

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

SBORNÍK ABSTRAKT

PROCEEDINGS BOOK

**XLII. Brněnské onkologické dny**

XXXII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

Laboratorní diagnostika v onkologii 2018

16.–18. 5. 2018, Brno



# OPDIVO® dává šanci více pacientům

## OPDIVO® (nivolumab)



pacientům s pokročilým maligním melanomem<sup>1,2,3</sup>



předlěčeným pacientům s pokročilým NSCLC<sup>3,4,5</sup>



předlěčeným pacientům s pokročilým renálním karcinomem<sup>3,6</sup>



pacientům s recidivujícím nebo rezistentním Hodgkinovým lymfomem po předchozí léčbě (ASCT a brentuximab vedotin)<sup>3,7,8</sup>



pacientům se SCCHN, kteří progredují při nebo po předchozí léčbě platinovými deriváty<sup>3,9</sup>



pacientům s pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem po selhání léčby platinovými deriváty<sup>3,10</sup>

▼ 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/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. Renální karcinom (RCC): monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých. Klasický Hodgkinův lymfom (cHL): monoterapie recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN): monoterapie SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Uroteliální karcinom (UC): monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Dávkování:**\* Monoterapie: dávka 3 mg/kg i.v. infuzí (60 minut) každé 2 týdny; kombinace s ipilimumabem: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (60 minut) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 minut) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí (60 minut), první dávka za 3 týdny, a pak dále každé 2 týdny. Léčba pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud jí pacient snáší. Způsob podání: Pouze k i.v. podání, jako i.v. infuze (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 se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG  $\geq 2$ , 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, a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilitním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:**\* **Velmi časté:** neutropenie, únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperglykemie, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hyponatremie, u kombinace s ipilimumabem i hypotyreóza, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, horečka, hypoglykemie a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavým modrým, resp. šedým odklápacím 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:** březen 2018.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění u indikací pokročilý maligní melanom v monoterapii, pokročilý renální karcinom a s účinností od 1. 4. 2018 také u indikací skvamózní nemalobuněčný karcinom plic. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budejovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

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

1. Weber JS, et al. 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. Opdivo® Souhrn údajů o přípravku, 2017. 4. 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. 5. Borghaei H, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39. 6. Motzer JR, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813. 7. Ansell SM, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2015;372(4):311-9. 8. Younes A, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicenter, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1283-94. 9. Ferris RL, Blumenschein Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *NEJM* 2016;375(19):1856-1867. 10. Sharma P, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-22.

**Generální sponzor:**



Bristol-Myers Squibb

**Hlavní sponzor:**



**Sponzoři:**



**Partneři:**



**Mediální partner:**



**KLINICKÁ  
ONKOLOGIE**

# Somatuline® Autogel® 120 mg

## DRŽTE PROGRESI NA UZDĚ

**PRVNÍ A JEDINÝ SSA\***  
**SCHVÁLENÝ K LÉČBĚ NET\*\***  
**PANKREATU A STŘEDNÍHO STŘEVA**



Somatuline® Autogel® 120 mg je **indikován** k léčbě gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 do 10 %) **středního střeva, pankreatu** nebo **s neznámou lokalizací**, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.<sup>1</sup>

\* Somatostatinový analog; \*\* neuroendokrinních tumorů.

1. Somatuline® Autogel® SPC. Datum poslední revize textu: 24. 11. 2017.

### Zkrácená informace o přípravku

**NÁZEV PŘÍPRAVKU:** Somatuline Autogel 60mg, 90mg, 120mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ:** Lanreotidum 60mg, 90mg, 120mg (jako lanreotid acetat). Jedna předplněná stříkačka obsahuje supersycený roztok lanreotid acetátu, odpovídající 0,246mg báze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60mg, 90mg nebo 120mg lanreotidu. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Dlouhodobá léčba pacientů s akromegalií, kde hladiny cirkulující GH a/nebo IGF-1 zůstávají abnormální po chirurgické léčbě a/nebo radioterapii a u pacientů, pro které není chirurgická léčba a/nebo radioterapie možností volby. Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním. Úleva od příznaků spojených s akromegalií. Léčba symptomů spojených s neuroendokrinními tumory. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** 60mg, 90mg nebo 120mg každých 28 dnů formou hluboké subkutánní injekce do horního zevního kvadrantu hýždě nebo do horní zevní části stehna. Přípravek může být podán buď pacientem, nebo poučenou osobou. V případě samoinjekce má být injekce podána do horní zevní části stehna. **KONTRAINDIKACE:** Přecitlivělost na somatostatin nebo příbuzné peptidy nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Lanreotid může snižovat motilitu žlučníku a vést ke vzniku žlučových kamenů. Pacienti by měli být pravidelně sledováni. Lanreotid může způsobit přechodnou inhibici sekrece inzulinu a glukagonu. Proto se může u diabetiků léčených přípravkem Somatuline Autogel objevit hypoglykémie nebo hyperglykémie. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi. U akromegalicích pacientů bylo pozorováno mírné snížení funkce štítné žlázy. U pacientů bez kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení tepové frekvence. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Pozornosti je třeba, pokud se zahajuje léčba lanreotidem u pacientů s bradykardií. **INTERAKCE:** Souběžné podání injekce lanreotidu s cyklosporinem může snížit hladinu cyklosporinu v krvi, z toho důvodu je třeba hladinu cyklosporinu v krvi monitorovat. Průvodní podání bradykardizujících léků (např. betablokátorů) může mít aditivní účinek na mírné snížení srdeční frekvence spojené s lanreotidem. Může být nutné upravit dávku takových průvodních léků. Somatostatinová analoga mohou snížit metabolickou clearance látek metabolizovaných enzymy cytochromu P450. Jiné léky metabolizované především CYP3A4 a mající nízký terapeutický index (např. quinidin, terfenadin) by proto měly být použity s opatrností. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Lanreotid by měl být podán u těhotné ženy jen, je-li to jasně potřebné. Pokud je lanreotid podáván během laktace, je třeba zvýšené pozornosti. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté: průjem, řídká stolice, bolest břicha, cholelitiáza. Časté: hypoglykémie, snížená chuť k jídlu, hyperglykémie, diabetes mellitus, závrať, bolest hlavy, letargie, sinusová bradykardie, nauzea, zvracení, zácpa, flatulence, břišní distenze, abdominální diskomfort, dyspepsie, steatorea, dilatace žlučových cest, muskuloskeletální bolest, myalgie, alopecie, hypotrichóza, astenie, únava, reakce v místě injekce, zvýšené ALT, abnormální AST, abnormální ALT, zvýšený bilirubin v krvi, zvýšený glukózy v krvi, zvýšený glykovaný hemoglobin, pokles tělesné hmotnosti, pokles pankreatických enzymů. Méně časté: nespavost, návaly horka, odbarvená stolice, zvýšení AST, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, abnormální bilirubin v krvi, snížení natria v krvi. **Frekvence není známa:** pankreatitida, alergické reakce. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (při teplotě 2°C–8°C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po vyjmutí z chladničky může být přípravek v neotevřeném sáčku vrácen do chladničky pro další skladování a pozdější použití za předpokladu, že byl takto uchovávan po dobu nejdéle 24 hodin při teplotě nižší než 40°C a počet teplotních výkyvů nepřesáhne tři. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 60mg: 56/002/03-C, 90mg: 56/003/03-C, 120mg: 56/004/03-C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 8. 1. 2003/7. 5. 2014. **Datum poslední revize textu:** 24. 11. 2017.

Ke dni tisku je výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis a přípravek je hrazen ze zdravotního pojištění.

**IPSEN**  
Innovation for patient care

**aifo**  
Asociace inovativního  
farmaceutického průmyslu

**Somatuline® autogel®**  
lanreotid

# **SBORNÍK ABSTRAKT**

**PROCEEDINGS BOOK**

**XLII. Brněnské onkologické dny**

**XXXII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky  
Laboratorní diagnostika v onkologii 2018**

**XLII. Brno Oncology Days**

**XXXII. Conference for Non-medical Healthcare Professionals  
Laboratory Diagnostics in Oncology 2018**

**Brno**

**16.–18. 5. 2018**

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 relaxujícím 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 tobolky

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje olaparibum 50 mg.

**Terapeutické indikace:** Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek s relaxujícím high-grade serózním epitelialním 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 zárodečná 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  $\leq$  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 používat 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 podávaný 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. Kombinace olaparibu s vakcínami nebo imunosupresivy nebyla studována. Pokud se tyto léčivé přípravky podávají souběžně s olaparibem, je třeba opatrnosti a pacientky mají být pečlivě sledovány. **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. K velmi častým nežádoucím účinkům patří snížení chuti k jídlu, bolest hlavy, závrať, poruchy chuti, nauzea, průjem, dyspepsie, únava, anémie, neutropenie, lymfopenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi a zvýšení středního objemu erytrocytů. K častým nežádoucím účinkům patří vyrážka, bolest horní části břicha, stomatitida a trombocytopenie. Jako méně časté byly zaznamenány hypersenzitivita a dermatitida. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30°C. **Doba použitelnosti:** 18 měsíců **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, SE151 85 Södertälje, Švédsko **Registrační číslo:** EU/1/14/959/001 **Datum revize textu SPC:** 20. 7. 2017 **Referenční číslo dokumentu:** 20072017API

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 921/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na [www.astrazeneca.cz](http://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 epitelialní 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/s1470-2045(14)70228-1.

# Editorial

Vážená kolegyně, vážený kolego,

držíte v ruce Sborník abstrakt XLII. ročníku Brněnských onkologických dnů (BOD), XXXII. ročníku Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky (KNZP) a konference Laboratorní diagnostika v onkologii 2018 (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 364 příspěvků**, z toho 270 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 „peer-review“ recenzním řízením časopisu Klinická onkologie.

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 2018“, 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:

*Hlobilková A, Babánková I, Nenutil R et al. Méně časté nádory prsu z pohledu patologa. Sborník abstrakt XLII. Brněnských onkologických dnů, XXXII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky a konference Laboratorní diagnostika v onkologii 2018. Klin Onkol 2018; 31 (Suppl 1): S65.*

I v letošním roce vyzýváme autory příspěvků zveřejněných v tomto sborníku, aby zvážili možnost **dopracovat svůj příspěvek do podoby rukopisu pro časopis Klinická onkologie**, jehož prostřednictvím se výsledky jejich práce dostanou do bibliografické databáze **MEDLINE/PubMed**. Navíc, časopis Klinická onkologie pravidelně oceňuje nejlepší publikované práce v kategoriích: původní práce, přehledová práce a kazuistika. Potřebné instrukce pro přípravu a odeslání rukopisu do Klinické onkologie naleznete na stránkách ČOS ČLS JEP (**www.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 2018

## SPOLEČNĚ MĚNÍME VYHLÍDKY

Přípravek IBRANCE® v kombinaci s letrozolem **signifikantně prodloužil** mPFS o **13,1** měsíce na celkových **27,6** měsíce v 1. linii léčby HR+/HER2- mBC, (n = 666; HR = 0,56; 95% CI: 0,46–0,69; p < 0,000001).<sup>3</sup>

Kombinace IBRANCE® + letrozol **signifikantně oddálila** zahájení 2. následné systémové protinádorové terapie **bez ovlivnění její účinnosti**, (n = 666; HR = 0,72; 95% CI: 0,58–0,90; p < 0,005).<sup>3</sup>

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

- v kombinaci s AI
- v kombinaci s fulvestranem u pacientek, které předtím užívaly HT

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

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

**Literatura:** 1. IBRANCE® – Souhrn údajů o přípravku (SPC). 2. McCain J. P&T. 2015;40(8):511-520. 3. Rugo HS, et al. SABCS 2017, posterová prezentace.

▼ 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:** palbociclibum odpovídající 125 mg, 100 mg, 75 mg palbociclibu 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 fulvestranem 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 palbociclibu jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů následovaná 7denní přestávkou v léčbě (režim 3/1), což představuje kompletní cyklus 28 dnů. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je přípustné snížení dávky na 100 mg nebo 75 mg jednou denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. 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. Palbociclib v kombinaci s fulvestranem 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. Vyhnut se souběžnému podávání se silnými induktoři/inhibitory CYP3A. **Interakce:** Silné inhibitory/induktoři CYP3A. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Pacienti ve fertilním věku musí během užívání přípravku IBRANCE používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. U zvířat prokázána reprodukční toxicita. Není známo, zda se palbociclib vylučuje do lidského mateřského mléka, kojení má být během léčby přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Má minimální vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobovat únavu, proto je nutná zvýšená 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/1/16/1147/001-009. **Datum poslední revize textu:** 6. 2. 2018. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek není hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku.



## Organizační a programový výbor BOD a KNZP v roce 2018

### Programový výbor Brněnských onkologických dnů

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

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D.

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.

doc. Ing. Jakub Cvek, 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. David Feltl, Ph.D., MBA

doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D.

MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.

doc. MUDr. Václav Jedlička, Ph.D.

prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

MUDr. Jana Kleinová

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.

MUDr. Kateřina Kopečková, Ph.D.

PharmDr. Šárka Kozáková, MBA

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

MUDr. Radka Obermannová

MUDr. Markéta Palácová

MUDr. Katarína Petraková, Ph.D.

MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D.

MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.

MUDr. Monika Schneiderová

doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D.

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

MUDr. Lubomír Slaviček, 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 Pišová

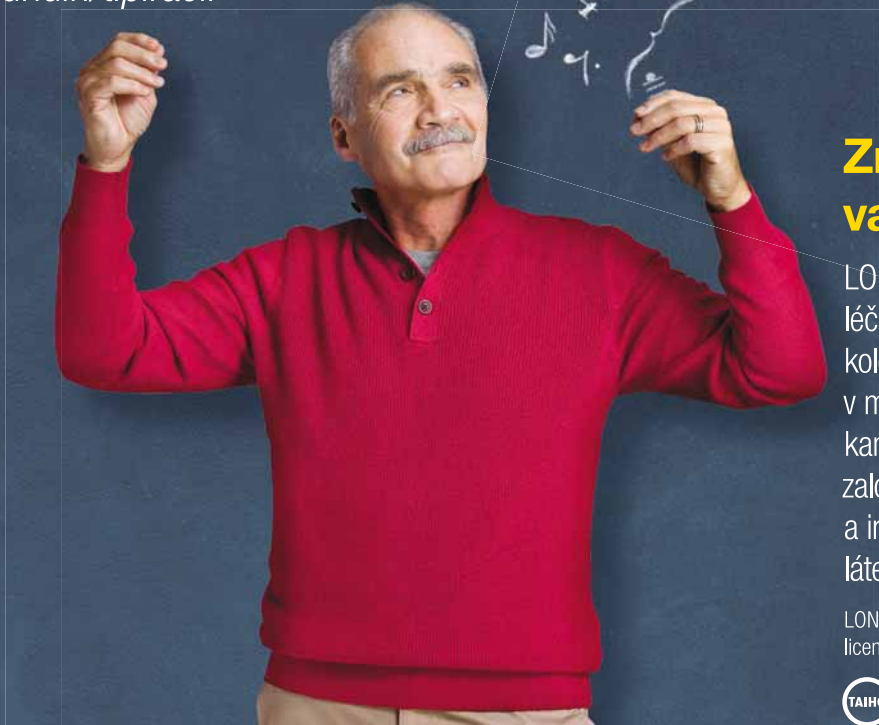
doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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 TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



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

**SLOŽENÍ\*:** Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako 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/m<sup>2</sup>/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 snížené dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m<sup>2</sup> 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 × 10<sup>9</sup>/l, počet trombocytů < 75 × 10<sup>9</sup>/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 s výchozí 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\*:** Opatrnosti 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, závrať nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY\*:** *Velmi časté:* Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, infekce horních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, monocytóza, hypalbuminemie, insomnie, dysgeuzie, periferní neuropatie, závrať, bolest hlavy, zčervenání, dušnost, kašel, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinemie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté:* Septický šok, střevní infekce, 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, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalémie, dna, úzkost, neurotoxická, dysestezie, hyperestezie, hypestezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, konjunktivitida, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, 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, bukalní 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 změny 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:* hlášeny 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:** 08/2017. **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 je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leviciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni> platný od 1.10.2017, Od 2.10.2017 je přípravek k dispozici v lékárnách. **Další informace** lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, [www.servier.cz](http://www.servier.cz)

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



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

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

Před předepsáním léku si, prosím, prostudujte informaci o léčivém přípravku, která je nedílnou součástí této inzerce.  
V této publikaci naleznete informaci o léčivém přípravku na následující straně.

**Zkrácená informace o léčivém přípravku XTANDI. Název:** Xtandi 40 mg měkké tobolky. **Složení léčivého přípravku:** enzalutamidum 40 mg, 57,8 mg sorbitolu (pomocná látka se známým účinkem). **Indikace:** Léčba dospělých mužů s metastatickým kastrálně rezistentním karcinomem prostaty (CRPC): – kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgen deprivací 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 a opatření pro použití:** **Riziko epileptického záchvatu:** Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Xtandi pacientům s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných predispozičních faktorů, včetně, mimo jiné, poranění mozku, cévní mozková příhoda, primárních nádorů mozku nebo mozkových metastáz nebo alkoholismu. Riziko epileptického záchvatu navíc může být zvýšeno u pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky, jež snižují práh vzniku epileptických záchvatů. Rozhodnutí pokračovat v léčbě u pacientů, u kterých došlo k epileptickému záchvatu, musí být hodnoceno individuálně<sup>1</sup>. **Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie:** Vzácně došlo k hlášení syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) u pacientů užívajících Xtandi. PRES je vzácná, reverzibilní, neurologická porucha, která se může projevit rychle se vyvíjejícími symptomy, včetně epileptického záchvatu, bolesti hlavy, zmatenosti, slepoty a dalšími vizuálními a neurologickými poruchami, doprovázenými hypertenzí nebo bez hypertenze. Diagnostika PRES vyžaduje potvrzení pomocí zobrazení mozku, přednostně zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u kterých se projevil PRES, je doporučeno přerušení léčby přípravkem Xtandi. **Současné užívání s jinými léčivými přípravky:** Enzalutamid je silný induktor enzymů a to může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně užívaných léčivých přípravků. Přehled současně podávaných léčivých přípravků má být stanoven při zahájení léčby enzalutamidem. Současnému podávání enzalutamidu s léčivými přípravky, které jsou citlivými substráty mnoha metabolizujících enzymů nebo transportérů, se má vyhnout, pokud má léčebný účinek pro pacienta velký význam a jestliže nelze snadno provést úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace. Je třeba se vyhnout současnému podávání warfarinu a antikoagulantů kumarinového typu. Pokud je Xtandi podáván současně s antikoagulantem, které je metabolizováno pomocí CYP2C9 (jako např. warfarin nebo acenokumarol), má se provádět dodatečné monitorování hodnot *International Normalised Ratio* (INR). **Porucha funkce ledvin:** Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, neboť u této populace pacientů nebyly provedeny žádné studie enzalutamidu. **Těžká porucha funkce jater:** U pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo zjištěno zvýšení poločasů enzalutamidu, pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních. Klinický význam tohoto zjištění zůstává neznámý. Nicméně očekává se prodloužení doby do dosažení rovnovážného stavu koncentrací a doba k dosažení maximálního farmakologického účinku, stejně jako doba pro nástup a pokles indukce enzymů může být zvýšena. **Nedávnmé kardiovaskulární onemocnění:** Ze studií fáze 3 byli vyloučeni pacienti s nedávnmým infarktem myokardu (v posledních 6 měsících) nebo nestabilní anginou pectoris (v posledních 3 měsících), srdečním selháním třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (NYHA), s výjimkou případů, kdy byla levá ventrikulární ejekční frakce (LVEF)  $\geq 45\%$ , bradykardií nebo neléčenou hypertenzí. To je třeba vzít v úvahu, je-li přípravek Xtandi předepisován těmto pacientům. **Androgen-deprivací léčba může prodloužovat QT interval:** Před zahájením léčby přípravkem Xtandi by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika torsade de pointes, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodloužovat QT interval. **Použití s chemoterapií:** Bezpečnost a účinnost současného užívání přípravku Xtandi s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny. Současné podávání enzalutamidu nemělo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu, zvýšení výskytu neutropenie vyvolané docetaxelem však nelze vyloučit. **Pomocné látky:** Xtandi obsahuje sorbitol (E420). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by neměli tento přípravek užívat. **Hypersenzitivní reakce:** Hypersenzitivní reakce zde uvedené, aniž by byl jejich výčet úplný, jako jsou edém jazyka, edém rtů a edém faryngu, byly pozorovány v souvislosti s enzalutamidem. **Interakce:** Doporučuje se vyhnout nebo podávat s opatrností silné inhibitory 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. Kvůli souvislosti androgen-deprivací léčby a prodloužení QT intervalu by měla být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Xtandi s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodloužují QT interval a léčba přípravky, které mohou vyvolat torsade de pointes, jako jsou antiarytmika třídy I A, III a jiné. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Tento léčivý přípravek není určen k použití u žen ve fertilním věku. Jestliže je tento lék užíván těhotnými ženami, může způsobit poškození u nenarozených dětí nebo případnou ztrátu těhotenství<sup>1</sup>. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Enzalutamid má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se vyskytly epileptické záchvaty nebo jiné predisponující faktory, mají být poučeni o riziku. **Nežádoucí účinky:** Shrnutí bezpečnostního profilu: Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou astenie/únava, návaly horka, bolest hlavy a hypertenze. Dalšími důležitými nežádoucími účinky jsou pády, nepatologické zlomeniny, kognitivní poruchy a neutropenie. K epileptickému záchvatu došlo u 0,5 % pacientů léčených enzalutamidem, 0,1 % u pacientů léčených placebem a 0,3 % u pacientů léčených bikalutamidem. Vzácně došlo k hlášení syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie u pacientů léčených enzalutamidem. Přehled nežádoucích účinků: Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. **Poruchy krve a lymfatického systému:** méně časté: leukopenie, neutropenie; není známo\*: trombocytopenie. **Poruchy imunitního systému:** není známo\*: edém jazyka, edém rtů, edém faryngu. **Psychiatrické poruchy:** časté: úzkost; méně časté: zrakové halucinace. **Poruchy nervového systému:** velmi časté: bolest hlavy; časté: poruchy paměti, amnézie, porucha pozornosti, syndrom neklidných nohou; méně časté: kognitivní porucha, epileptický záchvat; není známo\*: syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie. **Srdeční poruchy:** není známo\*: prodloužení QT intervalu. **Cévní poruchy:** velmi časté: návaly horka, hypertenze. **Gastrointestinální poruchy:** není známo\*: nauzea, zvracení, průjem. **Poruchy kůže a podkožní tkáně:** časté: suchá kůže, svědění; není známo\*: vyrážka. **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:** časté: zlomeniny\*\*; není známo\*: myalgie, svalové spazmy, svalová slabost, bolest zad. **Poruchy reprodukčního systému a prsu:** časté: gynekomastie. **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:** velmi časté: astenie/únava. **Poranění, otravy a procedurální komplikace:** časté: pády. \*Spontánní hlášení ze zkušeností po uvedení na trh; \*\*Zahnují všechny zlomeniny s výjimkou patologických zlomenin. Popis vybraných nežádoucích účinků: **Epileptický záchvat:** V kontrolovaných klinických studiích se epileptický záchvat objevil u 11 pacientů (0,5 %) z 2051 pacientů léčených denní dávkou 160 mg enzalutamidu. Epileptický záchvat byl zaznamenán u jednoho pacienta ( $< 0,1\%$ ) užívajícího placebo a u jednoho pacienta (0,3 %) užívajícího bikalutamid. Zdá se, že dávka je důležitým predikčním faktorem ohledně rizika epileptického záchvatu, jak o tom svědčí preklinické údaje a údaje ze studie s eskalací dávky. V kontrolovaných klinických studiích byli vyřazeni pacienti s předchozím epileptickým záchvatem nebo rizikovými faktory pro vznik epileptického záchvatu. V klinické studii AFFIRM došlo při léčbě enzalutamidem v denní dávce 160 mg k epileptickému záchvatu u sedmi (0,9 %) z 800 pacientů v minulosti již léčených chemoterapií, zatímco u pacientů dostávajících placebo nedošlo k žádnému epileptickému záchvatu. U několika z těchto pacientů byly přítomny potenciálně přispívající faktory, které mohly nezávisle zvýšit riziko epileptického záchvatu. V klinické studii PREVAIL u pacientů, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii, došlo k epileptickému záchvatu u jednoho pacienta (0,1 %) z 871 pacientů, léčených denní dávkou 160 mg enzalutamidu, a u jednoho pacienta (0,1 %) užívajícího placebo. V kontrolované studii s bikalutamidem došlo k epileptickému záchvatu u 3 pacientů (0,8 %) z 380 pacientů léčených enzalutamidem, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii a u 1 pacienta (0,3 %) z 387 pacientů užívajících bikalutamid. V jednoramenné studii hodnotící incidenci epileptických záchvatů u pacientů s predisponujícími faktory (z nichž 1,6 % mělo epileptické záchvaty v anamnéze) prodělal 8 z 366 pacientů (2,2 %) léčených enzalutamidem epileptický záchvat. Medián délky léčby byl 9,3 měsíců. Mechanismus, kterým enzalutamid může snižovat práh vzniku epileptických záchvatů, není znám, ale mohl by souviset s údaji ze studií in vitro, které prokázaly, že enzalutamid a jeho aktivní metabolity se váží na chloridový kanál s GABA a mohou inhibovat jeho aktivitu. **Hlášení 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. Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek). **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:** 02/2018. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku dostupné na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) nebo na adrese Astellas Pharma s.r.o., Meteor Centre Office Park, Sokolovská 100/94, 186 00 Praha 8, ČR; [www.astellas.cz](http://www.astellas.cz).

<sup>1</sup>Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

## KEYTRUDA

je v monoterapii u dospělých pacientů indikována k léčbě:<sup>1</sup>

- pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) **melanomu**
- v první linii metastazujícího **NSCLC\*** bez pozitivních nádorových mutací EGFR a ALK a s PD-L1 expresí s TPS  $\geq 50$  % a v dalších liniích\*\* lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC\* s pozitivní expresí PD-L1 (TPS  $\geq 1$  %) <sup>1</sup>
- klasického Hodgkinova lymfomu
- uroteliálního karcinomu

### 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, histidin, 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)  $\geq 50$  % 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  $\geq 1$  %, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; \*4. v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL), u nichž selhala autogenní transplantace kmenových buněk (ASCT) a brentuximab vedotin (BV), nebo u kterých transplantace není vhodná a BV u nich selhal; 5. v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu 6. v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující platinu vhodná. \***Dávkování a způsob podání:** KEYTRUDA se podává intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Doporučená dávka je 200 mg při NSCLC, jež dosud nebyl léčen chemoterapií, nebo při cHL nebo při uroteliálním karcinomu; u pacientů s předléčeným NSCLC a melanomem pak 2 mg/kg. Přípravek nesmí být podán jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Léčba probíhá do progresse 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 progresse nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresse 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. \* Pokud se s léčbou související toxicita do 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA nezlepší na stupeň 0 až 1 nebo pokud během 12 týdnů nelze dávkování kortikosteroidu snížit na  $\leq 10$  mg predniszonu nebo jeho ekvivalentu za den, je nutno přípravek KEYTRUDA trvale vysadit; než se nežádoucí účinky zlepší na stupeň 0 - 1. Bezpečnost opětovného zahájení léčby pembrolizumabem u pacientů, u nichž se objevila imunitně zprostředkovaná myokarditida, není známa. Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v SmPC uvedeno jinak. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. \* Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. **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, nauzea, vyrážka, pruritus, únava. Časté ( $\geq 1/100$  až  $1/10$ ): anémie, reakce spojená s infúzí, hypertenze, hypotenze, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrať, dysgezie, suché oko, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, bříšní bolest, zácpa, suchá ústa, těžké kožní reakce, vitiligo, suchá kůže, erytém, ekzém, artralgie, 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 narezení. Až 6 hodin z tohoto 24 hodinového limitu je možné přípravek uchovávat při pokojové teplotě ( $\leq 25$  °C) **Balení:** 15ml injekční lahvička a 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Herford Road, Hordesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. Kontaktní e-mail: dpoc\_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 08.12.2017. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

Reference: 1. SPC LP Keytruda 2017.

\* nemalobuněčný karcinom plic

\*\*pacienti předléčení chemoterapií a příslušným tyrozinkinázovým inhibítorem u nádorových mutací EGFR nebo ALK

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti.

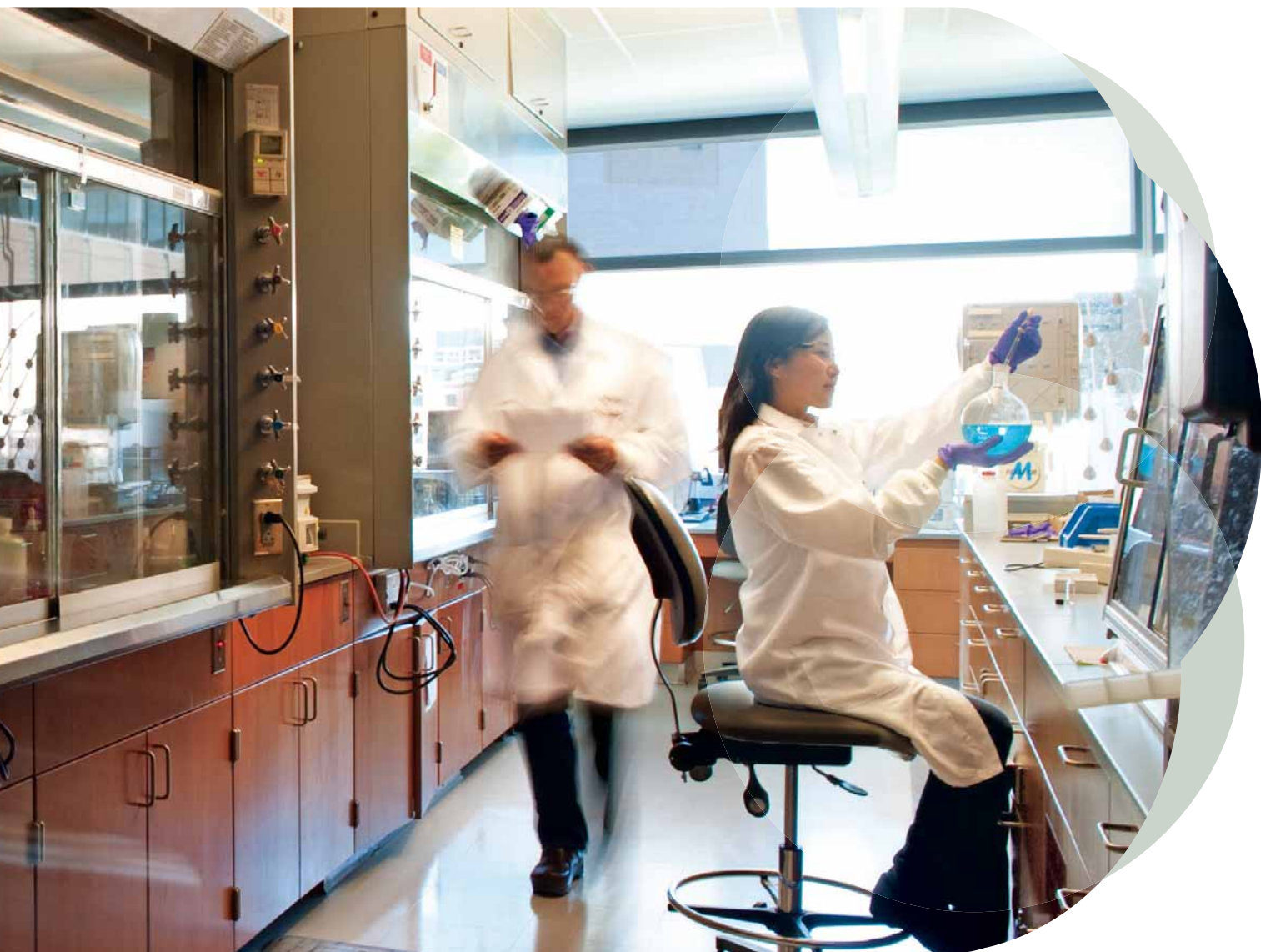
Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

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

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, Smíchov, 150 00 Praha 5  
Tel.: +420 233 010 111, E-mail: dpoc\_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

ONCO-1243294-0000

**MSD Oncology**



## PŘEV RATNÉ OBJEVY NOVÝCH LÉKŮ VZNIK AJÍ 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](http://www.msd.cz)**



# Obsah

## I. Onkologická prevence a screening

- I/46. PROJEKTY PREVENCE NÁDORŮ PROSTATY S28  
MATOUŠKOVÁ M., ZACHOVAL R.
- I/47. VYBRANÉ VÝŽIVOVÉ FAKTORY V KONTEXTU PRIMÁRNÍ ONKOPREVENCE S28  
BISCHOFOVÁ S.
- I/48. CO JE NOVÉHO VE SCREENINGU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU S28  
GREGA T., SUCHÁNEK Š.
- I/400. BIOMONITORING PRÁCE S GENOTOXICKÝMI LÁTKAMI A FAKTORY V ONKOLOGICKÉM ZDRAVOTNICKÉM ZAŘÍZENÍ S29  
PETROVÁ M., MUSILOVÁ P., SVOBODA M., SELINGEROVÁ I., GONĚC R., HRADSKÁ H., KADLČÍKOVÁ D., VOZDOVÁ M., BRHEL P., RUBEŠ J.

