC byl počet Mo-MDSC korelován s klinicko-patologickým stadiem, lokalizací primárního nádoru (kolon vs. rektum), umístěním (levostranné vs. pravostranné) a mikrosatelitovou nestabilitou (MSI vs. MSI-high). Vyšetření byla provedena proti podepsanému informovanému souhlasu.

Statistické vyhodnocení rozdílů v zastoupení Mo-MDSC bylo provedeno za využití neparametrického Mann-Whitneyova U testu a Wilcoxonova párového testu pro srovnání párových dat.

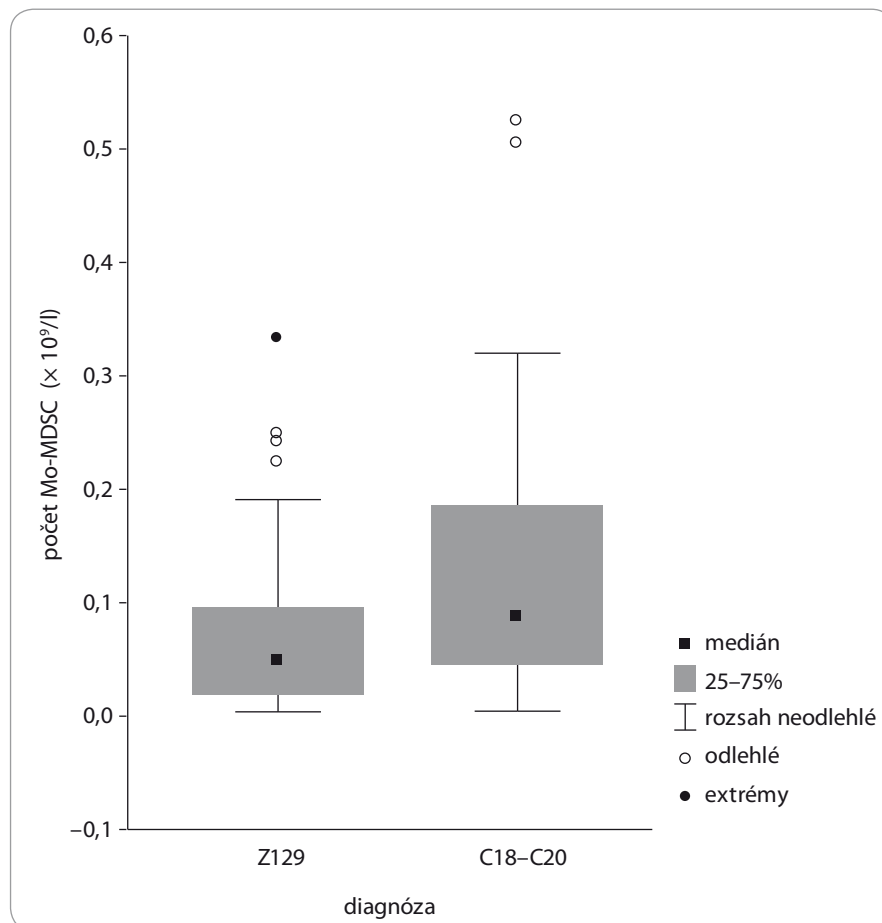
Výsledky

Průměrný počet Mo-MDSC v kontrolní populaci byl 1,09 % z celkových leukocytů, tj. $0,073 \times 10^9/l$ a nebyl závislý na pohlaví a věku. U pacientek s karcinomem prsu byl průměrný počet cirkulujících Mo-MDSC významně vyšší ve srovnání s kontrolní populací: 3,57 % a $0,229 \times 10^9/l$ ($p < 0,001$). Vzhledem k předpokládanému vlivu aplikace



Graf 1. Vliv rekombinantního G-CSF na počet Mo-MDSC v periferní krvi.

Počet cirkulujících Mo-MDSC byl vyšetřen u pěti pacientek s karcinomem prsu před a 2–7 dní po podání G-CSF, kdy počet cirkulujících Mo-MDSC významně vzrůstá ($p = 0,043$).



Graf 2. Počet cirkulujících Mo-MDSC u kontrolní populace a pacientů s CRC.

U pacientů s CRC (dg. C18–C20) v době stanovení diagnózy lze pozorovat zvýšený počet Mo-MDSC v periferní krvi ve srovnání s kontrolní populací (dg. Z129) ($p = 0,003$).

rekombinantních růstových faktorů (G-CSF) na zvýšenou produkci Mo-MDSC a jejich vyplavování z kostní dřeně jsme počet cirkulujících Mo-MDSC zhodnotili také pouze u těch pacientek, u nichž nebyl tento typ podpůrné terapie aplikován. V této skupině byla průměrná hodnota cirkulujících Mo-MDSC ve srovnání s kontrolní populací také zvýšená: 3,71 % a $0,217 \times 10^9/l$ ($p = 0,032$). Pro zhodnocení vlivu aplikace rekombinantního G-CSF na počet Mo-MDSC v periferní krvi jsme u pěti pacientek stanovili počet cirkulujících Mo-MDSC před a 2–7 dní po podání růstových faktorů granulopoézy, kdy jsme pozorovali významný nárůst počtu Mo-MDSC v cirkulaci ($p = 0,043$) (graf 1).

Pacienti s CRC v době stanovení diagnózy (stadium 0–IV) měli vyšší průměrný počet cirkulujících Mo-MDSC ve srovnání s kontrolní populací: 1,71 % a $0,125 \times 10^9/l$ ($p = 0,003$) (graf 2). Na tomto souboru jsme neprokázali korelaci relativního či absolutního počtu Mo-MDSC s klinicko-patologickým stadiem, lokalizací nádoru (kolon vs. rektum), umístěním (levostranné vs. pravostranné) a MSI.

Diskuze

Současný výzkum MDSC u nádorových onemocnění je zaměřen zejména na jejich využití jako biomarkerů nádorové progresie a léčebné odpovědi, ale také jako terapeutického cíle. V naší studii jsme detekovali zvýšený počet cirkulujících Mo-MDSC u pacientek s karcinomem prsu a pacientů s CRC v době stanovení jejich diagnózy, což pravděpodobně odpovídá imunosupresivnímu působení nádorového mikroprostředí. Zvýšený výskyt MDSC u nádorových onemocnění, ať už v mikroprostředí nádoru či v cirkulaci, byl popsán u různých typů nádorů, kde koreloval s progresí a mortalitou [3–5]. V naší skupině pacientů s CRC tedy bude dále nutné zhodnotit zastoupení a dynamiku cirkulujících MDSC v kontextu s vývojem onemocnění. Během 6měsíčního sledování 19 pacientů s CRC pozorovali nárůst počtu Mo-MDSC u 74 %, snížení u 11 % a stacionární nález u 16 % pacientů.

U onkologických pacientů je podáván rekombinantní G-CSF (např. filgrastim)

ke zkrácení trvání neutropenie po podání chemoterapie, což může vést k vyplavování MDSC do periferní krve [6,7]. Vliv podání rekombinantních růstových faktorů granulopoézy na zvýšení počtu cirkulujících Mo-MDSC potvrdila i naše měření. Zde vyvstává otázka, zda růstové faktory granulopoézy nezhoršují prognózu onkologického onemocnění. Publikované studie nedávají na tuto otázku jasnou odpověď. Na myších modelech byla v některých studiích prokázána zvýšená progresie různých typů nádorů po podání rekombinací růstových faktorů [8,9]. Studie u pacientek s karcinomem prsu uvádí zvýšené přežití po adjuvantním podání G-CSF [10]. Předpokládá se také, že úloha G-CSF a GM-CSF v regulaci nádorového růstu je odlišná [9].

Vzhledem ke svým imunoregulačním vlastnostem jsou MDSC studovány i z hlediska vlivu na účinek protinádorové imunoterapie. U pacientů s maligním melanomem počet cirkulujících Mo-MDSC před léčbou negativně koreloval s odpovědí na léčbu anti-CTLA-4 ipilimumabem [11]. Studována je souvislost angiogenního působení MDSC a vzniku rezistence k anti-angiogenní terapii. Jedním z navržených mechanismů vzniku rezistence k tyrozinkinázovému inhibitoru sunitinibu u pacientů s renálním karcinomem je zvýšený počet intratumorálních MDSC doprovázený zvýšenou

expresí angiogenních faktorů MMP-9, MMP-8 a IL-8 [12]. Byla popsána i souvislost mezi zvýšeným počtem MDSC a sníženou odpovědí na chemoterapii [6]. Znalost pronádorového působení MDSC vedla ke studiu možnosti využití MDSC jako terapeutického cíle [13].

Závěr

Zvýšený počet MDSC v periferní krvi v nádorovém mikroprostředí je asociován s imunosupresí a progresí nádorového onemocnění. U pacientů s CRC jsme v době diagnózy detekovali zvýšený počet MDSC v periferní krvi, což může být odraz imunosupresivního nádorového mikroprostředí. Dynamika počtu MDSC však musí být dále vyhodnocena v kontextu s vývojem nádorového onemocnění. Rekombinantní růstové faktory granulopoézy zvyšují počet MDSC v cirkulaci a vliv tohoto aspektu na prognózu nádorového onemocnění je potřeba dále objasnit.

Literatura

- Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. *J Clin Invest* 2015; 125(9): 3356–3364. doi: 10.1172/JCI80005.
- Talmadge JE, Gabrilovich DI. History of myeloid-derived suppressor cells. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(10): 739–752. doi: 10.1038/nrc3581.
- Yu J, Du W, Yan F et al. Myeloid-derived suppressor cells suppress antitumor immune responses through IDO expression and correlate with lymph node metastasis in patients with breast cancer. *J Immunol* 2013; 190(7): 3783–3797. doi: 10.4049/jimmunol.1201449.

- OuYang LY, Wu XJ, Ye SB et al. Tumor-induced myeloid-derived suppressor cells promote tumor progression through oxidative metabolism in human colorectal cancer. *J Transl Med* 2015; 13: 47. doi: 10.1186/s12967-015-0410-7.
- Solito S, Marigo I, Pinton L et al. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity in human cancers. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1319(1): 47–65. doi: 10.1111/nyas.12469.
- Shojaei F, Wu X, Qu X et al. G-CSF-initiated myeloid cell mobilization and angiogenesis mediate tumor refractoriness to anti-VEGF therapy in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(16): 6742–6747. doi: 10.1073/pnas.0902280106.
- Li W, Zhang X, Chen Y et al. G-CSF is a key modulator of MDSC and could be a potential therapeutic target in colitis-associated colorectal cancers. *Protein Cell* 2016; 7(2): 130–140. doi: 10.1007/s13238-015-2.
- Aliper AM, Frieden-Korovkina VP, Buzdin A et al. A role for G-CSF and GM-CSF in nonmyeloid cancers. *Cancer Med* 2014; 3(4): 737–746. doi: 10.1002/cam4.239.
- Kowanetz M, Wu X, Lee J et al. Granulocyte-colony stimulating factor promotes lung metastasis through mobilization of Ly6G+Ly6C+ granulocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(50): 21248–21255. doi: 10.1073/pnas.1015855107.
- Altundag K, Altundag O, Elkiran ET et al. Addition of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) to adjuvant treatment may increase survival in patients with operable breast cancer: interaction of G-CSF with dormant micrometastatic breast cancer cells. *Med Hypotheses* 2004; 63(1): 56–58.
- Meyer C, Cagnon L, Costa-Nunes CM et al. Frequencies of circulating MDSC correlate with clinical outcome of melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63(3): 247–257. doi: 10.1007/s00262-013-1508-5.
- Finke J, Ko J, Rini B et al. MDSC as a mechanism of tumor escape from Sunitinib mediated anti-angiogenic therapy. *Int immunopharmacol* 2011; 11(7): 856–861. doi: 10.1016/j.intimp.2011.01.030.
- Wesolowski R, Markowitz J, Carson W 3rd. Myeloid derived suppressor cells – a new therapeutic target in the treatment of cancer. *J Immunother Cancer* 2013; 1(1): 10. doi: 10.1186/2051-1426-1-10.

Je možné pozorovat etnickou diferenci v základních krevních testech? Údaje z programu onkologické prevence v komplexním onkologickém centru v České republice

Can we Observe Ethnic Difference in Basic Blood Tests? Single-institution Data from Cancer Prevention Programme in the Czech Republic

Řiháček M.¹, Valík D.^{1,2}, Vyzula R.³, Zdražilová Dubská L.^{1,2}

¹ Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

² RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Laboratorní vyšetření jsou základní součástí vyšetření zdravotního stavu a důležitým nástrojem při diagnostice, plánování a zhodnocení léčby či monitorování onemocnění. Pro většinu vyšetřovaných parametrů si musí klinická laboratoř stanovit referenční meze zdravé populace (95% CI nebo 2,5–97,5 percentil). V této studii jsme se zaměřili na etnickou diferenci v základních krevních parametrech relevantních pro populaci v ČR. **Pacienti a metody:** Studie byla provedena na vzorcích 13 126 jedinců v programu onkologické prevence. Jedinci byli rozděleni do dvou podskupin – 1. česká populace a 2. vietnamská populace. Byly porovnány základní laboratorní parametry mezi jednotlivými skupinami vč. rozdělení dle pohlaví. **Výsledky:** Statisticky významný rozdíl byl pozorován ve většině krevních testů. Zjištěné rozdíly lze vysvětlit na základě etnické diference v základních biochemických parametrech (váha, povrch těla atd.), případně odlišnými dietními zvyky. Jako příklad lze uvést hladinu celkového cholesterolu či plazmatického kreatininu, které byly u vietnamské populace naměřeny signifikantně nižší. Rozdíly v hematologických parametrech, např. v počtu erytrocytů a středním objemu erytrocytů naopak spíše reflektují vyšší incidenci hemoglobinopatií, např. thalasémie. **Závěr:** Pozorovali jsme statisticky signifikantní rozdíl v parametrech mezi českou populací a populací vietnamského původu. Vzhledem ke klinicky často využívanému parametru, odhadu glomerulární filtrace, je však nutné vzít v úvahu zejména podstatně nižší hodnoty kreatininu u jedinců vietnamského původu.

Klíčová slova

laboratorní testy – referenční rozmezí – etnická specifita

Práce byla podpořena MZ cestou DRO 00209-805 a MŠMT cestou NPU I (LO1413).

The work was supported by Czech Ministry of Health via DRO 00209805 and by MEYS via NPS I (LO1413).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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. RNDr. Lenka Zdražilová Dubská, Ph.D.

Oddělení laboratorní medicíny
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: dubska@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 3. 2017

Přijato/Accepted: 26. 3. 2017

Summary

Background: Laboratory tests are standard part of a routine check-up of current medical status and an important tool in diagnostic workup, in planning or evaluation of treatment, and disease monitoring. To reduce misdiagnosis, accurate reference intervals reflecting age, sex, ethnicity and other relevant clinical parameters must be established. We aimed to explore ethnic difference in basic blood parameters relevant for the Czech Republic. **Patients and Methods:** The study was performed analyzing blood tests from 13,126 individuals in cancer prevention program. Individuals were divided into two subgroups – 1. Czech, 2. Vietnamese, and laboratory parameters were compared. **Results:** Statistically significant differences were observed in majority of basic blood tests. These could be explained either by ethnical differences in basic biological parameters (weight, body mass) or dietary habits, such as in case of lower blood cholesterol levels and lower creatinine levels respectively in individuals of Vietnamese origin. Observed differences in erythrocyte-related parameters likely reflect higher incidence of haematological disorders such as hemoglobinopathies. **Conclusion:** We observed statistically significant difference in basic blood tests between individuals of Czech and Vietnamese origin. Taking into consideration routinely used creatinine-based estimation of glomerular function, the most clinically relevant ethnic-based difference is substantially lower creatinine plasma level in individuals of Vietnamese origin.

Key words

lab tests – reference range – ethnic specificity

Úvod

Laboratorní vyšetření biochemických a hematologických krevních parametrů patří k základním pomocným diagnostickým testům v klinické praxi. Pro posouzení naměřených hodnot se využívají referenční meze získané statistickým vyhodnocením vyšetření dostatečně početného parametrického souboru zdravých jedinců v jednotlivých klinických laboratořích, případně převzetím referenčních hodnot pro zdravou populaci z doporučení odborných společností. Referenční interval zahrnuje u většiny analytů středních 95 % hodnot naměřených v referenční skupině zdravých jedinců. Elektivně lze volit i rozšíření např. na 99. percentil u těch analytů, u kterých je požadována vysoká specifita (např. troponin) [1].

Dle doporučení Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny (IFCC) je vhodné, aby si jednotlivé laboratoře vytvářely vlastní referenční intervaly pro jednotlivé měřené analyty, avšak ne vždy lze dosáhnout splnění podmínek pro jejich vývoj (výběr a dostatečný počet referenčních zdravých jedinců, čas, finance atd.). Další překážkou při vytváření referenčních intervalů je i stálý vývoj metod pro rutinní analýzu, vývoj nových analyzátorů a jejich dnes relativně častá aktualizace či obměna v jednotlivých laboratořích, která teoreticky vyžaduje stálou aktualizaci referenčních intervalů [2]. Z těchto důvodů je v praxi častější postup přebírání referenčních intervalů pro jednotlivé populace z příbalových letáků firem dodávajících reagenty pro jednotlivé

metody, případně přebírání referenčních intervalů z doporučení odborných společností.

Většina akreditovaných klinických laboratoř v ČR má zavedené referenční hodnoty, které u vybraných laboratorních parametrů reflektují pohlaví, věk, či další klinicky relevantní individuální parametry, není však zvykem vytvářet referenční hodnoty laboratorních vyšetření pro subpopulaci dle etnického původu. Masarykův onkologický ústav (MOÚ) poskytuje kromě komplexní onkologické péče rovněž komplexní preventivní onkologické prohlídky v rámci „Preventivního onkologického programu pro každého“, jejichž součástí je i laboratorní vyšetření krevního obrazu, základních biochemických parametrů. Převážná část účastníků tohoto screeningového programu jsou zdraví jedinci, vč. těch vietnamského původu, kteří celkově v rámci ČR představují významnou menšinu.

Soubor pacientů a metody

V rámci preventivního onkologického vyšetření bylo v letech 2010–2016 v MOÚ provedeno laboratorní vyšetření 13 126 odběrů periferní krve. Vzorky nesrážlivé plné krve (K3EDTA) k vyšetření KO + Diff byly analyzovány systémem Sysmex XE-5000. Biochemické parametry (krevní plazma, Li-Heparin) byly analyzovány na systémech ROCHE Integra 800/Cobas 6000. Jedinci českého původu (n = 12 979) byly vyfiltrovány na základě standardní struktury rodného čísla. Jedinci vietnamského původu

(n = 147) byly vyselektováni dle jména. Porovnání výsledků laboratorních testů bylo provedeno s použitím základní statistiky a neparametrického Mann-Whitneyho U testu v programech MS Excel a StatSoft STATISTICA.

Výsledky

Statisticky signifikantní rozdíl mezi jednotlivými etnickými skupinami byl zjištěn ve většině měřených hematologických i biochemických parametrů (při hladině významnosti p = 0,05). V tab. 1 a 2 jsou shrnuty mediány vybraných měřených parametrů zvláště pro každou populaci a p hodnoty srovnání hodnot jednotlivých populací vč. rozdělení dle pohlaví.

Diskuze

Vyšší hladiny celkové bílkoviny byly pozorovány u jedinců vietnamského původu oproti české populaci, výrazněji u žen. Současně byl pozorován i vyšší obrat bílkovin ve vyšší hladině urey u Vietnamců. Zde byl více patrný rozdíl mezi muži jednotlivých etnik. Srovnáním mediánu hladiny kreatininu v obou populacích byl zjištěn signifikantní mezihlavní rozdíl. Ženy vietnamského původu měly o 11 $\mu\text{mol/l}$ nižší medián hladiny kreatininu než Češky, související nespíše s rozdílnou hmotností, povrchem těla a zastoupením svalové hmoty. Menší rozdíl byl zachycen mezi muži. Mezipopulační rozdíl byl rovněž signifikantní. Nález potvrzuje literární data, která ukazují, že při výpočtu odhadu glomerulární filtrace pomocí vzorců (např. MDRD,

Tab. 1. Biochemické parametry jedinců českého a vietnamského původu.

Medián naměřených výsledků u všech jedinců dané populace a dále po rozdělení dle pohlaví.

Etnikum pohlaví	Český původ (medián)			Vietnamský původ (medián)			p (Mann-Whitney U test)		
	všichni	ženy	muži	všichni	ženy	muži	všichni	ženy	muži
kreatinin (μmol/l)	76	64	83	66	55	80	< 0,001	< 0,001	0,011
urea (mmol/l)	4,5	4,1	4,8	5,1	4,6	5,5	< 0,001	< 0,001	< 0,001
celková bílkovina (g/l)	72	72	72	74	75	73	< 0,001	< 0,001	< 0,001
amyláza (μkat/l)	0,93	0,97	0,89	1,2	1,21	1,13	< 0,001	< 0,001	< 0,001
cholesterol (mmol/l)	5,1	5,1	5,06	4,8	4,75	4,96	< 0,001	< 0,001	0,477
HDL cholesterol (mmol/l)	1,43	1,74	1,27	1,35	1,5	1,24	< 0,001	0,001	0,054
LDL cholesterol (mmol/l)	3,20	3,03	3,32	3,11	2,98	3,14	0,105	0,974	0,186
triacylglyceroly (mmol/l)	1,14	0,95	1,3	1,22	1,11	1,43	0,002	0,001	0,013
sedimentace (mm/1 hod)	6	7	5	7	11	5	< 0,001	< 0,001	0,943
sedimentace (mm/2 hod)	14	19	11	18	26	11,5	< 0,001	< 0,001	0,245

Tab. 2. Hematologické parametry jedinců českého a vietnamského původu.

Medián hodnot u všech jedinců dané populace a dále po rozdělení dle pohlaví.

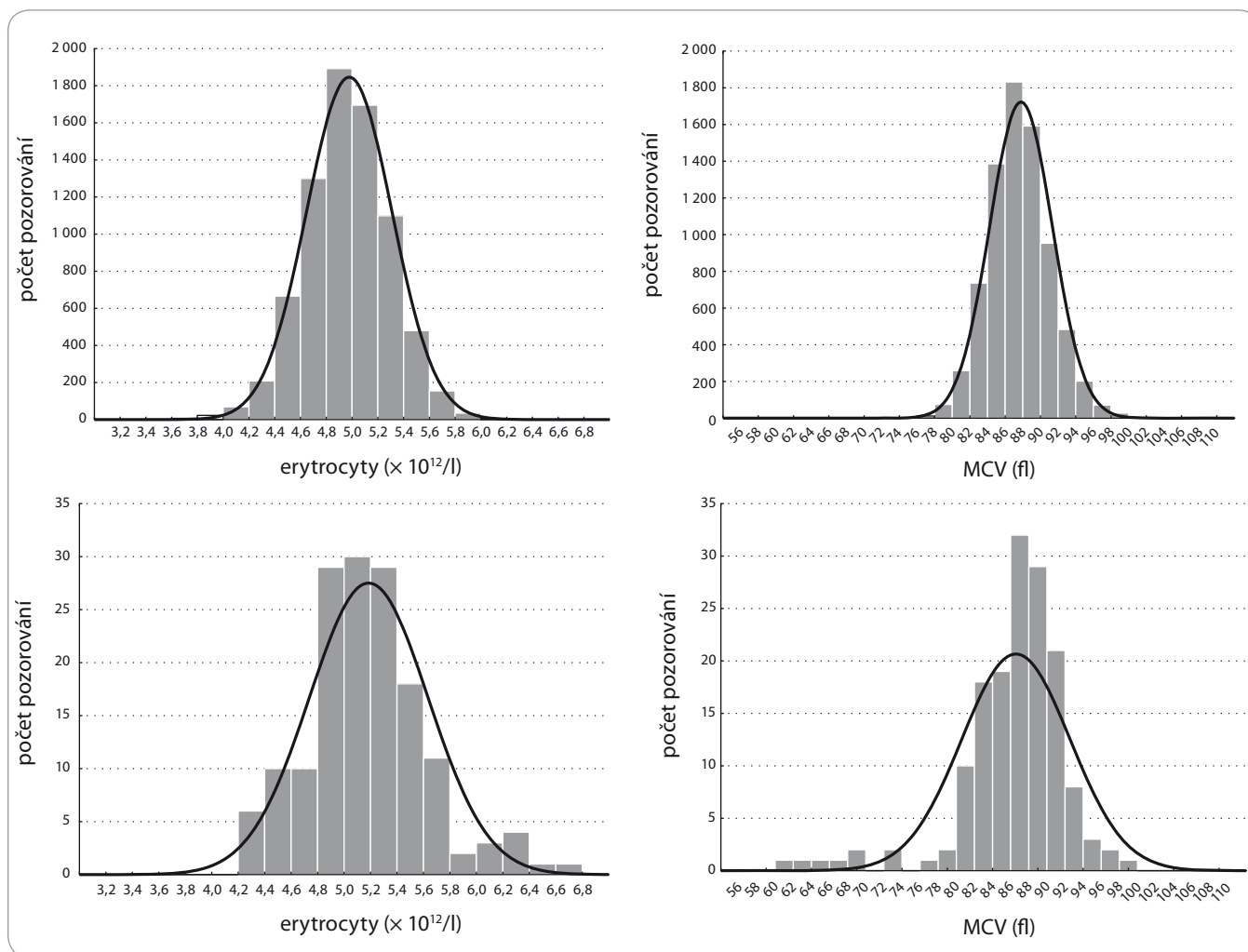
Etnikum pohlaví	Český původ (medián)			Vietnamský původ (medián)			p (Mann-Whitneyho U test)		
	všichni	ženy	muži	všichni	ženy	muži	všichni	ženy	muži
erytrocyty ($\times 10^{12}/l$)	4,78	4,49	4,97	4,89	4,59	5,13	< 0,001	< 0,001	< 0,001
leukocyty ($\times 10^9/l$)	6,05	6,21	5,95	6,71	6,32	6,58	< 0,001	0,284	< 0,001
hemoglobin (g/l)	146	136	152	145	136	155	0,839	0,253	0,002
hematokrit	0,42	0,39	0,44	0,42	0,39	0,45	0,125	0,194	< 0,001
MCV (fl)	87,8	88,1	87,5	86,4	87,8	87,7	0,004	0,002	0,156
neutrofilů ($\times 10^9/l$)	3,42	3,57	3,33	3,83	3,66	3,53	0,013	0,314	0,040
eozinofilů ($\times 10^9/l$)	0,12	0,11	0,13	0,23	0,14	0,21	< 0,001	0,003	< 0,001
bazofilů ($\times 10^9/l$)	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02	0,03	0,613	0,060	0,016
monocyty ($\times 10^9/l$)	0,49	0,47	0,51	0,51	0,46	0,52	0,252	0,018	0,194
lymfocyty ($\times 10^9/l$)	1,88	1,92	1,85	2,09	2,02	2,06	< 0,001	0,150	< 0,001

CKD-EPI) je vhodné do výpočtu zahrnout i korekční faktor, specifický pro danou populaci [3,4] nebo pro výpočet použít kombinovanou rovnici zahrnující kromě plazmatické hladiny kreatininu rovněž plazmatickou hladinu cystatinu C [4]. Při porovnání hladin lipidů byl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl v hladinách celkového cholesterolu, který byl u vietnamské populace nižší a který pravděpodobně souvisí s rozdílnými stravovacími návyky. Klinický význam tohoto nálezu popsali již v minulosti epidemiologické studie, které ukazují výrazně nižší podíl

vysoké hladiny cholesterolu v patogenezi cévní mozkové příhody u východoasijské populace, na které má u této populace významnější podíl vysoký krevní tlak [5]. Asiaté mají rovněž významně nižší mortalitu na koronární onemocnění než evropská populace [6].

V krevním obraze byly naměřeny signifikantně vyšší počty leukocytů a erytrocytů u vietnamské populace oproti evropské populaci. Rozdíl v počtu leukocytů byl patrný zejména u mužů a v diferenciálním rozpočtu odrážel signifikantně vyšší zastoupení lymfocytů,

neutrofilů a eozinofilů. Při podrobnější analýze počtu erytrocytů bylo ve vietnamské populaci pozorováno vyšší relativní zastoupení případů s vysokými odlehlými hodnotami (viz histogramy v obr. 1) současně s nižší hodnotou středního objemu (MCV) erytrocytů (mikrocytóza). Epidemiologicky je v jihovýchodní Asii zvýšený výskyt dědičných hemoglobinopatií typu *thalassemia* (nejvíce syndromy *α -thalassemia*, hemoglobin H a jiné), který má pravděpodobně s nálezy mikrocytózy erytrocytů kompenzované jejich větším počtem souvislost [7].



Obr. 1. Distribuce parametrů erytrocytů (počet, MCV) u mužů českého a vietnamského původu. Muži českého původu (nahore) a muži vietnamského původu (dole).

V diferenciálním rozpočtu leukocytů byl dále zjištěn signifikantně vyšší počet eozinofilních granulocytů u vietnamské subpopulace. Vyšší počty eozinofilů v asijské populaci (oproti evropské) byly v literatuře pozorovány spíše u jedinců pobývajících přímo v Asii než u jedinců trvale žijících v Evropě, což nasvědčuje spíše environmentálním vlivům než genetickému podkladu eozinofilie [8]. Z potenciálních environmentálních faktorů podílejících se na elevaci hladiny eozinofilů lze vzít v úvahu kouření, jehož prevalence je ve východoasijské populaci výrazně vyšší než v evropské [9,10]. Dále lze uvažovat i vyšší riziko nákazy parazitárními onemocněními u jedinců cestujících z východní Asie do Evropy, oproti zde trvale pobývajícím populaci.

Závěr

Ve většině základních biochemických i hematologických parametrů byl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl mezi sledovanými skupinami české populace a jedinců vietnamského původu. V článku byly popsány nejvýznamnější zjištěné rozdíly v měřených parametrech a jejich pravděpodobný patofyziologický podklad.

Literatura

1. Koerbin G, Sikaris KA, Jones GR et al. Evidence-based approach to harmonised reference intervals. *Clin Chim Acta* 2014; 432: 99–107. doi: 10.1016/j.cca.2013.10.021.
2. Ozarda Y, Ichihara K, Barth JH et al. Protocol and standard operating procedures for common use in a worldwide multicenter study on reference values. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(5): 1027–1040. doi: 10.1515/cclm-2013-0249.
3. Horio M, Yasuda Y, Imai E et al. Ethnic factors of the glomerular filtration rate estimating equation. *Kidney Int* 2012; 81(8): 799. doi: 10.1038/ki.2011.489.

4. Teo BW, Xu H, Wang D et al. Estimating glomerular filtration rates by use of both cystatin C and standardized serum creatinine avoids ethnicity coefficients in Asian patients with chronic kidney disease. *Clin Chem* 2012; 58(2): 450–457. doi: 10.1373/clinchem.2011.172346.
5. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet* 1998; 352(9143): 1801–1807.
6. Khor GL. Cardiovascular epidemiology in the Asia-Pacific region. *Asia Pac J Clin Nutr* 2001; 10(2): 76–80.
7. Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S et al. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race/ethnicity. *Genet Med* 2012; 14(11): 937–945. doi: 10.1038/gim.2012.76.
8. Bain B, Seed M, Godstrand I. Normal values for peripheral blood white cell counts in women of four different ethnic origins. *J Clin Pathol* 1984; 37(2): 188–193.
9. Schoen I, Pizer M. Eosinophilia apparently related to cigarette smoking. *N Engl J Med* 1964; 270: 1344–1347.
10. Bilano V, Gilmour S, Moffiet T et al. Global trends and projections for tobacco use, 1990–2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information Systems for Tobacco Control. *Lancet* 2015; 385(9972): 966–976. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60264-1.

Zinečnatými ionty modifikovaný nanotransportér antracyklinových antibiotik pro cílenou terapii nádoru prsu

Zinc-modified Nanotransporter for Target Drug Therapy of Breast Cancer

Skaličková S.¹, Gargulák M.², Löffelmann M.², Ruttkay-Nedecký B.², Kepinská M.³, Parák T.¹, Kizek R.¹⁻³

¹ Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

² Centrální laboratoře, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

³ Ústav biomedicínských a environmentálních analýz, Wrocław Medical University, Wrocław, Polsko

Souhrn

Východiska: V popředí zájmu nanomedicíny je nanotechnologická úprava antracyklinových antibiotik, která se často využívají v protinádorové léčbě hematologických malignit a solidních nádorů. Chitosanové nanočástice získávají více pozornosti v oblasti cíleného transportu léčiv díky své stabilitě, nízké toxicitě a jednoduché přípravě. Cílem práce bylo navrhnout chitosanový nanotransportér antracyklinového antibiotika s modifikací povrchu zinkem, pro specifickou interakci s metalothioneinem (MT). **Materiál a metody:** Chitosanové nanočástice s enkapsulovaným doxorubicinem byly připraveny rozpuštěním 5 g chitosanu v 3% kyselině octové a Trifenylofosfinu (TPP) (0,25 % w/v) a doxorubicinem (0,5 mg/ml). Fe₂O₃-NPs byly připraveny redukcí s borohydridem a amoniakem. Poté byly připraveny Fe₂O₃-AuNPs termální syntézou. Množství doxorubicinu a Zn²⁺ bylo určeno pomocí DPV. **Výsledky:** V experimentu byl navržen a následně studován biofyzikálními metodami chitosanový nanotransportér antracyklinových antibiotik (CHIT-Zn-DOXO-Fe₂O₃-AuNPs). Uvnitř vytvořené nanometrické struktury je elektrostaticky navázán doxorubicin (o koncentraci kolem 10 μm, CHIT-DOXO). Navíc MT je molekula bohatá na cystein a díky svým volným sulfhydrylovým skupinám je schopen vázat ionty zinku. Této vlastnosti jsme se rozhodli využít v konstrukci nanotransportéru pro jeho cílené směrování k nádorové tkáni (CHIT-Zn-DOXO). V řadě našich předchozích experimentů jsme ukázali výrazné vzestupy hladiny MT ve zhoubných nádorech. MT do svých domén váže ionty těžkých kovů (přirozeně ionty zinku), a tak udržuje jejich homeostázu v organismu. Proto jsme se v další části experimentu rozhodli sledovat schopnost modifikovaných chitosanových nanočástic (100 mg/ml, (CHIT-Zn-DOXO) vázat se k proteinu MT (magnetické zlaté nanočástice byly modifikovány MT, 100 μg/ml, Fe₂O₃-AuNPs). Efektivita vazby chitosanové nanočástice modifikovaná zinečnatými ionty (CHIT-Zn-DOXO) k MT (CHIT-Zn-DOXO-Fe₂O₃-AuNPs-MT) vzrostla o více než 30 % v porovnání s nemodifikovanou nanočásticí (CHIT-DOXO). **Závěr:** Předpokládáme, že nový nanotransportér je specifický svojí biodostupností, zvýšeným vychytáváním léčiva z krevního řečiště v místě nádorové tkáně a nízkou toxicitou pro necílové tkáně.

Klíčová slova

chitosan – magnetické zlaté nanočástice – rakovina prsu – doxorubicin

Práce byla realizována za podpory projektu NANODRUGS 328/2017/FaF a The European Technology Platform for Nanomedicine.

The work was realized with the support of the project NANODRUGS 328/2017/FaF and The European Technology Platform for Nanomedicine.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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.



Ing. Sylvie Skaličková, Ph.D.

Ústav humánní farmakologie a toxikologie

Farmaceutická fakulta

Veterinární a farmaceutická

univerzita Brno

Palackého třída 1946/1

612 42 Brno

e-mail: sylvie.skalikova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 6. 3. 2017

Přijato/Accepted: 26. 3. 2017

Summary

Background: In the centre of nanomedical interest stands the nanotechnological modification of anthracycline antibiotics, which are often used in antitumor treatment of hematological malignancies and solid tumors. Chitosan nanoparticles are gaining more attention in the field of targeted transport of drugs because of their stability, low toxicity and simple preparation. The main objective of the project, was the design of chitosan nanotransporter of anthracycline antibiotics with zinc modified surface, for a specific interaction with metallothionein. **Material and Methods:** The chitosan nanoparticles with encapsulated doxorubicin were prepared by a dissolution of 5 g of chitosan in 3% solution of acetic acid and TPP (0.25% w/v) and doxorubicin (0.5 mg/ml). Fe₂O₃-NPs were prepared by a reduction with borohydride and using ammonia. Thereafter Fe₂O₃-AuNPs were prepared by thermal synthesis. The amount of doxorubicin and Zn²⁺ was determined using DPV. **Results:** Chitosan nanotransporter with anthracycline antibiotics (CHIT-Zn-DOXO-Fe₂O₃-AuNPs) was designed and subsequently studied by biophysical methods. Inside of the nanometric structure is electrostatically bound doxorubicin (concentration 10 μM, CHIT-DOXO). Moreover metallothionein is a molecule rich in cysteine and thanks to its free sulphhydryl groups is capable of bonding with the zinc ions. We have decided to use this ability for a construction of the nanotransporter for its targeted direction towards the tumor tissue (CHIT-Zn-DOXO). We have shown significant increases of a metallothionein (MT) level in malignant tumors in many of our previous experiments. MT into its domains binds heavy metal ions (naturally zinc ions) and keeps the homeostasis in equilibrium this way. Therefore we have decided to observe the ability of modified chitosan nanoparticles (CHIT-Zn-DOXO, 100 μg/ml) for MT protein binding (magnetic gold nanoparticles were modified by MT, 100 μg/ml, Fe₂O₃-AuNPs) in the other part of our experiment. The efficiency of the chitosan nanoparticle bond modified by zinc ions (CHIT-Zn-DOXO) to the MT (CHIT-Zn-DOXO-Fe₂O₃-AuNPs-MT) increased by more than 30% compared with the unmodified nanoparticle (CHIT-DOXO). **Conclusion:** We assume that the new nanotransporter is specific for its bioavailability, increased uptake of the drug from bloodstream in the tumor tissue area and low toxicity for an untargeted tissue.

Key words

chitosan – magnetic gold nanoparticles – breast cancer – doxorubicin

Úvod

V popředí zájmu nanomedicíny je nanotechnologická úprava antracyklinových antibiotik, která se často využívají v protinádorové léčbě hematologických malignit a solidních nádorů [1,2]. Nanotechnologická modifikace léčiva zlepšuje jeho zacílení primárně k nádorové buňce. Modifikované nanočástice dokáží zvýšit koncentraci protinádorového léčiva v cílovém místě bez navýšení nežádoucích účinků a také chrání léčiva před intracelulární enzymovou degradací nebo endozomální translokací. Z publikovaných prací je zřejmé, že chitosanové nanočástice získávají více pozornosti v oblasti cíleného transportu léčiv díky jejich stabilitě, nízké toxicitě a jednoduché přípravě [3]. Deacetylovaná chitosanová kostra glukosaminových jednotek má vysokou hustotu nabitých aminoskupin, které umožňují silné elektrostatické interakce s biomolekulami, přechodnými kovy (Zn, Se) a peptidy [4,5]. Bylo zjištěno, že významnou molekulou vázající těžké ionty je metallothionein a jeho hladina je u nádoru prsu také významně změněná [6–8]. Cílem práce bylo navrhnout chitosanový nanotransportér antracyklinového antibiotika s modifikací povrchu zinkem, pro specifickou interakci s metallothioneinem.

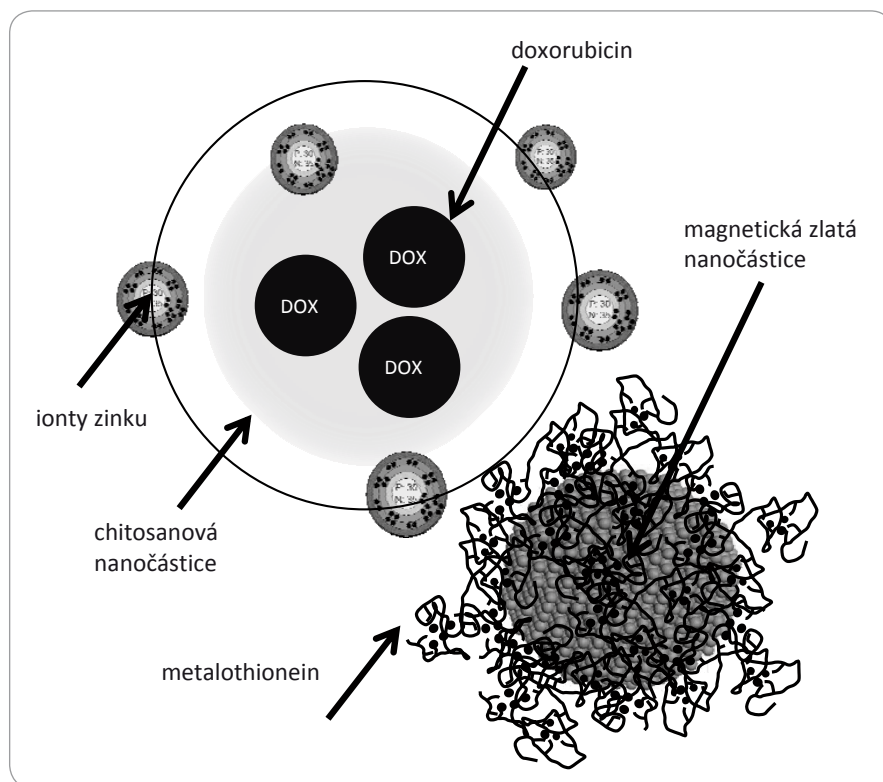
Materiál a metody

Chitosanové nanočástice s enkapsulovaným doxorubicinem byly připraveny rozpuštěním 5 g chitosanu v 3% kyseliny octové a TPP (0,25 % w/v) a doxorubicinem (0,5 mg/ml). Ke stanovení doxorubicinu a Zn²⁺ pomocí diferenční pulzní voltametrie (DPV) byl použit AUTOLAB Analyzer (Metrohm, Švýcarsko). Stanovení probíhalo pomocí adsorptivní přenosové techniky a standardní cely se třemi elektrodami. Elektroda ze skelného uhlíku byla pracovní elektroda, Ag/AgCl/3M KCl elektroda byla referenční a platinová elektroda byla pomocná. Pro zpracování dat byl použit software NOVA (Metrohm, Švýcarsko). Analyzované vzorky byly před měřením zbaveny kyslíku probubláním argonem (99,999 %). Pro analýzu Doxo a Zn²⁺ byl použit acetátový pufr (0,2 M acetát sodný a 0,2 M kyselina octová) při pH 5, který byl použit jako pomocný elektrolyt. Parametry měření Doxo byly následující: počáteční potenciál –0,8 V, konečný potenciál –0,4 V, doba akumulace 120 s, krok potenciální 5 mV, modulační amplituda 25 mV, objem vzorku 10 μl, objem měřicí cely 2 ml. Parametry pro měření Zn²⁺: počáteční potenciál –1,2 V, konečný potenciál –0,7 V, doba akumulace 60 s, krok potenciální 5 mV, modulační amplituda 25 mV, objem vzorku 10 μl, objem

měřicí cely 2 ml. Fe₂O₃-NPs byly připraveny redukcí s borohydridem a amoniakem. Poté byly Fe₂O₃-AuNPs připravené termální syntézou. Množství doxorubicinu a Zn²⁺ bylo určeno pomocí DPV.

Výsledky

V experimentu byl navržen a následně studován biofyzikálními metodami chitosanový nanotransportér antracyklinových antibiotik (CHIT-Zn-DOXO-Fe₂O₃-AuNPs) jak je ukázáno na obr. 1. Uvnitř vytvořené nanometrické struktury je elektrostaticky navázán doxorubicin (o koncentraci kolem 10 μM, CHIT-DOXO). Navíc metallothionein je molekula bohatá na cystein a díky svým volným sulfhydrylovým skupinám je schopen vázat ionty zinku. Těto vlastnosti jsme se rozhodli využít v konstrukci nanotransportéru pro jeho cílené směřování k nádorové tkáni (CHIT-Zn-DOXO). V řadě našich předchozích experimentů jsme ukázali výrazné vzestupy hladiny MT ve zhoubných nádorech [9–11]. MT do svých domén váže ionty těžkých kovů (přirozeně ionty zinku), a tak udržuje jejich homeostázu v organismu. Proto jsme se v další části experimentu rozhodli sledovat schopnost modifikovaných chitosanových nanočástic (100 mg/ml, CHIT-Zn-DOXO) vázat se k proteinu MT (magnetické zlaté nanočástice byly



Obr. 1. Předpokládané schéma chitosanového nanotransportéru doxorubicinu.

Chitosanová nanočástice s enkapsulovaným doxorubicinem je modifikována zinečnatými ionty (CHIT-Zn-DOXO). Takto připravená nanočástice je schopná interagovat s komplexem Fe_2O_3 -AuNPs-MT přes volné SH skupiny v doménách MT.

modifikovaný MT, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Fe_2O_3 -AuNPs)). Efektivita vazby chitosanové nanočástice modifikovaná zinečnatými ionty (CHIT-Zn-DOXO) k MT (CHIT-Zn-DOXO- Fe_2O_3 -AuNPs-MT) vzrostla o více jak 30 % v porovnání s nemodifikovanou nanočásticí (CHIT-DOXO). Námi navržený koncept nanotransportéru DOXO potenciálně ukazuje na jeho možné

zacílení do tkání se zvýšenou hladinou MT.

Závěr

Předpokládáme, že nový nanotransportér je specifický svojí biodostupností, zvýšeným vychytáváním léčiva z krevního řečiště v místě nádorové tkáně a nízkou toxicitou pro necílové tkáně.

Z výsledků je patrné, že je nanočástice formována a ve své struktuře uzavírá doxorubicin a na povrchu jsou vázány ionty Zn^{2+} . Získané výsledky vypovídají o formaci chitosanových nanočástic a jejich schopnosti vázat se na protein MT, který hraje důležitou roli u nádoru prsu.

Literatura

1. Shi JJ, Kantoff PW, Wooster R et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer* 2017; 17(1): 20–37. doi: 10.1038/nrc.2016.108.
2. Yaari Z, da Silva D, Zinger A et al. Theranostic barcoded nanoparticles for personalized cancer medicine. *Nat Commun* 2016; 7: 13325. doi: 10.1038/ncomms13325.
3. Kamaly N, He JC, Ausiello DA et al. Nanomedicines for renal disease: current status and future applications. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(12): 738–753. doi: 10.1038/nrneph.2016.156.
4. Zhao HY, Lv P, Huo D et al. Doxorubicin loaded chitosan-ZnO hybrid nanospheres combining cell imaging and cancer therapy. *RSC Adv* 2015; 5(74): 60549–60551.
5. Esmaeili A, Hadad NA. Preparation of ZnFe₂O₄-chitosan-doxorubicin hydrochloride nanoparticles and investigation of their hyperthermic heat-generating characteristics. *Ceram Int* 2015; 41(6): 7529–7535.
6. Gomulkiewicz A, Jablonska K, Pula B et al. Expression of metallothionein 3 in ductal breast cancer. *Int J Oncol* 2016; 49(6): 2487–2497. doi: 10.3892/ijo.2016.3759.
7. Burton C, Dan YB, Donovan A et al. Urinary metallomics as a novel biomarker discovery platform: breast cancer as a case study. *Clin Chim Acta* 2016; 452: 142–148. doi: 10.1016/j.cca.2015.11.014.
8. Chandler P, Kochupurakkal BS, Alam S et al. Subtype-specific accumulation of intracellular zinc pools is associated with the malignant phenotype in breast cancer. *Mol Cancer* 2016; 15: 2. doi: 10.1186/s12943-015-0486-y.
9. Gumulec J, Masarik M, Adam V et al. Serum and tissue zinc in epithelial malignancies: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(6): e99790. doi: 10.1371/journal.pone.0099790.
10. Gumulec J, Raudenska M, Adam V et al. Metallothionein – immunohistochemical cancer biomarker: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(1): e85346. doi: 10.1371/journal.pone.0085346.
11. Adam V, Petrlova J, Wang J et al. Zeptomole electrochemical detection of metallothioneins. *PLoS One* 2010; 5(7): e11441. doi: 10.1371/journal.pone.0011441.