## II. Organizace a financování zdravotní péče

- II/94. VÝZVY SOUČASNOSTI PRO KONCEPCI ORGANIZACE ONKOLOGICKÉ PÉČE V ČESKÉ REPUBLICE S30  
PRAUSOVÁ J.
- II/96. KONCEPCE ORGANIZACE ONKOLOGICKÉ PÉČE V ČESKÉ REPUBLICE VE SVĚTLE DOSTUPNÝCH DAT S30  
DUŠEK L.
- II/97. KLASIFIKACE AKUTNÍ LŮŽKOVÉ PÉČE PRO ONKOLOGII ANEB VIZE ONKOLOGIE V NOVÉM SYSTÉMU ÚHRAD CZ-DRG S30  
PAVLÍK T., DUŠEK L.
- II/98. NOVÁ METODIKA OCEŇOVÁNÍ NÁKLADŮ AKUTNÍ LŮŽKOVÉ PÉČE V ČESKÉ REPUBLICE A JEJÍ VÝSLEDKY NA PŘÍKLADU ONKOLOGIE S31  
BARTŮŇKOVÁ M.
- II/160. VZÁCNÉ NÁDORY – ÚVOD DO PROBLEMATIKY S31  
HALÁMKOVÁ J., SVOBODA M.

## III. Pacientské organizace

- III/151. PACIENTSKÁ RADA – POMOC NEBO FORMALITA? S32  
JOUKALOVÁ Z.
- III/152. DOBROVOLNÍK I PŘÍTEL S32  
NOVÁKOVÁ N.

III/153. POSLÁNÍ A ČINNOST LIGY PROTI RAKOVINĚ BRNO S32  
HRNČIŘÍKOVÁ I.

III/154. ALIANCE ŽEN S RAKOVINOU PRSU A PROJEKT MLADÝCH PACIENTEK – BELLISKY S33  
KNAPPOVÁ E.

III/155. BELLIS – PROJEKT ALIANCE ŽEN S RAKOVINOU PRSU PRO MLADÉ PACIENTKY S33  
GALLÍKOVÁ M.

III/156. ŘÍCT TO DĚTEM – KOMUNIKAČNÍ A PODPŮRNÝ PROJEKT PRO PACIENTKY, MAMINKY S KARCINOMEM PRSU S33  
DREXLEROVÁ J.

III/157. PREVENCE ONEMOCNĚNÍ – PROJEKTY ČESKÉHO ILCO, Z. S S34  
ŘEDINOVÁ M.

III/300. HOVOŘÍME OTEVŘENĚ, MĚNÍME ŽIVOTY – HESLO 9. SVĚTOVÉHO DNE STOMIKŮ S34  
ŘEDINOVÁ M., ŠTIKAROVÁ P.

## IV. Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika

- IV/99. ÚSKALÍ A PROBLÉMY PRIMÁRNÍ PREVENCE ZN V ČR Z POHLEDU NOR S35  
MACHÁČEK J., ŠRÁMEK V., ARELÝOVÁ Z.
- IV/253. REGISTR NEUROENDOKRINNÍCH NEOPLÁZIÍ (NEN) V ČESKÉ REPUBLICE VS. VE SVĚTĚ S35  
VÍTEK P., SEDLÁČKOVÁ E., BARKMANOVÁ J., ŠIFFNEROVÁ H., TOMÁŠEK J.
- IV/290. HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM V DATECH NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČESKÉ REPUBLIKY S35  
NOVÁK J., MUŽÍK J., MALÚŠKOVÁ D., SVOBODOVÁ I., FABIAN P.
- IV/320. EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ V OBDOBÍ 1994–2016 V ČESKÉ REPUBLICE S36  
KREJČÍ D., ZAPLETALOVÁ M., SVOBODOVÁ I., MUŽÍK J., JARKOVSKÝ J., KLIMEŠ D., ŠTĚRBA J., STARÝ J., DUŠEK L.
- IV/361. SROVNÁNÍ RIZIKA KARCINOMU PLIC U ČERNOUHELNÝCH HORNÍKŮ VYHODNOCENÉHO NA ZÁKLADĚ INCIDENCE A ÚMRTNOSTI S36  
TOMÁŠKOVÁ H., ŠPLÍCHALOVÁ A., ŠLACHTOVÁ H., URBAN P., HORÁČEK J., JIRÁK Z.

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

- V/58. LINKOS.CZ – CO NABÍZÍ STRÁNKY ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP PRAKTICKÝM LÉKAŘŮM A JEJICH PACIENTŮM S37  
NOVÁKOVÁ P.

**V/158. UPLATŇOVÁNÍ PRINCIPŮ RADIAČNÍ OCHRANY U RADIOLOGICKÝCH VÝKONŮ. RADIAČNÍ ZÁTĚŽ PACIENTŮ A PERSONÁLU**

SÚKUPOVÁ L.

S37

**V/159. OPTIMALIZACE RADIAČNÍ OCHRANY V RADIOTERAPII**

BARTLOVÁ R.

S37

**V/195. MONITORING ČISTÝCH PROSTOR PŘI VÝROBĚ SOMATOBUNĚČNÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ**

JUREČKOVÁ L.

S38

## VI. Diagnostické metody v onkologii

**VI/36. TEKUTÁ BIOPSIE – SKUTEČNÉ VYUŽITÍ V KLINICKÉ PRAXI**

BENEŠOVÁ L., HÁLKOVÁ T., BELŠANOVÁ B., RYSKA M., ZAVORAL M., PETRUŽELKA L., PEŠEK M., HOCH J., ŠIMŠA J.

S39

**VI/52. PROTEINY AKUTNÍ FÁZE**

ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., FĚDOROVÁ L.

S39

**VI/81. KARCINOM NAZOFARYNGU**

VOŠMIK M.

S39

**VI/185. VÝZNAM VYŠETŘENÍ KOSTNÍ DŘENĚ V DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE PORUCH KRVETVORBY U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ – KAZUISTIKY**

ŘIHÁČEK M., NOVOSADOVÁ V., VALÍK D.

S39

**VI/186. NÁVAZNOST A POROVNATELNOST VÝSLEDKŮ Z HEMATOLOGICKÝCH ANALYZÁTORŮ**

MAZALOVÁ B., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., PILÁTOVÁ K., ŘIHÁČEK M., SELINGEROVÁ I.

S40

**VI/189. BUŇKY MONOCYTÁRNÍ ŘADY Z HEMATOLOGICKÉHO A IMUNOLOGICKÉHO POHLEDU**

PILÁTOVÁ K., FĚDOROVÁ L., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.

S40

**VI/216. MAGNETICKÁ REZONANCE PRSU – AKTUÁLNÍ A PRAKTICKÉ POZNÁMKY**

SCHNEIDEROVÁ M., PROCHÁZKOVÁ M., RYBNÍČKOVÁ S.

S41

**VI/261. MÍRA INTERFERENCE HEMOLÝZY SE STANOVENÍM BIOCHEMICKÝCH PARAMETRŮ**

SELINGEROVÁ I., PILÁTOVÁ K., GREPLOVÁ K., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.

S41

**VI/262. VYUŽITÍ TYREOIDÁLNÍCH HORMONŮ V DIAGNOSTICE TYREOPATIÍ U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ**

STARÁ V., FĚDOROVÁ L., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.

S41

**VI/263. HYPONATREMIE JAKO PRVNÍ LABORATORNÍ PŘÍZNAK NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ**

FĚDOROVÁ L.

S42

**VI/264. CHEMICKÉ VYŠETŘENÍ MOČI – MOŽNOSTI, ANALYTICKÉ POSTUPY A VÝZNAM V PĚČI O ONKOLOGICKÉHO PACIENTA**

KORBEROVÁ A.

S42

**VI/265. STANOVENÍ BÍLKOVIN LABORATORNÍ ONKOLOGICKÉ DIAGNOSTICE**

JURÁNKOVÁ L., PILÁTOVÁ K.

S42

**VI/267. TEKUTÁ BIOPSIE V KLINICKÉ ONKOLOGII – SOUČASNÝ STAV A METODICKÉ TRENDY VE VYŠETŘOVÁNÍ CIRKULUJÍCÍCH NÁDOROVÝCH BUNĚK A CIRKULUJÍCÍ NÁDOROVÉ DNA**

MINÁRIK M.

S43

**VI/269. FARMAKOGENETIKA PRO TINÁDOROVÉ TERAPIE**

MRKVICOVÁ M.

S43

**VI/308. ÚLOHA MIR-409-3P PŘI REGULACI EXPRESE E6 MRNA U CERVIKÁLNÍCH PREKANCERÓZ**

ANTON M., SOMMEROVÁ L., BOUCHALOVÁ P., FRAŇKOVÁ H., WEINBERGER V., JANDÁKOVÁ E., SELINGEROVÁ I., VOJTĚŠEK B., HRSTKA R.

S43

**VI/319. SLEDOVÁNÍ EXPRESE MIKRORNA U NÁDORŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ**

VAJNEROVÁ R., KRSKOVÁ L., KODET R.

S44

**VI/327. POUŽITÍ PREDIKTIVNÍ DIAGNOSTICKÉ PLATFORMY PRO INDIVIDUALIZOVANOU CÍLENOU PRO TINÁDOROVOU TERAPII**

ŠPAČEK J., HLOUŠEK S., KRÍŽOVÁ L., BIELČIKOVÁ Z., PETRUŽELKA L.

S44

## VII. Onkochirurgie, lokální aplikace protinádorových léčiv

**VII/51. PŘÍPRAVA PACIENTA K NÁROČNÝM ONKOCHIRURGICKÝM VÝKONŮM**

DVORSKÝ J.

S45

**VII/70. LAPAROSKOPICKÁ TOTÁLNÍ GASTREKTOMIE U PACIENTŮ SE SYNDROMEM GAPPS**

POTRUSIL M., KALA Z., PROCHÁZKA V., KRĚNEK A., FORETOVÁ L., SVOBODA M., KUNOVSKÝ L.

S45

**VII/71. METODA ELEKTROCHEMOTERAPIE V LÉČBĚ KOŽNÍCH A PODKOŽNÍCH METASTÁZ SOLIDNÍCH NÁDORŮ – PRVNÍ ZKUŠENOSTI V ČESKÉ REPUBLICE**

ZIMOVJANOVÁ M., LAINKOVÁ R., PAVLÍČKOVÁ H., PETRUŽELKA L.

S45

## VIII. Radioterapeutické metody

**VIII/25. RADIOTERAPIE KRANIOSPINÁLNÍ OSY TECHNIKOU IMPT U DĚTSKÝCH PACIENTŮ V PTC PRAHA**

ONDROVÁ B., KUBEŠ J., SUMERAUER D., ANDRLÍK M., VILIMOVSKÝ J., VINAKURAU Š.

S46

**VIII/53. RADIOTERAPIE PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE**

KRUPA P.

S46

**VIII/343. ASSESSMENT OF THE VARISOURCE SERIES 200 BRACHYTHERAPY SYSTEM ERRORS OCCURRED IN 2002–2017**

ODLOŽILÍKOVÁ A., TICHÁ H., KURZYUKOVA A.

S46



## IX. Nežádoucí účinky protinádorové léčby

IX/50. KOMPLIKACE ONKOLOGICKÉ LÉČBY VYŽADUJÍCÍ INTENZIVNÍ PÉČI 547  
JELÍNEK P., VYSKOČIL J., RUSÍN Š., FRGALOVÁ J., DVORSKÝ J., SIROTEK L.

IX/54. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY IMUNOTERAPIE PŘI LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ 547  
POPRACH A., LAKOMÝ R.

IX/57. OSTROPESTŘEC MARIÁNSKÝ (SILYBUM MARIANUM) A KURKUMOVNÍK DLOUHÝ (CURCUMA LONGA) JAKO PODPŮRNÉ FYTOTERAPEUTICKÉ PROSTŘEDKY V ONKOLOGII 547  
RUDÁ-KUČEROVÁ J., FRASSOVÁ Z.

IX/122. IMUNOTERAPIE U STARŠÍCH PACIENTŮ 548  
ŠTUDENTOVÁ H.

IX/123. INDIKACE IMUNOTERAPIE V KONTROVERZNÍCH SITUACÍCH (AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ, ORGÁNOVÉ TRANSPLANTACE, CHRONICKÉ VIROVÉ INFEKCE, ORGÁNOVÉ DYSFUNKCE) 548  
LAKOMÝ R., POPRACH A., KAZDA T., KOUKALOVÁ R.

IX/141. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY REGORAFENIBU – SROVNÁNÍ MEZI DOSPĚLYMI A DĚTSKÝMI PACIENTY 548  
KOZÁKOVÁ Š.

IX/142. LÉKOVÉ INTERAKCE ABIRATERONU A ENZALUTAMIDU 549  
GREGOROVÁ J.

IX/143. HIPEC – RIZIKA A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PODÁVANÉ CHEMOTERAPIE 549  
HOLEČKOVÁ P.

IX/329. RECALL FENOMÉN PO PODÁNÍ CÍLENÉ TERAPIE 549  
RYBKOVÁ D., KOHOUTEK M., POSPÍŠKOVÁ M.

## X. Paliativní péče, podpůrná a symptomatická léčba

X/55. VYBRANÉ PARANEOPLASTICKÉ SYNDROMY 550  
VYSKOČIL J., JELÍNEK P.

X/111. UPGRADE FARMAKOTERAPIE NÁDOROVÉ BOLESTI 550  
JIRSOVÁ K.

X/112. LÉČEBNÉ KONOPÍ V MANAGEMENTU NÁDOROVÉ BOLESTI 550  
HŘÍB R., ADAM M.

X/114. PŘÍSTUPY V PALIATIVNÍ ANALGETICKÉ RADIOTERAPII 551  
HYNKOVÁ L.

X/115. KDYŽ SE LÉČBA BOLESTI NEDAŘÍ. REFRAKTERNÍ NÁDOROVÁ BOLEST – NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINY A MOŽNOSTI ŘEŠENÍ 551  
SLÁMA O.

X/146. MOŽNOSTI A ÚSKALÍ ODHADOVÁNÍ INDIVIDUÁLNÍ PROGNÓZY PŘEŽITÍ V ONKOLOGII 551  
SLÁMA O.

X/170. LÉČEBNÉ KONOPÍ V KLINICKÉ PRAXI Z POHLEDU SESTRY 552  
AUDYOVÁ M.

X/333. „KONEC DOBRÝ, VŠECHNO DOBRÉ“ – ANEB CO MŮŽEME NABÍDNOUT PACIENTŮM PO UKONČENÍ AKTIVNÍ ONKOLOGICKÉ LÉČBY? 552  
BEDNÁŘOVÁ V., KASALOVÁ B.

X/334. PICC – JEDNA Z CEST BEZPEČNÉ APLIKACE NEJEN CHEMOTERAPIE (PREZENTACE VÝSLEDKŮ VLASTNÍ KLINICKÉ PRÁCE) 552  
VRABCOVÁ L., ŠNAJDROVÁ D., ŠÍPOVÁ S.

X/370. KLINICKÉ VYUŽITÍ TRANSMUKÓZNÍCH FENTANYLŮ JAKO ZÁCHRANNÉ MEDIKACE V LÉČBĚ PRŮLOMOVÉ BOLESTI – KLINICKÉ KAZUISTIKY 552  
HOLUBEC L., POLÍVKA J., ŠAFANDA M.

## XI. Nutriční podpora v onkologii

XI/75. DYSFAGIE U PACIENTŮ S TUMORY HLAVY A KRKU A VÝŽIVA 552  
DUBOVÁ M., LASOTOVÁ N., ŠTEFFL M., PEJČOCH R.

XI/165. PROCESNÍ KONTAMINANTY 553  
PÁNEK J., CHRPOVÁ D.

XI/166. OXIDAČNÍ PRODUKTY LIPIDŮ. ANTIOXIDANTY 553  
CHRPOVÁ D., PÁNEK J.

XI/167. VÝZNAMNÉ TOXICKÉ LÁTKY V POTRAVINÁCH 554  
PÁNEK J., CHRPOVÁ D.

XI/168. TREHALÓZA. SNÍŽENÍ AKTIVITY TREHALÁZY JAKO SOUČÁST DEFICITU DISACHARIDÁZ 554  
CHRPOVÁ D., KOHOUT P., PÁNEK J.

XI/247. DOPORUČENÍ PRO NUTRIČNÍ PÉČI V ONKOLOGII 554  
MAŇÁSEK V.

XI/249. POHYBOVÁ AKTIVITA JAKO SOUČÁST VÝŽIVY Z POHLEDU ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ 555  
HOLEČKOVÁ P., KAUTSKÁ M.

XI/364. PORADNA PRO PORUCHY POLYKÁNÍ U PACIENTŮ S NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM V OBLASTI HLAVY A KRKU 555  
LASOTOVÁ N., DUBOVÁ M.

## XII. Ošetrovatelská péče a rehabilitace

XII/171. KAZUISTIKA – OŠETŘOVATELSKÁ PÉČE O PACIENTA S MULTIORGÁNOVÝM SELHÁNÍM 556  
POLÁKOVÁ L., HLINEČKÁ P.

<b>XII/172. KAZUISTIKA PACIENTKY S KARCINOMEM DĚLOŽNÍHO HRDLA</b> PEŠOVÁ Z.	<b>S56</b>	<b>XIV/226. VYUŽITÍ MASIVNĚ PARALELNÍHO SEKVENOVÁNÍ K VYHODNOCENÍ CNV – PRAXE V KLINICKÉ DIAGNOSTICE</b>	<b>S61</b>
<b>XII/173. KAZUISTIKA – ONKOLOGICKÁ ULCEROVANÁ RÁNA – KDYŽ LÉČBA NEZABÍRÁ</b> JURIŠOVÁ Z.	<b>S56</b>	JURČEKOVÁ A., KUNTOVÁ H., HAVRILOVÁ P., PETŘÍKOVÁ N., DAŇKOVÁ M., MICHALOVSKÁ R., VLČKOVÁ Z.	
<b>XII/175. OŠETŘOVATELSKÁ PÉČE U PACIENTA S KARCINOMEM PENISU A JEHO SOCIÁLNÍ SITUACE</b> MICHELOVÁ M., JUDASOVÁ V.	<b>S56</b>	<b>XIV/268. METODA NGS A JEJÍ VYUŽITÍ V NÁDOROVÉ GENETICE</b>	<b>S61</b>
<b>XII/318. MANUÁLNÍ LYMFODRENÁŽ V PREVENCI LYMFEDÉMU PO TERAPII NÁDORU PRSU</b> TICHÝ P.	<b>S57</b>	VAŠÍČKOVÁ P., MACHÁČKOVÁ E., HÁZOVÁ J., ŠTAHLOVÁ HRABINCOVÁ E., NAVRÁTILOVÁ M., SVOBODA M., SOUKUPOVÁ J., ZEMÁNKOVÁ P., KLEIBL Z., FORETOVÁ L.	
<b>XII/335. 500. PICC NA INTERNÍ HEMATOLOGICKÉ A ONKOLOGICKÉ KLINICE FN BRNO</b> HUTÁKOVÁ B., ŠPAČKOVÁ J., ŠEBELOVÁ H., KOUŘILOVÁ P.	<b>S57</b>	<b>XIV/289. BODOVÁ MUTACE V PROMOTORU 1B V GENU APC U ČESKÝCH RODIN S MASIVNÍ POLYPÓZOU ŽALUDKU</b>	<b>S62</b>
<b>XII/365. POHYBOVÝ INTERVENČNÍ PROGRAM PRO HEMATOONKOLOGICKÉ PACIENTY</b> KAPOUNKOVÁ K., SVOBODOVÁ Z., MALÁ A., HRNČIŘÍKOVÁ I., JANÍKOVÁ A., HADRABOVÁ M.	<b>S57</b>	MACHÁČKOVÁ E., NAVRÁTILOVÁ M., VAŠÍČKOVÁ P., HÁZOVÁ J., ŠTAHLOVÁ HRABINCOVÁ E., SVOBODA M., FORETOVÁ L.	
<b>XIII. Psychosociální péče</b>		<b>XV. Nádory prsu</b>	
<b>XIII/241. JAK SE ŽIJE SE SARKOMEM? DŮRAZ NA PSYCHOLOGICKOU PODPORU V ORTOPEDICKÉ ONKOLOGII</b> ALEXANDROVÁ R.	<b>S58</b>	<b>XV/127. IMUNOTERAPIE U KARCINOMU PRSU</b> BIELČIKOVÁ Z., ŠPAČEK J.	<b>S63</b>
<b>XIII/258. BARIÉRY ÚSPĚŠNÉ KOMUNIKACE S PACIENTY A RODINNÝMI PŘÍSLUŠNÍKY</b> KALÁŠEK D.	<b>S58</b>	<b>XV/129. THE USE OF RADIOACTIVE I125 SEEDS IN BREAST CANCER PATIENTS WITH NEOADJUVANT TREATMENT</b> LEIDIENIUS M.	<b>S63</b>
<b>XIII/259. ABY Z TOHO NEBYL KONFLIKT ANEB JAKÉ DRUHY KONFLIKTNÍCH SITUACÍ ZAŽÍVÁ NELÉKAŘSKÝ PERSONÁL A JAK JE ŘEŠIT</b> KALÁŠEK D.	<b>S59</b>	<b>XV/130. AXILÁRNÍ STAGING U PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU PO NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII – PRŮBĚŽNÉ VÝSLEDKY</b> PAVLIŠTA P., DOSTÁLEK L., ŠAŠKOVÁ P.	<b>S63</b>
<b>XIII/260. HROZBA VYHOŘENÍ JAKO PRŮVODNÍ STAV PRACOVNÍ VYTÍŽENOSTI U POMÁHAJÍCÍCH PROFESÍ</b> KALÁŠEK D.	<b>S59</b>	<b>XV/131. OPERACE NA UZLINÁCH U KARCINOMŮ PRSU PO NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII – MOŮ 2017 (PŘEHLED)</b> COUFAL O., ZAPLETAL O., GABRIELOVÁ L., FABIAN P.	<b>S64</b>
<b>XIII/366. NA MINDFULNESS/VŠÍMAVOSTI ZALOŽENÉ PROGRAMY PRO PODPORU DUŠEVNÍHO ZDRAVÍ ZDRAVOTNÍKŮ – EVIDENCE-BASED DUCHOVNÍ RŮST A CESTA K ŽIVOTNÍ SPOKOJENOSTI</b> SVĚTLÁK M.	<b>S60</b>	<b>XV/132. VLIV NEADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE NA ROZSAH VÝKONŮ V AXILE</b> GATĚK J., RATAJSKÝ M., DUBEN J., DUDEŠEK B., FRYDRYCH B., OPĚLOVÁ P., VÁŽAN P.	<b>S64</b>
		<b>XV/133. DCIS – KONTROVERZE V RADIOTERAPII</b> SOUMAROVÁ R.	<b>S64</b>
		<b>XV/134. MĚNĚ ČASTÉ NÁDORY PRSU Z POHLEDU PATOLOGA</b> HLOBILKOVÁ A., BABÁNKOVÁ I., NENUTIL R., FABIAN P.	<b>S65</b>
		<b>XV/135. SPECIÁLNÍ HISTOLOGICKÉ TYPY KARCINOMU PRSU – LÉČÍME JE JINAK?</b> PALÁCOVÁ M.	<b>S65</b>
		<b>XV/136. KOSTNÍ METASTÁZY – ZOBRAZOVAT? JAK? KDY? SLEDOVAT? STABILIZOVAT?</b> KŘÍSTEK J., PAZOUREK L., PRÁŠEK M.	<b>S66</b>
<b>XIV/214. DIAGNOSTIKA KARCINOMU PRSU U RIZIKOVÝCH ŽEN – JAK JSME ÚSPĚŠNÍ?</b> PALÁCOVÁ M., KRÁSENSKÁ M., ONDRAČKOVÁ A., PETRÁKOVÁ K.	<b>S61</b>	<b>XV/209. MAGNETICKÁ REZONANCE PRSU V PŘEDOPERAČNÍM STAGINGU KARCINOMU PRSU – SROVNÁNÍ S DEFINITIVNÍ HISTOLOGIÍ</b> SCHNEIDEROVÁ M., PROCHÁZKOVÁ M., RYBNÍČKOVÁ S.	<b>S66</b>

XV/210. HODNOCENÍ MORFOGICKÝCH ZMĚN KARCINOMU PRSU PO NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII VÁŽAN P.	S66	XVII/255. NOVINY V LÉČBĚ NÁDORŮ GIT S DOPADEM DO KLINICKÉ PRAXE – NÁDORY HORNÍHO GIT OBERMANNOVÁ R.	S72
XV/211. METASTÁZA V KONTRALATERÁLNÍ AXILE U KARCINOMU PRSU. JEDNÁ SE SKUTEČNĚ O VZDÁLENOU METASTÁZU? KAZUISTIKA FAIT V., VAŠINA J.	S67	<b>XVII. Nádory tlustého střeva a konečníku</b>	
XV/212. ZMĚNY DENZITY KOSTNÍHO MINERÁLU A TĚLESNÉHO SLOŽENÍ U POSTMENOPAUZÁLNÍCH ŽEN S KARCINOMEM PRSU LÉČENÝCH INHIBITORY AROMATÁZY – VÝSLEDKY PROJEKTU AROMA ZIMOVJANOVÁ M., MICHALSKÁ D., PALATKOVÁ I., PŘIBYLOVÁ J., BIELČIKOVÁ Z., PETRUŽELKA L., ZIKÁN V.	S67	XVIII/107. LIVER FIRST APPROACH – TREND V LÉČBĚ SYNCHRONNÍCH JATERNÍCH METASTÁZ? PUDIL J., PETRUŽELKA L., BATKO S., BARKMANOVÁ J., ROUSEK M., RYSKA M.	S73
XV/313. VLIV RŮSTOVÝCH FAKTORŮ NA HLADINU DNP63 U NÁDORŮ PRSU LUMINÁLNÍHO TYPU GALOCZOVÁ M., CERALOVÁ K., NEKULOVÁ M., HOLČÁKOVÁ J., COATES P., VOJTĚŠEK B.	S67	XVIII/108. STUDIE RESECT – VYUŽITÍ PARAMETRU ČASNÉ NÁDOROVÉ REGRESE U MCRC V PODMÍNKÁCH ČESKÝCH PRACOVÍŠŤ FÍNEK J., BENCSIKOVÁ B., ČMUCHAŘOVÁ E., GHARIBYAR M., KUBALA E., RICHTER I., ŠEDIVÁ M., VOČKA M., ZYCHÁČKOVÁ K., BAUER J.	S73
XV/315. KLINICKÝ VÝZNAM HER-3 U KARCINOMU PRSU STANĚK L., TESAŘOVÁ P., GÜRLICH R., VOČKA M., ŠLĚGROVÁ S., MIHLOVÁ R.	S68	XVIII/109. KLINICKÝ VÝZNAM ANTI-EGFR IGG1 A IGG2 PROTILÁTEK V LÉČBĚ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU HOLUBEC L. POLÍVKA J., ŠAFANDA M.	S73
XV/317. POROVNÁNÍ N-GLYKANOVÝCH PROFILŮ BUNĚČNÝCH LINIÍ A NÁDOROVÝCH TKÁNÍ PRSU UHRÍK L., STUHLÍKOVÁ E., ZAHRADNÍKOVÁ M., LATTOVÁ E., IHNATOVÁ I., ZDRÁHAL Z., NENUTIL R., VALÍK D., VOJTĚŠEK B., HERNYCHOVÁ L.	S68	XVIII/110. NEVSTOUPÍŠ DVAKRÁT DO TĚŽE ŘEKY? VSTOUPÍŠ ANEB DOSAŽENÍ CELKOVÉ REMISE ONEMOCNĚNÍ PŘI OPAKOVANÉM UŽITÍ PANITUMUMABU V LÉČBĚ PACIENTA S METASTATICKÝM CRC – KAZUISTIKA SVOBODOVÁ S., ŽÁK J., SUŠKEVIČ I., KATOLICKÁ J.	S74
XV/351. EFEKT STŘÍBRNÝCH NANOČÁSTIC NA VIABILITU NÁDOROVÉ LINIE MCF-7 A RŮST KVASINEK SACCHAROMYCES CEREVISIAE RUTTKAY-NEDECKÝ B., LÖFFELMANN M., DOČEKALOVÁ M., KEPINSKÁ M., OPATRÍLOVÁ R., KIZEK R.	S69	XVIII/256. NOVINKY V LÉČBĚ NÁDORŮ GIT S DOPADEM DO KLINICKÉ PRAXE – NÁDORY DOLNÍHO GIT KISS I.	S74
<b>XVI. Nádory kůže a maligní melanom</b>		XVIII/257. POSTAVENÍ CYTOREDUKČNÍ CHIRURGIE A HIPEC V TERAPII KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU TOMÁŠEK J., NĚMEC L., ŠEFR R., DVORSKÝ J., KOZÁKOVÁ Š., TUČEK Š., JUREČKOVÁ A.	S75
XVI/120. IMUNOTERAPIE MELANOMU V KAZUISTIKÁCH KRAJSOVÁ I.	S70	XVIII/296. MIR-215 SUPPRESSES TUMOR GROWTH AND METASTATIC POTENTIAL OF COLORECTAL CANCER CELLS MACHÁČKOVÁ T., SOUČKOVÁ K., BRCHNELOVÁ D., VYCHYTILOVÁ-FALTEJSKOVÁ P., LOJA T., SLABÝ O.	S75
XVI/162. OČNÍ FORMA MALIGNÍHO MELANOMU UHMANNOVÁ R.	S70	XVIII/298. CÍLENÁ LÉČBA PACIENTA S PLICNÍMI METASTÁZAMI KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU V SEKVENCI BEVACIZUMAB – PANITUMUMAB – REGORAFENIB, KAZUISTIKA SVOBODOVÁ S., KATOLICKÁ J., PEŠTÁL A., SUŠKEVIČ I.	S75
XVI/169. NAŠE ZKUŠENOSTI S APLIKACÍ GENETICKY UPRAVENÉHO HERPETICKÉHO VIRU V LÉČBĚ MALIGNÍHO MELANOMU Z POHLEDU SESTRY – KAZUISTIKA LAKOMÁ B., HOROVÁ R., CIPROVÁ T., KOCOURKOVÁ J.	S70	XVIII/299. OBESITY PARADOX V KOLOREKTÁLNÍ CHIRURGII ADAMOVÁ Z., BĀRT.	S76
XVI/362. KAM SMĚŘUJE LÉČBA BRAF MUTOVANÉHO MELANOMU KOMBINACÍ BRAF A MEK INHIBITORY KUBALA E.	S71	XVIII/344. PROTONOVÁ RADIOTERAPIE KARCINOMU ANU TECHNIKOU PBS – DOZIMETRIE KORELUJE S KLINICKÝM PRŮBĚHEM VÍTEK P., KUBEŠ J., VONDRÁČEK V., ONDROVÁ B.	S76
<b>XVII. Nádory jícnu a žaludku</b>			
XVII/369. ROZSAH LYMFADENEKTOMIE U MINIMÁLNĚ INVAZIVNÍ EZOFAGEKTOMIE PRO MALIGNITY JÍČNU PROCHÁZKA V., PROCHÁZKA V., KALA Z., IVIČIČ J., MORAVČÍK P., PENKA I.	S72		

## XIX. Nádory slinivky, jater a žlučových cest

**XIX/67. VÝSLEDKY CHIRURGICKÉ LÉČBY INTRAHEPATICKÉHO CHOLANGIOKARCINOMU** 577  
ŠUBRT Z., FERKO A., MELICHAR B., HOVORKOVÁ E., LINTER M.

**XIX/103. POKROKY V LÉČBĚ HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU** 577  
KUBALA E.

**XIX/104. METASTÁZY NÁDORŮ DO PANKREATU** 577  
PAVELEKOVÁ A., MORAVČÍK P., HLAVSA J., POTRUSIL M., OSTRÍŽKOVÁ L.

**XIX/105. DIAGNÓZA KARCINOMU PANKREATU BEZ HISTOLOGICKÉ VERIFIKACE?** 577  
KOSÍKOVÁ I., MIHULOVA I.

**XIX/106. VÝVOJ A PŘEHLED VYUŽITÍ CHEMOTERAPIE, A ROLE RADIOTERAPIE A CHIRURGIE, U PACIENTŮ S NOVĚ DIAGNOSTIKOVANÝM TUMOREM A KARCINOMEM PANKREATU V BĚŽNÉ SLETĚ PRAXI CENTRA** 578  
VOKURKA S., VOTAVOVÁ M., KULHÁNKOVÁ J., KORUNKOVÁ H., FIALA O., ŠTĚRBOVÁ K., SVOBODA T., VOJTÍŠEK R., MATĚJKA V., FÍNEK J.

**XIX/250. DIAGNOSTIKA A MOŽNOSTI INTERVENČNÍ LÉČBY RADIOLOGA U CHOLANGIOCELULÁRNÍHO KARCINOMU** 578  
VÁLEK V.

**XIX/252. ALGORITMUS LÉČBY KARCINOMU ŽLUČNÍKU A ŽLUČOVÝCH CEST – POHLED ONKOLOGA** 579  
TOMÁŠEK J., KISS I., TUČEK Š., KRÍSTEK J., NOVOTNÝ I.

**XIX/291. PŘÍPAD DLOUHODOBÉ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI S DOBRŮ KVALITOU ŽIVOTA U PACIENTKY S CHOLANGIOCECULÁRNÍM KARCINOMEM JATER** 579  
NOVÁK R., KATOLICKÁ J.

**XIX/292. KARCINOM PAPILLAE VATERI – KAZUISTIKA** 579  
GIMUNOVÁ O., IVIČIČ J.

**XIX/294. PŘEDOPERAČNÍ PLAZMATICKÁ HLADINA MIR-21-5P JE CITLIVÝM BIOMARKEREM A NEZÁVISLÝM PROGNOSTICKÝM FAKTOREM U PACIENTŮ S RESEKABILNÍM DUKTÁLNÍM ADENOKARCINOMEM PANKREATU** 580  
KARÁSEK P., GABLO N., HLAVSA J., KISS I., VYCHYTILOVÁ-FALTEJSKOVÁ P., HERMANOVÁ M., KALA Z., SLABÝ O., PROCHÁZKA V.