Fullerenový nanotransportér doxorubicinu pro cílenou interakci s mutovaným genem *BRCA2*

Fullerene Doxorubicin Nanotransporter for Target Interaction with mutated gene *BRCA2*

Skaličková S.¹, Löfelmann M.², Gargulák M.², Dočekalová M.², Ruttkay-Nedecký B.², Suchý P.¹, Kepinská M.³, Kizek R.¹⁻³

¹ Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

² Centrální laboratoře, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

³ Ústav biomedicínských a environmentálních analýz, Wrocław Medical University, Wrocław, Polsko

Souhrn

Východiska: Zhoubné nádory prsu jsou v rozvinutých zemích nejčastějším nádorovým onemocněním, postihující převážně ženy. Odhaduje se, že přibližně 5–10 % karcinomů prsu je podmíněno rodinnou genetickou zátěží, způsobenou mutací genu *BRCA2*. Při léčbě je často používaným terapeutikem doxorubicin. Přes svou terapeutickou účinnost však vykazují vysokou kardiotoxicitu. Možnost, jak zvýšit terapeutické okno, představují nanotransportéry. Fullereny jsou nanočástice tvořené atomy uhlíku jejichž fyzikálně chemické vlastnosti jim udávají vysokou stabilitu. Komplex fullerenu a doxorubicinu (DOXO) umožňuje cílenou metodu léčby. Cílem této práce je vyvinout nanotransportérový systém s předpokládaným účinkem cytostatika bez výrazných toxických efektů. **Materiál a metody:** K 5 mg fullerenu bylo přidáno 0,5 ml destilované vody a roztok byl následně vložen na 30 min do ultrazvukové lázně (50 W). Fullereny s navázaným DOXO byly purifikovány od nenavázaného DOXO pomocí centrifugace (16 000 g). Pro analýzu DOXO byl použit acetátový pufr. Fe₂O₃-NPs byly připraveny redukcí s borohydridem a amoniakem. Poté byly připravené Fe₂O₃-AuNPs termální syntézou. **Výsledky:** Byl navržen a následně studován biofyzikálními metodami uhlíkový nanotransportér (fulleren) pro vazbu doxorubicinu (FULLER-DOXO). Zjistili jsme, že velikost FULLER-DOXO je větší než 100 nm a zeta potenciál se pohybuje kolem 24 mV. DOXO interaguje s FULLER elektrostatickou interakcí a jeho množství se zvyšuje s aplikovanou koncentrací (R² = 0,96). V následujícím experimentu byl FULLER-DOXO modifikován oligodeoxynukleotidem (ODN; 10 µg/ml), a byl tak vytvořen komplex FULLER-DOXO-ODN1. Vázaný ODN představuje specifickou sekvenci, pro zacílení komplexu na bodovou mutaci v genu *BRCA2*. Pro prokázání interakce byla navržena magnetická zlatá nanočástice modifikovaná komplementární sekvencí k testovanému nanotransportéru (ODN2-Fe₂O₃-AuNPs). Vytvořený komplex (FULLER-DOXO-ODN1-ODN2-Fe₂O₃-AuNPs) byl následně potvrzen několika nezávislými technikami. **Závěr:** Předpokládáme, že navržený nanokonstrukt bude možné využít pro geneticky cílené směřování protinádorového léčiva.

Klíčová slova

doxorubicin – rakovina prsu – fullereny – magnetické zlaté nanočástice

Práce byla realizována za podpory projektu NANO LPR 2017 Liga proti rakovině Praha a The European Technology Platform for Nanomedicine.

The work was realized with the support of the project NANO LPR 2017 Liga proti rakovině Praha and The European Technology Platform for Nanomedicine.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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.



Ing. Sylvie Skaličková, Ph.D.

Ústav humánní farmakologie

a toxikologie

Farmaceutická fakulta

Veterinární a farmaceutická

univerzita Brno

Palackého třída 1946/1

612 42 Brno

e-mail: sylvie.skalikova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 6. 3. 2017

Přijato/Accepted: 26. 3. 2017

Summary

Background: Malignant breast tumors are in developed countries, the most common cancer affecting mainly women. It is estimated that approximately 5–10% of breast cancers are conditioned by genetic family burdens, caused by mutation in the *BRCA2* gene. In the course of the treatment doxorubicin is frequently used therapeutics. Despite its therapeutic efficacy, however, it shows high cardiotoxicity. Possibility to increase the therapeutic window, represent nanotransporters. Fullerenes are nanoparticles composed of carbon atoms whose physical-chemical properties indicate high stability. The complex of fullerene and doxorubicin enables the targeted method for the treatment. The aim of this work is to develop a nanotransporter system with an expected cytostatic effect without significant toxic effects. **Material and Methods:** To 5 mg of fullerene 0.5 ml of distilled water was added and solution was subsequently placed for 30 min in an ultrasonic bath (50 W). Fullerenes with bound doxorubicin (DOXO) were purified from unbound DOXO by centrifugation (16,000 g). For DOXO analysis acetate buffer was used. Fe_2O_3 -NPs were prepared by reduction with borohydride and ammonia. Thereafter Fe_2O_3 -AuNPs were prepared by thermal synthesis. **Results:** Carbon nanotransporter (fullerene) for binding of doxorubicin (FULLER-DOXO) was designed and subsequently studied by biophysical methods. We have found that FULLER-DOXO size is larger than 100 nm and the zeta potential is around 24 mV. DOXO, interacts with FULLER by the electrostatic interaction, and its volume increases with the applied concentration ($R^2 = 0.96$). In the following experiment FULLER-DOXO was modified with oligodeoxynucleotide (ODN; 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$), and this way was FULLER-DOXO-ODN1 complex prepared. Bound ODN represents a specific sequence for targeting the complex to a point mutation in the *BRCA2* gene. In order to prove the interaction magnetic gold nanoparticle modified with the complementary sequence to the test nanotransporter was designed (ODN2- Fe_2O_3 -AuNPs). Formed complex (FULLER-DOXO-ODN1-ODN2- Fe_2O_3 -AuNPs) was subsequently confirmed by several independent techniques. **Conclusion:** We assume that the proposed nanoconstruct will be able to use for genetic targeting of anticancer drug.

Key words

doxorubicin – breast cancer – fullerenes – magnetic gold nanoparticles

Úvod

Zhoubné nádory prsu jsou v rozvinutých zemích nejčastějším nádorovým onemocněním, postihující převážně ženy [1]. Odhaduje se, že přibližně 5–10 % karcinomů prsu je podmíněno rodinnou genetickou zátěží, způsobenou mutací genu *BRCA2* [2]. Při léčbě je často používaným terapeutikem doxorubicin (DOXO). Nicméně, DOXO a další cytostatika ze skupiny antracyklinových antibiotik vykazují v závislosti na aplikované dávce nezanedbatelnou kardiotoxicitu [3]. Tento vedlejší efekt limituje kumulativní aplikovaná dávka. Uvádí se, že poškození srdečního svalu se vyskytuje u 3 % pacientů při dávce 400 mg/ml, 7 % při dávce 500 mg/ml a u více jak 15 % pacientů dochází k poškození srdečního svalu při dávce 700 mg/ml. Vývoj nových léčiv je tedy zaměřen na snížení kardiotoxicity antracyklinových antibiotik. Metody nanomedicíny za využití různých nanokonstruktů by pomohly snížit vedlejší efekty spojené s léčbou nádorového onemocnění [4,5]. Fullereny jsou nanočástice tvořené atomy uhlíku, jejichž fyzikálně chemické vlastnosti jim udávají vysokou stabilitu [6]. Jednou z významných vlastností fullerenů jsou jejich fyzikálně-chemické vlastnosti, které umožňují interakci s chemoterapeutiky [7,8]. Řada studií prokázala synergický efekt DOXO a fullereny

na inhibici metastáz a snížení jeho toxicity u zvířecích modelů. Tento efekt může být vysvětlen schopností aromatických molekul tvořit nekovalentní hetero-komplex v roztocích. Vznikem heterokomplexu DOXO s fullerenem se také snižuje jeho negativní vliv na srdeční tkáň. Komplex fullereny a DOXO představuje cílenou metodu léčby [9]. Cílem této práce je vyvinout nanotransportérový systém využívající uhlíkové struktury fullereny pro vazbu DOXO.

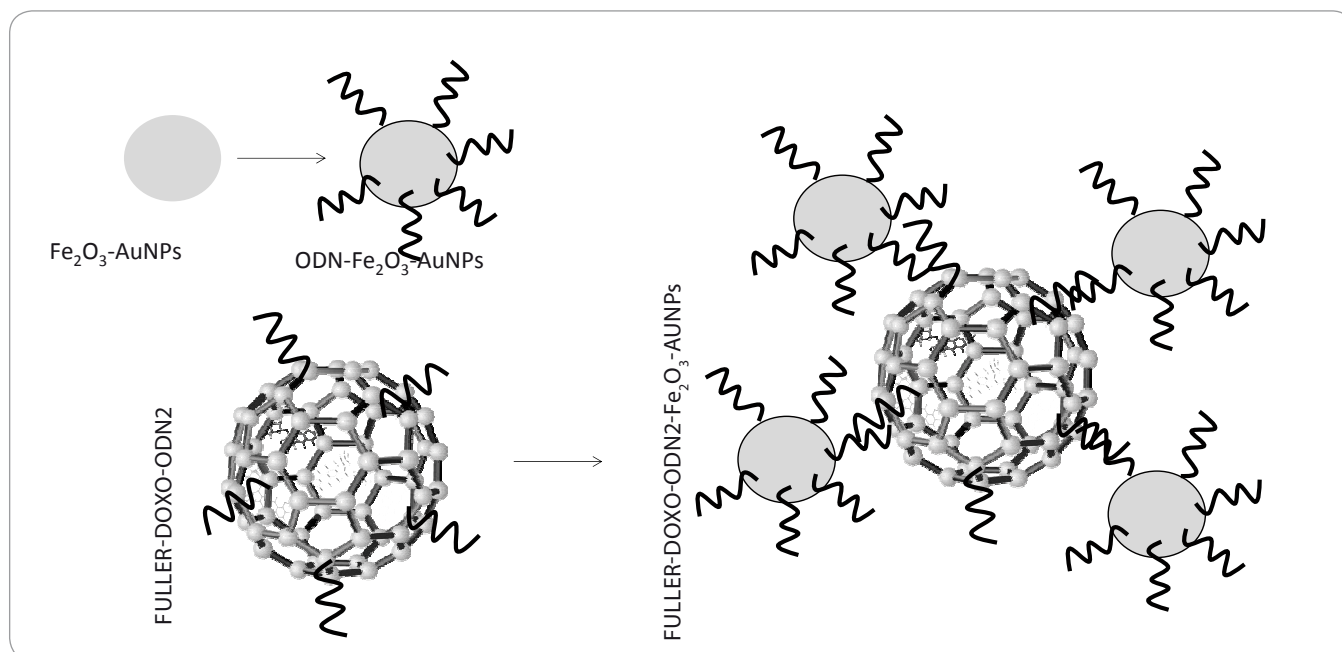
Materiál a metody

K 5 mg fullereny bylo přidáno 0,5 ml destilované vody a roztok byl následně vložen na 30 min do ultrazvukové lázně (50 W). Fullereny s navázaným DOXO byly purifikovány od nenavázaného DOXO pomocí centrifugace (16 000 g). Fe_2O_3 -NPs byly připraveny redukcí s borohydridem a amoniakem. Poté byly připravené Fe_2O_3 -AuNPs termální syntézou. Velikost částic byla zjištěna koloidním analyzátozem. Stanovení DOXO probíhalo elektrochemicky pomocí adsorptivní přenosové techniky a standardní cely se třemi elektrodami. Elektroda ze skelného uhlíku byla pracovní elektroda. Ag/AgCl/3M KCl elektroda byla referenční a platinová elektroda byla pomocná. Pro analýzu DOXO byl použit acetátový pufr (0,2 M acetát sodný) při pH 5,0, který byl použit jako pomocný

elektrolyt. Parametry měření DOXO byly následující: počáteční potenciál –0,8 V, konečný potenciál –0,4 V, doba akumulace 120 s, krok potenciální 5 mV, modulační amplituda 25 mV, objem vzorku 10 μl , objem měřicí cely 2 ml. Parametry pro měření Zn^{2+} : počáteční potenciál –1,2 V, konečný potenciál –0,7 V, doba akumulace 60 s, krok potenciální 5 mV, modulační amplituda 25 mV, objem vzorku 10 μl , objem měřicí cely 2 ml. Vazba oligonukleotidů byla provedena ve fosfátovém pufru (pH 7,0) po dobu 24 hod. Hybridizační experimenty byly provedeny ve fosfátovém pufru (pH 7,0 a 0,1 M NaCl).

Výsledky

Byl navržen a následně studován biofyzikálními metodami uhlíkový nanotransportér (fulleren) pro vazbu doxorubicinu (FULLER-DOXO). Zjistili jsme, že velikost FULLER-DOXO je větší než 100 nm a zeta potenciál je kolem –25 mV, což naznačuje dobrou stabilitu koloidního systému. DOXO interaguje s FULLER elektrostatickou interakcí. Aby byla ověřena tato interakce, k FULLER o koncentraci 1–10 mg/ml byl přidán DOXO (30 μM). Elektrochemickým stanovením heterokomplexu FULLER-DOXO byla zjištěna zvyšující se koncentrace DOXO v závislosti na koncentraci ($R^2 = 0,96$). V následujícím ex-



Obr. 1. Předpokládané schéma interakce DOXO s fullerem za vytvoření komplexu FULLER-DOXO. Následně byl tento komplex modifikován ODN2 za vytvoření komplexu FULLER-DOXO-ODN2.

perimentu byl FULLER-DOXO modifikován oligodeoxynukleotidem (ODN; 10 $\mu\text{g/ml}$) a byl tak vytvořen komplex FULLER-DOXO-ODN1. Pro prokázání interakce byly použity magnetické zlaté nanočástice modifikované komplementárními sekvencemi k testovanému nanotransportéru (ODN2- Fe_2O_3 -AuNPs). Výhodou použití magnetických částic je snadná purifikace nanočástic pomocí magnetu od nenavázaných částí komplexu. Vazba AuNPs k ODN2 byla prověřena elektrochemicky (redoxní signál CA, $-1,45\text{ V}$). Z výsledků je patrné, že se zvyšující se koncentrací komplexu (ODN2- Fe_2O_3 -AuNPs) se zvyšuje elektrochemický signál ODN2 ($R^2 = 0,93$). V dalším experimentu byl detailně studován vytvořený komplex (FULLER-DOXO-ODN1-ODN2- Fe_2O_3 -AuNPs). Tvorba předpokládaného komplexu byla následně potvr-

zena elektrochemickou analýzou DOXO a signálu CA.

Závěr

V této prvotní studii jsme prokázali modifikaci fullerenu s antracyklinovým antibiotikem doxorubicinem a antisense oligodeoxynukleotidem k potenciálnímu využití v oblasti cílené léčby nádorů prsu. Předpokládáme, že navržený nanostruktur bude možné využít pro geneticky cílené směřování protinádorového léčiva.

Literatura

1. Martinez-Outschoorn UE, Peiris-Pages M, Pestell RG et al. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(1): 11–31. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.60.
2. Narod SA. BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(12): 702–707. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.166.

3. Kizek R, Adam V, Hrabeta J et al. Anthracyclines and ellipticines as DNA-damaging anticancer drugs: recent advances. *Pharmacol Ther* 2012; 133(1): 26–39. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.07.006.
4. Blazkova I, Nguyen HV, Kominkova M et al. Fullerene as a transporter for doxorubicin investigated by analytical methods and in vivo imaging. *Electrophoresis* 2014; 35(7): 1040–1049. doi: 10.1002/elps.201300393.
5. Drbohlavova J, Chomoucka J, Adam V et al. Nanocarriers for anticancer drugs – new trends in nanomedicine. *Curr Drug Metab* 2013; 14(5): 547–564.
6. Lynchak OV, Prylutskyi YI, Rybalchenko VK et al. Comparative analysis of the antineoplastic activity of C-60 fullerene with 5-fluorouracil and pyrrole derivative in vivo. *Nanoscale Res Lett* 2017; 12(1): 8. doi: 10.1186/s11671-016-1775-0.
7. Panchuk RR, Prylutska SV, Chumak VV et al. Application of C-60 fullerene-doxorubicin complex for tumor cell treatment in vitro and in vivo. *J Biomed Nanotechnol* 2015; 11(7): 1139–1152.
8. Wang H, Agarwal P, Zhao ST et al. A biomimetic hybrid nanoplatform for encapsulation and precisely controlled delivery of therasnostic agents. *Nat Commun* 2015; 6: 10081. doi: 10.1038/ncomms10081.
9. Shi JJ, Wang BH, Wang L et al. Fullerene (C-60)-based tumor-targeting nanoparticles with “off-on” state for enhanced treatment of cancer. *J Control Release* 2016; 235: 245–258. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.06.010.

Analýza mikroRNA u epiteliálního karcinomu vaječníku

MicroRNA Analysis in Epithelial Ovarian Cancer

Sommerová L., Ďuríková H., Podhorec J., Hrstka R.

RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Karcinom vaječníku je nádorové onemocnění s vysokou mortalitou, které bývá diagnostikováno v pozdních stádiích, což potvrzuje nutnost identifikace nových neinvazivních biomarkerů umožňujících detekci onemocnění v raném stadiu. Jednou z potenciálních možností se ukazují být mikroRNA (miRNA). MiRNA jsou malé nekódující molekuly RNA regulující genovou expresi a podílející se na mnohých buněčných procesech vč. karcinogeneze. **Soubor pacientů a metody:** Celková RNA byla izolována ze sér devíti žen s diagnostikovaným karcinomem vaječníku, které byly léčeny na Masarykově onkologickém ústavu. Jako kontrolní vzorky sloužila séra šesti žen bez prokazatelného onkologického onemocnění. Získaná RNA byla pomocí reverzní transkriptázy přepsána do cDNA, která byla podrobena preamplifikaci. Expresí miRNA byla stanovena pomocí TaqMan MikroRNA testů. Ke statistické analýze byl použit neparametrický Mann-Whitneyův U test. **Výsledky:** Hladiny miRNA miR-30a-5p a miR-26b byly identifikovány jako statisticky významně zvýšené v séru pacientek s karcinomem vaječníku. Další miRNA vykazující zřetelně zvýšenou hladinu byly miR-628-5p, 520c-3p, miR-486 a let-7b. Naopak miR-596 vykazovala výrazně sníženou hladinu v séru pacientek s karcinomem vaječníku. **Závěr:** Byla prokázána signifikantně odlišná exprese nejméně dvou miRNA (miR-30a-5p a miR-26b) v sérech pacientek s karcinomem vaječníku v porovnání se séry odebranými od zdravých žen. Tyto miRNA by mohly být v budoucnu využity jako účinný diagnostický nástroj k detekci přítomnosti karcinomu vaječníku právě v rámci odběru tzv. tekutých biopsií.

Klíčová slova

mikroRNA – biomarkery – epiteliální karcinom vaječníku – qPCR

Summary

Background: Ovarian carcinoma is a type of cancer with high mortality, which is often diagnosed in late stages indicating the necessity to identify new non-invasive biomarkers for detection of this malignancy in early stages of the disease. MicroRNAs (miRNAs) seem to be one of the potential possibilities. MiRNAs are small noncoding RNA molecules, which regulate gene expression and are involved in many cellular processes including carcinogenesis. **Patients and Methods:** Total RNA was isolated from sera of nine ovarian cancer patients treated at Masaryk Memorial Cancer Institute. As a control samples, we used sera from six cancer-free women. Purified RNA was subjected to reverse transcription followed by cDNA preamplification. MiRNA expression was determined using TaqMan MicroRNA Assays. For statistical analysis was used nonparametric Mann-Whitney U test. **Results:** MiRNAs miR-30a-5p and miR-26b were identified as significantly overexpressed miRNAs in sera from ovarian cancer patients. Other miRNAs showing elevated level were identified as miR-628-5p, 520c-3p, miR-486 and let-7b. On the other hand, miR-596 showed reduced levels in sera from ovarian cancer patients. **Conclusion:** A significantly different level of at least two miRNAs (miR-30a-5p and miR-26b) has been observed in cancer patients in comparison with healthy individuals. These miRNAs would serve as a powerful non-invasive diagnostic tool to detect ovarian epithelial cancer in so called liquid biopsies.

Key words

microRNA – biomarkers – ovarian epithelial cancer – qPCR

Práce byla podpořena grantem MŠMT – NPU I – LO1413.

This work was supported by MEYS – NPS I – LO1413.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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.



Mgr. Lucia Sommerová

RECAMO

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: lucia.sommerova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 3. 2017

Přijato/Accepted: 26. 3. 2017

Úvod

Rakovina vaječníku je gynekologickou malignitou, která se řadí mezi jednu z nejčastějších příčin úmrtí mezi ženami na celém světě. V ČR vykazuje epiteliální ovariální karcinom v rámci gynekologických zhoubných nádorů nejvyšší mortalitu. Navzdory nemalému pokroku v chirurgických technikách a terapeutických strategiích mají pacientky s diagnostikovanými nádory vaječníku stále nepříznivou prognózu s výrazně nižším 5letým přežitím v porovnání s jinými nádorovými onemocněními [1]. Vysoká mortalita je spojena především s nedostatečnými diagnostickými markery umožňujícími včasnou diagnostiku v raných asymptomatických stádiích onemocnění. Nemoc je tudíž diagnostikována v pozdějších fázích, kdy již mají pacientky objektivní potíže, což je spojeno se zhoršenou prognózou onemocnění a mnohem obtížnější léčbou.

MikroRNA (miRNA) jsou malé, 18–25 nukleotidů dlouhé nekódující RNA, které regulují mRNA na posttranskripční úrovni. Obvykle se váží na 3'UTR úsek cílové mRNA, čímž obvykle dochází buď k degradaci cílové mRNA nebo k inhibici iniciace translace [2–4]. Neustále narůstající množství dat monitorujících expresi miRNA potvrzuje jejich nezastupitelnou úlohu v různých biologických procesech jako je buněčný růst, proliferace, diferenciaci, migrace a invazivita nádorových buněk [5]. Proto možnosti klinického využití miRNA představují značně atraktivní oblast výzkumu v celosvětovém měřítku.

V této studii byly analyzovány hladiny miRNA v sérech pacientek, u kterých byl diagnostikován epiteliální karcinom vaječníku. Na základě komparativní analýzy s hladinami miRNA v sérech pocházejících od žen bez prokázané onkologické diagnózy byly vybrány miRNA, které by mohly v budoucnu nalézt uplatnění právě při diagnostice epiteliálního karcinomu vaječníku.

Materiál a metody

Pacientky a vzorky

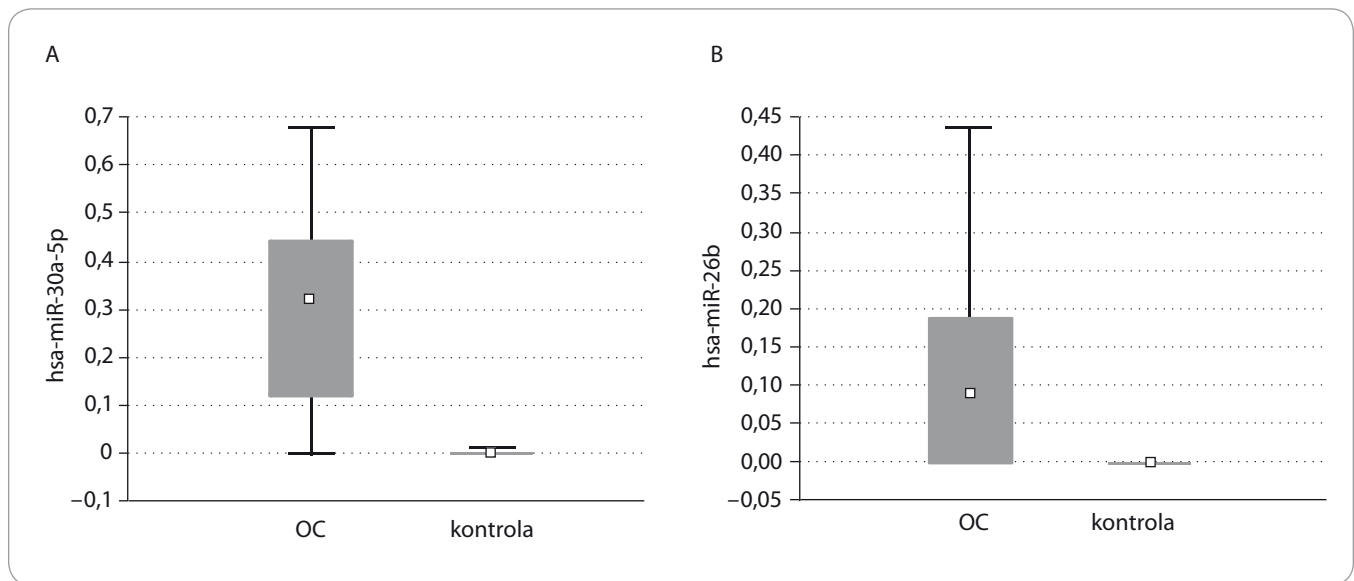
Vzorky sér byly získané od pacientek, které byly léčeny v Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ) z důvodu diagnostikovaného epiteliálního karcinomu

vaječníku v letech 2006–2010 (tab. 1). Ze stejného období také pochází i kontrolní vzorky, které byly získány v rámci krevních odběrů při preventivních kon-

trolách zaměstnankyň, které jsou v MOÚ periodicky prováděny. Projekt byl schválen Etickou komisí MOÚ v Brně. Podepsaný informovaný souhlas byl získán

Tab. 1. Charakteristika klinických vzorků.