**XIX/368. AUTOLOGNÍ FIBRINOVÉ LEPIDLO VIVOSTAT OBOHACENÉ DESTIČKAMI V CHIRURGII PANKREATU** 580  
MORAVČÍK P., HLAVSA J., KALA Z., PROCHÁZKA V., POTRUSIL M.

## XX. Nádory skeletu a sarkomy

**XX/40. EPITELIOIDNÍ HEMANGIOENDOTELIOM** 581  
JAKUBEC P., BERNÁTOVÁ J., KOLEK V.

**XX/163. SARKOMY JSOU NÁDORY RARITNÍ** 581  
ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D.

**XX/233. SARKOMY – REALITA V PRAXI** 581  
ONDRŮŠEK Š., TOMÁŠ T., PAZOUREK L., MAHDAL M.

**XX/234. DIAGNOSTIKA A LÉČBA MĚKKOTKÁŇOVÝCH SARKOMŮ V MOŮ – TEORIE VERSUS REALITA** 581  
ŠIMŮNEK R., ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D., ŠEFR R.

**XX/235. MODERNÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ SARKOMŮ** 582  
KOMÍNEK J., ŠLAMPÁ P., PAVLÍKOVÁ L., SLÁVIK M.

**XX/236. SARKOMY OČIMA PATOLOGA – DIAGNOSTICKÁ ÚSKALÍ** 582  
ZAMBO I.

**XX/237. SARKOMY MĚKKÝCH TKÁNÍ – SYSTÉMOVÁ TERAPIE** 582  
KOPEČKOVÁ K.

**XX/238. MANAGMENT DIAGNOSTIKY A LÉČBY GIST** 583  
KOCÁKOVÁ I.

**XX/239. KOSTNÍ SARKOMY Z POHLEDU ONKOLOGA** 583  
ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D.

**XX/240. SARKOMY TVRDÝCH TKÁNÍ OBLIČEJE** 583  
FOLTÁN R., VLACHOPULOS V., MACHOŇ V., HOLAKOVSKÝ J., LEVOROVÁ J., ŠIPOŠ M.

**XX/242. CHIRURGICKÉ ŘEŠENÍ SARKOMŮ PÁTEŘE** 584  
GROSMAN R., CIENCIALA J.

**XX/243. PROTONOVÁ RADIOTERAPIE U DĚTSKÝCH PACIENTŮ S CHORDOMY – PROVEDITELNOST, TOXICITA A LÉČEBNÉ VÝSLEDKY – ZKUŠENOSTI PTC PRAHA** 584  
ONDROVÁ B., VINAKURAU Š., KUBEŠ J., VONDRÁČEK V., SUMERAUER D., CYPROVÁ S., NAVRÁTIL M.

**XX/244. ILP – IZOLOVANÁ PERFUZE KONČETIN – CHIRURGICKÁ TECHNIKA A PEROPERAČNÍ MONITORING** 584  
ŠPAČEK M., MITÁŠ P., VOČKA M., LACINA L., HODKOVÁ G., TRNKA J., KRAJSOVÁ I., PETRUŽELKA L., MATĚJOVSKÝ Z., LINDNER J.

**XX/245. LIPOSARKOM ŽALUDKU – SLETÝ FOLLOW-UP PO PROXIMÁLNÍ GASTREKTOMII** 585  
LOCHMAN P., REJCHRT S., LEŠKO M., PÁRAL J.

**XX/322. PREDIKTIVNÍ VÝZNAM MYOD1 MUTACE U RHABDOMYOSARKOMU** 585  
ODINTSOV I., KRŠKOVÁ L., VÍCHA A., JENČOVÁ P., KODET R.

## XXI. Nádory hlavy a krku

**XXI/74. IMUNOTERAPIE U NÁDORŮ HLAVY A KRKU** 586  
VRÁNA D.

**XXI/76. NEDOSTATEK ZINKU JAKO SAMOSTATNÝ KANCEROGENNÍ FAKTOR PRO OBLAST SLIZNIC POLYKACÍCH CEST A JEHO VÝSKYT V SOUVISLOSTI S NADMĚRNÝM PITÍM ALKOHOLU** 586  
NEUWIRTHOVÁ J., GÁL B., URBÁNKOVÁ P., SMILEK P.

<b>XXI/79. ZHOUBNÉ NÁDORY SLINNÝCH ŽLÁZ</b> HALÁMKOVÁ J.	<b>S86</b>	<b>XXII/287. VYŠŠÍ POČET KOPIÍ EGFR JE NEZÁVISLÝM PREDIKTOREM ODPOVĚDI NA ADJUVANTNÍ TERAPII U RESEKOVANÝCH NEMALOBUNĚČNÝCH KARCINOMŮ PLIC</b>	<b>S91</b>
<b>XXI/80. PARAPHARYNGEÁLNÍ NÁDORY</b> PEJČOCH R., ŠTEFFL M.	<b>S87</b>	KOUDELÁKOVÁ V., TROJANEC R., DRÁBEK J., STRÁNSKÁ J., SMIČKOVÁ P., KOUŘILOVÁ P., GRYGÁRKOVÁ I., KOLEK V., ŠKARDA J., HAJDÚCH M.	
<b>XXI/82. ZHOUBNÉ NÁDORY NOSU A PARANAZÁLNÍCH DUTIN</b> GÁL B., STUPKA I., HLOŽEK J., URBÁNKOVÁ P., HANÁK J., SMILEK P.	<b>S87</b>	<b>XXII/288. DETEKCE MUTACÍ KORELUJÍCÍCH S REZISTENCÍ K TKI GENU EGFR U PACIENTŮ S NEMALOBUNĚČNÝM KARCINOMEM PLIC – DOSAVADNÍ ZKUŠENOSTI FN BRNO</b>	<b>S91</b>
<b>XXI/282. MOŽNOSTI VYUŽITÍ ELASTOGRAFIE PŘI DIAGNOSTICE NÁDORŮ HLAVY A KRKU</b> BINDASOVÁ J., ŠTEFFL M., PEJČOCH R., ROKYTOVÁ L., HEP A.	<b>S87</b>	BAJEROVÁ M., ROBEŠOVÁ B., MAZALOVÁ L., SKŘIČKOVÁ J., TOMÍŠKOVÁ M., DVOŘÁKOVÁ D., JEŽIŠKOVÁ I.	
<b>XXI/283. MIKORNA V PREDIKCI ODPOVĚDI NA RADIOTERAPII U PACIENTŮ S NÁDORY HLAVY A KRKU – PILOTNÍ STUDIE</b> AHMAD P., SLÁVIK M., ŠÁNA J., HERMANOVÁ M., ŠLAMPÁ P., SMILEK P., KAZDA T., SLABÝ O.	<b>S88</b>	<b>XXII/360. NOVÉ MOŽNOSTI LÉČBY NEMOCNÝCH S ALK+ NSCLC</b>	<b>S92</b>
<b>XXI/285. DNA REPARACE BUNĚČNÝCH KULTUR KARCINOMŮ HLAVY A KRKU PO OZÁŘENÍ</b> HORÁKOVÁ Z., FALK M., FALKOVÁ I., MASAŘÍK M., GUMULEC J., BINKOVÁ H., DEPEŠ D., KOPEČNÁ O., GÁL B., KOSTŘICA R.	<b>S88</b>	KOLEK V.	
<b>XXII. Nádory plic, průdušek a pleury</b>			
<b>XXII/33. JE PŘEDOPERAČNÍ CT/MRI VYŠETŘENÍ DOSTATEČNOU INFORMACÍ PRO STANOVENÍ OPERABILITY CENTRÁLNÍCH PLICNÍCH NÁDORŮ?</b> RINDOŠ R., JANÍK M.	<b>S89</b>	<b>XXIII. Gynekologická onkologie</b>	
<b>XXII/34. LÉČBA BEVACIZUMABEM S KARBOPLATINOU A PERORÁLNÍM VINORELBINEM U PACIENTŮ S NSCLC NA KLINICE NEMOCÍ PLICNÍCH A TBC LF MU A FN BRNO</b> SKŘIČKOVÁ J., TOMÍŠKOVÁ M., JAKUBÍKOVÁ L., ŠPELDOVÁ J., KADLEC B., VENCLÍČEK O., ŠATÁNKOVÁ M., BENEJOVÁ A., CHLOUPKOVÁ R.	<b>S89</b>	<b>XXIII/60. MELANOM VULVY</b> CHOVANEC J., NÁLEŽINSKÁ M., JELENEK G.	<b>S93</b>
<b>XXII/35. METRONOMICKÁ CHEMOTERAPIE KARCINOMU PLIC</b> HAVEL L.	<b>S89</b>	<b>XXIII/61. TROFOBLASTICKÁ NEMOC – VÝHODY CENTRALIZACE</b> TURÝNA R., FEYREISL J., ŠAFÁŘ P., UTRACKÁ E.	<b>S93</b>
<b>XXII/38. MALIGNÍ MEZOTELIOM PLEURY</b> KOLEK V.	<b>S90</b>	<b>XXIII/62. GRANULOZOCELULÁRNÍ TUMOR OVARIA – KONTROVERZE MANAGEMENTU LÉČBY</b> FERANEC R.	<b>S93</b>
<b>XXII/39. EPITELIÁLNÍ NÁDORY THYMU</b> SEDLÁČKOVÁ E.	<b>S90</b>	<b>XXIII/63. SVĚTLBUNĚČNÝ ADENOKARCINOM VAJEČNÍKU – SOUHRN SOUDOBÝCH POZNATKŮ</b> NÁLEŽINSKÁ M., CHOVANEC J.	<b>S93</b>
<b>XXII/41. NEMALOBUNĚČNÝ KARCINOM S PŘESTAVBOU ALK A ROS</b> PEŠEK M.	<b>S90</b>	<b>XXIII/64. KARCINOM VULVY – STANDARDNÍ TERAPIE A RARITNÍ ZÁCHYTY</b> JELENEK G., CHOVANEC J.	<b>S94</b>
<b>XXII/42. NEMALOBUNĚČNÝ KARCINOM PLIC S MUTACEMI EGFR</b> SKŘIČKOVÁ J.	<b>S90</b>	<b>XXIII/65. LOKÁLNÍ REKURENCE KARCINOMU VULVY PŘI DOSAŽENÍ VOLNÝCH RESEKČNÍCH OKRAJŮ PŘI PRIMÁRNÍM OPERAČNÍM VÝKONU – ANALÝZA PROGNOTICKÝCH FAKTORŮ</b> MINÁŘ L.	<b>S94</b>
<b>XXII/145. HYPOKALCEMIE U PACIENTA S BRONCHOGENNÍM KARCINOMEM – KAZUISTIKA</b> KUDĚLOVÁ J.	<b>S91</b>	<b>XXIII/66. POKROČILÝ MALIGNÍ GERMINÁLNÍ TUMOR OVARIA DIAGNOSTIKOVANÝ V POZDNÍ POSTMENOPAUZE</b> BEDNAŘÍKOVÁ M., WEINBERGER V., MINÁŘ L., JANDÁKOVÁ E., MIHULOVÁ I., FELSINGER M., BEDNAŘÍK O., BRANČÍKOVÁ D.	<b>S94</b>
		<b>XXIII/77. NOVINKY VE VAKCINACI PROTI HPV, VÝZNAM VAKCINACE U MUŽŮ</b> MOUKOVÁ L.	<b>S95</b>
		<b>XXIII/164. VZÁCNÉ GYNEKOLOGICKÉ NÁDORY – PŘEHLEDOVÉ SDĚLENÍ</b> NÁLEŽINSKÁ M., CHOVANEC J.	<b>S95</b>
		<b>XXIII/307. PACIENTKA S KARCINOMEM VULVY PO GENITÁLNÍCH KONDYLOMATECH</b> MOUKOVÁ L., FABIAN P., ŠLAMPÁ P., CHOVANEC J.	<b>S95</b>

**XXIII/310. ANALÝZA TRANSKRIPČNEJ AKTIVITY ANGIOGÉNNYCH FAKTOROV PRI INTRAUTERÍNNYCH PATOLÓGIÁCH**

BIŠČÁKOVÁ Z., RABAJOVÁ M., URDZÍK P., MAREKOVÁ M.

S96

**XXIII/311. DLOUHOLETÉ PŘEŽITÍ U PACIENTKY S KARCINOMEM OVARIA**

GUŇKA A., POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.

S96

**XXIV. Uroonkologie****XXIV/84. KARCINOM PROSTATY – NEMOC PLNÁ PŘEKVAPENÍ**

FÍNEK J.

S97

**XXIV/85. MRI DIAGNOSTIKA KARCINOMU PROSTATY – PI-RADS VERZE 2 A 3**

HANZLÍKOVÁ P., PAVLOSEK T.

S97

**XXIV/86. RADIOTERAPIE KARCINOMU PROSTATY – FOTONY NEBO PROTONY?**

ODRÁŽKA K.

S97

**XXIV/87. SENIOŘI A LÉČBA ARTA PREPARÁTY U METASTATICKÉHO KASTRAČNĚ-REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY V BĚŽNÉ PRAXI**

KATOLICKÁ J., VRTKOVÁ J., ROTNÁGLOVÁ S., SVOBODOVÁ S., NOVÁK R., FILIPENSKÝ P.

S98

**XXIV/88. DVOULETÁ ZKUŠENOST S ABIRATERONEM U PACIENTŮ S KASTRAČNĚ-REZISTENTNÍM KARCINOMEM PROSTATY – INDIKACE PŘED PODÁNÍM CHEMOTERAPIE**

RICHTER I., DVOŘÁK J., BARTOŠ J.

S98

**XXIV/90. TERMOCHEMOTERAPIE U NEINVAZIVNÍCH NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE**

MATOUŠKOVÁ M., KRÁLOVÁ V., ŠOURKOVÁ D., VESELÁ E.

S98

**XXIV/303. ZKUŠENOSTI S LÉČBOU AXITINIBEM U PACIENTŮ VE 2. LINII MRCC**

RICHTER I., DVOŘÁK J., BARTOŠ J.

S99

**XXIV/304. MIKRORNA JAKO BIOMARKERY ODPOVĚDI NA LÉČBU SUNITINIBEM U PACIENTŮ S METASTATICKÝM KARCINOMEM LEDVIN – PILOTNÍ STUDIE**

KOVÁČOVÁ J., JURÁČEK J., POPRACH A., BÜCHLER T., KOPECKÝ J., FIALA O., SVOBODA M., LOJOVÁ M., SLABÝ O.

S99

**XXIV/305. PRVNÍ ZKUŠENOSTI SE ZOBRAZENÍM NÁDORŮ PROSTATY POMOCÍ PET/CT A PET/MRI S VYUŽITÍM LIGANDU PROSTATICKÉHO MEMBRÁNOVÉHO ANTIGENU 68GA-PSMA-11**

FERDA J., FERDOVÁ E., BAXA J., BÍLKOVÁ Z., FÍNEK J., VOKURKA S.

S99

**XXIV/306. IGRT KARCINOMU PROSTATY – 6LETÉ VÝSLEDKY**

ODRÁŽKA K.

S99

**XXIV/363. ATEZOLIZUMAB V LÉČBĚ UROTELIÁLNÍCH NÁDORŮ**

MATOUŠKOVÁ M., BÜCHLER T., ŽITŇANSKÁ L., SKÁLOVÁ J.

S100

**XXIV/367. PODÁNÍ ARTA V 1. LINII LÉČBY METASTATICKÉHO KARCINOMU PROSTATY**

MATOUŠKOVÁ M., KRÁLOVÁ V., BÜCHLER T., DONÁTOVÁ Z.

S100

**XXV. Neuroendokrinní a endokrinní nádory****XXV/37. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY PLIC**

TOMÍŠKOVÁ M., JAKUBÍKOVÁ L., ŠPELDOVÁ J., KADLEC B., SKŘIČKOVÁ J.

S101

**XXV/68. NET VATERSKÉ PAPILY JAKO SOUČÁST RECKLINGHAUSENOVY CHOROBY – KAZUISTIKA**

KUNOVSKÝ L., KALA Z., POTRUSIL M., EID M., ANDRAŠINA T., CHOVANCOVÁ M., DOLINA J., MORAVČÍK P., PROCHÁZKA V.

S101

**XXV/78. RADIOTHERANOSTIKA DIFERENCOVANÝCH KARCINOMŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY**

BOLČÁK K., KOUDELKOVÁ D., ZOUHAR D.

S101

**XXV/161. VZÁCNÉ NÁDORY ENDOKRINNÍHO SYSTÉMU**

STARÝ K., MUNTEANU H., DASTYCH M., NOVOTNÝ I.

S102

**XXV/266. LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ**

BENCŠIKOVÁ B.

S102

**XXV/301. TYMICKÝ KARCINOID**

CAHAJLOVÁ R., ČERNÁ M.

S102

**XXV/302. KLINICKOPATOLOGICKÉ CHARAKTERISTIKY GASTROENTEROPANKREATICKÝCH NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ (GEP-NEN) EVIDOVANÝCH V ČESKÉM NEN REGISTRU V LETECH 2009–2016**

BARKMANOVÁ J., SEDLÁČKOVÁ E., NOVÁK J., MANDYS V.

S103

**XXVI. Nádory nervového systému****XXVI/12. NOVINKY VE STANDARDECH ČOS U NÁDORŮ CNS**

LAKOMÝ R., KAZDA T., POPRACH A., POSPÍŠIL P., ŠLAMPA P.

S104

**XXVI/13. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ KLINICKÉ STUDIE TÝKAJÍCÍ SE MOZKOVÝCH NÁDORŮ PUBLIKOVANÉ V ROCE 2017**

POSPÍŠIL P., KAZDA T., LAKOMÝ R., ŠLAMPA P.

S104

**XXVI/15. ADULTNÝ H3K27M MUTOVANÝ GLIÓM**

RYCHLÝ B., POVINEC P., BELAN V., KALINA P.

S104

**XXVI/16. TESTOVÁNÍ IDH1/2 U DIFUZNÍCH GLIOMŮ – RETROSPEKTIVNÍ IMUNOHISTOCHEMICKÁ A MUTAČNÍ ANALÝZA, CHARAKTERIZACE NOVÝCH MUTACÍ**

EHRMANN J., HOUDOVÁ MEGOVÁ M., TUČKOVÁ L., KALITA O.

S105

**XXVI/17. GLIOBLASTOM S PRIMITIVNÍ NEURONÁLNÍ KOMPONENTOU – KAZUISTIKA A NEOBÝKLÝ MOLEKULÁRNÍ PROFIL NÁDORU U DLOUHODOBĚ PŘEŽÍVAJÍCÍ PACIENTKY**

JIRÁSEK T., EMMEROVÁ R., LUXEMBURGOVÁ J., ŠVAJDLER M., BRABEC R., BENEŠ V.

**XXVI/18. ALEKTINIB V LÉČBĚ METASTÁZ MOZKU U BRONCHOGENNÍCH KARCINOMŮ ALK+**

ŠLAMPA P.

**XXVI/19. ZKUŠENOSTI S APLIKACÍ TTF – OPTUNE**

VYMAZAL J.

**XXVI/21. IDENTIFICATION OF MENINGIOMA PATIENTS IN HIGH-RISK OF TUMOR RECURRENCE USING MICRORNA PROFILING**

SROVNAL J., BALÍK V., SLÁVÍK H., HOUDOVA MEGOVÁ M., ŠTAFFOVÁ K., VRBKOVÁ J., HRABÁLEK L., VAVERKA M., HAJDÚCH M.

**XXVI/22. RADIOTERAPIE MALIGNÍCH MENINGEOMŮ TECHNIKOU IMPT**

VINAKURAU S., ONDROVÁ B., KUBEŠ J., VÍTEK P., KVĚCH J., HAAS A., SLÁVIKOVÁ S., PASZTOROVÁ A., KASÁČOVÁ G., DĚDEČKOVÁ K.

**XXVI/26. STRATEGIE LÉČBY DIFUZNÍCH LOW-GRADE GLIOMŮ (LGG) V KONTEXTU EANO DOPORUČENÍ 2017 (KAZUISTIKY)**

KALITA O., VAVERKA M., HRABÁLEK L., VRÁNA D., MEGOVÁ HOUDKOVÁ M., HOK P., TUČKOVÁ L., KOLÁŘ Z., EHRMANN J., ČECHÁČKOVÁ M., HALA M., TROJANEC R.

**XXVI/27. VYHODNOCENÍ SOUBORU DLOUHODOBĚ PŘEŽÍVAJÍCÍCH PACIENTŮ S MULTIFORMNÍM GLIOBLASTOMEM V NOC ÚSTÍ NAD LABEM**

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

**XXVI/121. IMUNOTERAPIE U PACIENTŮ S MOZKOVÝMI METASTÁZAMI**

KOPECKÝ J.

**XXVI/276. GENOVÉ ABERACE U GLIOBLASTOMU MULTIFORME IDH WILD TYPE**

ŠPORIKOVÁ Z., KALITA O., HOUDOVA MEGOVÁ M., HAJDÚCH M., TROJANEC R., TUČKOVÁ L., VRBKOVÁ J.

**XXVI/278. ADC MAPY VE VZTAHU K PERITUMORÓZNÍ BUNĚČNÉ INFILTRACI U GLIOBLASTOMU**

SOLÁR P., MACKERLE Z., VALEKOVÁ H., SVOBODA D., HERMANOVÁ M., HENDRYCH M., JANČÁLEK R.

**XXVI/280. SELEKTIVNÍ BIOPSIE GLIÁLNÍCH TUMORŮ MOZKU**

HENDRYCH M., VALEKOVÁ H., JANČÁLEK R., HERMANOVÁ M., MUSILOVÁ B., SOLÁR P.

**XXVI/281. VYUŽITÍ MOLEKULÁRNĚ-GENETICKÝCH METOD V DIAGNOSTICE PRIMÁRNÍCH NÁDORŮ CNS**

MĚCH R., URBANOVSKÁ I., UVÍROVÁ M., ŠIMOVÁ J., ŽEBRÁKOVÁ I., JANÁČKOVÁ I., ŽMOLÍKOVÁ J., PITRONOVÁ S., LIPINA R., DVOŘÁČKOVÁ J.

## XXVII. Hematoonkologie

S105 **XXVII/192. LÉČBA HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT POMOCÍ CART LYMFOCYTŮ.** S110  
OTÁHAL P.

S105 **XXVII/336. ANALÝZA MIRNA U EXTRAMEDULÁRNÍHO RELAPSU MNOHOČETNÉHO MYELOMU** S110  
GREGOROVÁ J., VRÁBEL D., RADOVÁ L., GABLO N., ALMÁŠI M., ŠTORK M., SLABÝ O., POUR L., MINAŘÍK J., ŠEVČÍKOVÁ S.

S106 **XXVII/338. PH-LIKE GENOVÉ ABERACE U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S PH-NEGATIVNÍ ALL V ČESKÉ REPUBLICE** S110  
VRZALOVÁ Z., JELÍNKOVÁ H., HRABOVSKÝ Š., ŠÁLEK C., HORÁČEK J., KUBRÍČANOVÁ ŽALIOVÁ M., SLÁVIKOVÁ M., POSPÍŠILOVÁ Š., DOUBEK M.

S106 **XXVII/339. BIOINFORMATICKÁ PLATFORMA PRO RUTINNÍ VYUŽITÍ V DIAGNOSTICE PACIENTŮ S CHRONICKOU LYMFOCYTÁRNÍ LEUKÉMIÍ** S111  
REIGL T., STRÁNSKÁ K., PÁL K., BYSTRÝ V., KREJČÍ A., POSPÍŠILOVÁ Š., DARZENTAS N., PLEVOVÁ K.

S106 **XXVII/340. DETEKCE MINORITNÍCH KLONŮ OLIGOKLONÁLNÍ CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE S VYUŽITÍM METOD SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACE** S111  
STRÁNSKÁ K., PLEVOVÁ K., SKUHROVÁ FRANCOVÁ H., BIKOS V., JELÍNKOVÁ H., ZAPLETALOVÁ E., REIGL T., DARZENTAS N., DOUBEK M., POSPÍŠILOVÁ Š.

S107 **XXVII/341. SEKUNDÁRNÍ MALIGNITY U SOUBORU PACIENTŮ S HODGKINOVÝM LYMFOMEM LÉČENÝCH V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU** S112  
PETRÁKOVÁ K., VYSKOČIL J., GRELL P., SOUMAROVÁ R., NOVÁK J., BURKOŇ P., KRÁL Z., KAZDA T., VYZULA R.

## XXVI. Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých

S107 **XXVIII/59. GERMINÁLNÍ NÁDORY OVARIÍ Z POHLEDU DĚTSKÉHO ONKOLOGA** S113  
BAJČIOVÁ V., JEŽOVÁ M., TŮMA J., BARTOŠOVÁ R.

S108 **XXVIII/124. MOŽNOSTI A LIMITACE IMUNOTERAPIE U NÁDORŮ DĚTSKÉHO VĚKU** S113  
BAJČIOVÁ V., ŠTĚRBA J.

S108 **XXVIII/277. IMUNOTERAPIE JAKO SOUČÁST INDIVIDUALIZOVANÉ LÉČBY GLIOBLASTOMU U ADOLESCENTA SE SYNDROMEM KONSTITUČNÍHO DEFICITU V „MISMATCH REPAIR“ OPRAVNĚM SYSTÉMU** S113  
PAVELKA Z., BAJČIOVÁ V., ŠTĚRBA J., MÚDRY P., JEŽOVÁ M., NOSKOVÁ H., SLABÝ O., SOUČKOVÁ L.

S109 **XXVIII/323. SOX2 JE MARKER NÁDOROVÝCH KMENOVÝCH BUNĚK U EMBRYONÁLNÍHO RABDOMYOSARKOMU** S115  
VYMAZAL O., ŠKODA J., NERADIL J., ŠTĚRBA J., VESELSKÁ R.

**XXVIII/324. TERAPEUTICKÝ POTENCIÁL NOVÝCH THIOSEMICARBAZÓNŮ V BUNKÁCH RABDOMYOSARKÓMU**

LADUNGOVÁ A., CHLAPEK P., CHOVANOVÁ S., RICHARDSON D., VESELSKÁ R.

S115

**XXVIII/326. CELOEXOMOVÉ SEKVENOVÁNÍ A EXPRESNÍ PROFILOVÁNÍ JAKO DIAGNOSTICKÝ PODKLAD PRO TVORBU INDIVIDUALIZOVANÝCH LÉČEBNÝCH PLÁNŮ PRO DĚTI SE SOLIDNÍMI NÁDORY**

NOSKOVÁ H., ADAMCOVÁ S., PÁL K., KÝR M., GRIONI A., MARTINČEKOVÁ A., KNOFLÍČKOVÁ D., ŠTĚRBA J., SLABÝ O.

S116

**XIX. Varia  
(ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)**

**XIX/56. ALTERNATIVNÍ, KOMPLEMENTÁRNÍ A INTEGRATIVNÍ MEDICÍNA Z POHLEDU ONKOLOGA – 2. ČÁST**

HALÁMKOVÁ J.

S117

**XIX/330. MIKROANGIOPATICKÁ HEMOLYTICKÁ ANÉMIE CHARAKTERU TROMBOTICKÉ TROMBOCYTOPENICKÉ PURPURY U PACIENTA S PRIMÁRNĚ DISEMINOVANÝM ADENOKARCINOMEM NEJASNÉHO ORIGA – KAZUISTIKA**

MAZUR R., ŠMARDOVÁ L., SEMERÁD L., KRÁL Z., ŽMIJÁKOVÁ A., SOUČKOVÁ M., BRANČÍKOVÁ D.

S117

**XIX/331. KAZUISTIKA HYPOCHONDRICKÉHO SYNDROMU U RODINNÝCH PŘÍSLUŠNÍKŮ ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ**

BUCHTOVÁ V.

S117

**XXX. Vývoj nových léčiv, farmakoekonomika, klinická farmacie v onkologii**

**XXX/193. REGULACE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ PRO MODERNÍ TERAPIE**

HAUNEROVÁ I.

S119

**XXX/194. KLINICKÉ VÝZVY PŘI VÝVOJI IMUNOMODULAČNÍCH LÁTEK ANEB JAK SNÍŽIT RIZIKO FATALIT PŘI FIRST-IN-MAN PODÁNÍ VE STUDIIÍCH FÁZE I?**

ŠTASTNÝ M., OBERMANNOVÁ R., JAKUBÍKOVÁ L., RYŠKA A., TICHÝ K., DEMLOVÁ R.

S119

**XXX/328. INOVATIVNÍ DESIGNY KLINICKÝCH HODNOCENÍ V ONKOLOGICKÉM VÝZKUMU**

HEJNOVÁ R., DEMLOVÁ R.

S119

**XXXI. Základní a aplikovaný výzkum v onkologii**

**XXXI/14. FIBROBLASTOVÝ AKTIVAČNÍ PROTEIN V GLIOMECH A MOZKOVÝCH METASTÁZÁCH – BIOLOGIE A CÍLENÍ**

ŠEDO A., BUŠEK P., BALÁŽIOVÁ E., ZUBAL M., SROMOVA L., MATEU R., VÝMOLA P., HILŠER M., VANÍČKOVÁ Z., KŘEPĚLA E.

S120

**XXXI/191. IMUNOMONITORING PACIENTŮ LÉČENÝCH PROTINÁDOROVOU VAKCÍNOU Z DENDRITICKÝCH BUNĚK**

FĚDOROVÁ L., JANOVSKÁ E., WAGNEROVÁ A., MAZALOVÁ B.

S120

**XXXI/217. UHLÍKOVÉ NANOTRUBICE PRO CÍLENÝ TRANSPORT PROTINÁDOROVÝCH LÉKŮ**

HOSNEDLOVÁ B., GARGULÁK M., DOČEKALOVÁ M., STAŇKOVÁ M., UHLÍŘOVÁ D., LÖFFELMANN M., RUTTKAY-NEDECKÝ B., KEPINSKÁ M., FERNANDEZ C., KIZEK R.

S120

**XXXI/218. RASTLINNÉ PRIROZENÉ SUBSTANCIE V MODELI KARCINÓMU PRSNÍKA – ANALÝZA PROTINÁDOROVÉHO ÚČINKU**

KUBÁTKA P., URAMOVÁ S., LIŠKOVÁ A., KELLO M., KAJO K., ŽUBOR P., MOJŽIŠ J., PĚČ M., ADAMKOV M., DANKO J.

S121

**XXXI/219. METABOLICKO-GENOMICKÉ OVPLYVNENIE PRODUKCIE ROS BUNKAMI MALÍGNEHO MELANÓMU**

ŠPAKOVÁ I., RABAJDŮVÁ M., GRAIER W., MAREKOVÁ M.

S121

**XXXI/220. IDENTIFIKACE VÝZNAMU EXPRESE MT-3 PRO BUŇKY NEUROBLASTOMU**

ECKSCHLAGER T., VÍCHA A., JENČOVÁ P., MERLOS RODRIGO M A., DOSTÁLOVÁ S., BUCHTELOVÁ H., STRMISKA V., MICHALEK P., HEGER Z., ADAM V.

S121

**XXXI/221. EXPRESE OPIOIDNÍCH A KANABINOIDNÍCH RECEPTORŮ OVLIVŇUJE PŘEŽITÍ PACIENTŮ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM**

VIDLAŘOVÁ M., SROVNAL J., BERTA E., PRÁŠIL P., PROKOPOVÁ A., GURSKÁ S., ŘEHULKOVÁ A., VRBKOVÁ J., HAJDÚCH M.

S122

**XXXI/222. CIRCULATING TUMOR CELLS AS A PROGNOSTIC TOOL IN PANCREATIC CANCER PATIENTS**

ŘEHULKOVÁ A., SROVNAL J., VIDLAŘOVÁ M., PROKOPOVÁ A., VRBKOVÁ J., LOVEČEK M., SKALICKÝ P., HAJDÚCH M.

S122

**XXXI/223. AUTOFAGIE NÁDOROVÝCH BUNĚK VE VZTAHU K PROGNÓZE NEMALOBUNĚČNÝCH KARCINOMŮ PLIC**

ÜBERALL I., ŠKARDA J., GACHECHILADZE M.

S122

**XXIX/224. VZÁJEMNÝ VZTAH PD1, CD8+ TUMOR INFILTRUJÍCÍCH LYMFOCYTŮ A PRIMÁRNÍCH ŘASINEK U SVĚTLBUNĚČNÉHO KARCINOMU LEDVINY**

DVOŘÁK J., ROSOVÁ B., FILIPOVÁ A., DUŠEK L., HADŽI NIKOLOV D., RICHTER I., ROZSYPALOVÁ A., MELICHAR B., BÜCHLER T., ABRAHÁMOVÁ J.

S123

**XXXI/225. N-GLYKANOVÉ PROFILOVÁNÍ NÁDORŮ PRSU**

DOSEDĚLOVÁ L., ZAHRADNÍKOVÁ M., LATTOVÁ E., IHNATOVÁ I., NENUTIL R., ZDRÁHAL Z., VALÍK D., VOJTĚŠEK B., NOVOTNÝ M., HERNYCHOVÁ L.

S123



<b>XXXI/227. SPOLEČNÉ HODNOCENÍ PROCENTA VOLNÉHO PSA A MOČOVÝCH TRANSKRIPTŮ PŘÍSPÍVÁ KE ZPŘESNĚNÍ INDIKACE BIOPSIE PROSTATY</b>	<b>S124</b>	<b>XXXI/295. UHLÍKOVÝ NANOTRANSPORTÉR DOXORUBICINU PRO ZACÍLENÍ K NÁDORU PANKREATU</b>	<b>S127</b>
HUŠKOVÁ Z., KNILLOVÁ J., KRÁL M., KOLÁŘ Z., BOUCHAL J.		GARGULÁK M., FERREIRA DA SILVA A., UHLÍŘOVÁ D., DOČEKALOVÁ M., STAŇKOVÁ M., RUTTKAY-NEDECKÝ B., KEPINSKÁ M., KIZEK R.	
<b>XXXI/228. MOČOVÉ MIKRORNA JAKO POTENCIÁLNÍ BIOMARKERY KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE</b>	<b>S124</b>	<b>XXXI/297. MŮŽE ANALÝZA BUNĚČNÉHO LIPIDOMU PŘÍSPĚT K ROZLIŠENÍ NÁDOROVÝCH A NENÁDOROVÝCH BUNĚK TLUSTÉHO STŘEVA?</b>	<b>S128</b>
JURÁČEK J., STANÍK M., PELTANOVÁ B., ADAMCOVÁ S., DOLEŽEL J., FEDORKO M., RADOVÁ L., SLABÝ O.		HOFMANOVÁ J., SLAVÍK J., TYLICOVÁ Z., OVESNÁ P., BOUCHAL J., KOLÁŘ Z., EHRMANN J., LEVKOVÁ M., MACHALA M., VONDRÁČEK J., KOZUBÍK A.	
<b>XXXI/229. VYUŽITÍ MOZKOMÍŠNÍHO MOKU PRO ANALÝZU MIKRORNA</b>	<b>S124</b>	<b>XXXI/309. VLIV RADIOTERAPIE NA SENZITIZACI RAKOVINNÝCH BUNĚČNÝCH LINIÍ KARCINOMU DÉLOŽNÍHO HRDLA K NOVĚ SYNTETIZOVANÝM ORGANOKOVÝM SLOUČENINÁM</b>	<b>S128</b>
KOPKOVÁ A., ŠÁNA J., VEČEŘA M., KNOFLÍČKOVÁ D., SMRČKA M., SLABÝ O., FADRUS P.		SKOUPILOVÁ H., RAK V., KARBAN J., PINKAS J., BARTOŠÍK M., HRSTKA R.	
<b>XXXI/270. COLORECTAL CARCINOMA – LINKS BETWEEN MOLECULAR PROFILES AND TISSUE ARCHITECTURE</b>	<b>S124</b>	<b>XXXI/312. ZMĚNY V METYLACI PROTOKADHERINŮ U HIGH-GRADE SERÓZNÍHO OVARIÁLNÍHO KARCINOMU</b>	<b>S129</b>
POPOVICI V., BUDINSKÁ E.		IVANA B., KOVAŘÍKOVÁ H., LACO J., DVOŘÁK O., SEDLÁKOVÁ I., PALIČKA V., CHMELAROVÁ M.	
<b>XXXI/271. STŘEVNÍ A S NÁDOREM ASOCIOVANÝ MIKROBIOM V KONTEXTU HETEROGENITY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU</b>	<b>S125</b>	<b>XXXI/314. APTAMÉRY – POTENCIÁLNÝ NÁSTROJ PRE CIELENÚ TERAPIU KARCINOMU PRSNIKA</b>	<b>S129</b>
BUDINSKÁ E., ZWINSOVÁ B., BRYCHTOVÁ V., POPOVICI V., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., ŠEFR R., BENCSIKOVÁ B., NOVOTNÝ A., VÍDEŇSKÁ P., NENUTIL R.		POTURNAYOVÁ A., BURÍKOVÁ M., BIZÍK J., HIANIK T.	
<b>XXXI/272. IDENTIFIKACE MIKROBIOMU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU Z RNASEQ DAT NÁDOROVÉ TKÁNĚ A JEHO KORELACE S KLINICKÝMI PROMĚNNÝMI A MOLEKULÁRNÍMI PODTYPY</b>	<b>S125</b>	<b>XXXI/316. MOLEKULÁRNÍ MECHANIZMUS ÚČINKU VYBRANÝCH STEROIDNÍCH LÁTEK U BUNĚK ODVOZENÝCH OD KARCINOMU PRSU</b>	<b>S129</b>
ZWINSOVÁ B., OPPELT J., VÍDEŇSKÁ P., BUDINSKÁ E.		VOŇKA P., RÁROVÁ L., BAZGIER V., BERKA K., STRNAD M., VALÍK D., HRSTKA R.	
<b>XXXI/279. DYSREGULACE DLOUHÝCH NEKÓDUJÍCÍCH RNA U MULTIFORMNÍHO GLIOBLASTOMU A JEJICH STUDIUM S VYUŽITÍM MODERNÍCH MOLEKULÁRNĚ-GENETICKÝCH PŘÍSTUPŮ</b>	<b>S126</b>	<b>XXXI/325. SYNTETICKÉ PEPTIDY S VYSOKOU AFINITOU VŮČI NOREPINEFRINOVÉMU TRANSPORTÉRU PRO APOFERITINEM ZPROSTŘEDKOVANOU NANOTERAPII NEUROBLASTOMU</b>	<b>S130</b>
VEČEŘA M., ŠÁNA J., BŮTOVÁ R., REGULI Š., HERMANOVÁ M., KŘEN L., LIPINA R., SMRČKA M., SLABÝ O.		CHAROUSOVÁ M., HADDAD Y., TESAŘOVÁ B., STRMISKA V., HYNEK D., MERLOS RODRIGO M., MILOSAVLJEVIC V., DOSTÁLOVÁ S., ADAM V., HEGER Z.	
<b>XXXI/284. UPREGULACE MIR-9 U DLAŽDICOBUNĚČNÉHO SINONAZÁLNÍHO KARCINOMU – POTENCIÁLNÍ PROGNOSTICKÝ BIOMARKER</b>	<b>S126</b>	<b>XXXI/332. ANALÝZA CELKOVÉHO PŘEŽITÍ PACIENTŮ V ZÁVISLOSTI NA HLADINÁCH VYBRANÝCH AMINOKYSELIN V SÉRU</b>	<b>S130</b>
KOVAŘÍKOVÁ H., BARANOVÁ I., LACO J., VOŠMIK M., DUNDR P., NĚMEJCOVÁ K., MICHÁLEK J., PALIČKA V., CHMELAROVÁ M.		ŠTĚPKA P., VŠIANSKÝ V., RAUDENSKÁ M., GUMULEC J., HEGER Z., HORÁKOVÁ Z., KOSTŘICA R., MASAŘÍK M.	
<b>XXXI/286. SIGNIFICANT ROLE OF TUMOR MICRORNAS IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS TREATED WITH INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY</b>	<b>S126</b>	<b>XXXI/337. VLIV EPIGENETICKÝCH MODULÁTORŮ NA EXPRESI GENŮ CDKN2B (P15) A PDLIM4 (RIL) U BUNĚČNÉ LINIE RPMI 8226 ODVOZENÉ OD MNOHOČETNÉHO MYELOMU</b>	<b>S130</b>
AHMAD P., ŠÁNA J., SLÁVÍK M., ŠLAMPÁ P., SMILEK P., HERMANOVÁ M., SLABÝ O.		LUŽNÁ P., JANOVSKÁ L., KOLÁŘ Z., SMEŠNÝ TRTKOVÁ K.	
<b>XXXI/293. USAGE OF PLASMA MIRNA SIGNATURE FOR IDENTIFICATION OF PANCREATIC CANCER PATIENTS WHO WILL NOT BENEFIT FROM SURGICAL RESECTION</b>	<b>S127</b>	<b>XXXI/345. RENÁLNÍ DISTRIBUCE MĚDI A PLATINY – MÝŠÍ MODEL</b>	<b>S131</b>
GABĚO N., VENCOVSKÁ E., MACHÁČKOVÁ T., PROCHÁZKA V., HLAVSA J., KARÁSEK P., KALA Z., SLABÝ O.		POLANSKÁ H., VLČNOVSKÁ M., KRATOCHVÍLOVÁ M., TVRDOŇOVÁ M., RAUDENSKÁ M., VIČAR T., DILLINGEROVÁ V., KANICKÝ V., VACULOVIC T., MASAŘÍK M.	
		<b>XXXI/346. HALANČÍK FURZERŮV – PILOTNÍ STUDIE VÝSKYTU MALIGNIT VE STÁRNOUCÍ POPULACI</b>	<b>S131</b>
		SOUČKOVÁ K., BLAŽEK R., HERMANOVÁ M., POLAČIK M., BYSTRÝ V., REICHARD M., SLABÝ O.	

<b>XXXI/347. CIRCULATING TUMOR DNA AS A BIOMARKER FOR CANCER DETECTION – GOLD NANOPARTICLES FOR PCR AMPLIFICATION</b>	<b>S132</b>	<b>XXXI/354. SARKOSIN A KALMODULINEM ZPROSTŘEDKOVANÁ VÁPŇÍKOVÁ SIGNALIZACE U BUNĚK KARCINOMU PROSTATY</b>	<b>S134</b>
FERREIRA DA SILVA A., KEPINSKA M., GARGULÁK M., DOČEKALOVÁ M., STAŇKOVÁ M., HOLLENSTEIN M., UHLÍŘOVÁ D., FERNANDEZ C., HOSNEDLOVÁ B., KIZEK R.		STRMISKA V., MICHÁLEK P., ADAM V., HEGER Z.	
<b>XXXI/348. VLIV POVRCHOVĚ AKTIVNÍCH LÁTEK A POLYMERŮ NA STABILITU SUPERPARAMAGNETICKÝCH ČÁSTIC, IMOBILIZACI A UVOLŇOVÁNÍ PROTINÁDOROVÝCH LÉČIV</b>	<b>S132</b>	<b>XXXI/355. ANALÝZA OBSAHU AMINOKYSELINY SARKOSINU ZA VYUŽITÍ TRINDEROVY REAKCE</b>	<b>S134</b>
ŠKUBALOVÁ Z., BUCHTELOVÁ H., STRMISKA V., KUDR J., DOSTÁLOVÁ S., HYNEK D., RICHTERA L., ADAM V., HEGER Z.		STAŇKOVÁ M., UHLÍŘOVÁ D., DOČEKALOVÁ M., MIKELOVÁ R., RŮŽIČKA J., KIZEK R.	
<b>XXXI/349. CHITOSANOVÉ NANOTRANSPORTÉRY MODIFIKOVANÉ POVRCHOVĚ AKTIVNÍMI LÁTKAMI PRO CÍLENÝ TRANSPORT ANTRACYKLINOVÝCH ANTIBIOTIK</b>	<b>S132</b>	<b>XXXI/356. CÍLENÍ MITOCHONDRIÍ V PROTINÁDOROVÉ TERAPII – PENTAMETHINIOVÉ SOLI SE SUBSTITUOVANÝM CHINOXALINEM JAKO POTENCIÁLNÍ NOVÁ LÉČIVA</b>	<b>S134</b>
SKALIČKOVÁ S., LÖFFELMANN M., GARGULÁK M., DOČEKALOVÁ M., RUTTKAY-NEDECKÝ B., KIZEK R.		KREJČÍŘ R., ZATLOUKALOVÁ P., MÜLLER P., KRČOVÁ L., BŘÍZA T., KRÁL V., VOJTĚŠEK B.	
<b>XXXI/350. NANOČASTICE ZLATA A PLATINY AKO NÁSTROJ CIELENEJ TERAPIE NÁDOROVÝCH OCHORENÍ</b>	<b>S133</b>	<b>XXXI/357. ROLE METALOTHIONEINU U LINIÍ FADU A DETROIT 562 V ODPOVĚDI NA CYTOTOXICKÉ LÁTKY</b>	<b>S135</b>
FERENČÁKOVÁ M., PORCEL E., BOLSA-FERRUZ M., MAREKOVÁ M.		KRATOCHVÍLOVÁ M., JELÍNKOVÁ M., RAUDENSKÁ M., HEGER Z., RICHTERA L., GUMULEC J., MASÁŘIK M., NOVÁKOVÁ M.	
<b>XXXI/352. DETEKCE SARKOSINU V MOČI POMOCÍ MODIFIKOVANÝCH SPION NANOČÁSTIC</b>	<b>S133</b>	<b>XXXI/358. KOORDINAČNÍ KOMPLEXY NA BÁZI NIKLU A JEJICH VYUŽITÍ V PROTINÁDOROVÉ TERAPII</b>	<b>S135</b>
DOČEKALOVÁ M., STAŇKOVÁ M., UHLÍŘOVÁ D., RŮŽIČKA J., KIZEK R.		TESAŘOVÁ B., CHAROUSOVÁ M., DOSTÁLOVÁ S., KOPEL P., ADAM V., HEGER Z.	
<b>XXXI/353. VYUŽITÍ GELOVÉ ELEKTROFORÉZY PRO STANOVENÍ SARKOSIN OXIDÁZY NAVÁZANÉ NA NANOKONSTRUKTECH</b>	<b>S133</b>	<b>XXXI/359. KOMPLEXNÍ METODICKÝ PŘÍSTUP PRO STUDIUM AKTIVACE HSF1 V NÁDOROVÝCH BUŇKÁCH</b>	<b>S135</b>
UHLÍŘOVÁ D., STAŇKOVÁ M., DOČEKALOVÁ M., RŮŽIČKA J., KIZEK R.		MARTINKOVÁ V., ŠIMONČÍK O., TRČKA F., PASTOREK M., ĎURECH M., KRIVÁNKOVÁ K., VOJTĚŠEK B., MÜLLER P.	
		<b>XXXI/401. FLOW CYTOMETRIC ANALYSIS OF NUCLEOSIDE TRANSPORTERS AKTIVITY IN CHEMORESISTANT PROSTATE CANCER MODEL</b>	<b>S135</b>
		DRÁPELA S., FEDR R., KHIRSARIYA P., PARUCH K., SVOBODA M., SOUČEK K.	

Pozn.: Arabské číslice odpovídají číslu příspěvku v programu.

## Články ve sborníku

<b>MIKRORNA V PREDIKCI ODPOVĚDI NA RADIOTERAPII U PACIENTŮ S NÁDORY HLAVY A KRKU – PILOTNÍ STUDIE</b> AHMAD P., SLÁVIK M., ŠÁNA J., HERMANOVÁ M., ŠLAMPA P., SMILEK P., KAZDA T., SLABÝ O.	<b>S137</b>
<b>FLOW CYTOMETRIC ANALYSIS OF NUCLEOSIDE TRANSPORTERS ACTIVITY IN CHEMORESISTANT PROSTATE CANCER MODEL</b> DRÁPELA S., FEDR R., KHIRSARIYA P., PARUCH K., SVOBODA M., SOUČEK K.	<b>S140</b>
<b>IDENTIFIKACE VÝZNAMU EXPRESE MT-3 PRO BUŇKY NEUROBLASTOMU</b> ECKSCHLAGER T., VÍCHA A., JENČOVÁ P., MERLOS RODRIGO MA., DOSTÁLOVÁ S., BUCHTELOVÁ H., STRMISKA V., MICHALEK P., HEGER Z., ADAM V.	<b>S145</b>
<b>ANALÝZA MIKRORNA U EXTRAMEDULÁRNÍHO RELAPSU MNOHOČETNÉHO MYELOMU</b> GREGOROVÁ J., VRÁBEL D., RADOVÁ L., GABLO N. A., ALMÁŠI M., ŠTORK M., SLABÝ O., POUR L., MINAŘÍK J., ŠEVČÍKOVÁ S.	<b>S148</b>
<b>MŮŽE ANALÝZA BUNĚČNÉHO LIPIDOMU PŘÍSPĚT K ROZLIŠENÍ NÁDOROVÝCH A NENÁDOROVÝCH BUNĚK TLUSTÉHO STŘEVA?</b> HOFMANOVÁ J., SLAVÍK J., TYLICOVÁ Z., OVESNÁ P., BOUCHAL J., KOLÁŘ Z., EHRMANN J., LEVKOVÁ M., MACHALA M., VONDRÁČEK J., KOZUBÍK A.	<b>S151</b>
<b>MOČOVÉ MIKRORNA JAKO POTENCIÁLNÍ BIOMARKERY KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE</b> JURÁČEK J., STANÍK M., PELTANOVÁ B., ADAMCOVÁ S., DOLEŽEL J., FEDORKO M., RADOVÁ L., SLABÝ O.	<b>S155</b>
<b>VYUŽITÍ MOZKOMÍŠNÍHO MOKU PRO ANALÝZU MIKRORNA</b> KOPKOVÁ A., ŠÁNA J., VEČEŘA M., KNOFLÍČKOVÁ D., SMRČKA M., SLABÝ O., FADRUS P.	<b>S158</b>
<b>MIKRORNA JAKO BIOMARKERY ODPOVĚDI NA LÉČBU SUNITINIBEM U PACIENTŮ S METASTATICKÝM KARCINOMEM LEDVIN – PILOTNÍ STUDIE</b> KOVÁČOVÁ J., JURÁČEK J., POPRACH A., BÜCHLER T., KOPECKÝ J., FIALA O., SVOBODA M., LOJOVÁ M., SLABÝ O.	<b>S161</b>
<b>BIOMONITORING PRÁCE S GENOTOXICKÝMI LÁTKAMI A FAKTORY V ONKOLOGICKÉM ZDRAVOTNICKÉM ZAŘÍZENÍ</b> PETROVÁ M., MUSILOVÁ P., SVOBODA M., SELINGEROVÁ I., GONĚC R., HRADSKÁ H., KADLČÍKOVÁ D., VOZDOVÁ M., BRHEL P., RUBEŠ J.	<b>S163</b>
<b>DYSREGULACE DLOUHÝCH NEKÓDUJÍCÍCH RNA U MULTIFORMNÍHO GLIOBLASTOMU A JEJICH STUDIUM S VYUŽITÍM MODERNÍCH MOLEKULÁRNĚ-GENETICKÝCH PŘÍSTUPŮ</b> VEČEŘA M., ŠÁNA J., BŮTOVÁ R., REGULI Š., HERMANOVÁ M., KŘEN L., LIPINA R., SMRČKA M., SLABÝ O.	<b>S168</b>
<b>VÝVOJ A PŘEHLED VYUŽITÍ CHEMOTERAPIE A ROLE RADIOTERAPIE A CHIRURGIE U PACIENTŮ S NOVĚ DIAGNOSTIKOVANÝM TUMOREM A KARCINOMEM PANKREATU V BĚŽNÉ 5LETÉ PRAXI CENTRA</b> VOKURKA S., VOTAVOVÁ M., KULHÁNKOVÁ J., KORUNKOVÁ H., FIALA O., ŠTERBOVÁ K., SVOBODA T., VOJTÍŠEK R., MATĚJKA V. M., FINEK J.	<b>S171</b>

# I. Onkologická prevence a screening

## I/46. PROJEKTY PREVENCE NÁDORŮ PROSTATY

MATOUŠKOVÁ M.<sup>1</sup>, ZACHOVAL R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Urocentrum Praha s.r.o., <sup>2</sup> Urologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

Primárním cílem screeningu je snížení mortality na dané onemocnění při udržení minimálně stejné kvality života (vyjádřené v QALY) jako kdyby nebylo onemocnění diagnostikováno a snížení nádorové specifické mortality (CSM). V ČR jsou v rámci populačního screeningu vyhledávány ZN prsu, hrdla děložního a kolorekta. Narůstající incidence ZN prostaty vede k zamyšlení, zda by bylo vhodné a možné zařadit jej mezi tyto diagnózy. Nádory prostaty se od ostatních solidních nádorů liší svými biologickými charakteristikami i naší omezenou schopností odhadnout maligní potenciál karcinomu. Osvětové a „preventivní“ akce přivádějí do ordinací urologa muže ve věku a zdravotní kondici, kdy je snaha o časně stanovení diagnózy smysluplná. Díky tomu v současné době prakticky 2/3 nově zjištěných onemocnění diagnostikujeme jako lokalizovaná onemocnění. Tato situace tak umožňuje i změnu léčebné strategie. Vlastní vyhledávání je založeno na vyšetření PSA (prostatický specifický antigen), nádorového markeru, který je excelentní při sledování onemocnění, pro diagnostiku je však hrubě orientační. Extrémně nízké hladiny nevylučují možnost karcinomu prostaty, dokonce jeho vysoce agresivních forem. Na druhé straně ani vysoké hladiny PSA nekorelují s diagnózou ZN prostaty. Samotné vyšetření PSA tedy nemůže nahradit vyšetření a pečlivé sledování urologem. Ostatně bez bioptického ověření není možné diagnózu karcinomu stanovit. Používání PSA ve screeningu je stále kontroverzní a mnohé autority přijímají závěry platné po definované období. Např. Americká urologická společnost screening pomocí PSA nedoporučuje. Pro nás jsou nejbližší výstupy ze studie ERSPC, která hodnotí > 182 000 mužů. Redukce CSM u mužů ve věku 55–69 let dosáhla 31,6 %, u mužů nad 70 let je screening neefektivní. Závěry po 9 letech prokázaly, že na prevenci 1 úmrtí je třeba screenovat 1 410 mužů a 48 operovat, po 13 letech 781/27 RP/1 úmrtí. Tyto benefity jsou spojeny s nárůstem overtreatmentu. Logickou volbou je aktivní vyhledávání s nutností definovat kdy a komu, nikoli rutinně stanovením PSA v ročních intervalech. Program časněho záchytu by měl probíhat selektivně na základě doporučení odborné společnosti, s přihlédnutím k epidemiologické, zdravotně-organizační a ekonomické situaci, individuálním zdravotním stavu a přání informovaného pacienta. ČÚS spolu s VZP vytvořila podmínky pro projekt Časněho záchytu karcinomu prostaty, po loňském pilotním projektu letos pokračuje dál. Dále ČÚS ve spolupráci s MZ ČR plánuje realizaci programu časněho záchytu karcinomu prostaty u mužů s předchozím nádorovým onemocněním.

## I/47. VYBRANÉ VÝŽIVOVÉ FAKTORY V KONTEXTU PRIMÁRNÍ ONKOPREVENCE

BISCHOFOVÁ S.

Lékařská fakulta MU, Brno

Dle odhadů mezinárodních onkologických organizací by se až 1/3 (i více) nádorových onemocnění (NO) dalo přecházet vhodnou dietou, udržováním optimální tělesné hmotnosti (BMI v dospělosti – 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>) a pěstováním pravidelné fyzické aktivity (min. 30 min denně). Zaměříme-li se pouze na výživové faktory, tak dle závěrů WCRF/AICR přesvědčivě k vyššímu riziku vzniku NO kolorekta (2017) přispívá konzumace uzenin a alkoholu (> 2 drinky/den), k NO jater (2015) konzumace potravin napadených plísněmi produkující aflatoxiny a konzumace alkoholu (> 3 drinky/den). Konzumace alkoholu přispívá přesvědčivě také k vyššímu riziku vzniku NO v oblasti úst, hltanu, hrtanu (2007), jícnu (2016) a prsní žláze po menopauze (2017). Riziko vzniku NO na úrovni pravděpodobně pak zvyšuje konzumace červeného masa v oblasti kolorekta (2017), potravin konzervovaných solí v oblasti žaludku (2016) a uzenin v oblasti žaludku mimo kardi (2016). Konzumace alkoholu pravděpodobně zvyšuje riziko NO žaludku (> 3 drinky/den) (2016) a prsní žlázy před menopauzou (2017). Riziko vzniku NO pravděpodobně naopak snižuje konzumace celozrnných výrobků, vlákniny, mléka, mléčných výrobků, suplement kalcia (200–1 000 mg/den) v oblasti kolorekta (2017), konzumace ovoce a neškrobové zeleniny obsahující karotenoidy v oblasti dutiny ústí, hltanu, hrtanu (2007) a ovoce obsahující karotenoidy u plíc (2007). Konzumace kávy pravděpodobně snižuje riziko vzniku NO jater (2015) a endometria (2013). Nutričních faktorů ovlivňujících vznik NO je mnohem více, ne všechny jsou významné pro oblast ČR, u některých není síla důkazů (zatím) tak silná, některé se přehodnocují vlivem nových poznatků. V konečném důsledku hraje roli při vzniku NO vlastně mnohem více faktorů. Z oblasti výživy jde např. o celkovou skladbu potravin a jejich kombinaci (především z pohledu chronické expozice), pestrost jídelníčku, technologickou přípravu atp. Obecná výživová doporučení pro snížení rizika vzniku NO existují (podrobně budou prezentována v přednášce), a proto je důležité stran odborníků o nich širokou veřejnost opakovaně edukovat, motivovat ji k jejich dodržování a ideálně verifikovat jejich reálnou aplikaci v praxi. Přeci jen je prevence vždy levnější varianta než léčba následků, a to nejen na poli onkologie.

## I/48. CO JE NOVÉHO VE SCREENINGU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

GREGA T., SUCHÁNEK Š.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – VFN Praha

Národní screeningový program kolorektálního karcinomu (CRC) v ČR byl v roce 2014 modifikován na populační screeningový program zavedením adresného zvaní. V rámci populačního screeningového programu v ČR jsou aktivně zvaní ke screeningu pouze jedinci, kteří se dlouhodobě neúčastní screeningového programu, což představuje určitou variantu populačního screeningového programu v Evropě, kde je každý jedinec z cílové populace identifikován a individuálně pozván ke screeningu CRC. I přesto, že neexistují přímé důkazy efektivity screeningu na epidemiologická data CRC, jsou k dispozici nepřímé ukazatele efektivity screeningu pomocí mikrosimulačních epidemiologických modelů. Příkladem je práce prof. Zaubera, která prokázala pomocí mikrosimulačních modelů, že screening CRC má většinový podíl na redukci mortality CRC v USA [1]. Německá metaanalýza epidemiologických studií naznačuje, že screeningová kolonoskopie, během které jsou detekovány a okamžitě odstraněny prekurzory CRC je spojena s 2–3násobnou redukcí incidence a mortality CRC v 10letém horizontu. V aktuálním nastavení screeningového programu mají jedinci možnost podstoupit screeningovou kolonoskopii jako

primární screeningovou metodu až po dosažení věku 55 let. Vzhledem k tomu, že přibližně 10 % případů CRC je pozorováno u jedinců ve věku 50–55 let, doporučují některé národní odborné společnosti zahájit screeningovou kolonoskopii již od věku 50 let. Tato doporučení podporují výsledky německých autorů pod vedením prof. Brennera, který prokázal že prevalence pokročilé kolorektální neoplazie při kolonoskopickém screeningu je u mužů ve věku 50–54 let vyšší než u žen všech věkových kategorií ( $\geq 55$  let) [2]. Zavedení screeningové kolonoskopie jako primární screeningové metody již od věku 50 let (přínejmenším u mužů) může v populačním screeningovém programu v ČR vést k další redukci incidence a mortality CRC.

*Literatura:* [1] Zauber AG. *Dig Dis Sci* 2015; 60(3): 681–691. [2] Brenner H et al. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(6): 94–100.

#### I/400. BIOMONITORING PRÁCE S GENOTOXICKÝMI LÁTKAMI A FAKTORY V ONKOLOGICKÉM ZDRAVOTNICKÉM ZAŘÍZENÍ

PETROVOVÁ M.<sup>1,2</sup>, MUSILOVÁ P.<sup>3</sup>, SVOBODA M.<sup>4,5</sup>, SELINGEROVÁ I.<sup>6</sup>, GONĚC R.<sup>7,8</sup>, HRADSKÁ H.<sup>3</sup>, KADLČÍKOVÁ D.<sup>3</sup>, VOZDOVÁ M.<sup>3</sup>, BRHEL P.<sup>2</sup>, RUBEŠ J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ambulance pracovních lékařských služeb, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Klinika pracovního lékařství LF MU a FN u sv. Anny v Brně, <sup>3</sup> Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v. v. i., Brno, <sup>4</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, <sup>5</sup> Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno,

<sup>6</sup> Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, <sup>7</sup> Ústavní lékárna, MOÚ, Brno, <sup>8</sup> Úsek klinických hodnocení, MOÚ, Brno

**Východiska:** Dlouhodobá profesní expozice zdravotníků cytostatikům a ionizujícímu záření je spojena s možným projevem jejich genotoxických, karcinogenních a teratogenních účinků. Jsou prezentovány výsledky vyšetření zdravotníků fluorescenční *in situ* hybridizací. **Materiál a metody:** Ve zdravotnickém zařízení orientovaném na onkologickou problematiku bylo vyšetřeno 101 zaměstnanců (někteří opakovaně) pracujících v riziku cytostatik nebo s ionizujícím zářením. Kontrolní skupinu tvořilo 119 osob bez rizikové expozice. Byla použita fluorescenční *in situ* hybridizace se třemi páry celochromozomových sond a pancentromerickou sondou a stanovena frekvence translokací. **Výsledky:** Zjištěný celkový počet chromozomálních přestaveb u zdravotníků i kontroly koreluje s věkem. Při zohlednění závislosti na věku byla zjištěna zvýšená hodnota chromozomálních přestaveb u 11 osob, z toho 10 žen, na pracovních pozicích farmaceut, všeobecná sestra, lékařka. U 9 z nich se jednalo o práci s cytostatiky. Celkem 5 z nich bylo vyšetřeno opakovaně po 2 letech, kdy zjištěné hodnoty poklesly na kontrolní úroveň. **Závěr:** Výsledky biomonitoringu je třeba hodnotit skupinově i individuálně, s ohledem na osobní anamnézu a možné neprofesní vlivy u jednotlivců a zejména v souvislosti s konkrétními výsledky měření z prostředí.

## II. Organizace a financování zdravotní péče

### II/94. VÝZVY SOUČASNOSTI PRO KONCEPCI ORGANIZACE ONKOLOGICKÉ PÉČE V ČESKÉ REPUBLICE

PRAUSOVÁ J.

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

**Východiska:** Páteří celého systému organizace onkologické péče jsou komplexní onkologická centra (KOC). Základem pro poskytování kvalitní onkologické péče je funkční multioborový tým. V každém KOC je tento tým nezbytností a řeší diagnosticko-terapeutický plán pacientů s maligním onemocněním. Týmy jsou složeny z klinického, radiačního onkologa, dále lékaře zobrazovacích metod, odborníka chirurgického oboru dle konkrétního nálezu nemocného (ORL, gynekologie, urologie apod.) a konzultujícího patologa. Tým určí místo realizace léčby – KOC či regionální onkologické pracoviště, dle náročnosti léčby a její specifikace. Opakování konzultací v týmu probíhá dle změny stavu nemocného a vývoje onemocnění. Pro plátce je důkazem proběhlého multidisciplinárního týmu vykázaný kód, který je signálem pro proplacení další onkologické péče. Dispenzarizace může probíhat v KOC, na regionálním pracovišti, event. dle zvážení onkologa a po dohodě s praktickým lékařem i v jeho ordinaci. V případě, že regionální pracoviště bude splňovat adekvátní technické a personální zázemí, bude možné delegovat aplikaci definované centrové terapie do regionu. Podstatou zůstává týmová spolupráce a správná volba místa především specializované péče chirurgické, nechirurgické i radiační. Cílem je posílení regionálních pracovišť a zlepšení informovanosti všech lékařů o poskytované onkologické péči, snazší vzdělávání, zlepšený přístup k inovativní terapii pro všechny nemocné. Nově vznikla i dvě Národní onkologická centra, která jsou určena pro vysoce specializovanou péči a zejména zahrnují pracoviště pro dětskou onkologii. **Cíl:** Incidence a prevalence zhoubných nádorů stále stoupá, prevalence především díky zlepšení léčebných výsledků. Zvyšují se i náklady na léčbu. Jsou dostupné stále účinnější, ale i nákladnější léčebné postupy. Zvyšují se náklady na přístrojové vybavení, farmakoterapii, zdravotní materiál i náklady provozní. To je dáno pokrokem, ale i počtem léčených pacientů – je to i daň za úspěch léčby. Je nutné zefektivnit organizaci péče – tomu bude sloužit i nový věstník týkající se organizace a hodnocení kvality onkologické péče v ČR, který byl vydán na začátku letošního roku. Nedílnou součástí optimalizace je zpětná vazba, kterou umožňuje sběr dat o probíhající léčbě onkologicky nemocných, diagnostické a lékové registry, a především Národní onkologický registr, které jsou zdrojem informací o kvantitě i kvalitě péče. Tyto podklady jsou podstatné pro lékaře pro regulátory a plátce péče. Existence kvalitního informačního systému je ve zdravotnictví zcela nezbytná.

### II/96. KONCEPCE ORGANIZACE ONKOLOGICKÉ PÉČE V ČESKÉ REPUBLICE VE SVĚTLE DOSTUPNÝCH DAT

DUŠEK L.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

**Východiska:** Aktuální koncepce organizace onkologické péče v ČR je dána Věstníkem MZ ČR z 15. prosince 2017 [1]. Koncepce především definuje tzv. Regionální onkologické skupiny (ROS) jako nové jednotky organizace onkologické péče v regionech ČR. Recentní doporučení k tvorbě onkologických sítí a centralizace onkologické péče bylo vydáno v rámci společné akce EU CANCON. Koncepce dále nově definuje pozici tzv. Národních onkologických center (NOC), která pracují v rámci sítě KOC a jejich ustavením dochází k rozšíření možností mezinárodní spolupráce v síti KOC a k posílení procesů řízení vysoce specializované onkologické péče v ČR. **Cíl:** Hlavním cílem tohoto příspěvku je představit koncepci onkologické péče jako snahu o posílení kvality tohoto segmentu, který čelí významně rostoucímu počtu pacientů vyžadujících dlouhodobou péči. Zejména narůstající prevalence nádorových onemocnění (ročně až 4–6 %) vyžaduje posílení organizace protinádorové a dispenzární onkologické péče, na celostátní úrovni i v jednotlivých regionech. Předložená koncepce nijak nenarušuje strukturu, integritu a funkčnost již existující sítě komplexních onkologických center (KOC), která tvoří páteřní infrastrukturu onkologické péče v ČR. Nejvýznamnější opatření navržená v koncepci organizace onkologické péče v regionech ČR naopak posilují vedoucí koordinační a odbornou pozici KOC. Koncepce především definuje ROS jako nové jednotky organizace onkologické péče v regionech ČR s následujícími povinnými atributy (výběr z hlavních charakteristik) – 1. V čele ROS musí vždy stát KOC. 2. Každý poskytovatel akutní lůžkové protinádorové péče je zapojen do ROS působící v daném regionu. ROS kompletně pokrývají akutní lůžkovou protinádorovou léčbu ve všech regionech ČR. 3. KOC garantuje a s ostatními členy regionální onkologické skupiny koordinuje činnost týmu pro specializovanou onkologickou paliativní péči. Tento tým je zřízen jako interní zdravotní a sociální služba přímo v rámci organizační struktury KOC. 4. Pro zajištění kontinuity péče ROS aktivně spolupracují s poskytovateli primární péče a s poskytovateli specializované ambulantní péče. Koncepce definuje novou organizaci a obsah centralizovaného hodnocení dostupnosti a kvality onkologické péče na všech nastavených úrovních, vždy s využitím reprezentativních referenčních dat Národního onkologického registru ČR a dalších zdrojů Národního zdravotnického informačního systému.