Charakteristika	Pacientky (n = 9)	Kontrola (n = 6)
Věk		
průměr	68	48
min.	51	32
max.	88	55
FIGO		
stadium I	2 (22 %)	–
stadium II	0 (0 %)	–
stadium III	7 (78 %)	–
stadium IV	0 (0 %)	–
Histologický grade		
grade 1	2 (22 %)	–
grade 2	3 (33 %)	–
grade 3	4 (45 %)	–
pT		
1	3 (33 %)	–
2	1 (11 %)	–
3	5 (56 %)	–
pN		
0	7 (78 %)	–
1	1 (11 %)	–
neuveдено	1 (11 %)	–
Léčba		
chemoterapie	7 (78 %)	–
Relaps		
ano	6 (67 %)	–
ne	3 (33 %)	–
průměrná doba bezpříznakového přežití	24 měsíců	–
Úmrtí		
ano	2 (22 %)	–
ne	7 (78 %)	–
Histologický typ		
serózní	4 (45 %)	–
mucinózní	2 (22 %)	–
endometroidní	0 (0 %)	–
papilární	3 (33 %)	–
smíšený	0 (0 %)	–



Obr. 1. Porovnání hladin exprese miR-30-5p (A) a miR-26b (B) mezi séry pacientek s karcinomem vaječnicku (OC) a séry zdravých žen (kontrola).

od všech žen, jejichž vzorky sér byly zařazeny do studie.

Izolace miRNA a její kvantifikace

MiRNA byla izolována z krevního séra pomocí TaqMAN miRNA ABC Purification kitu dle instrukcí výrobce (Applied Biosystems). Po purifikaci miRNA byla stanovena její čistota a koncentrace, poté následoval přepis do cDNA pomocí kitu TaqMan miRNA Reverse Transcription Kit a následovala preamplifikace pomocí TaqMan PreAmp Master Mix. Kvantitativná PCR v reálním čase byla provedena na ABI Prism 7900 systému s využitím mikrofluidních karet Human miRNA Arrays. Komparativní analýza exprese miRNA pocházející ze sér pacientek s karcinomem vaječnicku v porovnání se zdravými kontrolami byla provedena pomocí neparametrického Mann-Whitneyova U testu.

Výsledky a diskuze

Byla stanovena exprese miRNA v sérech devíti pacientek s diagnostikovaným karcinomem vaječnicku. Získané hodnoty hladin miRNA byly normalizované vůči hsa-miR-550 sloužící jako referenční gen.

Statisticky významnou vyšší hladinu ve vzorcích séra s diagnostikovaným karcinomem vaječnicku vykazovaly miR-30a-5p a miR-26b (obr. 1). Spolu s těmito dvěma miRNA byla dále pozoro-

rována zvýšená exprese miR-628-5p, miR-520c-3p, miR-486, miR-16, let-7b a miR-132 u pacientek s karcinomem vaječnicku ve srovnání se zdravými kontrolami, avšak statisticky nevýznamně. Tyto miRNA lze kromě let-7b obecně označit jako onkogenní. Naopak miR-596, která byla výrazně snížena ve vzorcích sér pocházejících od pacientek s karcinomem vaječnicku v porovnání se zdravými kontrolami, patří mezi miRNA s tumor supresorovými vlastnostmi. Tato její funkce již byla prokázána u karcinomu ústní dutiny [6], avšak doposud nebyla prokázána souvislost mezi změněnou expresí miR-596 a karcinomem vaječnicku.

Celosvětově vůbec první analýza zaměřená na stanovení hladin miRNA ve vzorcích pocházejících z karcinomu ovaria byla provedena v roce 2007 [7]. V této studii byla identifikována rodina miR-200, která je tvořena pěti různými miRNA, které mohou vykazovat jak onkogenní, tak i tumor supresorové vlastnosti. Další významnou skupinou miRNA s deregulovanou hladinou u karcinomu ovaria je rodina let-7, jejímž hlavním cílem je gen *HMGA2* [8], který se uplatňuje při modulaci chromatinu a přispívá tak k regulaci transkripce. Jeho zvýšená hladina byla opakovaně prokázána u serózních karcinomů vaječnicku a to jak v raných, tak i pozdějších stádiích [8]. Skutečnost, že v naší práci pozorujeme

zvýšenou hladinu let-7b naznačuje, že zřejmě došlo k aktivaci této tumor supresorové dráhy, nicméně exprese genu *HMGA2* nebyla stanovena.

Změny v hladinách exprese miR-30a-5p byly detekovány v souvislosti s rezistencí k cisplatině u ovariálních buněčných linií [9]. Následující studie pak ukázala, že hladina miR-30a-5p je signifikantně zvýšená u buněčných linií, které vykazují rezistenci k chemoterapii. Spolu s tím zvýšená exprese této miRNA přispívala nejen k rychlejšímu růstu tumoru, ale i ke schopnosti migrovat a k invazivitě [10].

Abnormální exprese miR-26b byla popsána u řady nádorových onemocnění. Dále bylo zjištěno, že c-Myc, klasický onkogen, suprimuje expresi miR-26b u různých tumorů [11]. Na druhou stranu, zvýšená exprese miR-26b byla popsána u high-grade gliomů, kde bylo rovněž prokázáno, že 3'UTR mRNA nádorového supresoru *PTEN* je cílovým místem pro miR-26b. V případě karcinomu vaječnicku existují v odborné literatuře stran miR-26 rovněž rozporuplné údaje [12,13].

Naše pilotní studie identifikovala miR-30a-5p a miR-26b jako potenciální markery karcinomu vaječnicku, avšak je třeba si uvědomit, že vyšetřovaným materiálem bylo pouze sérum pacientek, kde hladiny miRNA nemusí plně korelovat s expresí miRNA v nádorové tkáni vaječnicku. Naopak, v případě analýzy exprese miRNA

v krevním séru lze předpokládat systémový obrázek v kontextu celého organismu, kde se mohou aberantně exprimovat nejrůznější miRNA vč. miRNA reflektujících nádorové onemocnění a jejichž identifikace a validace by mohla v budoucnu sloužit především k diagnostickým účelům.

Literatura

1. Trivers KF, Stewart SL, Peipins L et al. Expanding the public health research agenda for ovarian cancer. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18(9): 1299–1305. doi: 10.1089/jwh.2009.1622.
2. Ahmad J, Hasnain SE, Siddiqui MA et al. MicroRNA in carcinogenesis & cancer diagnostics: a new paradigm. *Indian J Med Res* 2013; 137(4): 680–694.
3. Matoulkova E, Michalova E, Vojtesek B et al. The role of the 3' untranslated region in post-transcriptional regulation of protein expression in mammalian cells. *RNA Biol* 2012; 9(5): 563–576. doi: 10.4161/rna.20231.
4. Michalova E, Vojtesek B, Hrstka R. Impaired pre-mRNA processing and altered architecture of 3' untranslated regions contribute to the development of human disorders. *Int J Mol Sci* 2013; 14(8): 15681–15694. doi: 10.3390/ijms140815681.
5. Kloosterman WP, Plasterk RH. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease. *Dev Cell* 2006; 11(4): 441–450.
6. Endo H, Muramatsu T, Furuta M et al. Potential of tumor-suppressive miR-596 targeting LGALS3BP as a therapeutic agent in oral cancer. *Carcinogenesis* 2013; 34(3): 560–569. doi: 10.1093/carcin/bgs376.
7. Iorio MV, Visone R, Di Leva G et al. MicroRNA signatures in human ovarian cancer. *Cancer Res* 2007; 67(18): 8699–8707.
8. Wu J, Wei JJ. HMGA2 and high-grade serous ovarian carcinoma. *J Mol Med (Berl)* 2013; 91(10): 1155–1165. doi: 10.1007/s00109-013-1055-8.
9. Han X, Zhen S, Ye Z et al. A feedback loop between miR-30a/c-5p and DNMT1 mediates cisplatin resistance in ovarian cancer cells. *Cell Physiol Biochem* 2017; 41(3): 973–986. doi: 10.1159/000460618.
10. Liu J, Wu X, Liu H et al. Expression of microRNA-30a-5p in drug-resistant and drug-sensitive ovarian cancer cell lines. *Oncol Lett* 2016; 12(3): 2065–2070.
11. Sander S, Bullinger L, Wirth T. Repressing the repressor: a new mode of MYC action in lymphomagenesis. *Cell Cycle* 2009; 8(4): 556–559.
12. Lin J, Zhang L, Huang H et al. MiR-26b/KPNA2 axis inhibits epithelial ovarian carcinoma proliferation and metastasis through downregulating OCT4. *Oncotarget* 2015; 6(27): 23793–23806.
13. Zhang L, Volinia S, Bonome T et al. Genomic and epigenetic alterations deregulate microRNA expression in human epithelial ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(19): 7004–7009. doi: 10.1073/pnas.0801615105.

Využití porózního hydrogelu jako 3D scaffoldu pro růst leukemických B lymfocytů

Use of Porous Hydrogel as a 3D Scaffold for the Growth of Leukemic B Lymphocytes

Studená R.^{1,2}, Horák D.³, Baloun J.¹, Plichta Z.³, Pospíšilová Š.^{1,2}

¹ Centrum molekulární medicíny, CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

² Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

³ Polymerní částice, Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., Praha

Souhrn

Východiska: Primární lidské B buňky chronické lymfocytární leukemie (CLL) podléhají při kultivaci *in vitro* buněčné smrti, nicméně jejich přežití lze signifikantně prodloužit kontaktem se stromálními buňkami nebo přítomností specifických solubilních faktorů. Pro účely výzkumu chování CLL buněk jsme vytvořili 3D *in vitro* model, ve kterém bylo simulováno vhodné mikroprostředí pro CLL buňky umožňující studium mechanismu jejich přežívání v dlouhodobé kultivaci. **Materiál a metody:** Naším cílem bylo, aby struktura scaffoldu byla geometricky podobná 3D morfologii kostní dřevě, která vyplňuje trabekulární kost, aby měl 3D scaffold dostatečně velký povrch pro zachycení buněk a zároveň velkou pórovitost pro buněčnou migraci a transport živin. Dalším požadavkem byla také alespoň částečná transparentnost potřebná pro pozorování buněčného modelu pomocí optických metod. Připravili jsme 3D scaffoldy z porózního hydrogelu poly(2-hydroxyetyl metakrylát) (pHEMA), poly(2-hydroxyetyl metakrylát-co-2-aminoetyl metakrylát) p(HEMA-co-AEMA) a p(HEMA-co-AEMA) modifikovaný s často používaným adhezním peptidem Arg-Gly-Asp (RGD). Všechny hydrogelové scaffoldy byly vyrobeny ve čtyřech velikostech pórů (125, 200, 300 a 350–450 μm). Scaffoldy byly testovány pomocí HS-5 buněčné linie odvozené z lidských stromálních buněk kostní dřevě a HEK293 buněčné linie odvozené z lidských embryonálních buněk ledvin. **Výsledky:** Hydrogelový scaffold p(HEMA-co-AEMA) modifikovaný adhezním peptidem Arg-Gly-Asp (RGD) s velikostí pórů 350–450 μm prokázal, že je vhodným systémem pro 3D kultivaci buněk, neboť podporuje interakce mezi buňkami navzájem a také mezi buňkami a materiálem. Tento scaffold byl použit pro nasazení kultivace složené z HS-5 buněk a CLL buněk, které byly stimulovány pomocí ligandu CD40 a cytokinu IL-4. Viabilita CLL buněk byla vyšší v přítomnosti obou stimulatorů zároveň než v případě každého zvlášť. **Závěr:** Ukázali jsme, že technologie 3D scaffoldů je velmi dobře využitelná pro modelování mikrosystémů, kde se nádorové buňky chovají jako ve svém přirozeném mikroprostředí.

Klíčová slova

hematoonkologie – leukemie – hydrogel – stromální buňky

Tato práce byla podpořena grantem COST CZ LD15144 „Buněčné a nebuněčné základy pro regeneraci kostí a zubů“ uděleným Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České Republiky.

This work was supported by grant COST CZ LD15144 “Cellular and acellular grounds for regeneration of bones and teeth” awarded by the Ministry of Education, Youth and Sport of the Czech Republic.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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.



Ing. Radana Studená, Ph.D.
Centrum molekulární medicíny
CEITEC, MU a Interní hematologická
a onkologická klinika LF MU
a FN Brno
Kamenice 753/5
625 00 Brno
e-mail: radana.studena@gmail.com

prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D.
Centrum molekulární medicíny
CEITEC, MU a Interní hematologická
a onkologická klinika LF MU
a FN Brno
Kamenice 753/5
625 00 Brno
e-mail: pospisilova.sarka@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 6. 3. 2017

Přijato/Accepted: 26. 3. 2017

Summary

Background: Primary human B cells chronic lymphocytic leukemia undergoes apoptosis, from which they can be rescued by contact with stromal cells or by the addition of specific soluble factor, when cultured *in vitro*. For research purposes of the behavior of CLL cells we created 3D *in vitro* model in which we simulated appropriate microenvironment for CLL cells to allow study the mechanism of survival of these cells in long-term cultivation. **Material and Methods:** Our aim was the scaffold structure to be geometrically similar to the 3D morphology of supporting bone marrow tissue in a trabecular bone; the 3D scaffold was also designed to conform to biocompatibility, sufficiently large surface area for cell attachment, high porosity for cell migration, proliferation and transport of nutrients. Another requirement was a partial transparency for inspection of cell model with optical techniques. We prepared 3D scaffolds from porous hydrogel poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (pHEMA), poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-2-aminoethyl methacrylate) p(HEMA-co-AEMA) and p(HEMA-co-AEMA) modified with frequently used cell adhesion peptide Arg-Gly-Asp (RGD). All hydrogel scaffolds were manufactured in four pore diameters (125, 200, 300 and 350–450 μm). Scaffolds were tested with human bone marrow stromal cell line HS-5 and human embryonic kidney cell line HEK293. **Results:** Hydrogel scaffold p(HEMA-co-AEMA) modified with adhesion peptide Arg-Gly-Asp (RGD) with pore diameter of 350–450 μm demonstrated that it is a convenient system for 3D cell cultivation, since it promotes interaction between the cells and also between the cells and the material. This scaffold was used for seeding of co-cultivation system of HS-5 cells with CLL-cells, which were stimulated through the CD40L signaling pathway as well as via the IL-4 pathway. Viability of B-CLL cells was higher in the presence of both stimulators than with each alone. **Conclusions:** We have shown that 3D scaffold technology is very useful for modeling of microsystems where the cancer cells behave like in their natural microenvironment.

Key words

hematooncology – leukemia – hydrogel – stromal cells

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější leukemií dospělého věku v euroamerické populaci. Jde o indolentní hematologickou malignitu charakterizovanou hromaděním morfologicky zralých B lymfocytů v kostní dřeni, periferní krvi a lymfatických orgánech. Dlouho byl zastáván názor, že jde pouze o chorobu způsobenou akumulací leukemických buněk v G0 nebo časně G1 fázi buněčného cyklu, díky předpokládanému defektu apoptózy u imunologicky nekompetentních B lymfocytů. Nicméně, současné studie ukazují na to, že leukemické buňky proliferují *in vivo* a dochází u nich k permanentní apoptóze s menší intenzitou [1]. CLL je také prototypem B buněčné malignity závislé na mikroprostředí. CLL buňky v rámci svého přirozeného mikroprostředí interagují s mezenchymálními stromálními buňkami (MSC), od monocytů odvozenými nurse-like buňkami (NLC) a také s T buňkami. Tyto interakce jsou nezbytné pro proliferaci a přežití CLL buněk. Je známo, že pokud jsou CLL buňky odebrány ze svého přirozeného mikroprostředí a jsou kultivovány *in vitro*, velmi brzy u nich dochází ke spontánní apoptóze. Apoptóze CLL buněk lze zabránit kultivací *ex vivo* se stromálními buňkami kostní dřene nebo s NLC buňkami [2].

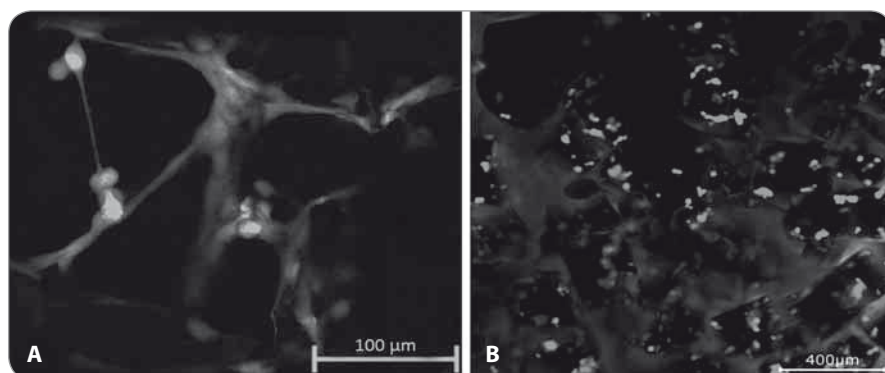
Buněčná kultivace na kultivačních destičkách je považována za jednu ze základních a nejčastějších kultivací, se

kteřou se setkáváme ve většině biologických experimentů. Buněčná proliferace se zde projevuje jako 2D kolonie. Většina experimentálních výsledků však potvrzuje, že 3D kultivace buněk je lepší než 2D z hlediska formování tkání. 3D kultivace je také nezbytná pro podporu buněčných funkcí vyskytujících se v přirozeném prostředí tkáně [3,4].

Naším cílem bylo vytvořit 3D *in vitro* model klonálních leukemií tak, aby bylo simulováno vhodné mikroprostředí pro CLL buňky umožňující studium mechanismu přežívání těchto buněk v dlouhodobé kultivaci a jejich případné proliferace. Důležité bylo, aby součástí našeho 3D *in vitro* modelu byl scaffold, který imituje morfologii kostní dřene, a buňky jsou zde v tzv. cell-to-cell kontaktu, který tento model odlišuje od 2D kultivací. Podmínkou bylo, aby měl 3D scaffold dostatečně velký povrch pro zachycení buněk, a zároveň velkou porovitost pro buněčnou migraci a transport živin. Dalším požadavkem byla také alespoň částečná transparentnost materiálu, abychom mohli náš konstrukt pozorovat pomocí optických metod. 3D scaffolds byly vyrobeny z porózního hydrogelu poly(2-hydroxyethyl metakrylát) (pHEMA), poly(2-hydroxyethyl metakrylát-co-2-aminoethyl metakrylát) p(HEMA-co-AEMA) a p(HEMA-co-AEMA) modifikovaná s peptidem Arg-Gly-Asp (RGD), který se často používá

z důvodu lepší adheze buněk. Všechny zmíněné scaffolds byly vyrobeny ve čtyřech velikostech pórů (125, 200, 300 a 350–450 μm) a měly podobu válečků o průměru 5 mm a výšce 2 mm. 3D scaffolds jsme nejdříve otestovali pomocí HS-5 buněčné linie odvozené z lidských stromálních buněk kostní dřene a HEK293 buněčné linie odvozené z lidských embryonálních buněk ledvin. Buněčná linie HS-5 je dobře charakterizovaným modelem mikroprostředí kostní dřene a buněčná linie HEK293 byla testovací linií. Důležitou vlastností materiálu scaffoldu je jeho biokompatibilita. Ze tří testovaných materiálů adherovaly studované HS-5 a HEK293 buňky nejvíce na scaffold vyrobený z p(HEMA-co-AEMA)-RGD. Ačkoli buněčná linie HEK293 je částečně adherentní, některé oblasti scaffoldu byly jejími buňkami hustě osídleny, což se dá považovat za předběžný důkaz biokompatibility scaffoldu.

Pro změření metabolické aktivity a proliferace buněk ve scaffoldech byla použita Alamarblue zkouška. Alamarblue funguje na základě konverze resazurinu na resorufin. Resazurin je nefluorescenční indikátorová barva, která je přeměněna na červeně fluorescenční resorufin pomocí redukční reakce metabolicky aktivních buněk. Množství produkované fluorescence odpovídá počtu živých buněk. Scaffolds s velikostí



Obr. 1. Snímky z konfokálního mikroskopu p(HEMA-co-AEMA)-RGD scaffoldu, $d = 350\text{--}450\ \mu\text{m}$ po inkubaci s HS-5 buňkami (A, B).

pórů $125\ \mu\text{m}$ byly vyřazeny z testování, protože buňky nepenetrovaly do scaffoldu a zůstávaly na jeho povrchu. Testování jsme tedy podrobili zbývající velikosti pórů. HS-5 a HEK293 buňky byly inkubovány ve scaffoldech v časovém intervalu 1, 3, 5 a 7 dní. Ukázalo se, že nejvíce buňky proliferovaly v p(HEMA-co-AEMA)-RGD scaffoldu s póry $350\text{--}450\ \mu\text{m}$ 7. den kultivace. Bylo zjištěno, že proliferace buněk HS-5 a HEK293 vzrůstá s časem kultivace a s velikostí pórů p(HEMA-co-AEMA)-RGD scaffoldu. Na druhou stranu (pHEMA), p(HEMA-co-AEMA) scaffoldy nebyly efektivní, co se týče buněčné proliferace.

Viabilitu buněk jsme detekovali pomocí konfokálního mikroskopu a barvením na živé/mrtvé kalceinem-AM a propidium jodidem. Počet živých/mrtvých buněk byl vyhodnocen a zprůměrován pro každý scaffold. Viabilita byla kalkulována jako procento živých buněk z celkového počtu na definované ploše. Kalcein-AM je fluorescenční pouze pokud je štěpen enzymy uvnitř živých buněk a jen tehdy může být považován za barvu prokazující viabilitu buněk. Největší viabilita HS-5 a HEK293 buněk byla detekována v p(HEMA-co-AEMA)-RGD scaffoldu s póry $350\text{--}450\ \mu\text{m}$ 7. den kultivace. Viabilita HS-5 a HEK293 buněk vykazovala vzrůstající tendenci s časem kultivace a s velikostí pórů scaffoldu. Klesající via-

bilita HS-5 a HEK293 buněk byla pozorována po 1 dnu v (pHEMA) a p(HEMA-co-AEMA) scaffoldech s póry 200 a $300\ \mu\text{m}$ a po 5. dnu v těch samých scaffoldech, ale s $350\text{--}450\ \mu\text{m}$ póry.

Velmi zajímavé bylo srovnání chování HS-5 a HEK293 buněk ve scaffoldech s póry $350\text{--}450\ \mu\text{m}$. Buňky kultivované za stejných podmínek formovaly těsně spojené kolonie. HS-5 buňky tvořily mnohem menší klastry než HEK293 buňky v pórech stejné velikosti. Navzdory dalším faktorům, rozdíly byly způsobeny silnějšími interakcemi HS-5 buněk s materiálem scaffoldu a jejich větší velikostí v porovnání s HEK293 buňkami ($30\text{--}80$ vs. $10\ \mu\text{m}$ – HS-5 vs. HEK293 buňky). V přirozeném prostředí se HS-5 buňky morfologicky podobají fibroblastům, avšak ve scaffoldech mají protáhlou morfologii a často získané kulaté a neobvyklé tvary.

Z testovaných scaffoldů se ukázal jako nejvhodnější p(HEMA-co-AEMA)-RGD s póry $350\text{--}450\ \mu\text{m}$. Tento typ scaffoldu sloužil jako nosič pro kokultivační systém složený s HS-5 a CLL buňkami. Scaffold s nasazeným kokultivačním systémem byl kultivován jednak samostatně, a byl také stimulován pomocí ligandu CD40 a cytokinu IL-4 po dobu 72 hod. Stimulátory byly přidány do kultivačního média každý zvlášť a dohromady. Přítomnost IL-4 v médiu mělo

za následek vzrůst viability CLL buněk, která byla téměř srovnatelná s viabilitou CLL buněk po přidání CD40L do média. Synergistický efekt měla viabilita CLL buněk po přidání IL-4 a CD40L do média zároveň.