*Literatura: [1] Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky 2017; 13: 83–93.*

### II/97. KLASIFIKACE AKUTNÍ LŮŽKOVÉ PÉČE PRO ONKOLOGII ANEB VIZE ONKOLOGIE V NOVÉM SYSTÉMU ÚHRAD CZ-DRG

PAVLÍK T.<sup>1</sup>, DUŠEK L.<sup>2</sup>

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

**Úvod:** Hospitalizace onkologických pacientů představují významnou část akutní lůžkové péče v ČR s ohledem na četnost i související náklady. V rámci projektu DRG Restart vyvíjí ÚZIS ČR nový klasifikační systém hospitalizačních případů CZ-DRG, který umožní lepší monitoring a korektnější ocenění akutní lůžkové péče v ČR. Cílem tohoto příspěvku je představit jednotky systému CZ-DRG navržené pro klasifikaci hospitalizací onkologických pacientů. **Pacienti a metody:** Pro účely vývoje systému CZ-DRG byla MZ ČR předána ÚZIS ČR data o vykázané akutní lůžkové péči v ČR za období 2014–2016. Předané soubory pokrývají data všech poskytovatelů akutní lůžkové péče v ČR. Současně byla pro vývoj první verze CZ-DRG použita data prvního sběru dat ze sítě referenčních nemocnic projektu DRG Restart za rok 2016. První verze klasifikačního systému CZ-DRG vychází ze stávajících primárních klasifikací (MKN-10, seznam zdravotních

výkonů, ATC klasifikace) a standardní sady proměnných popisujících hospitalizační případ. **Výsledky:** Nový systém CZ-DRG zohledňuje akutní lůžkovou péči poskytovanou onkologickým pacientům ve významně detailnějším členění než stávající systém IR-DRG, což se týká zejména DRG bází pro chirurgické výkony, podání chemoterapie a radioterapie. Návrh DRG bází pro jednotlivá onkologická onemocnění respektuje následující – 1. typ terapeutického přístupu, 2. rozsah a radikálnost terapeutického přístupu a 3. léčbu, která je vázána na centra vysoce specializované péče. CZ-DRG tak zohledňuje podstatné faktory determinující průběh a terapeutickou náplň hospitalizace onkologického pacienta. Jako ukázka bude prezentována struktura DRG bází pro novotvary prsu, prostaty a trávící soustavy. **Závěr:** Návrh nového klasifikačního systému CZ-DRG respektuje specifika a podstatné faktory akutní lůžkové péče o onkologické pacienty v ČR. Klasifikační pravidla navržených DRG bází a skupin pro onkologii jsou veřejně dostupná v detailní formě na webovém portálu systému CZ-DRG (<http://drg.uzis.cz/klasifikace-pripadu/web/>).

## II/98. NOVÁ METODIKA OCEŇOVÁNÍ NÁKLADŮ AKUTNÍ LŮŽKOVÉ PÉČE V ČESKÉ REPUBLICE A JEJÍ VÝSLEDKY NA PŘÍKLADU ONKOLOGIE

BARTŮŇKOVÁ M.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

**Východiska:** Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) ČR vyvíjí v rámci projektu DRG Restart novou Metodiku pro oceňování hospitalizačních případů, jejímž hlavním cílem je stanovení základních ekonomických standardů, zajištění jednotného monitoringu spotřebovaných zdrojů ve strukturované podobě a srovnání nákladovosti při poskytování zdravotních služeb ve zdravotnickém zařízení. Účelem přednášky je doložit aplikovatelnost metodiky a výstupy nákladového oceňování na příkladech hospitalizačních případů onkologických pacientů. **Materiál a metody:** Ekonomický tým DRG Restart dokončil první verzi metodického standardu a jeho implementaci v rámci sítě tzv. referenčních nemocnic (RN). Dále byl pro oceňování zdravotních služeb RN vyvinut elektronický kalkulační model, který zajišťuje správnost a jednotnost výpočtů dle schválené metodiky pro rok 2016, nad daty všech RN. Ocenění hospitalizačního případu probíhá – 1. přiřazením přímých nákladů, tj. nákladů, které lze u pacienta fakticky vyčíslit v korunách (především zvláště účtované prostředky) nebo 2. kalkulováním nepřímých nákladů, tj. nákladů, které nelze jednoznačně vyčíslit u konkrétního pacienta. Tyto náklady jsou k pacientům přiřazeny na základě oceněné kalkulační jednice a objemu spotřebovaných služeb. Výpočty byly provedeny na základě reálných účetních dat RN vyjma reálných hrubých mezd a účetních odpisů, které jsou nahrazeny kalkulovanými hrubými mzdami a kalkulovanými odpisy, u zdravotnických budov se zohledněním jejich stavu (opotrebení). **Výsledky:** Nová metodika nákladového oceňování hospitalizačních případů byla aplikována na data z prvního ostrého sběru dat z RN za období leden–prosinec 2016. Kalkulované náklady RN prošly validací proti oficiálním účetním výkazům RN a statistickým výkazům ÚZIS: E (MZ) 6-02, přičemž validace doložila minimální odchylky mezi předanými daty a kontrolními součty. Výsledky kalkulací budou demonstrovány na konkrétních příkladech DRG bází navržených pro onkologii. Nákladové oceňování hospitalizačních případů onkologických pacientů dále dokládá podfinancování akutní lůžkové péče v oboru onkologie. **Závěr:** Nová metodika oceňování nákladů akutní lůžkové péče je aplikovatelná a realizovatelná v prostředí sítě RN a umožňuje kvantifikovat celkové náklady na hospitalizaci onkologických pacientů, což dále umožňuje kvantifikovat ekonomickou zátěž systému v. z. p. Veškeré číselné výstupy dále prodou recenzí, validacemi a dalším kalibračním sběrem dat za rok 2017.

## II/160. VZÁCNÉ NÁDORY – ÚVOD DO PROBLEMATIKY

HALÁMKOVÁ J., SVOBODA M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Vzácné nádory představují přibližně 20 % všech zhoubných nádorů, ale umírá na ně téměř 1/2 nemocných. Jedná se o onemocnění, která vyžadují týmovou spolupráci odborníků více lékařských specializací. Jejich soustředění do Národních onkologických center má za cíl zpřístupnit tuto komplexní léčbu co největšímu počtu nemocných. Vytváření registrů těchto nádorů a jejich využití ve výzkumných projektech, tak vedou k vývoji efektivnějších léčebných postupů pro tato onemocnění. Čím větší je zkušenost lékaře a pracoviště v dané diagnóze, tím lepší jsou léčebné výsledky pro pacienta. ČR je zapojena do Evropské referenční sítě (European Reference Networks – ERN), a to European Reference Network on adult cancers (solid tumours) (ERN EURACAN), která se vzácnými nádory zabývá. Cílem ERN je prostřednictvím sdílení informací, výzkumu a vzdělávání zajistit kvalitní péči pro všechny občany EU se vzácnými chorobami. Projekt EURACAN umožní projednávání jednotlivých případů v rámci komisi odborníků s využitím IT a e-Health technologií. Součástí mezinárodní spolupráce na evropské úrovni je i tvorba doporučených postupů a společné výzkumné a vzdělávací aktivity. Cílem EURACAN je vytvořit do 5 let EURACAN centrum v každé členské zemi EU a zajistit, aby min. 75 % pacientů se vzácnými nádory bylo léčeno v těchto centrech.

## III. Pacientské organizace

### III/151. PACIENTSKÁ RADA – POMOC NEBO FORMALITA?

JOUKALOVÁ Z.

Centrum komunikace s veřejností, MOÚ, Brno

Podnět ke zřízení Pacientské rady (PR) v MOÚ dala Organizace evropských onkologických zdravotnických zařízení (OECl), jejímiž členy jsme jako jediní v ČR, a u které jsme v roce 2017 absolvovali akreditaci. Nebyla první, máme za sebou již poněkoliakáté akreditaci SAK ČR a před časem také americkou akreditaci JCI. OECl je, zdá se, daleko více zaměřena na pacienta, na jeho potřeby, komfort při léčbě i důraz na dobrou komunikaci se zdravotním personálem a jeho příbuznými. Proto také podmínkou pro udělení akreditace bylo právě zřízení PR. Projektu se ujal doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D., který měl zkušenosti s touto organizací ze zahraničí. Díky šikovnosti studentů výtvarných škol, které pracují v naší výtvarné dílně, vzniklo logo PR. Oslovili jsme zaměstnance, jednotlivé zástupce různých oborů, pacientské organizace i pacienty, vytvořili jsme leták, který s touto skutečností seznamuje pacienty ústavu, a PR byla na světě. Má celkem 23 členů – 7 zástupců pacientů s nečastějšími nádorovými onemocněními, 5 představitelů pacientských organizací, 1 dobrovolníka, který v ústavu pracuje a 11 zaměstnanců. Stálými hosty jsou ředitel ústavu prof. Žaloudík a doc. Svoboda. Kdo se tedy může na PR v MOÚ obrátit? V podstatě kdokoli, kdo postrádá brožuru či leták, který se týká jeho onemocnění (v ústavu za pomoci odborníků vydáváme tyto materiály pro naše pacienty díky OIC), kdo letáku nerozumí, kdo má nápad na zlepšení prostředí v MOÚ, kdo se setkal s něčím, s čím nemůže souhlasit (jednání zdravotnického personálu apod.) nebo kdo sám chce v naší PR pracovat. Kontakty na PR jsou tři – e-mail: patientskarada@mou.cz; tel. do OIC: 543 134 314 a kontakt na tikovou mluvčí, která je současně koordinátorem činnosti PR: 543 134 300. První jednání (koná se 2x ročně) bylo spíš seznamovací, ale to druhé už bylo skutečně pracovní, do kterého se velice aktivně zapojovali především pacienti – měli řadu otázek týkajících se nových možností léčby daného onemocnění, prostředí v MOÚ, komunikace s lékařem atd. Díky účasti ředitele MOÚ i doc. Svobody bylo jednání konstruktivní a mělo opravdu smysl. A tak se vracím k otázce, kterou jsem si dala na začátku přednášky. Je PR formalitou, abychom uspokojili požadavky OECl, nebo je skutečnou pomocí pacientům? Jednoznačně tou druhou možností – skutečnou pomocí. Ale možné je to pouze za předpokladu, že jí fandí vedení ústavu, a že se pravidelně jejího zasedání účastní, že má zázemí a jsou v ní lidé, kterým jde o to zlepšit komunikaci mezi pacientem a personálem.

### III/152. DOBROVOLNÍK I PŘÍTEL

NOVAKOVÁ N.

MOÚ, Brno

Dobrovolnictví zažívá v ČR velký rozkvět a stále více se stává běžnou součástí našeho života. Tento příspěvek se zabývá nejen obecným pojmem, zásadami i možnostmi dobrovolnictví u nás, ale soustředí se zejména na tuto prospěšnou činnost a konkrétní zkušenosti v MOÚ. Psychika hraje v péči o onkologické pacienty a jejich blízké stěžejní roli a tuto skutečnost nemocnice velmi dobře vnímá, mimo jiné právě podporou dobrovolnictví, které zde funguje už od roku 2004. Dobrovolnictví v MOÚ přispívá ke zkvalitnění pobytu pacientů i jejich blízkých, a to jak v ambulantním provozu, tak na lůžkových odděleních. Jedná se o pomoc v péči po lidské stránce, nelze jej chápat jako náhradu personálu. Je však prospěšné zahrnout dobrovolníky do týmové péče o nemocné. Dobrovolník se stává společníkem pacienta, záleží pak na mnoha faktorech, jak společný čas naplní. Významnou roli zde hraje naslouchání a empatie by měla být přirozenou schopností každého dobrovolníka v tomto prostředí. Pacienti dobrovolníkům často svěřují své vnitřní pocity, emoce, nálady i obavy a jejich blízcí, kteří s nimi léčbu prožívají, mohou trpět stejnými psychickými traumaty. Komunikace s nimi je tak neméně důležitá jako ta s pacienty. Dobrovolníci jsou proto v pozici, kdy mohou významně pomoci v péči o psychiku – mají více prostoru, času, pacienti obvykle nemohou nebo nechtějí tolik zatěžovat zdravotnický personál příp. i své okolí. Pacienti se mohou v dané chvíli rovněž nacházet v krajní situaci ohrožující život a mohou se tak chovat neočekávaně. Dobrovolník tak řeší i negativní situace, občas může působit jako hromosvod negativních emocí. I z tohoto důvodu je důležité, aby o sebe dobrovolník pečoval. Jen tak může být skutečnou oporou. K tomuto slouží i pravidelná supervizní setkání dobrovolníků s psychologem a koordinátorem, kde si mohou sdělovat své zkušenosti nebo řešit nezodpovězené otázky. Motivace dobrovolníků může být různá, nicméně právě v péči o onkologické pacienty a jejich blízké mají často bezprostřední a pozitivní zpětnou vazbu, která je naplňuje a která jim připomene, že jejich práce má smysl.

### III/153. POSLÁNÍ A ČINNOST LIGY PROTI RAKOVINĚ BRNO

HRNČIŘÍKOVÁ I.

MOÚ, Brno

Stále stoupající trend onemocnění a úmrtnosti na rakovinu nastoluje boj proti ní prvořadým úkolem celé společnosti bez rozdílu věku, národnosti, víry, profese či společenského postavení. Liga proti rakovině Brno obnovila svou činnost na začátku roku 2002 (sídlo má v MOÚ a s tímto zdravotnickým zařízením velice úzce spolupracuje) a za svůj cíl si kromě jiného dala také propagaci zdravého způsobu života a prevenci proti závažným onkologickým onemocněním v řadách široké veřejnosti. Prvořadým úkolem Ligy proti rakovině jsou zejména – a) kvalifikovaně informovat obyvatelstvo o rizikových faktorech podílejících se na vzniku rakoviny; b) organizovat kampaně proti škodlivým vlivům v životě a v prostředí; c) zaměřovat se na osvětu a preventivní akce, zvláště v rizikových skupinách obyvatelstva; d) popularizovat vhodnými formami nové poznatky v oblasti onkologické vědy a vystupovat proti zkresleným informacím; e) věnovat maximální pozornost kvalitě života léčených a vyléčených onkologických pacientů a poskytovat jim všestrannou pomoc; f) organizovat odborné informační akce; g) rozvíjet kontakty s podobě orientovanými aktivitami v zahraničí. Liga je také partnerem a úzce spolupracuje s dalšími pacientskými organizacemi. V roce 2003 byla otevřena v MOÚ Poradna pro zdravou výživu a odvykání kouření. Slouží nejenom onkologickým pacientům a zaměstnancům MOÚ, ale také široké veřejnosti a je pro klienty zdarma. Patronát nad poradnou převzala Liga proti rakovině



Brno. Liga proti rakovině Brno se zaměřuje na všechny cílové skupiny – děti, adolescenty, dospělé, seniory. Formou prezentací, přednášek, soutěží, her a kurzů se snaží mezi tyto skupiny rozšiřovat znalosti o prevenci i o rizicích vzniku nádorových onemocnění. Liga proti rakovině Brno se věnuje prevenci primární, sekundární i terciární. Hlavními tématy všech akcí jsou prevence onkologických onemocnění, správná výživa, nekouření, sport a pohybová aktivita pacientů. Přehled edukačních programů zaměřených na prevenci: Típní to! – sportovně osvětová akce pro děti základních škol, Típní to – výstava pro žáky ZŠ a SŠ, Zvířátka také nekouří – každoroční akce v ZOO Brno, Odpal pro zdraví – jednodenní akce pro studenty SŠ (sportovně edukační den zaměřený na prevenci rakoviny prsu a varlat) a Plavba za zdravím – pravidelná akce na Brněnské přehradě (cílem je upozornit veřejnost na význam prevence 1× ročně).

### III/154. ALIANCE ŽEN S RAKOVINOU PRSU A PROJEKT MLADÝCH PACIENTEK – BELLISKY

KNAPPOVÁ E.

Aliance žen s rakovinou prsu, o. p. s., Praha

Aliance žen s rakovinou prsu o. p. s. vznikla v roce 2002 z rozhodnutí 19 organizací onkologických patientek jako zastřešující celostátní obecně prospěšná společnost. Po 15 letech svého působení vzrostl počet na 45 patientských organizací po celé ČR, kterým Aliance poskytuje podporu v jejich činnosti. Od roku 2015 je držitelkou značky Spolehlivá veřejně prospěšná organizace. Cíle Aliance – a) být informační a edukační centrum pro patientské organizace, onkologicky nemocné a jejich blízké i pro veřejnost; b) metodická pomoc patientským organizacím onkologicky nemocných žen; c) koordinování projektů a kampaní ve prospěch prevence a léčby nádorového onemocnění prsu; d) sjednocování snahy patientských organizací i jednotlivců o prosazování práv a rovných podmínek k léčbě a rekonvalescenci žen s nádorovým onemocněním prsu a jejich prosazováním u státních a veřejnoprávních institucí; e) zastupování českých onkologických patientek v mezinárodních strukturách – od roku 2010 člen ED (mezinárodní koalice Europa Donna), od roku 2017 člen ECPC (European Cancer Patient Coalition). Důležité události – v roce 2012 odstartoval projekt mladých patientek Bellisky, věnující se specifickým problémům mladých onkologicky nemocných žen i jejich rodin. V roce 2013 jsme se staly pořadatelskou zemí 11. Výroční panevropské konference Europa Donna. V roce 2013 odstartoval projekt pod názvem Neviditelné ženy, který se věnuje problematice žen s pokročilým karcinomem prsu a spolupracuje s jednotlivými patientkami, jejich blízkými, ale i s odborníky. V roce 2017 započala aktivní spolupráce s NNO pro neslyšící, byly vytvořeny tiskové i mediální edukační materiály přeložené do znakového jazyka. V roce 2017 jsme se staly zakládající organizací platformy Hlas patientek, věnující se problematice kvality života patientek s pokročilým karcinomem prsu. Průběžně se účastníme mezinárodních preventivních kampaní (Breast Health Day) a pracujeme s europoslanci za ČR (Písemná deklarace v rámci EU-EP, č. 0017/2015), překládáme cizojazyčné odborné texty. Průběžně realizujeme vzdělávání v rámci tématu důležitosti prevence v boji proti rakovině prsu. V roce 2013 jsme odstartovaly projekt Nejde jen o prsa! – pravidelné vzdělávací přednášky realizované patientkami pro studentky 3. ročníků středních škol (realizuje cca 25 patientských organizací po celé ČR, ročně proedukováno > 6 000 studentek). V roce 2015 jsme jako neziskový partner 50. ročníku Mezinárodního filmového festivalu v Karlových Varech odstartovali dlouhodobou kampaň pro veřejnost pod názvem Ostře sledovaná prsa.

### III/155. BELLIS – PROJEKT ALIANCE ŽEN S RAKOVINOU PRSU PRO MLADÉ PACIENTKY

GALLÍKOVÁ M.

Aliance žen s rakovinou prsu, o. p. s., Brno

Bellis je projekt Aliance žen s rakovinou prsu, o. p. s. Zaměřuje se na mladé patientky (do 45 let věku), které procházejí nebo prošly léčbou spojenou s nádorovým onemocněním prsu. Onemocnění u dívek a žen v mladém věku s sebou přináší řadu specifík a specifických problémů z rodinné, pracovní, zdravotní a sociální oblasti (mateřství, těhotenství, návrat do zaměstnání, partnerské vztahy, rekonstrukce prsu, sebevědomí aj.), které jsou v životě každé patientky stěžejní, a které léčba karcinomu prsu do značné míry ovlivňuje. Hlavním cílem projektu je vzájemné propojení mladých patientek s nádorovým onemocněním prsu, poskytnutí si podpory a pomoci (odborné i laické) v průběhu léčby a po prodělané léčbě, které mohou napomoci v návratu patientek do běžného života a začlenění se zpět do společnosti. Pomáhá při hledání nové motivace a nových impulzů, které pomohou patientkám překonat obavy a nástrahy po prodělané léčbě. Dalším cílem projektu je v neposlední řadě i zvyšování povědomí veřejnosti o nutnosti prevence karcinomu prsu u mladých dívek a žen (edukace samovyšetření prsu). [www.bellisky.cz](http://www.bellisky.cz)

### III/156. ŘÍCTO DĚTEM – KOMUNIKAČNÍ A PODPŮRNÝ PROJEKT PRO PACIENTKY, MAMINKY S KARCINOMEM PRSU

DREXLEROVÁ J.

Mamma HELP, z.s., Praha

Z průzkumu mezi zdravými ženami, matkami různě starých dětí, který proběhl začátkem loňského roku, vyplynulo, že z 500 dotázaných by jich téměř 20 % před svými dětmi diagnózu rakoviny prsu tajilo. Odborníci však varují, že nejhorší cestou je snažit se vše skrývat a s dětmi o vážné nemoci v rodině nehovořit. Proto v roce 2017 v patientské organizaci Mamma HELP vznikl projekt, který má patientkám i jejich rodinám v této situaci pomoci. Jeho cílem je usnadnit komunikaci v rodině patientky během období nemoci a její léčby, zároveň ale také otevřít toto téma a zájem o něj uvnitř společnosti. Jednotlivými součástmi projektu jsou – zajištění bezplatného psychologického poradenství pro rodiny patientek na půdě osmi Mamma HELP center, pořádání víkendových pobytů pro tyto rodiny za účasti psychologek, vydání odborné brožury pro patientky o komunikaci v rodině a knížky pro předškolní děti. Pilotní provoz poradny klinické psychologičky Mgr. Marie Zemanové nám v minulém roce umožnil otevřít na začátku roku 2018 tři další – v Českých Budějovicích, Brně a Plzni. Zájem o tuto službu stoupá, rychlejší rozvoj tohoto specializovaného poradenství brzdí nedostatek zkušených psychologů, resp. jejich kapacity. Jinou formou pomoci jsou 3denní pobyty celých rodin s účastí psychologek, plně hrazené sponzorsky. Výpovědi účastníků nás utvrzují v tom, že toto téma má mnoho vrstev a přesahů, proto chceme projekt v budoucnu propojit s dalšími partnery. Brožura pro patientky o komunikaci v rodině s dětmi vyšla na jaře 2017 v nákladu 10 000 výtisků, další výtisk též MOÚ. Je k dispozici

na onkologiích i v některých mamodiagnostických centrech, rádi ji poskytneme dalším. Autorka zohledňuje různé věkové kategorie dětí a nabízí příklady řešení jednotlivých situací, které v rodině zpravidla nastanou. Vydání obrázkové knížky s příběhem pro menší děti chystá Mamma HELP, z. s. ještě v tomto roce.

### III/157. PREVENCE ONEMOCNĚNÍ – PROJEKTY ČESKÉHO ILCO, Z. S.

ŘEDINOVÁ M.

České ILCO – dobrovolné sdružení stomiků, Praha

Život s vývodem/stomií je zejména ze začátku pro každého velice stresující. Důvodem vytvoření stomie je vždy závažné onemocnění, se kterým se pacient-stomik musí vyrovnat, navíc se musí naučit zacházet se stomickými pomůckami. České ILCO (dobrovolné sdružení stomiků) pomáhá stomikům a jejich blízkým již 25 let. Prvních 15 let se neprezentovalo jako spolek onkologických pacientů, ale ze statistik plyne, že 3/4 členů mají osobní zkušenost s rakovinou. Proto školíme naše dobrovolníky, aby na veřejnosti aktivně propagovali prevenci rakoviny tlustého střeva, aby lidem připomínali, jak důležité je věnovat svým střevům pozornost. Propagaci prevence onemocnění provádíme mnoha způsoby. Účastníme se akcí pořádaných Ligou proti rakovině Praha (LPR). Na seminářích sbíráme informace, které využíváme na Putovních výstavách LPR, kde má pravidelně České ILCO stánek, stejně jako na Dnech zdraví, pořádaných různými městy. V roce 2012 jsme se aktivně zapojili do projektu „Vy a my společně“. Projekt informuje o prevenci kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC), o tom, že by se každý měl chovat zodpovědně ke svému zdraví (více na [www.rakovinastreva.cz](http://www.rakovinastreva.cz); příběhy našich členů najdete v sekci „příběhy nezlomných“). Aktivně jsme se zapojili do Iniciativy Kolorektum, jejíž snahou bylo zavedení adresného zvaní do screeningových programů. Propagujeme tzv. adresné zvaní. Desítky našich dobrovolníků sbíraly zkušenosti o prevenci na Evropských dnech CRC. Účastníme se Brněnských onkologických dnů, Prague ONCO a dalších akcí týkajících se prevence CRC. Na akcích pro veřejnost s námi lidé mluví, jsme důvěryhodní, máme osobní zkušenost, umíme se vcítit do pocitů lidí, kteří se obávají jít k lékaři s tak intimním problémem jako je vyprazdňování. Nemůžeme jejich problém vyřešit, ale můžeme zmírnit jejich strach, rozptýlit obavy z vyšetření. Vysvětlit, jak probíhá kolonoskopie, jaká je příprava, co jíst po vyšetření. Poukázat na to, že u onkologických onemocnění je podstatné přijít včas, nebát se problém řešit. Máme zpracovanou prezentaci o tom, jak poznat, že se ve střevech děje něco nepatřičného. Každá dlouhodobější změna vyprazdňování je důvod se zamyslet a věnovat jí pozornost, příp. informovat lékaře. Upozorňujeme, že rakovinu tlustého střeva mají i mladí lidé, ročně jsou jich stovky. U nich se toto závažné onemocnění nepředpokládá a často jsou diagnostikováni v pozdějších stadiích než pacienti po 50. roku života. Příklad – v září 2016 jsem na Dnu zdraví přesvědčila paní, aby šla na preventivní prohlídku. Za rok mi paní děkovala, že ji našli nádor v I. stadiu, po operaci se cítí dobře ([www.ILCO.cz](http://www.ILCO.cz), [www.NEJSEM TABU.cz](http://www.NEJSEM TABU.cz)).

### III/300. HOVOŘÍME OTEVŘENĚ, MĚNÍME ŽIVOTY – HESLO 9. SVĚTOVÉHO DNE STOMIKŮ

ŘEDINOVÁ M., ŠTIKAROVÁ P.

České ILCO – dobrovolné sdružení stomiků, Praha

Evropská asociace stomiků vyhláší každé 3 roky Světový den stomiků. Letošní World Ostomy Day WOD 2018 má heslo Hovoříme otevřeně, měníme životy. Hesla Světových dnů stomiků hovoří o tom, co stomici chtějí a co dělají – WOD 2018 „Hovoříme otevřeně, měníme životy“; WOD 2015 „Mnoho příběhů, jeden hlas“; WOD 2012 „Budme slyšet“; WOD 2009 „Podat pomocnou ruku“; WOD 2006 „Žít plnohodnotně“; WOD 2002 „Ano, my můžeme“; WOD 1999 „Společně do dalšího tisíciletí“; WOD 1996 „Spolupracujeme“; WOD 1993 (první Světový den stomiků). Cílem Světových dnů stomiků, je zlepšit postavení stomiků po celém světě, upozorněním na jejich potřeby a úsilí jejich i jejich rodin, vedoucí k plné rehabilitaci a znovuzapojení se do běžného života. Vytvoření vývodu znamená velký zásah do života. Problém je nejen zvládnutí nemoci, která k založení stomie vedla, ale pacient se musí vyrovnat s tím, jak stomie pracuje, naučit se ji ošetřovat. Potřebuje mít dostatek dobře zvolených pomůcek, které vyhovují právě jeho stomii. Vývod neboli stomie je postižení, o kterém se donedávna téměř nemluvalo, to vedlo stomiky k tomu, aby se sdružovali a sami si vyměňovali zkušenosti a podporovali se navzájem. Spolky stomiků po celém světě pomáhají stomikům zvládat nelehlé začátky života se stomií, dobrovolníci ILCO hovoří otevřeně o tom, jak žijí se stomií, předávají zkušenosti. Nováčci se přestávají bát života se stomií. Mají chuť vrátit se do běžného života. V lednu 2017 nás kontaktovala Klára z Prahy, po pár návštěvách napsala „V prosinci jsem šla na „banální“ gynekologickou operaci, ale vyskytly se problémy a byl mi vytvořen dočasný vývod ze střev. Najednou jsem se ocitla v nečekané situaci, sice s obrovskou podporou mých nejbližších, rodiny a přátel, ale se spoustou otázek, se kterými jsem si nevěděla rady. A tehdy jsem na internetu objevila pacientskou organizaci České ILCO. Najednou jsem zjistila, že nejsem sama, kdo v této situaci je, že jsou lidé milí a ochotní mi předat svoje zkušenosti a rady, které jsem se jinde nedozvěděla. Věci z běžného, denního života. A za to jim patří můj obrovský dík.“ Klára (45 let). Jitka byla operována v září, před Vánoci napsala „Chtěla jsem Vám nesmírně poděkovat za psychickou podporu na začátku léčby a za cenné rady ohledně ošetřování stomie. Jsem velice ráda, že nás osud svedl dohromady, pro mne v tak těžké době.“ Taková slova jsou odměnou za naší práci ve prospěch stomiků. V ČR je celkem 20 spolků stomiků (informace a kontakty najdete na [www.ILCO.cz](http://www.ILCO.cz)).

# IV. Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika

## IV/99. ÚSKALÍ A PROBLÉMY PRIMÁRNÍ PREVENCE ZN V ČR Z POHLEDU NOR

MACHÁČEK J., ŠRÁMEK V., ARELÝOVÁ Z.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

**Východiska:** Onkologická onemocnění se stávají světovým problémem, trvale stoupá incidence i mortalita. ČR není výjimkou, v některých diagnózách zaujímá přední místa. Meziroční nárůst incidence ZN (ČR 2–3 %) je v některých oblastech > 5 %. Za rok 2005 bylo hlášeno 71 500 a v roce 2015 přes 97 600 nových onemocnění. Závažnost onemocnění spočívá i v tom, že jde o druhou hlavní příčinu úmrtí, mezi 40 a 70 lety věku tou první. Nejčastějšími ZN vedle nádorů kůže jsou u mužů karcinomy prostaty. U žen drží prvenství karcinom prsu. Varující je vzestup incidence karcinomu plic u žen. **Cíl:** Při hledání důvodů stoupající incidence (mortality) se uvádí zdokonalování diagnostiky a vysoká úroveň zachytu a registrace ZN zásluhou NOR. Dále jsou to výrazné změny životního prostředí – fyzikální vlivy (sluneční, kosmické, ionizující záření), chemizace životního prostředí, znečištění ovzduší, vody, půdy i změny životního stylu společnosti, jako jsou např. stravování, nikotinismus, alkohol, stres, nedostatek pohybových aktivit aj. Významný vliv má stárnutí populace. Většina nádorů s přibývajícím věkem vykazuje strmý nárůst incidence i mortality spolu s chorobami moderní doby (tzv. metabolický syndrom). Výraznou roli hraje stav imunity a hereditární faktory, většinou nám však dosud skryté. Bohužel především u nejčastějších ZN (prs, prostata) jsou příčiny vzniku stále nejasné, zejména co se týče konkrétních osob. Primární prevence je stále nedokonalá a představuje úkol velmi nesnadný, byť podstatný. Aplikace primární prevence u malého procenta některých ZN spočívá v odstranění rizikového orgánu. Širší uplatnění prevence nutno hledat v efektivní úpravě životního stylu populace – omezení kouření, příklon ke zdravému stravování a k pohybovým aktivitám. Bohužel zásady univerzálně zdraví prospěšné jsou populací povětšinou málo akceptované. Také orgány státní správy nejsou schopny patřičně řešit problémy zhoršujícího se životního prostředí. Primární prevence tak obecně nevykazuje žádoucí uplatnění a následné výsledky. Přetrvává stále řada problémů životního prostředí, pracovních rizik a zdravého životního stylu. **Závěr:** Kumulace a kombinace celé řady vnějších i vnitřních karcinogenů výrazně spolu s prodlužováním věku napomáhá tvorbě genových změn, vedoucích ke vzniku ZN. Jde o multifaktoriální vlivy, příčiny vrozené i získané. Cílem medicíny i státu musí být aplikace primární prevence v co nejširších možnostech, s redukcí nepříznivých okolností, které s lety přibývají a v konečném důsledku zvyšují rizika ZN.