Závěrem lze shrnout, že scaffold p(HEMA-co-AEMA)-RGD s póry 350 až $450\ \mu\text{m}$ je vhodný pro 3D kultivace buněk, neboť podporuje buněčnou adhezi, viabilitu a proliferaci buněk. Na druhou stranu scaffoldy vyrobené z (pHEMA) a nemodifikovaného p(HEMA-co-AEMA) hydrogelu nepodporují interakce mezi buňkami a materiálem a také mezi buňkami navzájem. CLL buňky v kokultivaci s HS-5 buňkami byly kultivovány v p(HEMA-co-AEMA)-RGD scaffoldu a stimulovány pomocí CD40L a IL-4. Z výsledků vyplývá, že viabilita CLL buněk byla nejvyšší v přítomnosti obou stimulátorů zároveň oproti každému testovanému stimulátoru zvlášť anebo bez stimulace. Ukázali jsme, že technologie 3D scaffoldů je velmi dobře využitelná pro modelování mikrosystémů, kde se nádorové buňky chovají jako ve svém přirozeném mikroprostředí. Tato oblast výzkumu má obrovský potenciál, což radikálně ovlivní kultivace nádorových buněk v laboratorích v příštích letech. Dále plánujeme náš 3D systém podrobit stimulaci pomocí dalších vhodných aditiv, jako jsou cytokiny a růstové faktory, abychom co nejvíce imitovali mikroprostředí CLL buněk *in vivo*.

Literatura

1. Burger JA, Gribben JG. The microenvironment in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and other B cell malignancies: Insight into disease biology and new targeted therapies. *Semin Cancer Biol* 2014; 24: 71–81. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.08.011.
2. Hacken E, Burger JA. Microenvironment dependency in chronic lymphocytic leukemia: the basis for new targeted therapies. *Pharmacol Ther* 2014; 144(3): 338–348. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.07.003.
3. Kotov NA, Liu Y, Wang S et al. Inverted colloidal crystals as three-dimensional cell scaffolds. *Langmuir* 2014; 20(19): 7887–7892.
4. Lee J, Li M, Milwid J et al. Implantable microenvironments to attract hematopoietic stem/cancer cells. *PNAS* 2012; 109(48): 19638–19643.

Ascitická tekutina u nádoru vaječníků může poskytnout informace vhodné pro diagnostiku

Ascites May Provide Useful Information for Diagnosis of Ovarian Cancer

Stuchlíková E.¹, Zahradníková M.¹, Nenutil R.^{1,2}, Valík D.^{1,3}, Vojtěšek B.¹, Novotný M.¹, Hernychová L.¹

¹ RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Rakovina vaječníků je onkogynekologické onemocnění s nejvyšší úmrtností, téměř 80 % pacientek podlehnou onemocnění do 5 let od diagnózy. Vysoká úmrtnost je způsobena především nespecifickými příznaky, diagnózou v pozdních stádiích a absencí specifického biomarkeru. V současné době jsou nejčastěji využívanými diagnostickými biomarkery membránový glykoprotein Cancer Antigen 125 (CA 125), Human Epididymal Protein 4 (HE4) a Carcinoembryonic Antigen (CAE). Žádný z těchto biomarkerů není specifický pouze pro rakovinu vaječníků, zvýšené hodnoty mohou být vyvolány i jinými onemocněními, proto se současné výzkumy zaměřují na hledání nových biomarkerů pro diagnostiku a prognostiku rakoviny vaječníků. Zajímavým klinickým materiálem se stává ascites, tekutina hromadící se v dutině břišní, která je typická pro rakovinu vaječníků a vyskytuje se téměř v 90 % případů III. a IV. stadia onemocnění. **Materiál a metody:** Pro studii byly použity vzorky ascitických tekutin od pacientek s benigním a maligním nádorem vaječníků. Pro kompletní glykomickou a proteomicou analýzu bylo použito 5 µl ascitické tekutiny. Glykanové struktury byly odštěpeny z proteinů pomocí enzymu PNGáza F, proteiny byly následně štěpeny na peptidy pomocí trypsinu. Vzorky byly purifikovány a měřeny pomocí hmotnostního spektrometru. **Výsledky:** Ve studii byly porovnávány glykanové a proteinové profily pacientek s benigním a maligním nádorem vaječníků. U pacientky s benigním nádorem byly zvýšeny jednodušší glykany s nízkým m/z, naopak u pacientky s maligním nádorem byly zvýšeny vyšší, komplexní glykany. U maligního nádoru bylo identifikováno 127 unikátních proteinů, především proteiny rodiny annexinů, mucinů a peroxiredoxinů. **Závěr:** Práce je pilotní studií zabývající se srovnáním glykanového a proteino-ového složení ascitické tekutiny mezi pacientkou s benigním a maligním nádorovým onemocněním vaječníků. Na glykanové i proteinové úrovni byly patrné signifikantně významné rozdíly. Výsledky budou ověřeny na větším souboru pacientek a porovnány se sadou kontrolních vzorků.

Klíčová slova

glykomika – proteomika – ascitická tekutina – nádory vaječníků

Práce byla podpořena projekty MŠMT – NPU I – LO1413; MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805); GA ČR 16-04496S.

This study was supported by projects of the Ministry of Education Youth and Sports – National Sustainability Program I – LO1413; Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (MMCI, 00209805); Czech Science Foundation 16-04496S.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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.



Bc. Eliška Stuchlíková

RECAMO

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: eliskastuchlikova@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 3. 2017

Přijato/Accepted: 26. 3. 2017

Summary

Background: Ovarian cancer is the most lethal gynecological cancer, almost 80% of all patients succumb the disease within 5 years of diagnosis. High mortality is caused especially by nonspecific symptoms, diagnosis in late stages and the absence of a specific biomarker. Currently, the most common diagnostic biomarkers are the membrane glycoprotein Cancer Antigen 125 (CA 125), the Human Epididymal Protein 4 (HE4) and the Carcinoembryonic Antigen (CAE). None of these biomarkers is specific only for ovarian cancer and increased levels may be caused by other diseases. Therefore, current research is focused on finding new biomarkers for diagnosis and prognosis of ovarian cancer. Interesting clinical material is ascites, the fluid accumulated in abdominal cavity, which is typical for ovarian cancer and it is present in almost 90% of all cases of stage III and IV. **Material and Methods:** For this study, samples of ascites from patients with benign and malignant ovarian tumors were used. For full glycomic and proteomic analysis, only 5 μ L of ascites were used. Glycans were released from proteins by the enzyme PNGase F and proteins were digested to peptides by trypsin. Samples were purified and measured using a mass spectrometer. **Results:** Glycan and protein profiles of patients with benign and malignant ovarian cancer were compared. In patient with a benign tumor, more simple glycans with low m/z were increased while in the patient with a malignant tumor, higher, more complex glycans were increased. In the malignant tumor in comparison to benign tumor, 127 unique proteins were identified, especially proteins of the annexin, mucin and peroxiredoxin families. **Conclusion:** This investigation is a pilot study focused on comparison of protein and glycan composition of ascites in patients with benign and malignant ovarian cancer. Significant differences were found on both glycan and protein levels. Results will be verified on a larger set of patients and compared with a set of control samples.

Key words

glycomics – proteomics – ascitic fluid – ovarian cancer

Východiska

Rakovina vaječnicků je šestá nejčastější příčina úmrtí na nádorová onemocnění u žen. Více než 70 % případů je diagnostikováno ve III. a IV. klinickém stadiu, kdy 5leté přežití klesá pouze na 25 % [1,2]. Onemocnění se projevuje nespecifickými příznaky, jako jsou nadýmání, poruchy trávení, bolesti hlavy, nepravidelná menstruace nebo únava. Příznaky se projevují u více než 80 % pacientek již v I. stadiu onemocnění, jsou však často zaměňovány s příznaky méně závažných chorob. Pouze 20 % případů rakoviny vaječnicků je diagnostikováno v době, kdy je nádor lokalizován pouze ve vaječnicích, a nejsou vytvořeny metastázy [3].

Téměř v 90 % případů II. a III. klinického stadia vzniká ascitická tekutina, která se hromadí v dutině břišní a může způsobovat bolesti a zvětšení objemu břicha nebo dýchací obtíže. Přítomnost ascitické tekutiny koreluje s rozšířením nádoru vaječnicků do břišní dutiny a je asociovaná se špatnou prognózou onemocnění. U maligního nádoru se v ascitické tekutině hromadí prozánětlivé a nádor stimulační látky, které vytvářejí mikroprostředí pro vývoj nádorových buněk. Subpopulace těchto buněk vykazují fenotyp podobný rakovinným kmenovým buňkám, které způsobují zvýšenou rezistenci k léčbě a možnost šíření metastáz [4]. Tato studie se zabývá proteomickou analýzou ascitické tekutiny

u benigního a maligního nádoru vaječnicků. Identifikací jak proteinů, tak i glykanů přítomných v tekutinách byly zjištěny zásadní rozdíly, které by mohly v budoucnosti poskytnout zajímavé informace o stavu nádorového onemocnění a případné léčby.

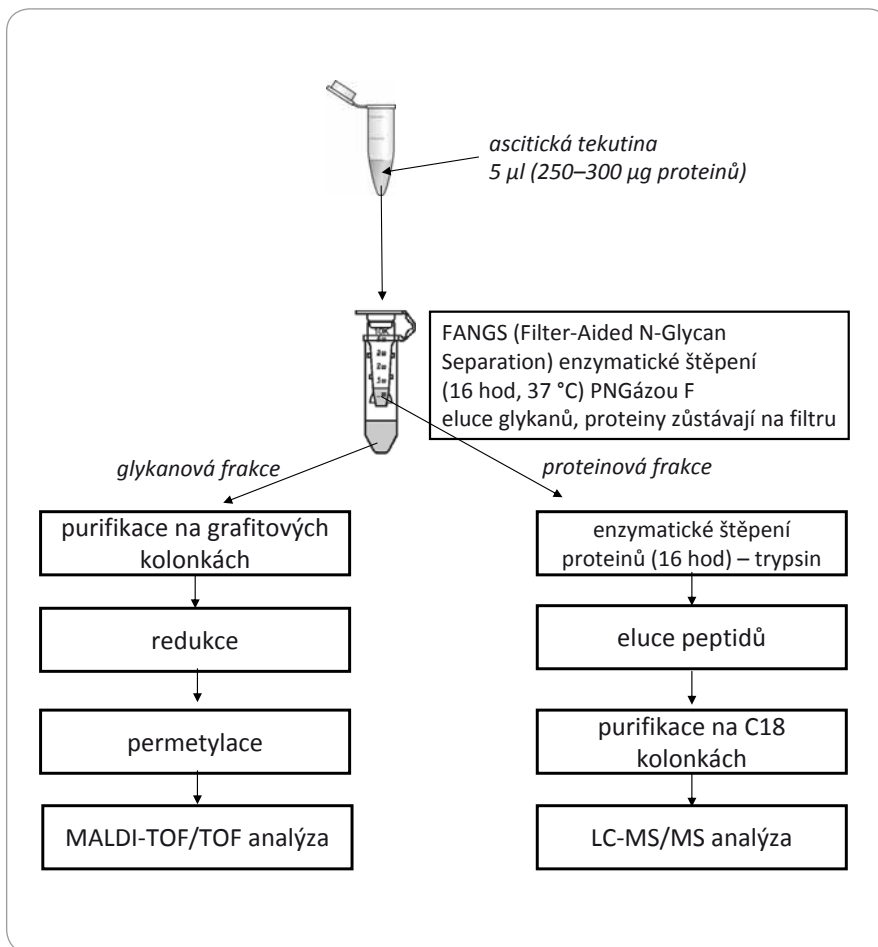
Materiál a metody

V pilotní studii byly použity vzorky ascitických tekutin od pacientek s benigním a maligním nádorem vaječnicků. Pro kompletní glykomickou i proteomickou analýzu bylo použito 5 μ l ascitické tekutiny. Proteiny byly denaturovány na filtru (filter-aided N-glycan separation – FANGS), redukovány pomocí 0,1 M dithiotreitolu a alkylovány 0,3 M jodacetamidem. Glykanové struktury byly z proteinů enzymaticky odštěpeny pomocí PNGázy F (odvozena z *Flavobacterium meningosepticum*) a po 16hodinovém štěpení při 37 °C byly eluovány z filtru. Proteiny zůstaly na filtru a byly štěpeny 16 hod při 37 °C pomocí enzymu trypsinu. Glykanová frakce byla následně purifikována na grafitových kolonkách, vzorky byly redukovány a po permetylací byly měřeny na hmotnostním spektrometru MALDI-TOF/TOF (Applied Biosystems). Proteinová frakce byla purifikována pomocí C18 kolonek a vzorky byly měřeny na hmotnostním spektrometru Orbitrap-Elite (Thermo Fisher Scientific). Celý postup experimentu je graficky znázorněn na obr. 1.

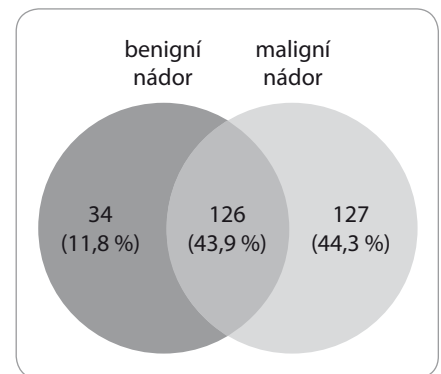
Výsledky a diskuze

U pacientky s benigním nádorem bylo celkově identifikováno 160 proteinů, u pacientky s maligním nádorem 253 proteinů. V obou vzorcích bylo identifikováno 126 shodných proteinů. Pouze u pacientky s benigním typem nádoru bylo nalezeno 34 unikátních proteinů, které se v maligním vzorku nevykytovaly. U pacientky s maligním nádorem bylo nalezeno 127 unikátních proteinů (obr. 2), jednalo se především o annexiny (A1, A2, A3, A4 a A10), muciny (1, 2, 5AC, 5B a 13) a peroxiredoxiny (1 a 2). Annexiny patří do rodiny proteinů schopných vázat vápník. U nádorů vaječnicků dochází velmi často ke zvýšené expresi těchto proteinů. Annexiny A3 a A4 jsou zapojeny do mechanismů vzniku rezistence na chemoterapeutickou léčbu u rakoviny vaječnicků [5,6]. Rezistence na cisplatinu je provázána také zvýšenou expresí genů pro peroxiredoxin 1 a 2 [7]. Další zajímavé proteiny identifikované u pacientky s maligním nádorem byly především tetraspanin 8, cofilin 1 a anterior gradient protein 2. Souvislost mezi těmito proteiny a rakovinou vaječnicků je v současnosti studována.

Glykanové profily pacientek s benigním a maligním nádorem byly výrazně odlišné. U pacientky s benigním typem nádoru byly významně zvýšeny jednoduché glykany s nízkou hodnotou poměru hmotnosti a náboje (m/z) iontů přítomných v hmotnostním spektru.

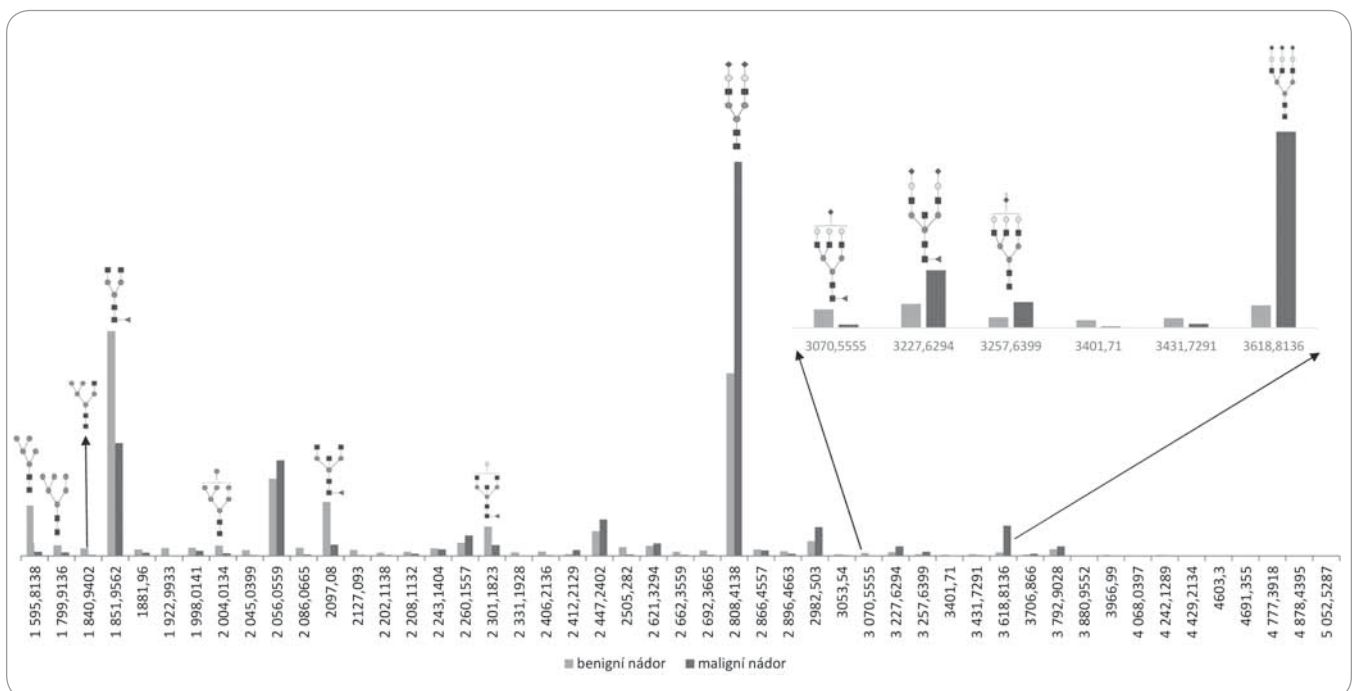


Obr. 1. Schéma experimentu.



Obr. 2. Vennův diagram zobrazující počet proteinů identifikovaných v ascitické tekutině benigního a maligního nádoru vaječníků.

Jednalo se především o glykany s m/z 1 595,81; 1 799,91; 1 840,94 a 1 854,96; dále glykan manóзовého typu s m/z 2 004,01 a tři komplexní glykany 2 097,08; 2 301,18 a 3 070,56, které jsou fukosylované na základní struktuře (graf 1). Naopak u pacientky s maligním tumorem byly zvýšeny především vyšší, komplexní glykany obsahující sialové kyseliny, případně fukózu. Jedná se o glykany s m/z 3 227,63; 3 257,64 a 3 618,81 (graf 1). Také byl výrazně zvýšen glykan 2 808,41, který je typický pro imonoglobulin G.



Graf 1. Srovnání N-glykanových profilů.

Srovnání relativních intenzit permetylvaných N-glykanů izolovaných z ascitických tekutin pacientek s benigním a maligním nádorem vaječníků.

Zvýšenou expresi komplexních glykanů u pacientek s maligním nádorem vaječnicků lze pozorovat nejen v ascitické tekutině, ale i v séru [2,8]. Profily benigní a maligní ascitické tekutiny významně korelují s již dříve publikovanou studií Biskupa et al [2] zabývající se srovnáním profilů sér pacientek s maligním a benigním nádorem vaječnicků a sér zdravých žen. Glykanové profily zdravých sér a sér pacientek s benigním nádorem byly velmi podobné a výrazně se odlišovaly od maligního séra. Podobně jako u maligní ascitické tekutiny byla v séru zjištěna zvýšená exprese vyšších, především tří- a čtyřantenních glykanů a snížená exprese jednoduchých glykanů.

Závěr

Pilotní studie objevila zajímavé rozdíly mezi benigní a maligní ascitickou tekuti-

nou jak na glykanové, tak na proteinové úrovni. V maligním ascitu byly zvýšeny hladiny komplexních fukosylovaných glykanů a byl identifikován téměř dvojnásobný počet unikátních proteinů vč. řady proteinů a především glykoproteinů, které se běžně vyskytují i v sérech pacientek s nádory vaječnicků [9]. Získané výsledky budou validovány na větším souboru pacientek a budou porovnány se sadou kontrolních vzorků.

Poděkování

Rádi bychom poděkovali RNDr. Pavlovi Řehulkovi, Ph.D. z Fakulty vojenského zdravotnictví, Univerzity obrany v Hradci Králové za možnost měření glykanových vzorků na hmotnostním spektrometru.

Literatura

1. Smolle E, Taucher V, Haybaeck J. Malignant ascites in ovarian cancer and the role of targeted therapeutics. *Anticancer Res* 2014; 34(4): 1553–1561.
2. Biskup K, Braicu EI, Sehouli J et al. The serum glycome to discriminate between early-stage epithelial ovarian can-

cer and benign ovarian diseases. *Dis Markers* 2014; 2014: 238197. doi: 10.1155/2014/238197.

3. Bast RC Jr, Hennessy B, Mills GB. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(6): 415–428. doi: 10.1038/nrc2644.
4. Ahmed N, Stenvers KL. Getting to know ovarian cancer ascites: opportunities for targeted therapy-based translational research. *Front Oncol* 2013; 3: 256. doi: 10.3389/fonc.2013.00256.
5. Kim A, Enomoto T, Serada S et al. Enhanced expression of Annexin A4 in clear cell carcinoma of the ovary and its association with chemoresistance to carboplatin. *Int J Cancer* 2009; 125(10): 2316–2322. doi: 10.1002/ijc.24587.
6. Yan X, Yin J, Yao H et al. Increased expression of annexin A3 is a mechanism of platinum resistance in ovarian cancer. *Cancer Res* 2010; 70(4): 1616–1624. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3215.
7. Kalinina EV, Berezov TT, Shtil' AA et al. Expression of peroxiredoxin 1, 2, 3, and 6 genes in cancer cells during drug resistance formation. *Bull Exp Biol Med* 2012; 153(6): 878–881.
8. Alley WR, Vasseur JA, Goetz JA et al. N-linked glycan structures and their expressions change in the blood sera of ovarian cancer patients. *J Proteome Res* 2012; 11(4): 2282–2300. doi: 10.1021/pr201070k.
9. Saldova R, Royle L, Radcliffe CM et al. Ovarian cancer is associated with changes in glycosylation in both acute-phase proteins and IgG. *Glycobiology* 2007; 17(12): 1344–1356.

Diagnostický a terapeutický potenciál membránového HSP90

Diagnostic and Therapeutic Potential of Membrane HSP90

Vacek O., Pastorek M., Ďurech M., Vojtěšek B., Müller P.

RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

Súhrn

Východiská: Heat shock protein 90 (HSP90) je molekulárny chaperone, ktorý pomáha bunke udržiavať proteínovú homeostázu cez moduláciu stability *de novo* syntetizovaných proteínov. Zvýšená expresia HSP90 je charakteristická pre nádorové bunky s vysokými metabolickými nárokmi, ktoré si vytvorili „závislosť“ na chaperónovom systéme. Špecifická inhibícia HSP90 má preto sľubný terapeutický potenciál a niekoľko inhibítorov HSP90 sa už nachádza aj v klinických skúškach. Nedávno bola okrem cytoplazmatickej lokalizácie popísaná aj prítomnosť HSP90 na membráne nádorových buniek, pričom extracelulárne lokalizovaný HSP90 bol u nádorov implikovaný pri zvýšenej invazivite a metastázovaní. Pochopenie vzťahu cytoplazmatickej a na membráne exponovanej formy HSP90 môže mať vďaka jeho prirodzene vyššej hladine v nádorových bunkách význam pri skoršej detekcii malignity ako aj prispieť k pochopeniu mechanizmu importu terapeutík cielených na HSP90 do buniek. Preto sme na modeli bunkových línií karcinómu prsníka skúmali závislosť importu fluorescenčne značeného inhibítora HSP90 od hladiny jej membránovej formy a celkovej expresie HSP90. **Metódy:** Prietoková cytometria bola použitá na stanovenie importu FITC-Geldanamycin do buniek a hladiny extracelulárnej HSP90, celková expresia HSP90 bola stanovená pomocou SDS-PAGE a Western blottingu. Získané dáta boli podrobené štatistickej analýze možnej korelácie. **Výsledky:** Na vybraných bunkových líniách karcinómu prsníka (BT-474, BT-549, BT-20, MCF-7, MDA-MB-468, SK-BR-3 a T-47D) sme analyzovali celkovú hladinu HSP90 a mieru jej expozície na bunkovej membráne a pomocou prietokovej cytometrie sme určili mieru importu fluorescenčne značeného inhibítora HSP90. Získané dáta nám po štatistickej analýze odhalili koreláciu medzi hladinou celkového a membránového HSP90 a takisto importom fluorescenčne značeného inhibítora HSP90 FITC-Geldanamycin. **Záver:** Z našich výsledkov vyplýva, že import inhibítorov HSP90 je pravdepodobne závislý od hladiny membránovej formy HSP90 ako aj jej celkovej expresie a môže tak odrážať závislosť nádorových buniek na chaperone HSP90.