## IV/253. REGISTR NEUROENDOKRINNÍCH NEOPLÁZIÍ (NEN) V ČESKÉ REPUBLICE VS. VE SVĚTĚ

VÍTEK P.<sup>1</sup>, SEDLÁČKOVÁ E.<sup>2</sup>, BARKMANOVÁ J.<sup>2</sup>, ŠIFFNEROVÁ H.<sup>3</sup>, TOMÁŠEK J.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha, <sup>2</sup> Kooperativní skupina pro neuroendokrinní nádory, VFN v Praze, <sup>3</sup> Kooperativní skupina pro neuroendokrinní nádory, Nemocnice České Budějovice, <sup>4</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

**Úvod:** Neuroendokrinní neoplazie (NEN) se tradičně řadí ke „vzácným“ nádorovým onemocněním. Naproti tomu otázky diagnostiky, léčby a sledování nemocných s NEN jsou předmětem stále rostoucího zájmu, protože prevalence NEN je vysoká. Incidence roste ve všech rozvinutých zemích, pravděpodobně vlivem zlepšené diagnostiky. Kooperativní skupina pro neuroendokrinní nádory (KSPNN) realizuje od listopadu 2009 registr NEN na území ČR. Postavení registru a úroveň získaných dat je vhodné porovnat s registry v jiných zemích světa. **Metodika:** Registry lze hodnotit podle zdrojů, institucionální podpory, pokrytí populace (regionální vs. celonárodní) a informačních výstupů vč. publikací, příp. podle aplikace do standardů. Řada informací prochází publikacemi pouze formou konferenčních abstrakt. **Výsledky:** Nejúčinnější plošné pokrytí dosahují data SEER v USA. Nadnárodní registr v EU – ENETS zatím překonává problémy slčitelnosti dat z jednotlivých zemí. To zatím brání jednoznačným výstupům. Národní registry zemí EU pokrývají variabilní část prevalence – v rozmezí od cca 20 do ≥ 90 % (Norsko). Registr ČR nyní s počtem přes 2 000 subjektů pokrývá odhadem mezi 1/2 a 1/3 prevalence. Jeho kvalita nyní stoupá. Tuzemské úsilí KSPNN už nyní v rámci EU dosahuje nadprůměrných výsledků. Provázání dat s registrem ENETS v roce 2017 je krok ke zlepšení kvality dat. Řada registrů je v samém začátku rozvoje a pokrývají pouze vzorek populace (Nový Zéland). Variabilní pokrytí populace se manifestuje jako rozdílné zastoupení pokročilých stadií a symptomatických onemocnění – v rozmezí cca 20–70 %, při menším pokrytí podíl stoupá. Významné jsou regionální, resp. kontinentální rozdíly v incidenci podle primárních lokalizací NEN. Typicky např. u primárních NEN rekta v USA vs. v některých zemích EU je poměr 10 : 1. Rozdíly jsou dané buď bias nebo nedostatečným pokrytím populace. **Diskuze:** Prodlužuje se přežívání nositelů NEN a zároveň stoupá incidence, prevalence tudíž roste. Prevalence NEN vysoce převyšující incidenci má některé zásadní konsekvence ve všech zemích světa. Nejméně polovina nemocných prochází dlouhým kontinuem terapie se střídáním několika modalit. Je vhodné vést přehled nejen o incidenci NEN, ale také o parametrech účinnosti léčby vč. parametrů přežívání. V jednotlivých zemích je proto vyvíjeno úsilí o registraci NEN v samostatných národních registrech. Nadnárodní registr je vzácný a překonává významné legislativní problémy (např. ENETS). Registry zatím pokrývají jen část incidence a prevalence v rozmezí cca 20–90 %.

## IV/290. HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM V DATECH NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČESKÉ REPUBLIKY

NOVÁK J.<sup>1</sup>, MUŽÍK J.<sup>2,3</sup>, MALÚŠKOVÁ D.<sup>2,3</sup>, SVOBODOVÁ I.<sup>2,3</sup>, FABIAN P.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Úsek Národního onkologického registru, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, <sup>3</sup> Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha, <sup>4</sup> Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

**Východiska:** Primární zhoubné nádory (ZN) jater představují v celosvětovém měřítku jednu z nejpočetnějších malignit. U obou pohlaví patří mezi 10 nejčastějších ZN a zaujímají 2. místo v mortalitě na zhoubná nádorová onemocnění. Více než 80 % případů je diagnostikováno u obyvatel

rozvojových zemí. **Metodika:** Z anonymizovaných údajů Národního onkologického registru (NOR) ČR z let 1984–2014 (celkem 1 843 396 záznamů) bylo zpracováno 7 920 záznamů morfologicky ověřených hepatocelulárních karcinomů (HCC). Byl sledován vývoj incidence (absolutní hodnoty, hrubá incidence, 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:** Z celosvětového pohledu je incidence i mortalita ZN jater v ČR nízká. ZN jater u nás představují cca 1,5 % všech zhoubných nádorových onemocnění. HCC se na všech ZN podílí 0,43 %. V souboru morfologicky ověřených primárních nádorů jater je HCC zastoupen necelými 57 % (cholangiokarcinom tvoří 23 %, zbývajících 20 % představují ostatní morfologické typy). Postižení bývají v 75 % muži (průměr i medián věku 66 let), ženy ve 25 % (průměrný věk 69 let, medián věku 70 let). Hodnoty incidence i mortality vykazují ve sledovaném období mírný vzestup, který je patrný zejména v incidenci u mužů. Téměř 51 % případů HCC bylo v letech 1995–2014 diagnostikováno v pokročilých stadiích III a IV. **Závěr:** HCC u nás náleží do skupiny vzácných ZN. Vykazuje mírný trend růstu incidence především u mužů. Údaje o mortalitě ZN jater i HCC jsou však v porovnání s jinými nádorovými topikami poměrně nespolehlivé. V úmrtním listu dochází totiž pravděpodobně často k nesprávnému záznamu dg. primárního zhoubného nádoru jater (kód dg. C22) v případech, u nichž se jedná o jaterní metastázy. 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.

#### IV/320. EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ V OBDOBÍ 1994–2016 V ČESKÉ REPUBLICE

KREJČÍ D.<sup>1,2</sup>, ZAPLETALOVÁ M.<sup>2</sup>, SVOBODOVÁ I.<sup>1,2</sup>, MUŽÍK J.<sup>1,2</sup>, JARKOVSKÝ J.<sup>1,2</sup>, KLIMEŠ D.<sup>1,2</sup>, ŠTĚRBA J.<sup>3</sup>, STARÝ J.<sup>4</sup>, DUŠEK L.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, <sup>2</sup> Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Brno, <sup>3</sup> Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno,

<sup>4</sup> Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

**Úvod:** Cílem studie bylo zhodnotit trendy incidence, mortality a přežití dětských onkologických pacientů ve věku 0–19 let v období 1994–2016 v ČR. **Metodika:** Údaje z Klinické databáze dětských onkologických pacientů byly kombinovány s retrospektivními údaji Národního onkologického registru a s údaji Listu o prohlídce zemřelého (LPZ). Z těchto spojených dat byly zjištěny hodnoty incidence novotvarů a přežití dětských onkologických pacientů diagnostikovaných v období 1994–2016 ve věku 0–19 let. K dohledání novějších záznamů z let 2015 a 2016 byl použit Národní registr hospitalizovaných. Novotvary byly seskupeny a klasifikovány podle Mezinárodní klasifikace pro dětské nádory, 3. vydání (ICCC klasifikace). Ke sledování dlouhodobého trendu mortality byla použita data z LPZ. Trendy incidence a mortality byly hodnoceny průměrnou roční procentuální změnou. Věkově standardizované 5leté celkové přežití (OS) bylo vypočítáno pomocí metody úmrtnostních tabulek. **Výsledky:** Trend věkově standardizované incidence ZN vykazuje statisticky významný dlouhodobý nárůst nových případů průměrně o +0,5 % ročně (u dívek o +0,6 %, zatímco u chlapců statisticky nevýznamný pokles o –0,1 %). Nejvýraznější statisticky významný průměrný roční nárůst incidence byl pozorován u jiných maligních a epitelálních novotvarů a maligních melanomů (+5,1 %), ale také u onemocnění CNS (+1,4 %). Naopak statisticky významný průměrný roční pokles incidence vykazují lymfomy a retikuloendotelioza (–1,5 %). U dívek vykazuje statisticky významný průměrný roční pokles incidence nádorů ze zárodečných buněk, nádorů trofoblastu a novotvarů pohlavních orgánů (–3,3 %). Trend věkově standardizované mortality ZN vykazuje statisticky významný dlouhodobý pokles průměrně o –4,7 % ročně (u chlapců o –5,1 % ročně, u dívek o –4,1 % ročně). Věkově standardizované 5leté OS se v průběhu sledovaného období výrazně zvyšuje. Zatímco v letech 1999–2004 dosahovalo 5leté OS bez ohledu na ICCS skupinu 80,3 %, v posledním období 2011–2016 dosahovalo hodnoty 87,5 %. Velké rozdíly lze pozorovat i při zohlednění ICCS skupiny, v posledním období 2011–2016 u 7 z 12 skupin přesahovalo přežití 85 %. **Závěr:** Předložená studie poskytuje aktuální a úplné informace o vývoji epidemiologických trendů incidence, mortality a přežití dětských onkologických pacientů v ČR.

#### IV/361. SROVNÁNÍ RIZIKA KARCINOMU PLIC U ČERNOUHELNÝCH HORNÍKŮ VYHODNOCENÉHO NA ZÁKLADĚ INCIDENCE A ÚMRTNOSTI

TOMÁŠKOVÁ H.<sup>1</sup>, ŠPLÍCHALOVÁ A.<sup>1</sup>, ŠLACHTOVÁ H.<sup>2</sup>, URBAN P.<sup>3</sup>, HORÁČEK J.<sup>4</sup>, JIRÁK Z.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, <sup>2</sup> Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, LF OU, Ostrava, <sup>3</sup> Státní zdravotní ústav, Praha,

<sup>4</sup> Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

**Úvod:** Při vyhodnocení karcinogenního rizika (především karcinomu plic) u černouhelných horníků řada velkých studií vychází z dat o úmrtnosti. Při vyhodnocení na základě úmrtnosti může dojít ke zkreslení. Cílem práce bylo srovnat karcinogenní riziko u černouhelných horníků s a bez uhlokopkové pneumokoniózy (PNU) na základě dat o úmrtnosti a incidenci karcinomu plic za období 1992–2013. **Metodika:** Analyzované kohorty tvořili horníci s odškodněnou PNU v letech 1992–2013, celkem 3 476 horníků. Kohortu horníků bez PNU tvořilo 6 687 horníků, kteří již do roku 1999 ukončili práci v podzemí s dosaženou nejvyšší přípustnou expozicí nad 90 %. Informace o příčině úmrtí byly poskytnuty z Registru obyvatel ČR a informace o onemocnění karcinomem plic z Národního onkologického registru (NOR). Riziko úmrtí/incidence karcinomu plic (dg. C34) u horníků ve srovnání s populací mužů ČR bylo vyhodnoceno pomocí SMR (standardized mortality ratio) a SIR (standardized incidence ratio) a 95% CI. **Výsledek:** Za sledované období 1992–2013 zemřelo na karcinomu plic (dg. C34) 116 horníků s PNU, SMR = 1,70 (95% CI 1,41–2,04), a 143 horníků bez PNU, SMR = 0,83 (95% CI 0,70–0,98). Na základě dat z NOR bylo zjištěno v období 1992–2013 u horníků s PNU 151 onemocnění na dg. C34, SIR = 2,01 (95% CI 1,70–2,36), u horníků bez PNU se jednalo o 159 případů, SIR = 0,81 (95% CI 0,69–0,94). Na základě detailní analýzy byl zjištěn rozdíl v celkovém počtu případů dg. C34, u horníků s PNU byl celkový počet 156 případů a u horníků bez PNU 176 případů. U horníků s PNU bylo zjištěno, že v 5 (3 %) případech byla uvedena příčina úmrtí dg. C34, ale v NOR byla osoba evidována s jinou/dřívější onkologickou diagnózou, u horníků bez PNU se jednalo o 17 (10 %) případů, v 8 případech v NOR byly osoby evidovány s jinou/dřívější onkologickou diagnózou, ale v 9 případech nebyl v NOR záznam uveden. Podíl těchto případů byl statisticky významně vyšší u horníků bez PNU ( $p = 0,018$ ). **Závěr:** Ze srovnání SIR = 2,01 a SMR = 1,70 u horníků s PNU je vidět, že SMR podhodnocuje riziko karcinomu plic, ale na základě CI se jednalo o statisticky významný rozdíl. U horníků bez PNU byla hodnota SIR = 0,81 nižší než hodnota SMR = 0,83, což může být zapříčiněno nezaevidováním 17 (10 %) z celkového počtu dg. C34 osob s příčinou úmrtí dg. C34 do NOR. U horníků s PNU bylo toto zkreslení statisticky významně menší, jednalo se o 3 % z celkového počtu dg. C34.

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

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

## V/58. LINKOS.CZ – CO NABÍZÍ STRÁNKY ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP PRAKTICKÝM LÉKAŘŮM A JEJICH PACIENTŮM

NOVÁKOVÁ P.

Česká onkologická společnost ČLS JEP, Praha, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

**Východiska:** Role praktických lékařů zejména ve zlepšení časné diagnostiky zhoubných nádorů, výchovy k prevenci a péče o onkologického pacienta je nezastupitelná. Praktičtí lékaři jsou velmi významnou částí v algoritmu včasného záchytu, diagnostiky a následně i terapie maligních nádorů a následné péče. Jejich znalost diagnostických a léčebných postupů v onkologii, a také nežádoucích účinků tradičních i nových léčebných metod je tak velmi důležitou součástí péče o pacienta. Proto ČOS ČLS JEP na svých webových stránkách vytvořila samostatnou sekci věnovanou primární péči, ve které nabízí témata určená právě pro lékaře prvního kontaktu. Pomocí praktickým lékařům je také zcela nový modul při prevenci zhoubných nádorů, kam mohou lékaři odkazovat své pacienty např. v rámci preventivních prohlídek. V neposlední řadě najdou na Linkos užitečné praktické informace a kontakty onkologicky nemocní pacienti i jejich blízcí. **Cíl:** Hlavním cílem přednášky je seznámit účastníky vzdělávací akce Onkologická problematika v ordinaci praktického lékaře s informacemi, které ČOS na svých stránkách nabízí praktickým lékařům a jejich pacientům, pozvat je k návštěvě Linkos a k odběru zpravodaje pro praktické lékaře a požádat o předání informace o Linkos svým pacientům. Přednáška má tyto základní cíle – 1. Seznámit posluchače s rozsahem a druhem informací, které jsou určeny praktickým lékařům v oblastech primární, sekundární a terciální prevence a zvládnutí toxicity onkologické léčby v oblasti paliativní péče. Jedná se o téměř 150 přednášek natočených v rámci seminářů pro Praktické lékaře na Brněnských onkologických dnech. 2. Upozornit na informace a kontakty, které jsou na Linkos určeny onkologickým pacientům, a které pokrývají všechny fáze nemoci a léčby. 3. Představit obsah Linkos, určený laikům z oblasti primární a sekundární onkologické prevence a aktivity Sekce preventivní onkologie ČOS na Linkos, např. živá vysílání o prevenci rakoviny nebo preventivní poradnu ČOS. Linkos je zdrojem informací pro lékaře, pacienty i pro širokou veřejnost se zájmem o zdraví a zdravý životní styl. Spolupracuje s širokým množstvím subjektů, které se zaměřují na informace z oblasti onkologie. Portál se neustále vyvíjí. Stránky onkologické společnosti vznikly v roce 1999. Od počátku sloužily na doméně Linkos.cz lékařům a členům ČOS. V roce 2006 vznikla část pro pacienty a jejich blízké, od roku 2013 přináší také informace, které jsou zaměřeny na primární péči a od roku 2017 má samostatný modul o onkologické prevenci.

## V/158. UPLATŇOVÁNÍ PRINCIPŮ RADIAČNÍ OCHRANY U RADIOLOGICKÝCH VÝKONŮ. RADIAČNÍ ZÁTĚŽ PACIENTŮ A PERSONÁLU

SÚKUPOVÁ L.

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Každoročně je ve světě provedeno přibližně 3,6 mld. radiodiagnostických výkonů. K tomuto číslu přispívá ČR (přibližně 16 mil.), z čehož vyplývá, že se lékařské ozáření (LO) v průměru týká každého z nás, ale ve skutečnosti výkony podstupuje spíše starší populace. Mezi nejčastěji indikované výkony patří skiagrafické vyšetření (89 % všech RTG výkonů), následované CT výkony (7 % všech RTG výkonů) a skiaskopickými a intervenčními výkony (4 % všech RTG výkonů). Konkrétně je nejčastěji indikováno skiagrafické vyšetření srdce a plic, z CT výkonů je to CT mozku a CT břicha. U skiagrafických výkonů se efektivní dávky pacientů pohybují do 1 mSv, u CT výkonů se jedná o dávky v rozsahu 1–40 mSv a u intervenčních výkonů dosahují efektivní dávky hodnot 10–100 mSv, velmi záleží na konkrétním výkonu. Přestože CT představují pouze 7 % z celkového počtu RTG výkonů, tvoří dávky z CT výkonů 47 % z kolektivní dávky plynoucí z LO. Mezi základní pilíře radiační ochrany v medicíně patří princip zdůvodnění a princip optimalizace. Princip zdůvodnění říká, že RTG vyšetření lze provést tehdy, je-li správně indikováno, tj. míra možného poškození plynoucí z LO je převážena přínosem vyšetření. Princip optimalizace (ALARA) říká, že při RTG vyšetření je nutné získat dostatečnou diagnostickou informaci za co nejnižší dávky. Tento princip je často nevhodně interpretován jako nutnost snižovat dávky za každou cenu. Pokud je dodržen princip zdůvodnění a optimalizace, pak je přínos LO pro pacienta vždy vyšší než riziko spojené s odmítnutím výkonu. Dalším pilířem radiační ochrany je limitování dávek. Přestože se při LO limity neuplatňují (na rozdíl od pracovníků, studentů a obyvatelstva), je LO usměrňováno zavedením diagnostických referenčních úrovní. Pro kvantifikaci ozáření se zavádí veličina orgánová dávka. Hodnoty orgánové dávky pro různé orgány určují výslednou radiační zátěž pacienta, a taktéž jsou výchozími veličinami pro odhad rizika plynoucího z ozáření. Aby bylo možné kvantifikovat (stanovit) a hodnotit dávky pacientům, je nutné u každého RTG výkonu zaznamenat a archivovat informace potřebné pro odhad dávky. Pro hodnocení rizika spojeného s ozářením, a hlavně pak pro koncepci radiační ochrany, se využívá lineární bezprahový model, který předpokládá, že každá (i malá) dávka je pro lidský organizmus škodlivá. Avšak i tento model má své limity.

## V/159. OPTIMALIZACE RADIAČNÍ OCHRANY V RADIOTERAPII

BARTLOVÁ R.

Úsek radiační ochrany, MOÚ, Brno

Opatření k ochraně proti ionizujícímu záření jsou v rámci optimalizace uplatněna a) u zdroje ionizujícího záření – 1. ověřováním technických parametrů zdroje záření přijímací zkouškou, zkouškami dlouhodobé stability, zkouškami provozní stálosti; 2. používáním vhodných expozičních parametrů, projekcí a cloněním (vykrýváním) ozařovacích a RTG verifikačních polí; 3. používáním moderních ozařovacích technik a metod pro uvedené radioterapeutické

zařízení s využitím jeho specializovaného příslušenství; 4. modernizací přístrojů se zdroji ionizujícího záření a jejich příslušenství, b) v prostředí mezi zdrojem ionizujícího záření a fyzickou osobou – 1. efektivním stavebním stíněním ozařoven a RTG vyšetřoven dle odborného výpočtu a pravidelným dozimetrickým sledováním kvality stínících prvků; 2. důsledným zavíráním stínících dveří ozařoven a RTG vyšetřoven během ozáření pacientů rentgenovým zářením, vysokoenergetickým terapeutickým svazkem záření, zářením uzavřeného radionuklidového zdroje zevní radioterapie nebo při aplikaci ionizujícího záření uzavřeného radionuklidového zdroje na pracovišti brachyradioterapie, c) u fyzické osoby – 1. dodržováním pravidla, že se v ozařovně během ozařování nesmí nacházet kromě pacienta žádná další osoba; 2. dodržováním pravidla, že se v RTG vyšetřovně během expozice RTG záření nesmí nacházet nikdo kromě pacienta příp. s výjimkou osoby dobrovolně pomáhající při lékařském ozáření; 3. používáním odpovídajících ochranných pomůcek, jejich pravidelnou kontrolou a obnovou; 4. používáním prvků osobní dozimetrie (přímo odečítací elektronické OD – OSL OD). Při uskutečňování opatření k zajištění radiační ochrany v rámci existující a nehodové expoziční situace je proveden rozbor obdržených dávek ve vztahu k uskutečňovaným opatřením s uvážením změny zvolených opatření a postupů. Při vykonávání činnosti v rámci existující a nehodové expoziční situace jsou pro optimalizaci radiační ochrany pacientů, radiačních pracovníků, zasahujících osob a obyvatelstva použity referenční úrovně a optimalizace bude přednostně zaměřena na ozáření, přesahující referenční úroveň.

## V/195. MONITORING ČISTÝCH PROSTOR PŘI VÝROBĚ SOMATOBUNĚČNÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

JUREČKOVÁ L.

ACIU, Farmakologický ústav, LF MU, Brno

Na výrobu přípravků pro somatobuněčnou terapii (advanced therapy medicinal products – ATMP) jsou kladeny stejné nároky jako na výrobu jiných léčiv. Výroba ATMP je realizována v čistých prostorách, kde parametry prostředí (teplota, vlhkost, výměny a tlak vzduchu) jsou přísně regulovány a bedlivě monitorovány. Realizace monitoringu je řízena národními předpisy (VYR 32 a VYR36), které jsou překladem evropských regulací pro správnou výrobní praxi u humánních a veterinárních léčiv. Kromě regulovaných parametrů prostředí jsou sledovány počty částic, a to přítomnost jak neživých částic o různých velikostech, tak živých částic, které představují potenciální riziko kontaminace vyráběného produktu. Nároky na čistotu výrobních prostor se odráží na mnoha sférách jejich chodu – nejen na jejich uspořádání, zařízení, kterým jsou prostory vybaveny, používaném oblečení, sanitaci, ale i způsobu práce, který je v čistých prostorách realizován. Prostory jsou dle nároků na čistotu rozděleny do jednotlivých tříd (A–D), kde A je nejčistší. Dle jednotlivých tříd čistoty je prováděn a vyhodnocován monitoring – částicový a mikrobiální. Liší se realizace monitoringu za provozu, kdy v čistých prostorách probíhají běžné výrobní činnosti, oproti monitoringu za klidu, který dává obrázek o vlastnostech (částicovém a mikrobiálním backgroundu) prostor. Monitorinky jsou uskutečňovány pravidelně a data jsou vyhodnocována v intervalech tak, aby příp. změny nebo výkyvy mohly být včas odhaleny.

# VI. Diagnostické metody v onkologii

## VI/36. TEKUTÁ BIOPSIE – SKUTEČNÉ VYUŽITÍ V KLINICKÉ PRAXI

BENEŠOVÁ L.<sup>1</sup>, HÁLKOVÁ T.<sup>1</sup>, BELŠÁNOVÁ B.<sup>1</sup>, RYSKA M.<sup>2</sup>, ZAVORAL M.<sup>3</sup>, PETRUŽELKA L.<sup>4</sup>, PEŠEK M.<sup>5</sup>, HOCH J.<sup>6</sup>, ŠIMŠA J.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Genomac výzkumný ústav, s.r.o., Praha, <sup>2</sup> Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN – VFN Praha, <sup>3</sup> Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – VFN Praha,

<sup>4</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, <sup>5</sup> Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň, <sup>6</sup> Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha,

<sup>7</sup> Chirurgická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Klinický potenciál vyšetřování volné nádorové DNA (ctDNA) neboli tekuté biopsie je v dnešní době již znám. Tyto krátké fragmenty nádorové DNA, které se vyskytují v krvi onkologických pacientů nacházejících se většinou v pokročilejších stádiích onemocnění, jsou detekovány především za účelem vyšetření prediktivních mutací pro indikaci cílené terapie např. při nedostupnosti vzorku tkáně a pro sledování aktuální nádorové hmoty v těle pacienta (tzv. tumor burden monitoring). Na našem pracovišti se zabýváme problematikou ctDNA již od roku 2009 a v současné době je vyšetření tekuté biopsie zavedeno u pacientů s CRC, NSCLC, adenokarcinomem slinivky, adenokarcinomem žaludku, karcinomem hlavy a krku a melanomem. Přestože metodika je u všech typů nádorových onemocnění téměř stejná, samotné využití detekce ctDNA pro klinické účely se liší. V této přednášce budou ukázány typické příklady využití vyšetření tekuté biopsie, které mají v současné době potenciální klinický význam, a to u pacientů s pokročilým CRC a NSCLC.

*Podpořeno grantem AZV 17-30748A.*

## VI/52. PROTEINY AKUTNÍ FÁZE

ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., FĚDOROVÁ L.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno; RECAMO, MOÚ, Brno

Reakce akutní fáze je fyziologický děj, který se rozvíjí při lokálním nebo systémovém zánětu, při traumatickém poškození tkání (vč. stavů po chirurgických výkonech) nebo při nádorovém bujení. Při reakci akutní fáze buňky aktivně produkují a do okolí uvolňují celé spektrum mediátorů a signálních molekul, které navozují v játrech (a v menší míře i v jiných tkáních) rychlé změny v syntéze různých bílkovin. Proteiny, jejichž koncentrace v plazmě se mění výrazně ( $> 25\%$ ), označujeme jako reaktanty akutní fáze (též proteiny akutní fáze – PAF). Koncentrace některých bílkovin v krvi se zvyšuje (tzv. pozitivní reaktanty akutní fáze), jiných snižuje (negativní reaktanty akutní fáze). Mezi reaktanty akutní fáze patří i řada funkčních molekul, jako je ferritin, fibrinogen, C-reaktivní protein, haptoglobin, prealbumin či transferin. Výpovědní hodnota těchto analytů může být tedy z hlediska jejich primárního využití, např. ferritin – sideropenie, CRP – zánět, zkrlesena při probíhajícím akutním stavu.

## VI/81. KARCINOM NAZOFARYNGU

VOŠMIK M.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Karcinom nazofaryngu patří v ČR (podobně jako v ostatních zemích Evropy) mezi vzácná onemocnění. Podle dat Národního onkologického registru se incidence tohoto nádoru v ČR v posledních letech pohybuje mezi 45–70 novými případy a mortalita mezi 20–40 případy v absolutních počtech. V relativních počtech incidence odpovídá asi 0,3–0,4/100 000 a mortalita 0,1–0,2/100 000 (přepočteno na světový standard). Histologicky se jedná většinou o varianty skvamózního karcinomu. Podle WHO klasifikace se odlišují tři subtypy – karatinizující, diferencovaný nekaratinizující a nediferencovaný. Etiologicky bývá spojován s infekcí EBV (vzácněji též HPV), genetickou predispozicí a expozicí nitrosaminům. Chování nazofaryngeálních nádorů se v mnohém liší od ostatních nádorů hlavy a krku. Vlastní nazofarynx je lokalitou nevhodnou k radikálnímu operačnímu výkonu, a navíc tyto nádory mají větší tendenci regionálně a vzdáleně metastázovat. Na druhou stranu jsou tyto nádory obvykle radio- a chemosenzitivní. Tyto vlastnosti jsou důvodem, proč základem léčby karcinomu nazofaryngu bývá obvykle kombinovaná léčba radiační a cytostatiká. Historicky byla léčbou volby karcinomu nazofaryngu radioterapie. Intergroup study 0099, která srovnávala u stadií T3–4 N0 M0 nebo jakéhokoliv T N1–3 M0 samotnou radioterapii proti radioterapii s konkomitatním podáním cDDP a adjuvatní chemoterapii 3× cDDP-FU, prokázala výrazný benefit kombinované léčby – 3leté přežití bez známek nemoci 24 vs. 69 % ( $p < 0,001$ ) a celkové přežití 47 vs. 78 % ( $p = 0,005$ ) [1]. Tato a později další studie definovaly současný standard s výjimkou T1 N0 M0, kdy postačuje samostatná radioterapie, a Tx Nx M1, kdy je většinou volena léčba s paliativním záměrem, je indikována konkomitantní chemoradioterapie a adjuvatní chemoterapie. V poslední době se sice diskutuje nad sekvencí pořadí a přínosem adjuvatní chemoterapie, nicméně spíše v kategorii alternativ standardního postupu. V rámci paliativní systémové léčby u metastatického a rekurentního onemocnění je nyní za standardní léčbu považována kombinace cDDP/gemcitabin, předmětem klinických studií jsou i u této diagnózy protilátky, ovlivňující imunologické checkpointy.

*Literatura: [1] Al-Sarraf et al. J Clin Oncol 1998; 16(4): 1310–1317.*

## VI/185. VÝZNAM VYŠETŘENÍ KOSTNÍ DŘEŇ V DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE PORUCH KRVETVORBY U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ – KAZUISTIKY

ŘIHÁČEK M.<sup>1</sup>, NOVOSADOVÁ V.<sup>1,2</sup>, VALÍK D.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> RECAMO, MOÚ, Brno

Kostní dřeň (KD) je hlavním krvetvorným orgánem v lidském organizmu, vyplňujícím spongiózní, vnitřní část kostní hmoty. V lidském organizmu zaujímá přibližně 4 % celkové hmotnosti a lze ji rozdělit do dvou základních subtypů – žlutá, převážně tvořená adipocyty a červená, převážně tvořená hematopoetickými

buňkami. U dospělého člověka se aktivní, bohatě kapilárně zásobená krvetvorná červená KD vyskytuje v kostech plochého typu. Kostní dřev je tvořena lamelami spongiózní kosti a buněčnou složkou, která zahrnuje stroma tvořené mezenchymálními kmenovými buňkami, které se diferencují do celé řady zralých buněk, jenž tvoří podpůrnou a stavební komponentu mikroprostředí tkáně (osteoblasty, osteoklasty, fibroblasty, makrofágy, adipocyty, endotelové buňky atd.) a buňky hematopoézy – kmenové buňky, myeloidní a lymfoidní prekurzory, které se zde diferencují do jednotlivých vyzrávajících krevních elementů. Nedostatečná funkce hematopoézy v KD, doprovázená redukcí počtu periferních krevních elementů některé ze základních krevních řad (cytopenie), se nazývá dřevový útlum. Při primárním dřevovém útlumu, aplastické anémii, dochází k zániku krvetvorné kmenové buňky idiopaticky. Sekundární příčiny dřevového útlumu bývají rovněž doprovázeny cytopeniemi až pancytopenií a mají širokou diferenciální diagnostiku, a to zejména u onkologicky nemocných pacientů. Tato zahrnuje např. virová či bakteriální infekční onemocnění (seps), polékové a chemoterapií či radioterapií indukované poškození kmenových buněk, hematookologické onemocnění kostní dřevě, či nádorovou infiltraci kostní dřevě metastázami solidní malignity. Onkologicky nemocný je během diagnostiky a léčby vystaven téměř všem výše uvedeným rizikům vzniku dřevového útlumu, a proto je diferenciální diagnostika anémie, trombocytopenie a leukopenie těchto pacientů často velmi široká. Důležitým faktorem v diferenciální diagnostice těchto stavů je zejména doba trvání poruchy v krevním obrazu (v návaznosti na životnost krevních elementů) a její možná souvislost s podanou terapií či možnou probíhající infekcí. Diferenciální diagnostiku poruch kostní dřevě zahajujeme vyšetřením krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů vč. mikroskopického vyšetření, které je přímým ukazatelem funkce KD. Dále provádíme biochemické vyšetření, základní i speciální. Doplněním vyšetřením jsou zobrazovací metody, zejména s využitím technologie PET, které mohou poukázat na ložiskový či difuzní proces v KD. Přímé vyšetření KD, aspirační biopsií či trepanobiopsií, je nezbytné v případě nejasné příčiny dřevových útlumů.

## VI/186. NÁVAZNOST A POROVNATELNOST VÝSLEDKŮ Z HEMATOLOGICKÝCH ANALYZÁTORŮ

MAZALOVÁ B.<sup>1</sup>, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.<sup>1,2</sup>, PILÁTOVÁ K.<sup>2</sup>, ŘIHÁČEK M.<sup>2</sup>, SELINGEROVÁ I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> RECAMO, MOÚ, Brno

Návaznost a porovnatelnost naměřených výsledků z hematologických analyzátorů vychází z dobře nastaveného systému měření kontrol kvality, který slouží k ověřování kvality analýz v každé laboratoři. K ověření přesnosti a preciznosti naměřených a vydávaných dat slouží EHK (externího hodnocení kvality) a IHK (interního hodnocení kvality), jejichž frekvence a rozsah je definován v doporučeních ČHS ČLS JEP. Externí hodnocení kvality je systém objektivního hodnocení laboratorních výsledků externí nezávislou organizací k tomu pověřenou. Provádí se většinou pravidelným porovnáváním výsledků měření hodnocených klinických laboratoří navzájem a dle možností porovnáním s referenčními/vztažnými hodnotami kontrolních/referenčních vzorků. Interní hodnocení kvality je soubor postupů, prováděných personálem laboratoře při stálém monitorování její činnosti tak, aby bylo možné rozhodnout, zda jsou výsledky této činnosti natolik spolehlivé, aby mohly být vydány. IHK by mělo být součástí každodenní pracovní rutiny v každé hematologické laboratoři. Na Oddělení laboratorní medicíny (OLM) se jako kontrolní/referenční materiál používá stabilizovaný kontrolní materiál s deklarovanou hodnotou, který dodává externí organizace, a čerstvě odebraná lidská krev patientských vzorků, která slouží k mezipřístrojovému srovnání či stanovení opakovatelnosti měření. Na pracovišti OLM je každý den v rámci IHK prováděno měření referenčního materiálu vzhledem k vztažné hodnotě, a to vždy min. 1 hladina kontrolního materiálu za 24 hod pro danou metodu. Dále se denně provádí měření reprodukovatelnosti stejných parametrů měřených různými metodami a na různých analyzátořech tzv. mezipřístrojová kontrola, kdy se sleduje reprodukovatelnost získaných výsledků mezi srovnávanými analyzátoři a zvoleným referenčním analyzátořem (D %). K tomuto účelu se používají patientské vzorky nativní krve, a to vždy alespoň jeden s normálními hodnotami a jeden s patologickými hodnotami měřených parametrů. Speciální požadavky jsou na laboratoř kladeny při zavedení nového hematologického analyzátoru či v rámci pravidelné roční verifikace vyšetřovaných metod. Zavedené postupy vychází z doporučení ČHS ČLS JEP. V případě měření jakéhokoliv kontrolního materiálu je třeba brát v potaz, že výsledné hodnoty mohou být obdobně jako při rutinním měření patientských vzorků ovlivněny nejen analytickými, ale také neanalytickými (zejména preanalytickými) vlivy. V rámci sdělení bude prezentován systém kontroly kvality na našem pracovišti se zaměřením na porovnávání hematologických analyzátorů a s uvedením praktických příkladů.