Kľúčové slová

karcinóm prsníka – HSP90 – proteíny teplotného šoku – geldanamycin

Práca bola podporená projektom MŠMT – NPU I – LO1413.

This work was supported by MEYS – NPS I – LO1413.

Autoři deklaruji, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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.



Mgr. Michal Pastorek, Ph.D.
RECAMO

Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: michal.pastorek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 3. 2017

Přijato/Accepted: 26. 3. 2017

Summary

Background: Heat shock protein (HSP90) is a molecular chaperone involved in maintaining protein homeostasis by modulating stability of *de novo* synthesized proteins. Neoplastic cells with high metabolic rate have higher expression of HSP90 and develop so called "chaperone addiction". Specific inhibition of HSP90 has been therefore discussed as a viable therapeutic strategy and several inhibitors of HSP90 have already entered clinical trials. Recently, a novel role for HSP90 was found on plasma membrane of cancer cells. Since then, extracellular HSP90 has been implicated in increased tumor invasiveness and metastasis, but better understanding of its regulation is needed to fully explore its potential in early detection of malignancy and import of specific HSP90 inhibitors. We have therefore analyzed correlation of extracellular HSP90 level with import of fluorescently-labeled inhibitor of HSP90 and total expression of HSP90. **Methods:** Flow cytometry was used to analyze cell uptake of FITC-Geldanamycin as well as level of extracellular HSP90, while total expression of HSP90 was analyzed by SDS-PAGE and subsequently Western blotting. Data was then subjected to statistical analysis to analyze possible correlation. **Results:** We have analyzed import of fluorescently labeled HSP90 inhibitor together with total and membrane level of HSP90 on a panel of selected breast carcinoma cell lines (BT-474, BT-549, BT-20, MCF-7, MDA-MB-468, SK-BR-3 a T-47D). Acquired data were subjected to statistical analysis that revealed a correlation between total and membrane level of HSP90 as well as correlation of ectopic HSP90 with uptake of HSP90 inhibitor. **Conclusions:** Our analysis has shown that import of HSP90 inhibitors is likely dependent on membrane level of HSP90 as well as its total expression, and therefore can potentially reflect HSP90 addiction of cancer cells.

Key words

breast neoplasms – HSP90 – heat shock proteins – geldanamycin

Úvod

HSP90 (heat shock protein 90) je evolučne vysoko konzervovaný chaperone, ktorého expresia v neoplastických bunkách môže dosahovať až 10-násobne vyššiu hladinu oproti zdravým bunkám z tkaniva ich pôvodu [1]. Prírodné vyššia miera proteotoxického stresu v nádorových bunkách vytvára závislosť na HSP90 ako aj zvýšenej aktivite chaperónového systému [2], vďaka čomu má terapia cieleňá na HSP90 potenciál doplniť súčasné liečebné modalities. V klinických skúškach sa v súčasnosti nachádza niekoľko inhibítorov HSP90, no pre absenciu mutácií HSP90 je pre identifikáciu mechanizmu ich transportu a špecifického účinku nutné pochopiť všeobecné princípy regulácie chaperónov. Okrem vyššej hladiny HSP90 bola oproti zdravým bunkám u nádorových buniek pozorovaná aj ektoická expresia HSP90 na membráne a v extracelulárnom priestore, kde bola jej prítomnosť asociovaná so zvýšenou agresivitou u viacerých typov nádorov. U karcinómu prsníka bol extracelulárny HSP90 (eHSP90) asociovaný s vyššou aktivitou matrix metaloproteináz a tým aj so zvýšenou invazivitou a metastázovaním, kľúčovými procesmi zodpovednými za nádorovú letalitu [3]. Keďže eHSP90 bol preferenčne detekovaný na povrchu nádorových buniek, je možné tento fenomén využiť pomocou látok špecificky sa viažucích na HSP90 na vizualizáciu ako aj terapeutické cieleňie nádoru. V našej práci sme sa preto roz-

hodli skúmať vzťah eHSP90 k celkovej hladine HSP90 v bunke ako aj k miere importu jeho špecifického inhibítora, Geldanamycinu.

Materiál a metódy

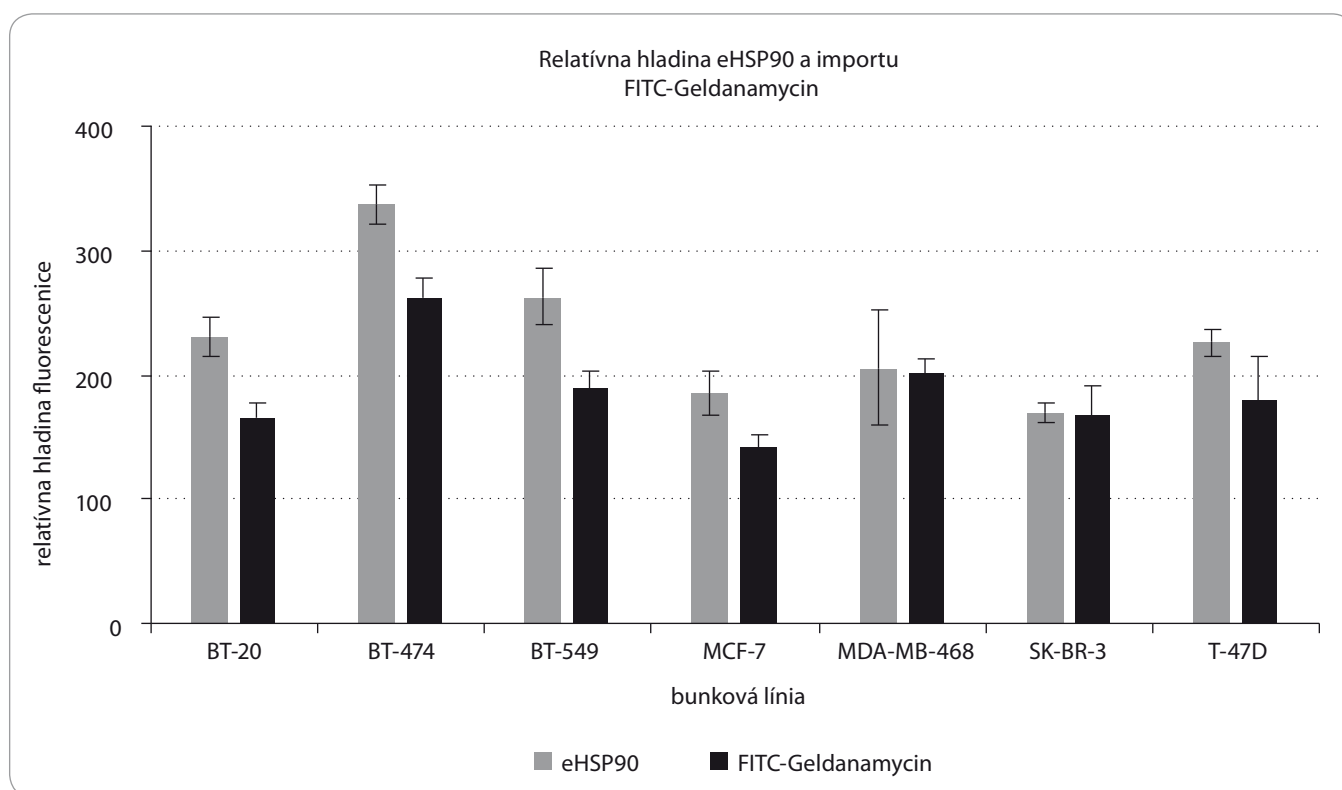
Bunkové línie BT-20, BT-474, BT-549, MCF-7, MDA-MB-468, SK-BR-3 a T-47D boli zakúpené z ATCC a kultivované v Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) suplementované 10% fetálnym telacím sérom (HyClone, Thermo Scientific, USA), 1 mM sodium pyruvate (Sigma Aldrich, USA) a penicillin/streptomycin (HyClone, Thermo Scientific, USA) v CO₂ inkubátore pri 37 °C.

Prietoková cytometria bola použitá na stanovenie membránovej hladiny eHSP90 a hladiny do buniek internalizovaného inhibítora FITC-Geldanamycin (Sigma, USA) v 5 μM koncentrácii po 1 hod inkubácie. Po skončení inkubácie boli adherentné bunkové kultúry uvoľnené pomocou roztoku Versene (ThermoFisher Scientific, USA) a viabilné bunky analyzované prietokovým cytometrom FACSVerser (BD Biosciences, USA), dáta boli následne spracované softvérom FCS Express 4.0 (De Novo Software, USA). Membránová eHSP90 bola stanovovaná pomocou primárnej protilátky Anti-HSP90 antibody (AC88) (Abcam, USA) s fluorescenčnou značkou Alexa Fluor® 647 (ThermoFisher Scientific, USA), nekrotická populácia buniek bola odlíšená pozitívnym farbením na Propidium Iodide (Sigma, USA).

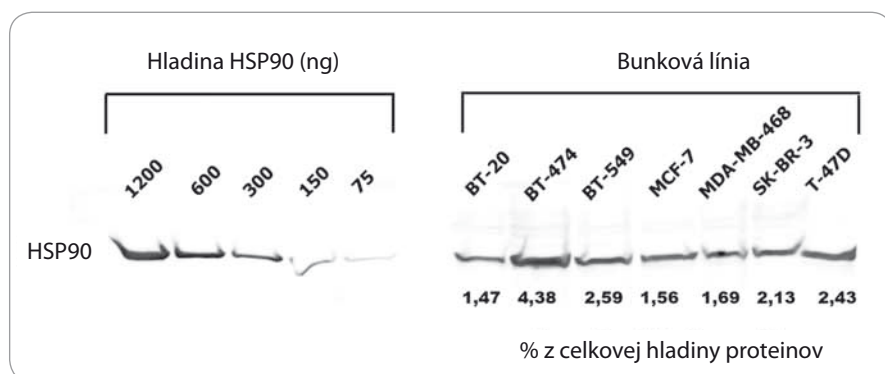
Na stanovenie celkovej hladiny HSP90 boli jednotlivé bunkové línie kultivované v hustote 5 × 10⁵ buniek/5 cm Petriho misku lyzované RIPA pufrom s inhibítormi proteáz a následne podrobené SDS-PAGE a Western blottingu. Pomocou vyššie uvedenej primárnej protilátky bola celková hladina HSP90 vypočítaná z kalibračnej krivky purifikovaného proteínu HSP90 a vyjadrená ako percentuálny podiel celkového množstva bunkových proteínov. Signál bol detekovaný prístrojom Typhoon FLA 9500 a data spracované softvérom ImageQuant™ (GE Healthcare, USA).

Výsledky

Na paneli bunkových línií karcinómu prsníka (BT-20, BT-474, BT-549, MCF-7, MDA-MB-468, SK-BR-3 a T-47D), sme najprv pomocou prietokovej cytometrie analyzovali import fluorescenčne značeného inhibítora HSP90, FITC-Geldanamycinu. Väčšina v súčasnosti používaných inhibítorov HSP90 bola odvodená od štruktúry Geldanamycinu, ktorý sa špecificky viaže do ATP-väzobného miesta HSP90. U nádorových buniek bola oproti bunkám zdravého tkaniva pozorovaná zvýšená akumulácia inhibítorov HSP90, ktorej dôvod doposiaľ nie je úplne objasnený [4]. Možným vysvetlením je vyššia frekvencia výskytu HSP90 v heteroproteínových komplexoch u nádorových buniek, zatiaľ čo u zdravých buniek existuje HSP90 dominantne vo forme homodiméru. Ten má



Graf 1. Relatívna hladina na membráne lokalizovaného HSP90 a importu 5 μ M FITC-Geldanamycin po 1 hod inkubácii na bunkových líniách karcinómu prsníka.



Obr. 1. Celková hladina HSP90 v bunkových líniách karcinómu prsníka vyjadrená ako procento HSP90 z celkovej hladiny proteínov v bunke.

oproti heteroproteínovým chaperónovým komplexom až 200-násobne nižšiu afinitu k ATP [5]. Akumuláciu Geldanamycinu sme preto kvantifikovali pomocou prietokovej cytometrie už po 1 hod inkubácie s 5 μ M FITC-Geldanamycin a vyhodnotili ako relatívnu zmenu fluorescencie oproti kontrolným vzorkám. Paralelne sme fluorescenčne značenou protilátkou proti HSP90 detekovali hladinu membránovej HSP90 u intaktných buniek (graf 1). Následne sme na prov-

nanie vzťahu hladiny na membráne exponovaného HSP90 s jeho celkovou hladinou analyzovali jeho expresiu Western blottingom, ktorú sme kvantifikovali pomocou štandardnej krivky a koncentráciu vyjadrili ako percentuálny podiel HSP90 na celkovom množstve bunkových proteínov (obr. 1). Získané dáta sme podrobili štatistickej analýze korelácie pri ktorej sme zistili vzťah medzi importom FITC-Geldanamycinu do buniek a expresiou membránového HSP90 (ko-

relačný koeficient 0,8337) a takisto vzťah medzi celkovou expresiou HSP90 a jej expozíciou na membráne (korelačný koeficient 0,8544) (graf 2).

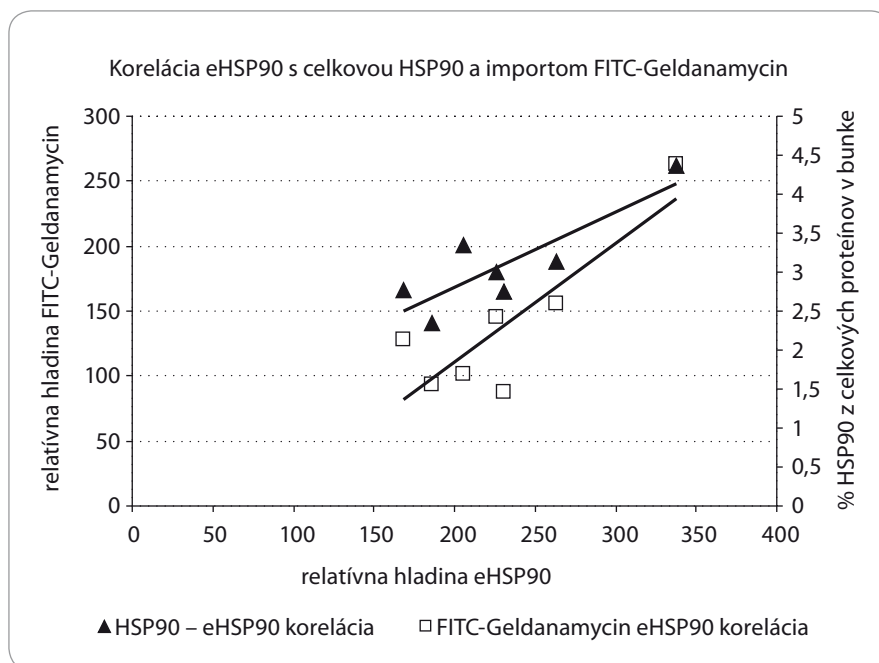
Diskusia

Charakterizácia a pochopenie mechanizmu expozície chaperonu HSP90 na membránu nádorových buniek má možný potenciál z terapeutického ako aj diagnostického hľadiska. Dôležitá úloha, ktorú extracelulárny HSP90 zohráva v invazívite a metastatických procesoch bola dobre doložená pozorovaniami jeho interakcií s membránovými proteínmi ako Her2 alebo Cdc37 a takisto znížením bunkovej migrácie po ovplyvnení anti-HSP90 protilátkami, či špecifickými nepermeabilnými derivátmi inhibítorov HSP90 [6,7]. Zatiaľ však nie je známe, či je transport HSP90 na membránu nádorových buniek riadený špecifickým mechanizmom, pričom poznatky zo súčasnej literatúry na túto tému sú často konfliktné. V tejto práci sme zistili, že hladina extracelulárneho HSP90 reflektuje jeho celkovú expre-

siu, čo indikuje skôr nešpecifický mechanizmus transportu HSP90 na bunkovú membránu. Na druhej strane výsledky posledných výskumov ukazujú, že fluorescenčne značené formy inhibítorov HSP90 nie sú pravdepodobne do buniek transportované pasívne, ale môžu byť selektívne internalizované vďaka väzbe na ektopicky lokalizovaný HSP90 [8]. Naše výsledky na modeli bunkových línií karcinómu prsníka poukázali na koreláciu medzi hladinou extracelulárneho HSP90 a internalizáciou FITC-Geldanamycinu, čo podporuje teóriu selektívnej internalizácie. Selektívna internalizácia inhibítorov HSP90 by mohla otvoriť nové pole možností v diagnostike, keďže značené inhibitory HSP90 môžu byť potenciálne využiteľné na vizualizáciu nádorových buniek *in vivo*, ale aj v terapii, kde by mohli slúžiť ako vektory pre iné terapeutiká a tak so súčasným zvýšením selektivity konvenčných chemoterapeutík znížiť ich možné vedľajšie účinky.

Záver

Naša analýza odhalila koreláciu medzi celkovou hladinou HSP90, jeho ektopickou expresiou na membráne nádorových buniek a takisto s importom inhibítora HSP90, FITC-Geldanamycin. Aj keď si možný mechanizmus internalizácie na membráne lokalizovaného HSP90 určite zasluhuje hlbšie skúmanie, výsledky tejto práce poukazujú na možný diagnostický potenciál jeho špecifických inhibítorov.



Graf 2. Korelácia membránovej hladiny eHSP90 z celkovou hladinou HSP90 (korelačný koeficient 0,8544) a korelácia membránovej hladiny eHSP90 s importom FITC-Geldanamycin do buniek (korelačný koeficient 0,8337).

Literatúra

1. Ferrarini M, Heltai S, Zocchi MR et al. Unusual expression and localization of heat-shock proteins in human tumor cells. *Int J Cancer* 1992; 51(4): 613–619.
2. Ruckova E, Muller P, Nenuil R et al. Alterations of the Hsp70/Hsp90 chaperone and the HOP/CHIP co-chaperone system in cancer. *Cell Mol Biol Lett* 2012; 17(3): 446–458. doi: 10.2478/s11658-012-0021-8.
3. Devarakonda CV, Kita D, Phoenix K et al. Patient-derived heavy chain antibody targets cell surface HSP90 on breast tumors. *BMC Cancer* 2015; 15(1): 614. doi: 10.1186/s12885-015-1608-z.
4. Chiosis G, Neckers L. Tumor selectivity of Hsp90 inhibitors – the explanation remains elusive. *ACS Chem Biol* 2006; 1(5): 279–284.
5. Kamal A, Boehm MF, Burrows FJ. Therapeutic and diagnostic implications of Hsp90 activation. *Trends Mol Med* 2004; 10(6): 283–290.
6. Tsutsumi S, Scroggins B, Koga F et al. A small molecule cell-impermeant Hsp90 antagonist inhibits tumor cell motility and invasion. *Oncogene* 2008; 27(17): 2478–2487.
7. Stellas D, El Hamidieh A, Patsavoudi E. Monoclonal antibody 4C5 prevents activation of MMP2 and MMP9 by disrupting their interaction with extracellular HSP90 and inhibits formation of metastatic breast cancer cell deposits. *BMC Cell Biol* 2010; 11: 51. doi: 10.1186/1471-2121-11-51.
8. Barrott JJ, Hughes PF, Osada T et al. Optical and radioiodinated tethered Hsp90 inhibitors reveal selective internalization of ectopic Hsp90 in malignant breast tumor cells. *Chem Biol* 2013; 20(9): 1187–1197. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.08.004.

Everolimus v denní klinické praxi se zaměřením na problematiku poškození sliznice dutiny ústní – zkušenost onkologického centra v průběhu roku 2016

Everolimus in Daily Clinical Practice Focusing to Oral Mucosa Damage Issues – Single Oncology Centre Experience within the Course of the Year 2016

Vokurka S., Votavová M., Arnetová V., Korunková H., Svoboda T., Kulhánková J., Kališová K., Matějka V. M., Fiala O., Fínek J.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Orální mukozitida, resp. mTOR asociovaná stomatitida, je významná komplikace léčby s everolimem (EVE) s incidencí 44–64 %. Přístup ke komplikaci v běžné denní praxi není dostatečně publikačně zpřehledněn. **Soubor pacientů a metody:** Retrospektivní analýza pacientů léčených EVE během roku 2016 v našem centru, n = 42 pacientů (ženy 69 %), věk medián 66 (37–81) let, karcinom prsu 20 (48 %) a renální karcinom 22 (52 %), vstupní dávka EVE 10 mg/den u 34 (81%) a 5 mg/den u 8 (19 %) pacientů. **Výsledky:** Dyskomfort a/nebo dysgeuzie bez defektů sliznic (grade 1 dle NCI-CTC) byl u 4/34 (12 %) pacientů, defekty sliznice bez omezení p.o. příjmu (grade 2) u 6/34 (17,5 %), defekty s omezením p.o. příjmu (grade 3) u 7/34 (20,5 %) pacientů. Intervencí při grade 1 byla redukce EVE na dávku 5 mg/den u 1/4 postižených pacientů, při grade 2 u 2/6 doporučen lokálně roztok s dexametazonem, u 4/6 redukce EVE na 5 mg/den (ve dvou případech redukce dále ponechána při recidivách komplikací), při grade 3 u 5/7 pacientů doporučen lokálně roztok s dexametazonem, u 1/7 přechodná redukce EVE na 5 mg/den, u 5/7 trvalá redukce pro recidivy aft, u 1/7 léčba s EVE ukončena. U pacientů vstupní dávky EVE 5 mg/den byl jeden případ (1/8, 12,5 %) mírného přechodného poškození grade 2 bez intervence. Rozvoj komplikací byl v rozmezí 2–20 týdnů od zahájení léčby (medián do 8 týdnů). **Závěr:** Incidence stomatitidy a její tíže v souboru je srovnatelná s publikovanými daty studií, potvrzuje významný výskyt těžších poškození s dopadem na kvalitu života, p.o. příjem a redukci dávek onkologické léčby v běžné praxi. Přístup a volba intervence u obdobně postižených pacientů je mírně heterogenní, bývá ovlivněna individuálním přístupem lékaře. Při dobré toleranci stomatitidy s defekty je tendence léčbu nepřerušovat a udržet ji v dávce 10 nebo 5 mg/den, lokální léčba s dexametazonem ještě není plně využívána.

Klíčová slova

everolimus – stomatitida – mukozitida – dutina ústní

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZ ČR – FNPI 00669806, Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, Česká Republika, Národní program udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaný Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy.

Supported by the grant of Ministry of Health of the Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization (Faculty Hospital in Pilsen – FNPI, 00669806) and National Sustainability Program I (NPU I) No. LO1503 provided by the Ministry of Education Youth and Sports of the Czech Republic.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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 zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.

Onkologická a radioterapeutická klinika

LF UK a FN Plzeň

alej Svobody 80

304 60 Plzeň

e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 2. 2017

Přijato/Accepted: 26. 3. 2017

Summary

Background: Oral mucositis, mTOR associated stomatitis, is a major complication in everolimus (EVE) treatment with an incidence of 44–64%. The management of it in the daily practice has not been described enough, so far. **Patients and Methods:** Retrospective analysis of patients treated with EVE in 2016 at our center, n = 42 patients (69% female), median age 66 (37–81) years, breast cancer in 20 (48%) and renal cell carcinoma in 22 (52%), starting EVE dose of 10 mg/day in 34 (81%) and 5 mg/day in 8 (19%) patients. **Results:** Discomfort and/or dysgeusia without mucosa defects (grade 1 NCI-CTC) was in 4/34 (12%) patients, mucosal defects without oral intake limitation (grade 2) in 6/34 (17.5%), mucosal defects limiting oral intake (grade 3) in 7/34 (20.5%) patients. Actions taken: in grade 1 EVE dose reduced to 5 mg/day in 1/4 affected patients, in grade 2 locally administered dexamethasone solution recommended in 2/6, reduction of EVE to 5 mg/day in 4/6 (in two cases the reduced dose left because of complications recurrences), in grade 3 locally administered dexamethasone solution recommended in 5/7, transient reduction of EVE to 5 mg/day in 1/7, permanent reduction of EVE in 5/7 (recurrent aphthous lesions), EVE terminated in 1/7. In patients with EVE starting dose of 5 mg/day there was one case (1/8, 12.5%) of grade 2 complication requiring no intervention. The complications developed within 2–20 weeks after EVE initiation (median of 8 weeks). **Conclusion:** The incidence of stomatitis and its severity in this cohort is comparable with published trials data, it confirms the significant incidence of damage affecting the quality of life, oral intake and anti-cancer treatment in daily practice. The interventions used in groups of similarly affected patients appears slightly heterogeneous, influenced by individual physician approach. There is tendency not to interrupt the EVE treatment and keep it either in a dosage of 10 or 5 mg/day if the oral damage is tolerable. Local treatment with dexamethasone is not yet fully exploited.