## VI/189. BUŇKY MONOCYTÁRNÍ ŘADY Z HEMATOLOGICKÉHO A IMUNOLOGICKÉHO POHLEDU

PILÁTOVÁ K.<sup>1-3</sup>, FĚDOROVÁ L.<sup>1,3</sup>, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> RECAMO, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> ACIU, LF MU, Brno

K základním zástupcům buněk monocytární řady patří monocyty, makrofágy a dendritické buňky. Tyto buňky myeloidního původu tvoří hlavní složky buněčné nespecifické (vrozené) imunity a jsou součástí tzv. mononukleárního fagocytárního systému. Každé z nich jsou v určité míře jsou schopny fagocytovat, prezentovat antigen a produkovat cytokiny. Monocyty jsou největší leukocyty periferní krve. V cirkulaci se vyskytují několik dní a následně migrují do tkání, kde diferencují v tkáňové makrofágy nebo dendritické buňky. Hlavní funkcí makrofágů je regulace zánětu a fagocytóza cizorodých látek či patogenů s následnou prezentací jejich antigenů T lymfocytům a vyvoláním specifické imunitní odpovědi. Nejvýznamnějšími antigen prezentujícími buňkami jsou však dendritické buňky, které hrají důležitou roli také v udržení tolerance antigenů vlastního těla. V současné době se do popředí zájmu dostávají myeloidní supresorové buňky (MDSC), jejichž nejvíce prostudovanou funkcí je útlum imunitní reakce. MDSC jsou multipotentní progenitorové buňky se sníženou funkcí diferencovat ve zralé myeloidní buňky. Tyto buňky vznikají alternativní cestou myeloidní diferenciace a skupina monocytárních MDSC (M-MDSC) také reprogramováním monocytů za podmínek přetrvávajícího zánětu. V odpovědi na různé signály mikroprostředí jsou buňky monocytární řady schopny měnit svůj imunofenotyp a funkci. Takovým příkladem je polarizace M1 (klasicky aktivovaných) makrofágů na M2 (alternativně aktivované) makrofágy nebo diferenciace MDSC v M2 s tumorem asociovanými makrofágy (TAM). Vzhledem k těmto vlastnostem zaujímají tyto buňky důležitou roli při vývoji a progresi mnohých onemocnění vč. nádorů a tyto poznatky lze využít ke klinickým aplikacím. Možnost přípravy autologních dendritických buněk pulzovaných nádorovými antigeny *ex vivo* z monocytů periferní krve vedla k vývoji protinádorové imunoterapie na bázi dendritických buněk, kterou v současné době vyrábíme v rámci klinické studie v centru ACIU Farmakologického ústavu LF MU. Vyšetření leukocytárních subpopulací vč. cirkulujících MDSC v periferní krvi pomocí flowcytometrie provádíme na Oddělení laboratorní medicíny MOÚ jako součást imunomonitoringu protinádorové odpovědi pacientů léčených nejen imunoterapií. Cílem sdělení je podat komplexní přehled o buňkách monocytární řady se zaměřením na imunologické aspekty u nádorových onemocnění a jejich možné klinické aplikace.

*Práce byla podpořena MŠMT cestou NPU I (LO1413) a projektu LM2015090.*



**VI/216. MAGNETICKÁ REZONANCE PRSU – AKTUÁLNÍ A PRAKTICKÉ POZNÁMKY**

SCHNEIDEROVÁ M., PROCHÁZKOVÁ M., RYBNÍČKOVÁ S.

Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

**Úvod:** Cílem prezentace je seznámit a podrobněji vysvětlit aktuální problematiku provádění vyšetření MRI prsu a zdůraznit některé praktické poznámky k vyšetření MRI prsu. **Metodika:** Nejvíce diskutovaným tématem provádění vyšetření MRI je poznaček akumulace Gadolinia v organismu (mozek, ale také kosti, kůže a svaly) při intravenózní aplikaci paramagnetických kontrastních látek (jejichž základní součástí Gadolinium je). Mění se tak náhled na paramagnetické kontrastní látky, dosud považované za vysoce bezpečné. Hrozí při jejich aplikaci (akumulaci Gadolinia) poškození pacienta? Je možné snížit nebo eliminovat akumulaci Gadolinia? Neaktuálnější je tato problematika u screeningových vyšetření zdravých osob s vysokým rizikem nádorových onemocnění prsu, ale i dalších hereditárních syndromů. Je možné pokračovat s těmito screeningovými programy? MRI screening žen s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu a jeho algoritmus – jak časté kontroly, které metody a v jaké kombinaci, sledu a časovém odstupu vyšetřovací metody indikovat a plánovat? Patří mamografie stále do algoritmu sledování rizikových žen nebo stačí jen MRI? Je vhodnější roční nebo půlroční interval kontrol? Je lepší metody provádět v 1 den simultánně nebo alternativně střídát (v půlročním intervalu). Ponechání mamografie v algoritmu vyšetřování vyvolává mezi onkology otázky a diskuze, především pro dlouhodobě uváděnou možnost vyšší citlivosti parenchymu mléčné žlázy nosiček BRCA mutace na ionizující záření. Prezentace by měla posluchače podrobněji seznámit s výsledky aktuálních studií a diskuzí. Praktické poznámky k provedení MRI prsu (aneb „na co v prezentacích nikdy nezbyl čas“). Vyšetření MRI prsu se doporučuje provádět ve 2. týdnu menstruačního cyklu. Kdy je nutné termín bezpodmínečně dodržet a kdy ne? Je možné provést MRI prsu v době laktace nebo gravidity? Za jakých podmínek, kdy ano a kdy ne? Co znamená časná kontrola MRI prsu a kdy ji provádíme?

**VI/261. MÍRA INTERFERENCE HEMOLÝZY SE STANOVENÍM BIOCHEMICKÝCH PARAMETRŮ**SELINGEROVÁ I.<sup>1-3</sup>, PILÁTOVÁ K.<sup>1,2</sup>, GREPLOVÁ K.<sup>1</sup>, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> RECAMO, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> Ústav matematiky a statistiky, PřF MU, Brno

**Východiska:** Preanalytická fáze je hlavním zdrojem chyb způsobující nespolehlivé výsledky laboratorních testů, přičemž více než polovinu příčin nevhodných vzorků krve představuje hemolýza. Cílem studie bylo kvantifikovat závislost katalytické koncentrace laktátdehydrogenázy (LDH) a aspartátaminotransferázy (AST) na koncentraci volného hemoglobinu v plazmě, což pomůže při hodnocení elevace těchto analytů také v případě hemolytických vzorků. **Materiál a metody:** Analýza vztahu katalytické koncentrace LDH a AST vzhledem k hemolýze byla provedena retrospektivně na základě vzorků odebraných na MOÚ v období 2 let. Následně byly v několika patientských vzorcích vybraných z rutinního provozu mechanicky narušovány erythrocyty, čímž byly simulovány různé stupně hemolýzy a zároveň se zvyšovala aktivita LDH i AST. Oba přístupy byly statisticky vyhodnoceny a dány do souvislosti. **Výsledky:** Na základě retrospektivní analýzy jsme pomocí kvantilové regrese zjistili nárůst katalytické aktivity LDH o 0,20  $\mu\text{kat/l}$  a AST 0,015  $\mu\text{kat/l}$  na každých 100 mg/l koncentrace volného hemoglobinu. U 46 patientských vzorků jsme simulovali vždy 4 různé stupně hemolýzy. U každého vzorku jsme pozorovali téměř dokonalou lineární závislost koncentrace analytů na koncentraci volného hemoglobinu. Nárůst analytů jsme určili pomocí směrnice regresní přímky. V případě LDH se jednalo o zvýšení katalytické koncentrace o 0,16–0,45  $\mu\text{kat/l}$  s mediánem 0,26  $\mu\text{kat/l}$  a 10% kvantilem 0,19  $\mu\text{kat/l}$  na každých 100 mg/l koncentrace volného hemoglobinu. Katalytická koncentrace AST se na každých 100 mg/l koncentrace volného hemoglobinu zvýšila o 0,005–0,030  $\mu\text{kat/l}$  s mediánem 0,016  $\mu\text{kat/l}$  a 10% kvantilem 0,011  $\mu\text{kat/l}$ . **Závěr:** Kvantitativní měření sérových indexů zahrnující hemolytický index může výrazně přispět k hodnocení elevace biochemických parametrů také v případě hemolytických vzorků. Při zvolení konzervativního přístupu, kdy s 90% pravděpodobností nezískáme falešně nižší koncentraci analytu, můžeme vypočítat katalytickou koncentraci LDH očištěnou od interference s hemolýzou odečtením 0,002 násobku koncentrace volného hemoglobinu (0,2 násobku na každých 100 mg/l volného hemoglobinu) a očištěnou katalytickou koncentraci AST odečtením 0,00011 násobku koncentrace volného hemoglobinu (0,011 násobku na každých 100 mg/l volného hemoglobinu).

*Práce byla podpořena projektem MŠMT – NPU I – LO1413.***VI/262. VYUŽITÍ TYREOIDÁLNÍCH HORMONŮ V DIAGNOSTICE TYREOPATIÍ U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ**

STARÁ V., FĚDOROVÁ L., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Diagnostika chorob štítné žlázy a sledování jejich léčby je úzce spjata s laboratorním vyšetřením tyreoidálních hormonů v periferní krvi. Funkce štítné žlázy a tvorba hormonů tyroxinu (T4) a trijodthyroninu (T3) je regulována thyreotropním hormonem (TSH). Ten se tvoří v předním v laloku podvěsku mozkového (adenohypofýze) pod vlivem hypothalamu a dalších vyšších oblastí mozku. Stejně jako ostatní hypothalamicko-hypofyzární hormony podléhá down-regulaci. Koncentrace TSH při zvýšení funkce štítné žlázy (hypertyreóze) klesá, při snížení (hypotyreóze) stoupá. V laboratorní diagnostice se ke stanovení tyreoidálních hormonů používají imunoanalytické metody. Testem první volby je stanovení vysoce citlivé metody TSH v séru (tzv. metody třetí generace, tj. s mezí detekce pod 0,02 mU/L). Pokud je TSH snížený, doplníme vyšetření o hodnoty free T4 (fT4) a popř. i free T3 (fT3). Jsou tak podchyceny i subklinické formy tyreopatií, hlavně u pacientů v prvních měsících po zahájení léčby, kdy TSH reaguje na substituční léčbu a klinický stav pomaleji než fT4. Poruchy funkce štítné žlázy (tyreopatie) tvoří druhou nejčastější endokrinopatii v populaci. Jejich příčiny můžeme rozdělit do několika kategorií. Jednak záněty štítné žlázy, nejčastěji autoimunitní tyreoiditida (AITD), kdy je kromě hladiny TSH, fT3, fT4 relevantní vyšetřit i přítomnost autoimunitních protilátek (anti-TPO, anti-TG). Dále přímé poškození funkčního parenchymu štítné žlázy patologickým procesem, např. nádorem. Nemalou skupinu onemocnění rovněž představují idiopatické tyreopatie. V posledních letech je AITD častou endokrinopatií u pacientů léčených protinádorovou imunoterapií tzv. checkpoint inhibitory. Checkpoints, kontrolní body imunity, chrání organismus před vznikem autoimunitních reakcí, ale současně umožňují navození nádorové tolerance. Pokud jsou farmakologicky vyblokovány, kromě žádoucích protinádorových účinků musíme počítat s možností vyvolávání autoimunitní reakce. Vzhledem k frekvenci idiopatických autoimunitních tyreopatií v populaci patří poškození štítné žlázy k častým nežádoucím účinkům léčby checkpoint inhibitory, a proto je u těchto pacientů prováděna laboratorní monitorace TSH a fT4, popř. ve vybraných případech i fT3.

**VI/263. HYPONATREMIE JAKO PRVNÍ LABORATORNÍ PŘÍZNAK NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ**

FĚDOROVÁ L.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Antidiuretický hormon (ADH – vazopresin) je peptidový hormon tvořený v hypothalamu a secernovaný z neurohypofýzy. Ve sběrných kanálcích ledvin zvyšuje reabsorpci vody a tím koncentruje moč a brání nadměrné ztrátě tekutin. Nadměrná tvorba ADH vede k syndromu neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Laboratorně se projeví hyponatremií, hypoosmolalitou krevní plazmy a hyperosmolalitou moči. SIADH je asociován s některými nádory, které tvoří ADH paraneoplasticky. Kazuistika: Paní E. V. (68 let) přichází ke svému praktickému lékaři pro tlakové bolesti na hrudi a v horní části břicha a vlekou nevolností se zvracením hlenů trvající několik dnů. Odeslána k přešetření do nemocnice, v interní ambulanci vyloučen akutní koronární syndrom a pankreatitida. Proveden RTG hrudníku, bez patologického nálezu. Laboratorně zjištěna hyponatremie 119 mmol/l. Vstupně přičítáno důsledku nevolnosti a zvracení. Pacientka hospitalizována k infuzní substituci. Podány infuze fyziologického roztoku (0,9% NaCl) s přídatkem 10% NaCl. Pacientka však na tuto léčbu nereaguje a koncentrace natria v séru nadále zůstává 119 mmol/l. Vysloveno podezření na syndrom neadekvátní sekrece ADH. Naordinována restrikce tekutin a diuretická léčba, po které dochází k pozvolné úpravě natremie k normálním hodnotám. Souběžně s tímto zjištěna laboratorně leukopenie a trombocytopenie s postupně narůstajícím výskytem normoblastů v periferní krvi. Pacientka na cílený dotaz udává, že již byla objednána praktickým lékařem na vyšetření na hematologii pro patologii v krevním obraze. Byla jí provedena trepanobiopsie s nálezem masivní infiltrace kostní dřevě, nádorovou populací bez hematopoetických znaků, dle předběžného výsledku bronchogenního karcinomu. Doplněno CT plic, kde byl nález zhoubného nádoru obturující bronchus pro levý dolní lalok s postižením hilových a mediastinálních uzlin. Dle CT obrazu vysoce pravděpodobný SCLC. S tímto korelovalo i histologické vyšetření infiltrátu kostní dřevě. Pacientka odeslána na plicní kliniku k naplánování léčby. **Závěr:** SCLC patří mezi neuroendokrinní nádory. Jeho hormonální aktivita může být primomanifestací nádoru ještě před objevením příznaků z postižení plic. V tomto případě byla prvním laboratorním příznakem hyponatremie při paraneoplastickém SIADH. Jedná se o agresivní, rychle metastazující nádory. Nádorové buňky infiltrovaly kostní dřevě, což se projevilo dřevěným útlumem a typickým nálezem normoblastů v periferní krvi.

**VI/264. CHEMICKÉ VYŠETŘENÍ MOČI – MOŽNOSTI, ANALYTICKÉ POSTUPY A VÝZNAM V PÉČI O ONKOLOGICKÉHO PACIENTA**

KORBEROVÁ A.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Moč je snadno dostupnou biologickou tekutinou, jejíž analýzou lze získat cenné informace o stavu organismu a jeho metabolismu. Chemické vyšetření moči pomocí kapalných reakcí ve zkumavce je už od 70. let minulého století nahrazeno metodami na bázi suché chemie, a proto je vyšetření možné provádět jak v klinicko-biochemických laboratořích, tak v ordinacích či přímo u lůžka pacienta. Nejčastěji se používají komerčně dodávané diagnostické proužky, které slouží pro detekci základních parametrů sledovaných v moči. Diagnostický proužek obsahuje zóny s reagenčními analyty v suchém stavu a po smáčení jejich povrchu vodou z biologického materiálu dojde k barevné kolorimetrické reakci, kterou je možno odečíst v předepsaném čase buď vizuálně (subjektivní hodnocení, při němž se sleduje změna barevné stupnice) nebo reflexní fotometrií (objektivní hodnocení, při němž se měří odražené záření od homogenně zbarvené podložky). Automatický vyhodnocovací proces vylučuje možné chyby, které vznikají při vizuálním hodnocení (např. nedodržení reakčního času, chyby při odečítání vlivem světelných podmínek na pracovišti ad.). Výhodné je užití polyfunkčních diagnostických proužků, které umožňují současnou detekci několika látek. Typický diagnostický proužek obsahuje zóny pro stanovení pH, hustoty, leukocytů, nitritů, proteinů, glukózy, ketolátek, krve, bilirubinu, urobilinogenu. Chemického vyšetření moči u onkologických pacientů využíváme jako součást preventivního vyšetření zdravých lidí a při sledování průběhu léčby (při zjišťování míry poškození ledvin). Zvláštní využití stanovení hodnoty pH moči má u onkologických pacientů léčených metotrexátem. Vysokodávková terapie MTX se užívá k léčbě akutní lymfoblastické leukemie, osteosarkomu, některých typů non-Hodgkinových lymfomů (zejména v dětském věku), pokročilých nádorů hlavy a krku ad. Hlavní cestou eliminace MTX a jeho metabolitů z organismu jsou ledviny. Při vysokodávkové terapii MTX je důležitým bezpečnostním faktorem zajištění zvýšené hydratace pacienta a alkalizace moči na podporu rychlé diurézy. Příliš nízké pH by mohlo vést k precipitaci MTX a jeho metabolitů v ledvině, a tím k poškození tubulárního systému ledviny. Při léčbě MTX je zachování funkce ledvin velice důležité, neboť může docházet k akumulaci toxického léčiva v organismu a v konečném důsledku až k akutnímu renálnímu selhání. Proto je u těchto pacientů velice důležité pH moči pravidelně laboratorně sledovat.

**VI/265. STANOVENÍ BÍLKOVIN LABORATORNÍ ONKOLOGICKÉ DIAGNOSTICE**

JURÁNKOVÁ L., PILÁTOVÁ K.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Bílkoviny jsou tvořeny aminokyselinami spojenými pomocí karboxylových vazeb. Každý organismus obsahuje přibližně tisíce různých bílkovin, které mají rozdílné úlohy. Mezi nejdůležitější funkce nepochybně patří udržení onkotického tlaku, transportní funkce, obrana proti infekcím, hemokoagulace, fibrinolýza, enzymatické funkce a další speciální funkce. V laboratorní diagnostice stanovujeme koncentraci celkové bílkoviny pomocí biuretové reakce. Asi 60 % celkové bílkoviny tvoří albumin, mezi jehož nejdůležitější funkce patří udržování onkotického tlaku a transportní funkce. Na základě vyšetření plazmatických bílkovin elektroforézou, kde jsou bílkoviny separovány podle jejich elektroforetické pohyblivosti na agarózovém gelu, lze dále rozdělit do pěti frakcí – albumin, a1, a2, b a g globuliny. Lze také vyšetřit plazmatické koncentrace řady jednotlivých bílkovin se specifickou funkcí, jako je např. prealbumin (váže a transportuje hormony štítné žlázy, je indikátorem stavu výživy), CRP (aktivuje komplement při bakteriální infekci), prokalcitonin (indikátor bakteriální infekce, sepse), haptoglobin (váže volný hemoglobin v plazmě), transferin (transportuje železité ionty), feritin (odráží zásobu železa), fibrinogen (koagulační faktor), imunoglobuliny (protiřádková imunita, diagnostika monoklonálních gamapatií), b2-mikroglobulin (diagnostika hematologických malignit), a1-fetoprotein (nádorový marker) a jiné. U pacientů s nádorovým onemocněním se typicky neuplatňuje proces, který šetří bílkoviny a při sníženém příjmu živin tedy dochází dále ke zvýšenému katabolismu proteinů s postupnou ztrátou svalstva a atrofií parenchymových orgánů. Tento proces je doprovázen sníženou koncentrací celkové bílkoviny a albuminu v plazmě. U nádorového onemocnění se dále setkáváme se zvýšenou tvorbou bílkovin akutní fáze, jako je CRP nebo fibrinogen,

a naopak se sníženou produkcí negativních reaktantů akutní fáze (jako je transferin či antitrombin). Zvýšená produkce imunoglobulinů je pak diagnostickým markerem onemocnění označovaných jako monoklonální gamapatie, kdy dochází k nádorové syntéze monoklonální bílkoviny, paraproteínu, což může být v laboratorním nálezu primárně pozorováno na zvýšené koncentraci celkové bílkoviny. Bílkoviny jsou rozhodující pro fungování celého organismu. Stanovení plazmatických bílkovin patří k významným vyšetřením klinického stavu onkologického pacienta, při interpretaci nálezu je však potřeba brát v potaz všechny možné příčiny změny koncentrace jednotlivých plazmatických bílkovin.

## VI/267. TEKUTÁ BIOPSIE V KLINICKÉ ONKOLOGII – SOUČASNÝ STAV A METODICKÉ TRENDY VE VYŠETŘOVÁNÍ CÍRKULUJÍCÍCH NÁDOROVÝCH BUNĚK A CÍRKULUJÍCÍ NÁDOROVÉ DNA

MINÁRIK M.

Genomac výzkumný ústav, s.r.o.

Tekutá biopsie neboli vyšetřování cirkulujících nádorových elementů (buněk nebo fragmentů DNA) v periferní krvi onkologických pacientů, prožívá v posledních letech bouřlivý rozvoj. Tento postup, který byl již v roce 2015 v USA zařazen mezi nejvýznamnější průlomové technologie, našel klinickou využitelnost především v oblasti onkopatologické diagnostiky (molekulárního profilování prediktorů odpovědi či rezistence za účelem racionální volby léčby) a dále v oblasti sledování dynamiky onemocnění, efektu zvolené léčby a časného zachytu progresu (tzv. tumor burden monitoring) [1]. Cirkulující nádorové buňky (CTC) představují atraktivní cíl minimálně invazivního vyšetřování, neboť plně reprezentují nádor a lze je využít k vyšetření a zcela rovnocenným cytologickým postupům, aplikovaným pro klasické tkáňové biopsie, ať již na úrovni genových či chromozomálních mutací, nebo též na úrovni exprese (m/mi)RNA či proteinů. Bohužel však pro CTC vyšetření je zapotřebí vysoce specifického vybavení a technik, především kvůli náročnosti jejich získání z důvodu omezeného množství v cirkulaci. Navíc CTC jsou dobře zachytitelné pouze u některých typů solidních tumorů (např. nádorů prsu nebo prostaty) a to především ve stadiích metastatického onemocnění. Většina tekutých biopsií se proto zaměřuje na cirkulující nádorovou DNA (ctDNA), kterou lze zachytit u většiny solidních nádorů, a to i ve stadiích lokálního onemocnění [2]. Základním předpokladem je vysoká analytická citlivost, umožňující zachytit jednotlivých fragmentů nádorové DNA v nadbytku fragmentů z nenádorových buněk. U některých diagnóz (kolorektální karcinom či adenokarcinom plic) tak lze při analytické citlivosti metody na úrovni < 0,01 % (1 mutovaný fragment v cca 10 000 nemutovaných) při metastatickém onemocnění zachytit ctDNA až u 98 % pacientů [3]. S touto citlivostí byla představena celá řada metod vč. těch odvíjejících se od klasického principu qPCR nebo vysoce specifických, využívajících tzv. digitálních režimů klonální amplifikace. V poslední době navíc s tzv. molekulárním kódováním vykazujících citlivost na úrovni 0,001 %. Je nesporné, že s pokračující dostupností nových špičkových technologií, jako např. sekvenování jednotlivých DNA molekul, se technologie tekuté biopsie stane standardní součástí diagnosticko-terapeutického procesu většiny solidních nádorů. *Literatura: [1] Siravegna G. Nature Reviews Clinical Oncology 2017; 14(9): 531–548. [2] Bettegowda Ch et al. Sci Transl Med 2014; 6(224): 224ra24. [3] Ståhlberg A et al. Nat Protoc 2017; 12(4): 664–682.*

Podpořeno grantem AZV 15-27939A.

## VI/269. FARMAKOGENETIKA PROTINÁDOROVÉ TERAPIE

MRKVICOVÁ M.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno; RECAMO, MOÚ, Brno

Personalizovaná medicína zohledňuje, jakým způsobem se u lidí vyvíjí nemoci a to, že každý člověk může na léčbu reagovat jinak. Rozdíly v genetické výbavě člověka mohou ovlivnit, jak pacient reaguje na určité léky. Tato vědní oblast je známá jako farmakogenetika nebo farmakogenomika, často se užívá obecnější výraz – PGx. Genetická variabilita hraje významnou roli v reakci na léky – ovlivňuje 1. jak dobře lék funguje (účinnost) a 2. zda daný lék způsobuje nežádoucí účinky (toxicita). Vylepšení účinnosti a snížení toxicity je hlavním cílem implementace PGx v klinické praxi. Genetická variabilita ovlivňuje účinnost a toxicitu především změnou farmakokinetiky nebo farmakodynamiky léčiva. Farmakokinetika zahrnuje absorpci, distribuci, metabolismus a eliminaci léku z těla. Na každém z těchto procesů se podílejí proteiny a polymorfismy v genech kódujících tyto proteiny mohou měnit účinnost léčiva. Pokud je lék metabolizován příliš rychle, nemusí být tak účinný. Případně, pokud lék není správně vyloučen z těla, může způsobit toxické vedlejší účinky. Jedním z příkladů, jak mohou genetické změny ovlivnit farmakokinetiku léčiva vedoucí k toxickým vedlejším účinkům, je thiopurin S-metyltransferáza (TPMT), jejíž dostatečná aktivita má klíčovou roli při biodegradaci thiopurinových léčiv nebo enzym dihydropyrimidin dehydrogenáza (DPD), který se podílí na degradaci fluoropyrimidinových protinádorových léčiv, jako je 5-fluorouracil či kapecitabin. Zatímco farmakokinetika studuje účinky organismu na léčiva, farmakodynamika studuje účinky léčiv na receptor pro danou aktivní látku v těle. V kontextu PGx to znamená, že je kladen důraz na geny, které kódují přímé cíle léčivé látky. Výše uvedené příklady jsou zaměřeny na genetickou variabilitu zárodečného genomu, v oblasti PGx jsou důležité také somatické mutace, které se mohou výraznou měrou podílet na vývoji nádorového onemocnění. Na tento typ genetické variability specifické pro danou nádorovou tkáň mohou být zaměřena protinádorová léčiva. Například určené mutačního statusu RAS genů (KRAS a NRAS) poskytuje důležitou informaci při rozhodování o cílené léčbě anti-EGFR1 (cetuximab a panitumumab) u pacientů s CRC. Léčivo vemurafenib je indikováno u pacientů s maligním melanomem, kteří jsou nositeli aktivační mutace V600E v genu BRAF. Dále lze například uvést léčbu trastuzumabem, který je indikován u pacientů s rakovinou prsu a rakovinou žaludku s nadměrnou expresí proteinu HER2 nebo vyšetření aktivačních mutací genu EGFR1 při cílené léčbě anti-EGFR (erlotinib, gefitinib) u NSCLC.

## VI/308. ÚLOHA MIR-409-3P PŘI REGULACI EXPRESE E6 MRNA U CERVIKÁLNÍCH PREKANCERÓZ

ANTON M.<sup>1</sup>, SOMMEROVÁ L.<sup>2</sup>, BOUCHALOVÁ P.<sup>2</sup>, FRAŇKOVÁ H.<sup>2</sup>, WEINBERGER V.<sup>1</sup>, JANDÁKOVÁ E.<sup>3</sup>, SELINGEROVÁ I.<sup>2</sup>, VOJTĚŠEK B.<sup>2</sup>, HRSTKA R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno, <sup>2</sup> RECAMO, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> Ústav patologie, LF MU a FN Brno

**Východiska:** Proces vyhledávání prekancerózy děložního čípku probíhá ve dvou krocích. Zařazení do rizikové skupiny pomocí exfoliativní cytologie a v různé míře zapojením průkazu HPV, které nepředstavují pro ženu žádnou zátěž. Naproti tomu ke zjištění, že došlo ke vzniku prekancerózy a virová DNA již byla

inkorporována do DNA hostitelské buňky, musí žena podstoupit expertní kolposkopii s odběrem histologického vzorku. Pozornost je proto věnována metodám popisujícím deregulaci E6, E7 exprese. Ke slibným biomarkerům v této problematice se řadí miRNA. **Metodika a soubor pacientek:** Klinický materiál pocházel z parafinových bloků od pacientek podstupujících konizaci pro prekancerózu děložního hrdla. Ze vzorků byla izolována celková RNA, která byla využita k analýze hladin miRNA. Validace úlohy miR-409-3p probíhala s využitím cervikálních buněčných linií. **Výsledky:** „High-throughput“ miRNA expresní analýza cervikálních prekanceróz vzhledem k normálnímu cervikálnímu epitelu vedla k identifikaci celkem 79 miRNA vykazujících signifikantní rozdíly v hladině. Deset nejslibnějších miRNA bylo následně validováno pomocí nezávislé kohorty vzorků. U miRNA miR-10b-5p, miR-34c-5p, miR-409-3p a miR411-5p byla potvrzena snížená exprese u prekanceróz, zatímco miR-10a-5p, miR-132-3p, miR-141-5p vykazovaly signifikantní zvýšení. Bližší analýza ukázala negativní korelaci mezi expresí miR-409-3p a HPV16/18 E6 mRNA. Přímý vztah mezi miR-409-3p a expresí genu E6 pak potvrdily *in vitro* analýzy s využitím vybraných buněčných linií. **Závěr:** Expresní profilování miRNA u cervikálních prekanceróz mimo jiné vedlo k identifikaci miR-409-3p, která se prokazatelně účastní při regulaci exprese HPV onkogenu E6.

*Práce byla podpořena projektem MŠMT – NPU I – LO1413, GACR P206/12/G151 a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).*

## VI/319. SLEDOVÁNÍ EXPRESE MIKRORNA U NÁDORŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ

VAJNEROVÁ R., KRŠKOVÁ L., KODET R.

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

**Východiska:** Sarkomy měkkých tkání (SMT) jsou jako maligní nádory mezenchymálního původu. S ohledem na jejich vysoce variabilní chování a heterogenitu zůstává diferenciální diagnostika stále obtížná. miRNA jsou vysoce konzervativní, 18–24 nukleotidů dlouhé, jednovláknové nekódující molekuly RNA. Jako důležité regulátory genové exprese kontrolují fyziologické i patologické procesy v organizmu a jejich úloha v patogenezi nádorových onemocnění již byla popsána na více úrovních. Exprese miRNA se ukázala být nádorově-specifická. Jejich vlastnosti je předurčují do úloh diagnostických či prognostických markerů, což také představuje možný významný cíl protinádorové léčby. Projekt sleduje miRNA s tkáňovou specifičností u ústřednějším zaměřením na rodinu tzv. myomiR s expresí v srdeční svalovině a kosterním svalstvu a jejich potenciální diagnostický či prognostický význam u rhabdomyosarkomů. **Soubor pacientů a metody:** Vyšetřili jsme 150 pacientů s diagnózou maligního nádoru mezenchymálního původu se zaměřením na rhabdomyosarkomy, v počtu 113 vzorků. Po izolaci RNA ze zmrazené tkáně nebo FFPE bloku je RNA převedena na cDNA reverzní transkripcí, speciálně vyvinutou kvůli vysoké specifičnosti a krátké délce jednotlivých miRNA. Pomocí TaqMan miRNA Assays použitých pro reverzní real-time PCR je určena hodnota  $\Delta Ct$  pro každou jednotlivou miRNA samostatně. **Výsledky a závěr:** Současné statistické vyhodnocení výsledků vykazuje významně vyšší hladinu exprese svalovo-specifických miR-133b ( $p = 0,0004$ ) a miR-206 ( $p < 0,0001$ ) u rhabdomyosarkomů v porovnání s kontrolními vzorky. Statisticky významně vyšší hladina exprese miR206 byla naměřena i v rámci variant RMS, a to u embryonálního RMS. Studii bychom chtěli přispět k podrobnějšímu rozčlenění SMT s možným praktickým využitím v diagnostické sféře. Jedním z našich dalších plánů je zkusit vyšetření určitých miRNA z periferní krve jako možný neinvazivní přístup vyšetření SMT.

## VI/327. POUŽITÍ PREDIKTIVNÍ DIAGNOSTICKÉ PLATFORMY PRO INDIVIDUALIZOVANOU CÍLENOU PROTINÁDOROVOU TERAPII

ŠPAČEK J., HLOUŠEK S., KRŽÍŽOVÁ L., BIELČIKOVÁ Z., PETRUŽELKA L.