Key words

everolimus – stomatitis – mucositis – oral cavity

Úvod

mTOR inhibitor everolimus (EVE, Afinitor®), zástupce cílené terapie, je indikován a hrazen u pacientů s předléčeným metastatickým renálním karcinomem a dále pak v kombinaci s exemestanem (EXE) u postmenopauzálních žen s HR+/HER2– pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitorem aromatáz, status pacientů dle ECOG musí být 0–2 a ukončení léčby při progresi nemoci [1]. Jednou z nejvýznamnějších komplikací léčby s EVE je mTOR asociovaná stomatitida s incidencí v rozmezí 44–64 % léčených pacientů [2–5]. V případě rozvoje komplikace je doporučována adekvátní změna dávkování EXE [6] a dále je využívána nebo navržena ke zvažování léčba s přípravky dexametazonem (DXM) lokálně [7–8]. Stav reálné běžné denní praxe v přístupu k řešení mTOR asociované stomatitidy není zatím dostatečně publikačně zpřehledněn.

Soubor pacientů a metody

Retrospektivní analýza pacientů léčených EVE v průběhu 1–12/2016 v Komplexním onkologickém centru FN Plzeň. Analyzováno bylo celkem 42 pacientů (ženy 69 %) ve věku s mediánem 66 (37–81) let. Základní diagnózu karcinomu prsu s charakteristikami vázanými na schválení úhrady léčby dle SÚKL

mělo 20 (48 %) pacientek a renální karcinom s charakteristikami vázanými na schválení úhrady léčby dle SÚKL mělo 22 (52 %) pacientů. Celkem 34/42 (81 %) pacientů bylo vstupně léčeno s dávkou EVE 10 mg/den, celkem 8/42 (19 %) pacientů bylo léčeno vstupně s redukovanou dávkou 5 mg/den s odkazem na věk, komorbiditu a nejistotu tolerance léčby.

Výsledky

Ve skupině pacientů se vstupní dávkou EVE 10 mg/den byl rozvoj komplikací oblasti sliznic dutiny ústní zaznamenán u 17/34 (50 %), přičemž stav s dyskomfortem a/nebo dysgeusií bez defektů sliznic (odpovídá grade 1 dle NCI-CTC) byl u 4/34 (12 %) pacientů, rozvoj typických aftózních defektů sliznice bez omezení p.o. příjmu (odpovídá grade 2) byl u 6/34 (17,5 %) a postižení s defekty s omezením p.o. příjmu (odpovídá grade 3) byl u 7/34 (20,5 %) pacientů. Intervencí v případě postižení grade 1 byla redukce EVE na dávku 5 mg/den u 1/4 takto postižených pacientů. Při postižení grade 2 byl u 2/6 pacientů doporučen lokálně roztok s DXM, u 4/6 byla provedena redukce EVE na 5 mg/den (v jednom případě nejprve s dočasným přerušením, ve dvou případech byla redukce dále ponechána při recidivách komplikací a jinak celkově horší toleranci). Při postižení grade 3 byl u 5/7 pacientů doporučen lokálně roz-

tok s DXM, u 1/7 provedena přechodná redukce EVE na 5 mg/den, u 5/7 trvalá redukce pro recidivy aft, u 1/7 byla léčba s EVE ukončena. Ve skupině pacientů se vstupní dávkou EVE 5 mg/den došlo jen k jednomu případu (1/8, 12,5 %) mírného přechodného postižení grade 2 bez intervence. K rozvoji komplikací v dutině ústní docházelo v rozmezí 2–20 týdnů od zahájení léčby (medián do 8 týdnů). Medián délky léčby s EVE byl 8 (1–60) měsíců a v době analýzy v 2/2017 léčbu ukončilo 22/42 (53 %) pacientů z důvodu progresse nemoci 16/22 (72 %), z důvodu dekompenzace vstupních nebo rozvoje nových komorbidit 3/22 (14 %) nebo pro slizniční a/nebo kožní toxicitu léčby 3/22 (14 %): stomatitida 1×, stomatitida + dermatitida 1×, dermatitida + průjem 1×.

Diskuze

I přes limit retrospektivního charakteru naší analýzy je patrné, že incidence mTOR asociované stomatitidy a její tíže v našem souboru jsou srovnatelné s daty publikovaných studií [2–5]. Výsledky tak nepřímou ukázkou na poměrně dobrou evidenci výskytu komplikace v běžné dokumentaci pacientů a potvrzují významný výskyt těžších stupňů postižení s dopadem na kvalitu života, omezení p.o. příjmu a redukcí dávek onkologické léčby (analýza dopadů na charakteristiky výsledků onkologické léčby však nebyla a ani nemohla být předmě-

tem této práce). Volba vstupní dávky EVE 5 mg/den u starších pacientů a/nebo více komorbidních pacientů přinášela nižší zátěž stomatitisou, diskuze o poměru risk/benefit tohoto postupu by však musela být náplní pro jinou analýzu. Případy těžké stomatitis (grade 3) jsou i přes redukcí dávky EVE na 5 mg/den zatíženy možným rizikem recidiv aft, mírná postižení naopak umožňují většinou opětovné zavedení plné léčby po odeznění komplikace při dočasném přerušování nebo dočasné redukcí dávky EVE. Celkově je problematice věnována při kontrolách pacientů náležitá pozornost. Při dobré toleranci stomatitis s efekty je tendence spíše léčbu nepřerušovat a udržet ji, ať už v dávce 10 nebo 5 mg/den. Přístup a volba intervence u obdobně postižených pacientů je však v jistém pohledu poměrně heterogenní, bývá ovlivněna individuálním přístupem lékaře a lokální léčba s DXM ještě není plně využívána. V tomto ohledu se do budoucna stává výzvou otázka preventivního lokálního využití roztoků s DXM

s odkazem na výborné výsledky studie SWISH [8] s využitím roztoku se solí dexamethasone sodium phosphate v nízké koncentraci – u nás v běžné praxi prakticky nedostupným. Studie SWISH prokázala u pacientek léčených kombinací EVE + EXE snížení výskytu stomatitis jakéhokoliv stupně na 20 %, přičemž stupeň ≥ 2 a více byl u necelých 3 % léčených.

Závěr

mTOR asociovaná stomatitida je klinicky významnou komplikací léčby s EVE, v praxi je jí věnována náležitá pozornost, při dobré toleranci komplikace je tendence zavedené podávání EVE udržet, nicméně léčba, a především pak prevence rozvinuté stomatitis, zůstává stále výzvou.

Literatura

1. SUKL.cz [internetová stránka]. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Česká republika [citováno 20. února 2017]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz>.
2. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with

HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 2013; 30(10): 870–884. doi: 10.1007/s12325-013-0060-1.

3. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116(18): 4256–4265. doi: 10.1002/cncr.25219.

4. Yao JC, Shah MH, Tetsuhide Ito et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 514–523. doi: 10.1056/NEJMoa1009290.

5. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378: 2005–2012.

6. Souhrn údajů o přípravku Afinitor tbl, Novartis Europharm Limited [internetová stránka]. Státní ústav pro kontrolu léčiv Česká republika a Evropské léková agentura EMA. [citováno 20. února 2017]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz> a www.ema.europa.eu.

7. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): v139–v151. doi: 10.1093/annonc/mdv202.

8. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT et al. Prevention of everolimus/exemestane (EVE/EXE) stomatitis in postmenopausal (PM) women with hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC) using a dexamethasone-based mouthwash (MW): results of the SWISH trial. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl): abstr. 525.

Jmenný rejstřík

A		
Abrahámová J.	III/66, XVII/143	
Adam V.	XXIX/360, XXIX/363	
Adam Z.	XXV/181, XXV/381	
Adamkov M.	XXIX/379	
Ahmad P.	XXIX/335	
Alexandrová R.	XII/326, XII/400	
Almáši M.	XXV/381, XXIX/343	
Andrašina T.	XVII/65, XVIII/60, XVIII/63	
Arnetová V.	VIII/103	
Augustinová B.	I/162	
B		
Babánková I.	XIV/107	
Bábelová L.	XXIX/383	
Bačíková A.	XXIX/385	
Bačíková L.	V/195, XXVIII/492	
Bačíková V.	V/195	
Bajčiová V.	XIII/154, XXVI/163, XXVI/398	
Balážiová E.	XXIX/356	
Balík V.	XXIX/344	
Baloun J.	XXIX/351	
Balvan J.	XXIX/355	
Barkmanová J.	II/490, III/69	
Barošová J.	XIII/313	
Barsová L.	XXIII/92	
Bartáková D.	XXIX/353	
Bartáková H.	V/456	
Bartoň Tománková K.	XXIX/464	
Bartoš J.	VIII/298, IX/174, XXIII/92	
Bartoš M.	XXIV/31	
Bartoš R.	XXIV/16, XXIV/19, XXIV/32	
Bartošík M.	XXIX/352, XXIX/353	
Batko S.	II/490	
Baxa J.	XXIII/301	
Bednařík J.	VIII/413	
Bednařík O.	XXI/290	
Bednaříková M.	XXI/290	
Belanová R.	XXIV/25, XXIV/307	
Bencsiková B.	XIII/188, XVII/189, XVII/494, XXIX/187	
Benej M.	XXI/465	
Benejová A.	III/70, XXI/45	
Benešová V.	XVII/295	
Berkovcová J.	XVII/482	
Berkovský P.	VII/312	
Berta A.	XXIX/345	
Bešše L.	XXV/381	
Bezděková R.	XXIX/343	
Bielčíková Z.	XIII/153, XIV/102	
Bílek O.	IX/126, XIV/101, XXI/465	
Binková H.	XX/55	
Bizík J.	XXIX/383	
Bláha L.	IV/445	
Bláhová L.	IV/445	
Blahut L.	VI/118	
Blažek R.	XXIX/358	
Blžták I.	XXI/291	
Bobek V.	XIV/102	
Bohatá Š.	XXI/290	
Böhmová L.	VII/315	
Bolješíková E.	XXIV/34	
Bomberová I.	III/334	
Borecká M.	XIII/151	
Bortlíček Z.	III/70, III/73, XXI/45, XXIII/95	
Bosák M.	IV/416	
Bouchal J.	XXIII/86	
Brabec P.	III/70, XXI/45	
Brančíková D.	II/160, VIII/179, XVI/182, XXI/290	
Brázdil M.	XXIV/20	
Brázdilová K.	XXIX/350	
Brhel P.	III/442, IV/319	
Brožová L.	XXV/381	
Brychtová V.	XVII/189, XVII/494, XXIX/187	
Brynychová V.	XVIII/377	
Bubancová I.	XXIX/338	
Bučková H.	XV/461, XV/462	
Budinská E.	XVII/189, XVII/494, XXIX/187	
Budinský M.	IV/317	
Büchler T.	XVII/143, XXIII/95	
Buchtelová H.	XXIX/363	
Buchtová P.	XII/327	
Buka D.	XVII/143	
Bulík M.	XXIV/306	
Bulíková B.	XXVII/50	
Buríková M.	XXIX/383	
Burkoň P.	VII/304, VII/453, XIV/148, XXIV/306, XXIV/307	
Bursa V.	XIV/109, XXIII/302	
Bušek P.	XXIX/356	
Bůtová R.	XXIX/337	
Bystrý V.	XXIX/350	
C		
Caltová K.	XXI/378	
Cisářík F.	XIII/313	
Claes N.	VIII/323	
Coates P.	XXIX/354	
Coufal O.	XIV/107	
Crha I.	VIII/401	
Cvek J.	XXIV/24	
Cwiertka K.	XI/332	
Č		
Čan V.	XVII/122, XVII/409	
Čapák I.	XXIII/96, XXIII/145	
Černá D.	XXVIII/492	
Černovská M.	III/70, XXI/45	
Červená R.	VII/168	
Červinka M.	XXI/378	
Češková M.	V/191, XXIX/460	
Čoupek P.	XIV/148	
Čoupková H.	III/70, XXI/45	
D		
Danko J.	XXIX/379	
Danková Z.	XXIX/346	
Darzentas N.	XXIX/350	
Dastych M.	XVIII/60	
Dědečková K.	XXIII/90, XXIV/21	
Demlová R.	XV/462, XXVI/144, XXVIII/320, XXVIII/491, XXVIII/492, XXVIII/497	
Depeš D.	XXIX/385	
Deván J.	XXV/382	
Dítě P.	XXVII/49	
Dobílašková M.	XXIV/306	
Dobiašová B.	XX/408	
Dobrota D.	XXIX/347	
Dočekalová M.	XXIX/364, XXIX/366	
Dolečková M.	VII/312	
Dolejš M.	XXIII/302	
Dolejšová O.	XXIII/301, XXIII/302	
Dolešová L.	XIII/313	
Doležalová I.	XXIV/20	
Doležalová L.	IV/445	
Doležel J.	XXIII/96, XXIII/145	
Dostálová S.	XXIX/363	
Dovrtělová L.	VIII/411	
Drábek J.	XXI/311	
Dražan L.	XIV/100	
Drbohlavová T.	XX/496	
Drozdová J.	III/334	
Dubová M.	XI/57, XX/56	
Dudková V.	XXIII/94	
Dufková V.	XII/489	
Đulíková Z.	V/455	
Dundr P.	XXIX/338	
Důra M.	XV/141	
Đurech M.	XXIX/348, XXIX/349	
Đuríková H.	XXIX/340	
Důrová J.	XXI/46	
Dušek L.	III/66, III/70, III/72, III/73, III/161, XVII/143, XXI/45	
Dvorská J.	XV/288	
Dvorský J.	VIII/375	
Dvořáček P.	VII/304	
Dvořáčková J.	XIX/309	
Dvořák J.	VIII/298, XVII/143, XXIII/92	
Dvořák V.	III/72	
Dvořáková P.	XXIX/348	
Dytrych P.	VI/117	
Dziacky A.	VII/304, XXIV/307	
Dzvinčuk P.	VI/118	
E		
Ebner A.	XXIX/383	
Eckschlager T.	XXIX/380	
Efremova Y.	XXIX/387	
Ehrmann J.	XXVII/48, XXIX/344	
Eid M.	XVI/182	
Emmerová R.	XXIV/27	
Eret V.	XXIII/301	

F		
Fabian P.	III/474, XIV/99, XXI/465	
Fadrus P.	XXIV/15, XXIV/25, XXIX/339	
Fait V.	XIV/99	
Falk M.	XXIX/385	
Falková I.	XXIX/385	
Farkašová M.	XVII/121, XVII/409	
Féodorová L.	XXVII/186, XXVIII/492, XXIX/187	
Feitová V.	XXIV/29	
Feltl D.	XVIII/405	
Ferda J.	VIII/23, XXIII/301	
Ferko A.	XVII/64, XVII/115	
Fiala O.	VIII/103	
Fialová J.	III/334, IV/443	
Filip M.	XXIV/17	
Filipenský P.	XXIII/93	
Filipová A.	XVII/143	
Fínek J.	VIII/103	
Flajšarová L.	XV/462, XXVIII/492	
Fojtů M.	XXIX/361, XXIX/367	
Fontaine C.	VIII/323	
Foretová L.	XIII/151, XIII/152, XIII/314	
Förster J.	VIII/298, XXIII/92	
Frgalová J.	VIII/487	
Fřiclová J.	VIII/372	
Frichrichová K.	XXIX/359	
Fritscherová Š.	VI/118	
Frola L.	XVII/112	
Fuchsová R.	XXIII/301	
Furdek M.	VIII/54	
G		
Gablo N.	XXIX/336	
Gailyová R.	XIII/154	
Garčic J.	XXIV/25	
Gargulák M.	XXIX/365, XXIX/366	
Gatěk J.	XIV/105	
Gimunová O.	XXVII/285	
Gondová A.	XXIX/346	
Goněc R.	IV/319, VIII/201	
Gospoňová E.	XV/462	
Gregorová J.	IX/198	
Grendár M.	XXIX/346	
Greplová K.	V/191, V/458, V/459, XXIX/460	
Grolich T.	XVI/59, XVII/112, XVII/121	
Grygárková I.	III/70, XXI/45, XXIX/342	
Gumulec J.	XXIX/355, XXIX/361, XXIX/362, XXIX/367, XXIX/385	
Guráň R.	XXIX/360	
Gurská S.	XXIX/345	
H		
Haas A.	XXIV/21	
Hadži Nikolov D.	XVII/143	
Haičmanová J.	XXVIII/468	
Hajdúch M.	XXI/311, XXIV/14, XXIX/342, XXIX/344, XXIX/345	
Hájek M.	XXIV/16	
Hájek R.	XXV/381	
Halaj M.	XXIV/14	
Halámková J.	I/473, IV/51, X/447	
Hamidová O.	XIII/313	
Hanáková B.	XVII/189, XVII/494, XXIX/187	
Hanáková L.	II/160, IX/170	
Hanuliak J.	XXI/480	
Hanzlíková P.	XXIII/89	
Hausnerová J.	XXI/290	
Havel L.	III/70, XXI/45	
Házová J.	XIII/314	
Heger Z.	XXIX/360, XXIX/362, XXIX/363	
Hejduk K.	III/70, XXI/45	
Hejnová R.	XXVIII/491	
Hejzlarová V.	XXIII/92	
Hemmelová B.	XVII/122, XVII/123	
Hermanová M.	XXIV/29, XXIV/303, XXIX/335, XXIX/337, XXIX/358	
Hernychová L.	XXIX/341, XXIX/348, XXIX/498	
Hes O.	XXIII/301	
Hianik T.	XXIX/383	
Hlaváčková E.	VIII/184, XXVI/144, XXVIII/492	
Hlavsa J.	XVIII/60, XVIII/63, XVIII/377	
Hodek M.	XVII/115	
Holánek M.	XIV/101	
Holčáková J.	XXIX/354	
Holoubek J.	XVI/321	
Holoubková K.	VII/452	
Holubec L.	IX/486, XVII/142, XVIII/405, XXIV/33	
Hora M.	XXIII/301, XXIII/302	
Horák D.	XXIX/351	
Horáková J.	XXIX/463	
Horáková Z.	XXIX/385	
Horký O.	XXI/465, XXIV/308	
Hoskovec D.	VI/117	
Houdová Megová M.	XXIX/344	
Hovorková E.	XVII/115	
Hrabal V.	XXIX/354	
Hrabálek L.	XXIV/14, XXIX/344	
Hrabcová I.	I/473	
Hraběta J.	XXIX/380	
Hrabíková M.	XIII/467	
Hrabovský D.	XXIII/407, XXIV/29	
Hradecká I.	XXVIII/320	
Hrivnák R.	XVII/122	
Hrnčiarik M.	III/70, XXI/45	
Hrnčířiková I.	II/166, VIII/411	
Hrstka R.	XVII/189, XVII/494, XXIX/190, XXIX/340, XXIX/352, XXIX/357	
Hrstková D.	IX/174	
Hrstková H.	VIII/322, XXVI/398	
Hruška L.	XIX/484	
Hughes D.	XVIII/377	
Hůlková V.	VII/315, VII/454	
Huser M.	VIII/401	
Hutáková B.	XI/331	
Hynková L.	VII/451, XXIV/25, XXIV/306, XXIV/307	
CH		
Chalásová K.	XXIX/190	
Charvát J.	VIII/372	
Chloupková R.	III/70, XIX/406, XXI/45, XXIII/95	
Chlubnová J.	III/334	
Chmelářová M.	XXIX/338	
Chodiacki A.	XXIII/87	
Chodúr T.	XII/326	
Chorváth M.	XXIV/34	
Chourová A.	VII/312	
Chovanec J.	V/458, XXI/146, XXII/457	
Chovanec V.	VIII/372, VIII/376	
Chrastina J.	XXIII/407, XXIV/29	
Chrenkov V.	XIV/99	
Chudáček J.	XXI/480, XXIX/342	
Chvojka J.	XXIX/463	
J		
Jagelková M.	XXIX/346	
Jakabová A.	XIV/102	
Jakubíková L.	XXI/140	
Janatová M.	XIII/151	
Jančálek R.	VII/304, XXIII/407, XXIV/29, XXIV/303, XXIV/305, XXIV/306, XXIV/307	
Jandáková E.	XXI/290	
Janíková A.	XXV/382	
Jarkovský J.	XXIII/145	
Jaworek H.	XXI/311	
Jelínek P.	VIII/54, VIII/375, VIII/487	
Jelínková E.	III/334	
Jenčová V.	XXIX/463	
Ješina O.	XI/329	
Jiráček Z.	III/74	
Jiráková L.	XXIX/357	
Jiravová J.	XXIX/464	
Juráček J.	XXIX/339	
Juránková L.	XXVIII/468	
Jurásková T.	VII/312	
Jurek P.	XXIV/17	
Juřica J.	VIII/201	
K		
Kajo K.	XXIX/379	
Kala Z.	XVI/59, XVII/65, XVII/112, XVII/116, XVII/121, XVII/122, XVII/123, XVII/409, XVIII/60, XVIII/61, XVIII/63, XVIII/377, XIX/406, XXIX/336	
Kalina P.	XXIV/34	
Kalinová M.	XIX/310	
Kališová K.	VIII/103	
Kalita O.	XXIV/14	
Kalman M.	XXIX/346	
Kalodová Hadačová J.	XI/331, XV/289	
Kaňková K.	XXIX/190	
Kapinová A.	XXIX/346, XXIX/347	
Kapounková K.	VIII/411	
Karásek P.	XXIX/336	
Kasáčová G.	XXIV/21	
Kasajová P.	XXIX/346	
Kašparová P.	XXIV/31	
Katolická J.	VIII/323, XVII/295, XXIII/477, XXIII/478, XXVI/398	
Kazda T.	VII/304, VII/451, VII/453, XIV/148, XIV/148, XV/141, XXIV/25, XXIV/28, XXIV/34, XXIV/305, XXIV/306, XXIV/307	
Kello M.	XXIX/379	

Kepák T.	XXVI/163, XXVI/398	Křivánková K.	XXIX/348	Maňásek V.	VIII/372, VIII/373, X/448, X/450
Kepinská M.	XXIX/364, XXIX/365, XXIX/366	Křížková S.	XXIX/363	Marečková N.	XXIII/96, XXIII/145
Kindlová A.	XXIV/30	Kšeňáková K.	III/334	Marek F.	XVII/116
Kiss I.	I/473, XVII/426, XVII/499	Kubaczková V.	XXIX/343	Marel M.	III/70
Kizek R.	XXIX/364, XXIX/365, XXIX/366	Kubala E.	VIII/376, XVIII/483	Margulies A.	VIII/324
Kleibl Z.	XIII/151	Kubatka P.	XXIX/347, XXIX/379	Martinka V.	XXIX/348
Kleiblová P.	XIII/151	Kubek T.	XIV/100	Masařík M.	XXIX/355, XXIX/361, XXIX/362, XXIX/367, XXIX/385
Klein J.	XXIX/342, XXIX/345	Kubeš J.	VIII/22, XVI/495, XXIII/90, XXIV/21	Matějka M.	VIII/103
Klementa I.	XVII/294	Kučera R.	V/455	Matoušková M.	XXIII/88, XXIII/94
Klika P.	III/73	Kudělová J.	IX/200	Matzenauer M.	VIII/286, XI/332, XIV/110, XVI/293
Klos D.	VI/118, VI/120	Kuklová A.	XXIV/307	Mayer J.	XV/289, XXV/382
Knybel L.	XXIV/24	Kulhánková J.	VIII/103	Mazanec J.	XVIII/63
Kočárová N.	VII/315	Kunderlík M.	VIII/374	Mazánek P.	XXVI/144
Kodet O.	XV/141	Kuneš M.	XVII/115	Mazúr R.	XV/289, XXVI/398
Kodet R.	XIX/310	Kunovský L.	XVIII/60	Mazza P.	VIII/323
Kodetová D.	XIX/310	Kurzyukova A.	VII/316	Megová M.	XXIV/14
Kohoutek M.	XV/287, XV/288, XVII/297, XXI/292	Kuželová-Košťáková E.	XXIX/463	Melichar B.	VI/118, VI/120, VIII/286, XVII/143
Kolář Z.	XXIII/86	Kydliček T.	XIV/109	Merel M.	XXI/45
Kolářová H.	XXIX/464	Kysela P.	XVII/65, XIX/406	Merhautová J.	XV/462
Kolek V.	III/70, XXI/45, XXI/480	L		Mihlová R.	XXIX/359
Kološová K.	XIV/102	Lacina L.	XV/141	Michal M.	XV/466
Komínek L.	VII/168	Laco J.	XXI/378, XXIX/338	Michálek J.	XXIX/338
Konečná E.	I/473	Lakomý R.	VII/304, XV/130, XV/141, XV/289, XXIII/95, XXIII/96, XXIII/134, XXIII/479, XXIV/28, XXIV/307	Michálek P.	XXIX/360, XXIX/363
Konečný M.	XIII/313, XIII/467	Langer D.	II/490	Míchalová J.	XII/326
Konvalinka D.	XIX/309	Lanza F.	VIII/323	Michalovská R.	XIII/467
Kopečná O.	XXIX/385	Lasabová Z.	XXIX/346, XXIX/379	Mikeš P.	XXIX/463
Kopel P.	XXIX/363	Lasotová N.	XI/57, XX/56	Minář L.	XXI/290
Kopková A.	XXIX/339	Leitner M.	XXIX/383	Miškovičová M.	XIII/153
Korunková H.	VIII/103	Lemstrová R.	VI/118, VI/120, XVIII/377	Mitař M.	XXIV/17
Kostřica R.	XXIX/355	Lešková A.	III/334	Mladosievičová B.	VIII/410
Košková O.	XV/461	Lexová P.	XI/332	Mlčochová J.	XVII/482
Koubková L.	III/70, XXI/45	Linter Kapišinská M.	XVII/115	Mlkvá I.	XIII/313
Koudeláková V.	XXI/311	Linzer P.	XXIV/17	Móčíková H.	XXV/382
Koukalová R.	XV/141, XXI/290	Lipina R.	XXIX/337	Mohelníková-Duchoňová B.	VI/120, XVIII/377
Kouřilová P.	XI/331	Lisová K.	VIII/372, X/448	Mojžíš J.	XXIX/379
Kováčová J.	XXIII/95, XXIII/134	Löffelmann M.	XXIX/365, XXIX/366	Molenda L.	XXIV/24
Kovalčíková P.	III/73	Lordick F.	XVI/421	Monhart Z.	XVI/321
Kovaříková H.	XXIX/338	Loučka M.	IX/125	Moravčík P.	XVIII/63
Kovaříková J.	XXIII/299	Loveček M.	XVIII/377	Moravík J.	XVII/113
Kozáková Š.	IV/445, VIII/201	Lukáš D.	XXIX/463	Mouková L.	I/164, XXII/403
Krajsová I.	XV/133, XV/141	Lukášová E.	XXIX/385	Mraček J.	VIII/23
Krákorová G.	XXI/46	Luxemburgová J.	XXIV/27	Mráz M.	XXV/382
Králková J.	I/473	M		Mrhalová M.	XIX/310
Králková D.	VII/312	Macík D.	XXIII/96, XXIII/145	Mrkvicová M.	IV/469, XXI/465
Králková V.	XXIII/94	Mahmood S.	XXIX/347	Múdry P.	XXVI/144, XXVIII/492
Kramář F.	XXIX/356	Macháčková E.	XIII/151, XIII/314, XXIX/336	Müller P.	XXIX/190, XXIX/348, XXIX/349
Krásenská M.	XIII/152	Májek O.	III/72	Murín R.	XXIX/347
Kratochvílová M.	XXIX/355, XXIX/361, XXIX/362, XXIX/367	Malá A.	VIII/411	Musilová K.	XXV/382
Krejčí A.	XXIX/350	Malá P.	XXIV/31	Musilová P.	IV/319
Krejčí J.	III/70, XXI/45	Malecha P.	VII/312	Mužík J.	III/66, III/67, III/71, III/72, III/474
Krejčí M.	XXV/181	Malíková V.	III/334	N	
Kroupa R.	XVIII/60, XXVII/50	Malinová B.	XXIV/30	Náležinská M.	V/458, XXI/146, XXII/457
Krousová Z.	XXI/291	Malohlavá J.	XXIX/464	Ňaršanská A.	XIV/109
Krsička P.	VI/119, XIV/99	Malucelli A.	XXIV/16, XXIV/19	Navrátil J.	VIII/373
Krsková L.	XIX/310	Malúšková D.	III/66, III/474, XXIII/96, XXIII/145	Navrátil L.	XXIX/387
Krška Z.	VI/117			Navrátilová M.	XIII/314
Krupa P.	VIII/300			Ndiaye I.	VII/312
Křen L.	XXIV/15, XXIV/308, XXV/382, XXIX/337				
Křikavová L.	XXI/40				

Nekulová M.	V/459, XXIX/354	Pichler P.	VIII/323	Rajdová A.	VIII/413
Němec L.	VI/119	Pilátová K.	V/191, V/194, V/195, XV/462, XXVIII/492, XXIX/187	Rampulová I.	XXIX/460
Němeček R.	XVII/482	Pilka R.	VI/118	Raputová J.	VIII/413
Němejcová K.	XXIX/338	Pinkas M.	XIV/102	Rašínová L.	V/456
Nenutil R.	XVII/189, XVII/494, XXIX/187, XXIX/341, XXIX/354, XXIX/498	Pitronová S.	XIX/309	Rathouzská M.	XXI/465
Neoral Č.	XVII/294, XXI/480	Plachá E.	IX/488	Rau B.	VI/118
Neuman E.	XXIV/15	Plevová K.	XXIX/350	Raudenská M.	XXIX/355, XXIX/361, XXIX/362
Ngo O.	III/72	Plch J.	XXIX/380	Raupach J.	VIII/376
Nikl T.	VII/304	Plichta Z.	XXIX/351	Rausová L.	IV/443
Novák J.	III/71, III/474	Poborský J.	III/67	Reigl T.	XXIX/350
Novák R.	XVII/295, XXIII/93	Podhorec J.	X/447, XXIX/340	Reichard M.	XXIX/358
Novák Z.	XXIV/29	Podlešák T.	XX/496	Rejholec J.	XVII/113
Nováková M.	XXIX/362	Pochop L.	IX/126	Renc O.	VIII/376
Nováková P.	XX/496	Pokorná A.	VIII/411	Richter I.	VIII/298, XVII/143, XXIII/92, XXIII/93
Nováková Z.	VIII/322	Pokorný B.	XXVII/446	Richtera L.	XXIX/362
Novotný I.	XVIII/60	Pokrivčák T.	XXIII/479	Robek O.	XVII/122, XVII/123
Novotný M.	XXIX/341, XXIX/498	Polák M.	VIII/372	Romanová V.	XII/328
O		Polanka F.	XIV/109	Rotnáglová S.	XXIII/93
Obermannová R.	XVII/499	Polanská H.	XXIX/355, XXIX/361, XXIX/367	Roubec J.	III/70, XXI/45
Odložilíková A.	VII/316	Polívka J.	XVII/142, XXIV/33	Roubíčková E.	I/165
Oliverius M.	XVIII/377	Polívka J. Jr	XXIV/33	Rousek M.	II/490
Ondračková A.	XIII/152	Popovici V.	XVII/494	Roušarová M.	III/67
Ondroušková E.	XXIX/357	Poprach A.	XV/130, XV/141, XV/289, XXIII/96, XXIII/95, XXIII/134	Rubeš J.	IV/319
Ondrová B.	VIII/22, XXIII/90, XXIV/21	Pospíšil P.	VII/304, VII/451, XXIV/25, XXIV/34, XXIV/305, XXIV/307	Rusín Š.	VIII/487
Opálka P.	III/70, XXI/45	Pospíšilová Š.	XXIX/350, XXIX/351	Ruttkey-Nedecký B.	XXIX/364, XXIX/365, XXIX/366
Ossowska V.	VII/454	Pospíšková M.	XV/288, XVII/297, XXI/292	Rybková D.	XXI/292
Ostřížková L.	XVI/182, XVII/116, XVII/121, XVII/180, XVIII/63, XIX/406	Potocki P.	VIII/323	Rybníčková S.	XIV/108
P		Potočková J.	XXI/311	Rychlý B.	XXIV/34
Pácal L.	XXIX/190	Potrepčiaková S.	I/404	Ryska M.	II/490, XVII/111
Paciorek M.	XIV/100	Potrusil M.	XVIII/60, XVIII/63	Ryška A.	XVII/143, XXI/44
Pagáčová E.	XXIX/385	Poturnayová A.	XXIX/383	Ř	
Pála M.	XX/496	Pour L.	XXV/181, XXV/381, XXIX/343	Ředinová M.	IX/488, XI/330
Palácová M.	XIII/152, XIV/150	Povinec P.	XXIV/34	Řehák Z.	XXI/41
Palička V.	XXIX/338	Prášil P.	XXIX/345	Řehulková A.	XXIX/342, XXIX/345
Parák T.	XXIX/365	Procházka T.	VII/304, VII/453, XIV/148, XXIII/299, XXIV/34	Řiháček M.	V/193, V/195
Parátek M.	XXIX/349	Procházka V.	XVI/59, XVII/112, XVII/116, XVII/121, XVII/123, XVII/409, XVIII/60, XVIII/61, XVIII/63, XIX/406, XXV/382, XXIX/336	Říhová B.	XXVIII/320
Pásztorová A.	XXIV/21	Procházková M.	XIV/108	Říhová L.	XXIX/343
Pavelka Z.	XXIV/308, XXVI/144	Prokopová A.	XXIX/342, XXIX/345	S	
Pavlík T.	III/73	Proroková M.	XV/288	Salajka F.	III/70, XXI/45
Pavlošek T.	XXIII/89	Přibáň V.	VIII/23	Salzman R.	XXI/480
Pavlovský Z.	XVIII/60	Přibyl J.	XXIX/355, XXIX/361	Sameš M.	XXIV/16, XXIV/19
Pažin J.	II/490	Příbylová J.	XIII/153	Sandecská V.	XXV/181
Pěč M.	XXIX/347, XXIX/379	Pudil J.	II/490	Sedláčková E.	III/69
Pejchal J.	VII/386	Puchnerová V.	VIII/322	Sedláková I.	XXI/378
Peltanová B.	XXIX/355	Putzová M.	XV/466	Sedlaříková L.	XXIX/343
Penka I.	XVII/65, XVII/123, XVIII/63	Q		Seifert B.	III/72
Penka M.	XXV/381, XXIX/343	Quinn B.	VIII/324	Selingerová I.	V/191, V/192, V/194, V/458, XIV/107, XVII/482, XVII/499, XXIV/25
Perlovská Harvanová M.	XXIX/464	R		Schneiderová M.	XIV/100, XIV/107, XIV/108
Pernička J.	XXIII/476	Ráčil Z.	XXVI/144	Silák J.	XIV/99
Pešek M.	III/70, XXI/45, XXI/46	Radostová N.	XXIII/90	Sirák I.	XVII/115
Pešťál A.	XXI/43	Radová L.	XXIX/343	Sirotek L.	VIII/372, VIII/373, VIII/374, VIII/487
Petera J.	XXIV/31			Sixtová D.	III/70, XXI/45
Petráková K.	XIII/152, XIV/101, XIV/107, XIV/147, XX/408			Skála M.	VI/117
Petrošová B.	XII/489			Skalický P.	XVII/294
Petrovová M.	III/442, IV/319, IV/441			Skaličková S.	XXIX/365, XXIX/366
Petru E.	VIII/323			Skotáková J.	XXIV/308
Petruželka L.	II/490, VI/117, XIII/153, XVII/111, XVII/425				

Skovajsová M.	III/72	Šána J.	XXIX/335, XXIX/337, XXIX/339	Třebický F.	XXIV/19, XXIV/32
Skříčková J.	III/70, V/58, XXI/45, XXI/140, XXI/176	Šatánková M.	III/70, XXI/45	Třešková I.	XIV/109
Slabý O.	XVII/482, XVII/499, XXIX/335, XXIX/337, XXIX/339, XXIX/358	Šebelová H.	XI/331	Tuček Š.	X/447, XVII/430
Sláma O.	IX/124, IX/126, IX/169	Šebestová H.	IV/319	Tučková L.	XXIV/14
Slámová R.	IX/175	Šedivá M.	VIII/323	Tyrpekl K.	XI/330
Slávik M.	VII/453, XIV/148, XXIX/335	Šedivcová M.	XV/466	Tyrpekllová A.	XI/330
Sláviková S.	XXIII/90, XXIV/21	Šedo A.	XXIX/356	U	
Slavkovský R.	XXI/311	Šedo J.	IX/126	Uher M.	III/73
Smilek P.	XXIX/335	Šefr R.	XXIX/187, VI/119, XVII/189, XVII/494	Uhlířová D.	XXIX/364
Smrčka M.	XXIV/15, XXIV/18, XXIX/337, XXIX/339	Ševčíková S.	XXV/381, XXIX/343	Uramová S.	XXIX/379
Sochor M.	IX/127, IX/174	Šidlová I.	VII/452, XXIII/299	Urban P.	III/74
Sochorová N.	XXIII/476	Šiffelová K.	XII/326	Urbanovská I.	XIX/309
Solár P.	XXIV/305, XXIV/306	Šíková I.	XXIV/25	Uvírová M.	XIX/309
Sommerová L.	XXIX/340	Šilar J.	III/69	V	
Souček P.	XVIII/377	Šimonová G.	XXIV/19	Vacek O.	XXIX/349
Součková K.	XXIX/358	Šimová J.	XIX/309	Vacková J.	VIII/376
Součková L.	XXIV/308	Šimůnek R.	VI/119	Vaculová J.	XXV/181
Soukupová J.	XIII/151	Šin P.	XIV/100	Vaculovič T.	XXIX/367
Soumarová R.	XIV/149	Šinkorová Z.	VII/386, XXIX/387	Vaculovičová M.	XXIX/367
Sova M.	XXIV/15	Škarda J.	XXIX/342	Vahalíková M.	XXIX/342, XXIX/345
Srovnal J.	XXIX/342, XXIX/344, XXIX/345	Školoudík D.	XXIV/17	Vachudová K.	XII/328
Staffová K.	XXIX/344	Šlachtová H.	III/74	Vajnerová R.	XIX/310
Stáhlová Hrabincová E.	XIII/314	Šlampa P.	V/470, VII/168, VII/451, XIV/148, XVII/429, XXIV/25, XXIV/28, XXIV/34, XXIV/306, XXIV/307, XXIX/335	Valachová A.	XIII/313
Staněk L.	XXIX/359	Šlégrová S.	XXIX/359	Válek V.	XIX/406
Staník M.	XXIII/95, XXIII/96, XXIII/134, XXIII/145	Šmardová L.	XV/289	Valeková H.	XXIV/303
Staňková M.	XXIX/364	Šmejalová D.	XXIV/19	Valentíková N.	III/334
Starý L.	XVII/294, XXIX/336	Špaček J.	XXI/378	Valík D.	V/191, V/193, V/458, V/459, XV/462, XXVI/144, XXVIII/468, XXVIII/492, XXIX/341, XXIX/460, XXIX/498
Stolbenko P.	VII/312	Špačková J.	III/334, XI/331	Vančo M.	XXI/291
Stollinová Šromová L.	XXIX/356	Špeldová J.	XXI/140	Vaněček T.	XV/466
Streit L.	XIV/100	Špíchalová A.	III/74	Vašíčková P.	XIII/314
Strenková J.	XIX/406	Šťastný M.	XV/141, XXI/140	Vašků A.	XXV/381
Strigačová Z.	XVI/321	Šťavík M.	VII/316	Vaverka M.	XXIV/14, XXIX/344
Strmiska V.	XXIX/360, XXIX/363	Štěňo J.	XXIV/34	Vavrušková L.	XII/328
Střešítková R.	VIII/411	Štěpka P.	XXIX/361	Vážan P.	XIV/106
Stříteský J.	III/68	Štěrbá J.	XXIV/18, XXIV/308, XXVI/144, XXVI/398	Večeřa M.	XXIX/337, XXIX/339
Studená R.	XXIX/351	Štika J.	XXIX/359	Vencovská E.	XXIX/336
Stuchlíková E.	XXIX/341	Štork M.	XXV/181, XXIX/343	Veselá L.	XX/496
Suchánek Š.	III/72	Šubrt Z.	XVII/64, XVII/115	Veselý J.	XIV/100
Suchodolová V.	II/166, X/52	Šuková T.	XV/141	Veselý K.	XIV/100
Suchý P.	XXIX/366	Švehlák A.	XXIV/17	Vicari P.	XIV/109
Sumerauer D.	VIII/22	T		Vídeňská P.	XVII/189, XVII/494
Suškevič I.	XIX/484	Tachecí I.	XVII/115	Vidláková P.	XV/462
Svačinová J.	VIII/322	Tejkalová R.	XXVII/185	Vícha A.	XXIX/380
Svatoň M.	XXI/46	Tichý A.	VII/386	Vinakurau S.	VIII/22, XVI/495, XXIII/90, XXIV/21
Svatoň R.	XIX/406	Tomáš R.	XXIX/356	Vítek P.	XVI/495, XXIII/90, XXIV/21
Světláková L.	VIII/201, IX/126	Tomášek J.	X/447, XVII/430	Vlašicová K.	XXIX/356
Svoboda M.	IV/319, VIII/373, XIII/314, XVII/482, XVII/499, XXIII/95, XIX/155	Tomášková H.	III/74	Vlíčková E.	VIII/413
Svoboda T.	VIII/23, VIII/103, XXIV/15	Tomíšková M.	III/70, XXI/45, XXI/140	Vlíčková Z.	XIII/467
Svobodová H.	XXIII/301	Topolčan O.	XXIII/301	Vočka M.	VI/117, XIII/151
Svobodová M.	XXIX/355	Tošner J.	XXI/378	Vojtěšek B.	XXIX/341, XXIX/348, XXIX/349, XXIX/354, XXIX/498
Svobodová S.	XXIII/93	Trávníček I.	XXIII/302	Vokurka S.	VIII/103, VIII/324
Svobodová Z.	VIII/411	Trčka F.	XXIX/348	Vokurková J.	XV/461, XV/462
Szkurupa M.	XXI/480	Trenzová N.	II/166	Vondráček V.	VIII/22, XVI/495, XXIII/90, XXIV/21
Š		Trněný M.	XXV/382	Vošmik M.	XVII/115, XXIX/338
Šafanda M.	XVIII/405	Trojanec R.	XXI/311, XXIV/14, XXIX/344		
Šachlová M.	X/449				

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
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

výkonný redaktor

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
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
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., 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. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

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. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, Budapešť
prof. MUDr. Ludovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava

prof. Jan Klasterský, Brusel
prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Kozá, DrSc., Bratislava

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2017

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.

Časopis Klinická onkologie je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR.

Nakladatel: Ambit Media, a. s., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5-Smíchov, tel./fax: +420 222 352 573/572.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Simona Nováková, e-mail: simona.novakova@ambitmedia.cz.

Adresa redakce: Ambit Media, a. s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno.

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2017 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: e-mail: předplatne@ambitmedia.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Mgr. Blanka Turínová, MBA, e-mail: blanka.turinova@ambitmedia.cz, tel: +420 724 811 983.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případně 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 26. 4. 2017.

Votrient (pazopanib) prokázal v 1. linii mRCC vysokou účinnost,^{1,2,3}
odlišný bezpečnostní profil vs. sunitinib² a preferenci pacienty⁴



Votrient[®]
pazopanibum
SÍLA PRVNÍ LINIE

SÍLA NA CESTU VPŘED

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

VOTRIENT 200 mg, potahované tablety
VOTRIENT 400 mg, potahované tablety

Stožení: Pazopanibum 200 mg., Pazopanibum 400 mg. **Indikace:** Přípravek Votrient je indikován u dospělých k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokyiny pro pokročilé onemocnění. Votrient je indikován k léčbě dospělých pacientů s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání, kteří podstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění nebo u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění během 12 měsíců po (neo)adjuvantní terapii. **Dávkování:** Doporučená dávka pazopanibu v obou indikacích je 800 mg jednou denně. Dávka se upravuje postupným přidáváním 200 mg podle individuální snášenlivosti. **Speciální skupiny pacientů:** U poruchy renálních funkcí u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min (0,5 ml/s) je třeba věnovat zvýšenou pozornost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je doporučeno podávat léčbu pazopanibem v dávce 800 mg, event. podle transamináz a hladin sérového bilirubinu dávku sníženou na 200 mg viz SPC. Přísnější kritérium se vztahuje na pacienty, u kterých dochází k současnému zvýšení transamináz a bilirubinu během léčby, viz SPC (vyjma Gilbertova sy). Současné užívání pazopanibu a simvastatinu (statinů) zvyšuje riziko zvýšení hladin ALT a má probíhat s opatrností a za pečlivého monitorování. Pazopanib se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí. Přípravek nemá být podáván dětem mladším 2 let. O použití pazopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí. **Zvláštní upozornění/opatření:** Byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). V klinických studiích s pazopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolovaně bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu, s větším rizikem u starších 60 let. Jaterní testy je třeba provést před zahájením léčby, ve 3., 5., 7. a 9. týdnu léčby, dále ve 3. a ve 4. měsíci a s doporučením pokračovat v jejich pravidelném monitorování i po 4. měsíci. V klinických studiích s pazopanibem se objevily případy hypertenze, prodloužení QT intervalu a torsade de pointes. Doporučuje se provést úvodní a pravidelné monitorování EKG a hladiny elektrolytů. Pazopanib má být podáván pacientům s rizikem gastrointestinální perforace nebo vzniku píštělí s opatrností. V klinických studiích s pazopanibem byly zaznamenány případy hypotyreózy, proteinurie a kožních infekcí. V souvislosti s užíváním pazopanibu byla vzácně hlášena intersticiální plicní nemoc (ILD)/pneumonitida. Přípravek nemá být podáván pediatrickým pacientům mladším než 2 roky. **Interakce:** Vzhledem k riziku zvýšené expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžné léčby silnými inhibitory CYP3A4, glykoproteinem P (P-gp) nebo BCRP. V nezbytných případech souběžné léčby se silnými inhibitory CYP3A4 by se měl pazopanib podávat ve snížené dávce 400 mg denně. Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat podávání induktorů CYP3A4 nebo inhibitorů protonové pumpy (esomeprazol)

viz SPC. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem se nesmí pít grapefruitový džus. **Těhotenství a kojení:** Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Možné riziko pro člověka není známo. Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem *a nejméně 2 týdny po jejím ukončení* užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se otěhotnění. Pacienti – muži (včetně těch, kteří podstoupili vasktomii) musí používat kondom během pohlavního styku v průběhu užívání pazopanibu a nejméně 2 týdny po poslední dávce pazopanibu, aby těhotné partnerky a partnerky v reprodukčním věku uchránili od možného vystavení léku. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky: snížení chuti k jídlu, průjem, změna barvy vlasů a kůže, hypertenze, nauzea, únava, anorexie, zvracení, dysgezie, zvýšení hladiny ALT, AST a bolesti břicha. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, hypofosfatémie, bolest hlavy, závratě, letargie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestázie, hypopigmentace kůže, erytém, pruritus, depigmentace kůže, suchá kůže, hyperhidróza, myalgie, svalové spazmy, proteinurie, asténie, zánět sliznic, otok, bolest na hrudi, snížení hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení lipázy, zvýšení krevního tlaku, zvýšení TSH v krvi, zvýšení GMT, zvýšení jaterních enzymů, nově mikroangiopatická angiopatie a zadní reverzibilní encefalopatie (PRES). Pazopanib není indikován do kombinace s jinou léčivou látkou. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchování:** Žádné zvláštní podmínky uchování se nevyžadují. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/10/628/001-004. **Datum registrace:** 14. 6. 2010. **Datum poslední revize textu SPC:** 13.10.2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference:

1. Sternberg CN et al, Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial, JCO 2010
2. Motzer RJ et al, Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma, NEJM 2013
3. Motzer RJ et al, Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib, NEJM 2014
4. Escudier B et al, Randomized, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study, JCO 2014

Originál prověřený zkušenostmi

7 000 874

HODIN PRÁCE

6 587

EXPERIMENTŮ

423

VĚDCŮ

1

LÉK



CELÝCH **12** LET
OD PRVNÍ MOLEKULY K ÚČINNÉ LÉČBĚ