Onkologická klinika 1. LF UK VFN a ÚVN v Praze

**Východiska:** Systémová léčba zhoubných nádorů prochází zásadní změnou, odklání se od paradigmatu, v němž se histopatologicky definovaná onemocnění léčí v první řadě cytostatiky, a směřuje k použití molekulárně cílených léků indikovaných pro vybrané skupiny pacientů se specifickými molekulárními změnami na úrovni DNA nádoru napříč různými typy nádorů. Pro cílenou individualizovanou terapii zhoubných nádorů jsou zapotřebí komplexní diagnostické přístupy, které by každému pacientovi přiřadily specifickou terapii. **Soubor pacientů a metody:** Sedm pacientů se zhoubným nádorem (1× kolorektální karcinom, 1× karcinom pankreatu, 2× cholangiocelulární karcinom, 1× karcinom prostaty, 1× bronchogenní karcinom, 1× karcinom žaludku) udělilo informovaný souhlas s molekulárně-genetickou analýzou vzorku nádoru s cílem identifikovat specifické klíčové molekulární „drivery“ umožňující použití cílené individualizované terapie. Vzorky solidních nádorů byly podrobeny analýze pomocí validovaného komplexního prediktivního genetického testovacího panelu FoundationOne® (Cambridge, MA, USA), který pomocí technologie DNA sekvenace nové generace pokrývá celou kódující oblast 315 genů vč. intronů 28 genů, které jsou často změněny u solidních nádorů. Komplexní prediktivní testovací panel identifikuje všechny třídy genomických změn, vč. substituce bází, inzercí a delecí, změn kopií genů a fúzí genů. Součástí je také stanovení mutační nálože (TMB), což je kvantitativní genomický biomarker spojovaný s odpovědí na imunoterapii některých typů nádorů. **Výsledky:** U 3/7 pacientů identifikoval použitý testovací panel klinicky významné molekulární změny na úrovni DNA nádoru. U pacientky s bronchogenním karcinomem se jednalo o zvýšenou mutační nálož. V korelaci s výsledkem imunohistochemického vyšetření PD-L1, kdy pozitivní exprese PD-L1 byla zastížena v 100 % nádorových buněk. Na základě klinických důkazů by tato pacientka profitovala z anti-CTLA-4, anti-PD-L1 či anti-PD-1 terapie. Další genomické změny objevené u testovaných pacientů měly klinický výstup v podobě možnosti zapojení se do klinické studie. Konkrétně se jednalo o pacienta s karcinomem pankreatu a jednoho z pacientů s cholangiocelulárním karcinomem. V obou případech došlo k alteraci genu KRAS a podle posledních preklinických studií by mohli tito pacienti potenciálně profitovat z terapie MEK inhibitory. **Závěr:** Nezbytnou podmínkou pro úspěšné poskytování individualizované léčby zhoubných nádorů jsou diagnostické testy, které komplexně charakterizují genomické změny vyskytující se u jednotlivých typů nádorů.

# VII. Onkochirurgie, lokální aplikace protinádorových léčiv

## VII/51. PŘÍPRAVA PACIENTA K NÁROČNÝM ONKOCHIRURGICKÝM VÝKONŮM

DVORSKÝ J.

Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno

Rozvoj a zlepšování kvality péče vede mimo jiné k delšímu přežívání pacientů a tudíž i růstu incidence onkologických onemocnění v populaci. V důsledku prudkého rozvoje možnosti onkologické léčby, anestezie a intenzivní péče, spolu s rozvojem náročných operačních technik v onkochirurgii (např. ezofagektomie, HIPEC, robotická radikální prostatektomie apod.) se dnes stávají terapeuticky ovlivnitelné stavy dříve považované za chirurgicky neřešitelné. Ruku v ruce s rostoucím věkem pacientů narůstá též četnost komorbidit a významně vzrůstá náročnost přípravy k těmto výkonům. Ukazuje se, že standardní předoperační příprava je u těchto pacientů nedostatečná a je nutno ji přísně individualizovat (tzv. tailoring). Je nutná spolupráce mnoha odborností (např. kardiologů, pneumologů, rehabilitace, nutričních specialistů apod.), což akcentuje výjimečnost postavení praktického lékaře v přípravě pacienta k takto náročným onkochirurgickým výkonům.

## VII/70. LAPAROSKOPICKÁ TOTÁLNÍ GASTREKTOMIE U PACIENTŮ SE SYNDROMEM GAPPS

POTRUSIL M.<sup>1</sup>, KALA Z.<sup>1</sup>, PROCHÁZKA V.<sup>1</sup>, KŘENEK A.<sup>1</sup>, FORETOVÁ L.<sup>2</sup>, SVOBODA M.<sup>2,3</sup>, KUNOVSKÝ L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, <sup>2</sup>Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno, <sup>3</sup>Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

**Úvod:** Syndrom gastrického adenokarcinomu a proximální polypózy žaludku (GAPPS) je celosvětově raritní autozomálně dominantní onemocnění způsobené specifickou mutací APC genu. Charakteristickým fenotypickým projevem GAPPS je glandulární polypóza proximální části žaludku (těla a fundu) s charakteristickým šetřením žaludečního antra. V terénu polypózy dochází k různému stupni dysplastických změn a s vysokým rizikem též k rozvoji intestinálního adenokarcinomu. **Prezentace případu:** V našem sdělení podáváme zprávu o výskytu GAPPS u dvou sourozenců téže rodiny. Žena (43 let) bez komorbidit byla došetřována pro nespecifické dyspeptické potíže s GFS nálezem mnohočetné drobné polypózy žaludku bez záchytu malignity. Na základě genetického vyšetření byla stanovena diagnóza syndromu GAPPS. Dle konsenzu Onkologické indikační komise FN Brno byla pacientce doporučena laparoskopická totální gastrektomie. Díky genetickému došetřování příbuzných 1. stupně byla vyslovena pozitivita syndromu GAPPS též u bratra pacientky. Jde o 50letého muže bez komorbidit a bez klinických příznaků nemoci. Onkologická indikační komise doporučila provedení profylaktické laparoskopické totální gastrektomie. Oba pacienti zvládli v režimu ERAS hospitalizaci bez komplikací. V obou případech byla histopatologickým vyšetřením resekátů popsána žaludeční polypóza s dysplazií, ale bez známek maligní degenerace. Resekční linie *in sano*. **Závěr:** GAPPS představuje velmi vzácnou příčinu polypózy žaludku s významným rizikem pro vznik adenokarcinomu žaludku již okolo 30. roku věku. Endoskopická surveillance je vzhledem k obrovskému počtu (> 100) adenomatózních polypů velmi limitovaná. Profylaktickým, event. terapeutickým řešením je totální gastrektomie a lymfadenektomie, v optimálním případě provedené laparoskopicky.

## VII/71. METODA ELEKTROCHEMOTERAPIE V LÉČBĚ KOŽNÍCH A PODKOŽNÍCH METASTÁZ SOLIDNÍCH NÁDORŮ – PRVNÍ ZKUŠENOSTI V ČESKÉ REPUBLICĚ

ZIMOVJANOVÁ M.<sup>1</sup>, LAINKOVÁ R.<sup>2</sup>, PAVLÍČKOVÁ H.<sup>3</sup>, PETRUŽELKA L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, <sup>2</sup>Klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze, <sup>3</sup>ASQA a.s., Praha

Elektrochemoterapie (Echt) je léčebná metoda, která je založena principu významně zvýšené cytotoxicity některých cytostatik (Bleomycin, cDDP) po předchozím vystavení ložiska nádoru působení elektrického napětí (přístroj SENNEX). Aplikované elektrické napětí v membráně nádorových buněk dočasně vytvoří póry – elektroporace a umožní mnohonásobně vyšší průnik cytostatika do nádorových buněk. ECT je používána v zahraničí od 90. let 20. století, v řadě zemí je zařazena mezi standardní postupy v paliativní onkologické léčbě – ESOPE (European Standard Operating Procedure of the Electrochemotherapy). Metoda je vhodná k lokální léčbě kožních a podkožních metastáz solidních nádorů bez ohledu na histologii a předchozí či probíhající léčbu. Nejčastěji je využívána v terapii metastáz (noduly i ulcerující léze) melanomu, karcinomu prsu, sarkomu, spinocelulárního a bazocelulárního karcinomu kůže. Vykazuje vysokou účinnost (ORR až 75 %) v závislosti na velikosti ložiska. Lze ji využít i u pacientů s nádorovými lézemi v lokalizacích po předchozí radioterapii, má minimální vliv na okolní tkáň a funkce orgánů. U menších ložisek je dostačující ošetření v rámci jediné terapie (kdy lze ošetřit i více ložisek), u rozsáhlejších či mnohočetných nálezů lze ošetření opakovat po 4–6 týdnech v závislosti na lokálním nálezu a dosažení max. povolené dávky cytostatika. V rámci pilotního projektu VFN v Praze byl zapůjčen přístroj SENNEX pro elektroporaci od firmy ASQA. Při spolupráci lékařů Onkologické kliniky, Kliniky kardiovaskulární chirurgie a pracoviště KARIM byla provedena elektrochemoterapie u pěti vysoce předlčených onkologických pacientek s kožním rozsevem maligního onemocnění. Kazuistiky nemocných s popisem průběhu výkonu, vyhodnocením efektivity léčby, tolerance a nežádoucích účinků jsou součástí prezentace.

# VIII. Radioterapeutické metody

## VIII/25. RADIOTERAPIE KRANIOSPINÁLNÍ OSY TECHNIKOU IMPT U DĚTSKÝCH PACIENTŮ V PTC PRAHA

ONDROVÁ B.<sup>1</sup>, KUBEŠ J.<sup>1</sup>, SUMERAUER D.<sup>2</sup>, ANDRLÍK M.<sup>1</sup>, VILIMOVSKÝ J.<sup>1</sup>, VINAKURAU Š.<sup>1</sup>

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

Cílem prezentace je zhodnocení proveditelnosti, bezpečnosti, toxicity a vyhodnocení léčebných výsledků dětských pacientů ozářených v PTC na oblast kraniospinální osy protonovou radioterapií technikou IMPT (intensity modulated proton therapy). **Soubor pacientů a metody:** V době od května 2014 do prosince 2017 bylo v PTC ozářeno 43 dětských pacientů v rozsahu kraniospinální osy. Celkem 35 pacientů bylo léčeno pro embryonální tumor (nejčastěji meduloblastom), 3 s germinálními tumory, 4 ependymomy a 1 ATRT. Medián věku v době radioterapie byl 8 let (range 3–15 let), 25 chlapců, 18 dívek. Celkem 40 pacientů bylo ozářeno v rámci primární terapie, 3 pro relaps onemocnění (ependymom u všech pacientů). Celkem 25 pacientů bylo ozářeno v poloze pronační, 18 pacientů v poloze supinační. Radioterapie byla provedena protonovým svazkem technikou IMPT. V PTC užíváme techniku bez separace jednotlivých polí, dávka je optimalizována ze všech polí současně. Analýza robustnosti plánu je součástí plánovací procedury. Předepsaná celková dávka i dávka na frakci respektovala příslušný léčebný protokol. Klinická kontrola pacienta (celkový stav, toxicita radioterapie) byla prováděna 1× týdně, příp. dle potřeby. Konkomitantní systémová léčba byla podávána cestou Kliniky dětské hematologie a onkologie FN Motol. Medián follow-up je 32 měsíců (range 4–56). Toxicita akutní i pozdní byla hodnocena dle RTOG, změny CNS (pokud se vyskytly) dle NCI CTCAE. **Výsledky:** Plánovaná dávka byla dodržena u 42 pacientů, u 1 pacienta byla ukončena o frakci dříve pro dekompenzaci hydrocefalu. Akutní toxicita byla max. stupně 2 (kožní, CNS, oko, sliznice) kromě hematologické (max. stupně 3), tato ale nevyžadovala přerušení radioterapie. Symptomatická radiační nekróza se vyskytla u 2 pacientů ozářených pro meduloblastom, 1 pacient stabilizován po léčbě kortikosteroidy a bevacizumabem, 2. pacientka zemřela s obrazem nekrózy v rozsahu zadní jámy lební, mozkového kmene a horní krční míchy (výsledky autopsie zatím nejsou k dispozici). Ostatní pozdní toxicita odpovídá aplikované dávce i lokalizaci. Progresi nebo recidivu jsme zaznamenali u 8 pacientů, 5 zemřelo, 3 žijí s recidivou. **Závěr:** Protonová radioterapie technikou IMPT je technicky proveditelná, akutní toxicita je nízká, zatím hodnotitelná pozdní toxicita je nízká, případy závažné radiační toxicity CNS budou podrobněji analyzovány v rámci prezentace. Léčebné výsledky odpovídají publikované literatuře vč. obrazu relapsů.

## VIII/53. RADIOTERAPIE PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE

KRUPA P.

Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Radioterapie je jednou ze základních metod léčby onkologických onemocnění. U některých onemocnění, jako je karcinom prostaty, plic, děložního čípku, anu nebo u kožních nádorů se uplatňuje jako metoda s kurativním potenciálem bez nutnosti chirurgického řešení. U dalších má nezastupitelné místo jako metoda adjuvantní, neadjuvantní nebo záchranná v případech relapsu. Radioterapie s paliativním záměrem má za cíl úlevu od bolesti, snížení rizika patologických fraktur, prevenci míšní komprese, ale i dlouhodobou stabilizaci nevléčitelného onemocnění. Nízké dávky záření se využívají v analgetické léčbě nenádorových chorob, jako je ostruha patní kosti, entezopatie nebo jako prevence heterotopní osifikace. Ozařovací přístroje, lineární urychlovače prochází neustálým technickým rozvojem. V ČR jsou nyní běžně dostupné přístroje schopné velmi přesné dávkové distribuce v cílovém objemu za současného šetření okolních zdravých tkání. Jedná se především o techniky 3D CRT (3D conformal radiotherapy), IMRT (intensity modulated radiotherapy) a VMAT (volumetric modulated radiotherapy). Přístroje bývají také vybaveny sofistikovanými systémy obrazové navigace (image guided radiotherapy – IGRT). Mimo výše uvedené jsou na některých pracovištích k dispozici specializované přístroje, jako je robotický ozařovač CyberKnife, Leksellův gama nůž nebo ozařování pomocí protonového svazku. Zvláště tyto specializované techniky jsou mediálně zajímavé a mezi pacienty se šíří často přehnané představy o možnostech a přínosu těchto technik. Zvážení jejich indikace náleží kompetence komplexních onkologických center. S léčbou pomocí radioterapie jsou také spojeny určité specifické nežádoucí účinky, od nezávažných kožních a slizničních reakcí po závažné stavy jako je akutní močová retence nebo i perforace dutých orgánů.

## VIII/343. ASSESSMENT OF THE VARISOURCE SERIES 200 BRACHYTHERAPY SYSTEM ERRORS OCCURRED IN 2002–2017

ODLOŽILÍKOVÁ A.<sup>1</sup>, TICHÁ H.<sup>1</sup>, KURZYUKOVA A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddělení radiologické fyziky, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

The purpose of this paper is to analyze errors and failures of the VariSource Series 200 Brachytherapy Unit reported by users, which occurred in the 2002–2017 period. More than 2,000 cancer patients have been irradiated over 15 years of use of the brachytherapy system in Masaryk Memorial Cancer Institute. The source remote afterloading radiation therapy device is a versatile single source, high-dose rate afterloading machine with a built in dummy wire which tests all connections before an actual treatment run is allowed. The VariSource uses a patented active wire and contains two Iridium 192 sources of a total activity of 10 Ci. According to Varian's manual, the following error classes were found. In general, they can be divided into two groups – errors that can be eliminated by staff (02) and equipment errors (06, 09, 0A). Class 02 includes 65.6% of all errors and indicates a resettable errors that can occur during a normal operation of the system. Examples include – opening the door during treatment, improper catheter connection and wire obstructions. Meanwhile, service was required for 34.4% of all errors such as 06, 09, 0A. Also, received errors were classified by code. The most common code errors were 3C (turret lock pin stuck out) and 7C (too much time between commands). Errors and failures that could not be corrected by the VariSource Series 200 system's operator were eliminated by technicians of the Amedis service company or of radiotherapy clinic staff after consulting with the service company. Thus, a number of minor errors were detected, most of which could be corrected by the operator. We can assume that the VariSource Series 200 Brachytherapy system has proved itself in 15 years of operation.

# IX. Nežádoucí účinky protinádorové léčby

## IX/50. KOMPLIKACE ONKOLOGICKÉ LÉČBY VYŽADUJÍCÍ INTENZIVNÍ PÉČI

JELÍNEK P.<sup>1</sup>, VYSKOČIL J.<sup>1</sup>, RUSÍN Š.<sup>1</sup>, FRGALOVÁ J.<sup>1</sup>, DVORSKÝ J.<sup>1</sup>, SIROTEK L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno, <sup>2</sup>Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno

**Úvod:** Stejně jako každý jiný terapeutický postup je i protinádorová léčba zatížena určitým množstvím nežádoucích účinků a s nimi souvisejících komplikací. Na jejich včasném rozpoznání a zvládnutí závisí další osud pacienta. Jde nejen o riziko oddálení další onkologické terapie, ale často i o bezprostřední ohrožení života. Společným jmenovatelem je snížená obranyschopnost pacienta v onkologické léčbě. Intenzivní péči vyžadují nejčastěji tyto komplikace protinádorové (neoperační) léčby – 1. slizniční postižení gastrointestinálního traktu; 2. febrilní neutropenie; 3. atypická pneumonie/respirační insuficience. Slizniční postižení gastrointestinálního traktu – etiologie – chemoterapie, radioterapie, v kombinaci se sníženou kondicí a obranyschopností pacienta. Incidence 50–80 %. Klinický obraz od několika řídkých stolic denně až po obraz těžké kolitidy 20 vodnatými stolicemi. Dehydratace, iontová dysbalance a hypovolemický šok. Symptomatické terapie zahrnují postupy řešící depleci tekutin, iontovou dysbalanci a nutrici. Kauzální terapie řeší postižení střevní sliznice s cílem její reparační. Loperamid – v úvodní fázi a max. 48 hod. Při delší aplikaci hrozí riziko rozvoje střevní paralýzy. Octreotid – syntetický analog somatostatinu, snižuje sekreci hormonů, redukuje sekreci a snižuje absorpci tekutin. 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. Rehydratace s ohledem na ztráty a kardiální rezervu pacienta. Octreotid – v případě imunopatologické etiologie prednison. Febrilní neutropenie – jde o pokles počtu zralých neutrofilů, který vede k oslabení protiinfekčních mechanismů. Mortalita je 5 % u pacientů se solidními tumory a 11 % v rámci hematologických malignit. Úspěch léčby a prognóza pacienta začíná predikcí a včasným zachytem postižení. Důležitou roli zde sehrává edukace pacientů před propuštěním do domácí léčby. Terapie – ATB – u pacientů s vysokým rizikem (dle MASCC) je léčba zahájena i.v. aplikací. Vstupní empirická kombinace – piperacilin/tazobactam a gentamicin. V případě rizika rozvoje slizničního postižení GIT doplňujeme sestavu o fluconazol. Růstové faktory – filgrastim, podpůrná péče dle stavu. Izolační režim – respirační insuficience etiologie – infekce, plicní fibróza, edém plic. Pro infekční postižení plic je typický chudý vstupní klinický nálezný přecházející ve fulminantní průběh s obrazem ARDS. U imunosuprimovaných pacientů se uplatňuje široká škála patogenů v běžné populaci vzácných.

## IX/54. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY IMUNOTERAPIE PŘI LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

POPRACH A., LAKOMÝ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Dynamický vývoj v oblasti moderní imunoterapie checkpoint inhibitory umožnil jejich standardní používání v běžné onkologické praxi. Staly se tak standardní součástí léčby diseminovaného maligního melanomu, renálního karcinomu a některých nádorů plic, očekává se jejich použití nejen v rámci paliativních, ale i v adjuvantních režimech. Léčba těmito preparáty eliminuje nádorem indukovanou supresi imunitní odpovědi organismu na nádorové antigeny. Zasahujeme tak do křehké rovnováhy, kdy obávanými nežádoucími účinky jsou autoimunitní onemocnění. Jejich výskyt a tíže se liší dle použitého preparátu (rozdíl mezi CTLA-4 a PD-1/L1 inhibitory). Postupně byla vytvořena doporučení, jak při těchto nežádoucích účincích postupovat. Zcela zásadní jsou – edukovaní a spolupracující pacient, rychlá diagnostika (vč. vyloučení jiných příčin těchto nežádoucích účinků, např. hepatitidy atd.) a promptní nasazení imunosupresivní léčby (nejčastěji kortikoidy). V naprosté většině případů dokážeme včasnou diagnostikou a léčbou tyto toxicity zvládnout, někdy je však nutná mezioborová spolupráce s endokrinology, gastroenterology, případně i lékaři transplantačních jednotek. Velmi důležitá je i edukace lékařů z jiných oborů ohledně možnosti vzniku tohoto typu toxicity při léčbě checkpoint inhibitory. V tomto stručném přehledu budou uvedeny základní mechanismy vzniku nežádoucích účinků imunoterapie, jejich výskyt a tíže u nejčastěji užívaných preparátů a jejich léčba. Na závěr pak uvedeme praktické poznatky z běžné praxe, kdy budou prezentovány některé klinické příznaky této toxicity s nálezy z CT vyšetření nebo fotodokumentací.

## IX/57. OSTROPESTRĚC MARIÁNSKÝ (SILYBUM MARIANUM) A KURKUMOVNÍK DLOUHÝ (CURCUMA LONGA) JAKO PODPŮRNÉ FYTOTERAPEUTICKÉ PROSTŘEDKY V ONKOLOGII

RUDÁ-KUČEROVÁ J., FRASSOVÁ Z.

Farmakologický ústav, LF MU, Brno

Ostropestrěc mariánský (*Silybum marianum*) i kurkumovník dlouhý (*Curcuma longa*) jsou rostliny, jejichž použití v tradiční medicíně má dlouholetou tradici. Hlavní účinnou složkou ostropestrěce je komplex flavonolignanů, známý jako silymarin, který se klinicky používá jako hepatoprotektivum. Hlavní obsahovou látkou kurkumovníku, který je znám především jako součást káři koření je polyfenol kurkumin. Obě rostliny se však v současné době dostávají do centra pozornosti díky svým potenciálním protinádorovým či onkopreventivním účinkům, příp. jako podpůrná léčba při zvládnutí nežádoucích účinků protinádorových chemoterapeutik. Studie, které jsou k dispozici, poskytují především výsledky z *in vitro* studií a experimentů na zvířatech, ale stoupá počet klinických studií u onkologických pacientů. Na základě výsledků těchto studií lze konstatovat, že užívání ostropestrěce, příp. přímo silymarinu v registrovaných léčivých přípravcích může být pro pacienty přínosné, především při zvládnutí nežádoucích účinků protinádorových chemoterapeutik. Důkazy z klinických studií ukazují prospěšnost užívání silymarinu zejména v souvislosti s hepatotoxicitou a poškozením kůže a sliznic po radioterapii při dávkovém rozmezí 160–600 mg denně. V případě kurkuminu jsou klinické studie zatím zaměřeny především na bezpečnost, farmakokinetiku a stanovení optimální dávky kurkuminu, narůstá ovšem i počet studií, které hodnotí protinádorové a onkopreventivní účinky kurkuminu, příp. podpůrný účinek při řešení nežádoucích účinků chemoterapeutik a radioterapie. Jejich výsledky jsou optimistické a povzbuzují k dalšímu výzkumu. Největším

problémem léčby kurkuminem je jeho nízká biologická dostupnost, ze které vyplývá nutnost použití vysokých dávek (gramy). Z tohoto důvodu se jeví jako nejvýhodnější využít lokálního působení kurkuminu ve střevě, na sliznicích nebo na kůži, tedy tam, kde odpadá nutnost systémového působení.

Literatura: [1] Frassová Z et al. *Klin Onkol* 2017; 30(6): 426–432. [2] Frassová et al. *Klin Onkol* 2018; 31(1): 15–23.

Tento výstup vznikl na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Behaviorální psychofarmakologie a farmakokinetika v preklinickém výzkumu léčiv“ číslo MUNI/A/1132/2017 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2018.

## IX/122. IMUNOTERAPIE U STARŠÍCH PACIENTŮ

ŠTUDENTOVÁ H.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Imunoterapie se využívá napříč celým spektrem zhoubných nádorů a rozšiřování léčebného armamentaria ve smyslu nových molekul i indikací je prakticky na denním pořádku. Úspěch v soudobé onkologické terapii slaví především tzv. checkpoint inhibitory. Jsou to monoklonální protilátky jako nivolumab a pembrolizumab, které inhibují PD-1 (programmed cell death-1) receptor na T lymfocyty a tím modifikují imunitní odpověď. Druhou skupinou jsou inhibitory ligandy PD-1 receptoru, tedy PD-L1 inhibitory, kam spadá atezolizumab, avelumab a durvalumab. Do skupiny checkpoint inhibitorů patří i anti-CTLA-4 (cytotoxin T-lymphocyte antigen 4) terapie, zástupci této skupiny jsou ipilimumab a tremelimumabem. Téměř dvě třetiny nádorů se manifestují u nemocných ve věku nad 60 let, navíc při současném trendu stárnutí populace se očekává trvalý nárůst počtu Evropanů ve věkové skupině nad 65 let, kdy podle odhadů by v roce 2060 mělo Evropu obývat > 30 % obyvatel starších 65 let. Paradoxně se však ukazuje, že pouze čtvrtina pacientů léčených v klinických studiích jsou starší 65 let z důvodů celkově nižšího výkonostního stavu, ale také pro zhoršení orgánové specifických funkcí. Tito nemocní trpí řadou komorbidit, a s tím související polypragmazií a v neposlední řadě tzv. imunosenescencí, termín používaný k označení fyziologických změn imunitního systému, vyskytujících se starších pacientů. V kontextu imunoterapie u starších pacientů tedy řešíme obavu z primární rezistence na imunoterapii či zvýšené toxicity léčby právě z důvodů imunosenescence. Současně management nežádoucích účinků může být komplikovanější než u mladších pacientů pro nižší funkční rezervu starších nemocných a pro preexistující komorbidity. Některé literární zdroje také poukazují na vyšší výskyt hyperprogrese při imunoterapii. V nedávné době byla publikována metaanalýza 9 randomizovaných klinických studií zahrnující 5 256 onkologicky nemocných léčených imunoterapií. Výsledkem imunoanalýzy byl konzistentní benefit v OS u mladších i starších pacientů, přesto nebylo prokázáno zlepšení ve smyslu prodloužení délky života u nemocných ve věku nad 75 let léčených anti-PD1 terapií.

## IX/123. INDIKACE IMUNOTERAPIE V KONTROVERZNÍCH SITUACÍCH (AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ, ORGÁNOVÉ TRANSPLANTACE, CHRONICKÉ VIROVÉ INFEKCE, ORGÁNOVÉ DYSFUNKCE)

LAKOMÝ R.<sup>1</sup>, POPRACH A.<sup>1</sup>, KAZDA T.<sup>2,3</sup>, KOUKALOVÁ R.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno,

<sup>4</sup> Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno

**Východiska:** Moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory se stává základní léčebnou modalitou u řady malignit. Největších úspěchů bylo zatím dosaženo u metastatického melanomu, již ale získáváme zkušenosti s touto léčbou u nádorů ledvin, močového měchýře, bronchogenního karcinomu a brzy přibudou další diagnózy. Schválené indikace moderních preparátů často kopírují zařazovací kritéria z registračních studií. V reálném světě pak dochází k situacím, kdy nevíme, zda je možno podat léčbu i u skupin pacientů primárně vyloučených z klinických studií. Z medicínského hlediska nejde ani tak o pochybnosti o účinnosti léčby, ale především o obavy z nepředvídatelných vedlejších účinků. Lékař s pacientem tak relativně často stojí před rozhodnutím, zda do rizika jít nebo volit jinou strategii s výrazně menší šancí na úspěch. **Cíl:** Shrnutí aktuálních poznatků o bezpečnosti léčby s checkpoint inhibitory u vybraných skupin pacientů. V přednášce bude věnován prostor pacientům s autoimunitou, po orgánových transplantacích, s chronickými virovými infekcemi či dysfunkcí orgánů. **Závěr:** Informace o účinnosti a bezpečnosti moderní imunoterapie získané z klinických studií jsou nesmírně důležité. Z podstaty věci nám ale nemohou poskytnout jasná doporučení pro všechny pacienty z reálného světa. Dříve absolutní kontraindikace se s postupným poznáním stávají relativními. Pomoci nám mohou prospektivní studie a další retrospektivní analýzy zaměřené na hledání nejen prediktorů léčebné odpovědi, ale také toxicity.

## IX/141. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY REGORAFENIBU – SROVNÁNÍ MEZI DOSPĚLÝMI A DĚTSKÝMI PACIENTY

KOZÁKOVÁ Š.

Ústavní lékárna, MOÚ, Brno; Úsek radiační ochrany, MOÚ, Brno

Regorafenib je indikován k léčbě dospělých pacientů s určitými typy metastazujících kolorektálních karcinomů, neresekovatelných nebo metastazujících gastrointestinálních stromálních nádorů a hepatocelulárních karcinomů. Dle SPC pro použití regorafenibu u pediatrické populace v indikaci metastazujícího kolorektálního karcinomu nejsou relevantní důvody. Přesto Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s regorafenibem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě adenokarcinomu tlustého střeva a rekta, v léčbě solidních maligních nádorů a v léčbě hepatocelulárního karcinomu. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených regorafenibem jsou závažná poškození jater, krvácení, gastrointestinální perforace a infekce. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky jsou bolesti, hand-foot syndrom, únava, průjem, snížení chuti k jídlu, hypertenze a infekce. Cílem sdělení je prezentovat reálně zachycené nežádoucí účinky regorafenibu u dětských pacientů léčených na KDO FN Brno a u dospělých pacientů z MOÚ, a to jednak v porovnání s nežádoucími účinky uvedenými v SPC, jednak v porovnání mezi skupinami pacientů vzájemně.



**IX/142. LÉKOVÉ INTERAKCE ABIRATERONU A ENZALUTAMIDU**

GREGOROVÁ J.

Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Abirateron a enzalutamid patří mezi léčiva, která jsou indikována u kastročně rezistentního karcinomu prostaty. U obou léčiv jsou popsány klinicky významné lékové interakce a u obou léčiv můžeme další klinicky významné lékové interakce předpokládat (potenciální lékové interakce). Biotransformační enzymy hrají zásadní roli v metabolismu léčiv a ovlivněním jejich aktivity může dojít ke změně, zvýšení nebo naopak snížení farmakoterapeutického efektu. Klinický dopad změn v biotransformaci léčiv závisí na mnoha faktorech – na rozsahu metabolizace, na farmakologické aktivitě vznikajících metabolitů, na násobku změn plazmatických hladin a AUC a na šíři terapeutického okna léčiva. Mezi enzymy, jejichž ovlivnění je příčinou řady lékových interakcí, patří CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4. Významnou roli při výběru léčiva pro pacienta by měla sehrát jeho „interakční kompatibilita“ s chronickou medikací. Abirateron – na metabolismu abirateronu se podílí sulfonyltransferáza (SULT2A1), což je hlavní cesta biotransformace, metabolizace enzymem CYP3A4 představuje minoritní cestu. Rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin a třezalka tečkovaná mohou snížit expozici abirateronu. Abirateron sám významně ovlivňuje enzymy zapojené do metabolismu některých antidepresiv, antipsychotik a antiarytmik, je silným inhibitorem CYP2D6 a středně silným inhibitorem CYP2C8. Enzalutamid – hlavní cesta biotransformace enzalutamidu je jeho metabolizace enzymem CYP2C8, metabolizace enzymem CYP3A4 je minoritní cestou. Enzalutamid je biotransformován na N-desmethyl enzalutamid, což je farmakologicky aktivní metabolit. Enzalutamid patří mezi silné induktory CYP3A4 a středně silné induktory CYP2C19 a CYP2C9. Důsledkem indukce je zrychlení metabolismu léčiv, což vede ke snížení jejich plazmatických hladin a většinou, pokud jsou vznikající metabolity farmakologicky méně aktivní nebo neaktivní, ke snížení terapeutického účinku. Enzalutamid proto může snižovat účinky perorálních antikoagulantů – např. warfarinu, rivaroxabanu, apixabanu, řady antiretrovirotik, blokátorů kalciových kanálů, statinů, imunosupresiv a dalších.

Literatura: [1] Benoit GE et al. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55(11): 1369–1380. [2] Gibbons JA et al. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54(10): 1057–1069. [3] Jamani R et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(11): 1391–1399.

**IX/143. HIPEC – RIZIKA A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PODÁVANÉ CHEMOTERAPIE**

HOLEČKOVÁ P.

Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Hypertermická intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) je v současné době možnou alternativou pro některé typy nádorů diseminované v břišní dutině (GI nádory, gynekologické malignity) a metodou volby pro pseudomyxomy peritonea. Komplikace HIPEC jsou uváděny až ve 30 % těchto výkonů. HIPEC je vždy spojena s velkými operačními výkony, proto také její nežádoucí účinky jsou kombinované. Vyskytují se pooperační komplikace od krvácení, infekcí až po odhojení anastomóz, ale též komplikace po podání chemoterapie. V současné době je používáno několik cytostatik (platinové deriváty, 5-FU taxany, irinotecan, antracykliny, mitomycin C), jejichž účinky i nežádoucí účinky závisí na podané dávce a jejich efekt je potencován teplotou nad 40 °C. Jednou z nejzávažnějších komplikací HIPEC je pokles krevetvorby a febrilní neutropenie. Únava, pokles chuti k jídlu, hubnutí se vyskytují často ještě několik měsíců po HIPEC. Dobrá nutriční podpora a rehabilitace jsou nezbytnou součástí těchto výkonů.

**IX/329. RECALL FENOMÉN PO PODÁNÍ CÍLENÉ TERAPIE**

RYBKOVÁ D., KOHOUTEK M., POSPÍŠKOVÁ M.

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

**Východisko:** Spektrum terapeutických možností v onkologii se postupně rozšiřuje. V 90. letech minulého století byla standardem onkologické terapie chemoterapie, tedy léčba, která nemá vliv pouze na buňky nádorové, ale i na buňky zdravé. Již v 80. letech byly zkoumány možnosti ovlivnění růstu nádorových buněk, ve snaze o selekci těchto buněk cíleně. Předpokladem u tohoto způsobu cílené terapie nebylo pouze zlepšení léčebného efektu, ale i eliminace účinků nežádoucích. Postupně se ukázalo, že tato teorie není zcela přesná. Podobnost mezi cílovými strukturami na nádorových buňkách a některými receptory na zdravých buňkách je příčinou specifických nežádoucích účinků. **Popis případu:** Pacientka s nově diagnostikovaným lobulárním karcinomem prsní žlázy I.dx., pT2 pN1 M0, imunohistochemicky ER 90 %, PR 80 %, Ki-67 10 %, c-erb-2, FISH–. Byla provedena kvadrantektomie s exenterací axily I.dx a následně byly podány čtyři cykly adjuvantní chemoterapie FEC, následně adjuvantní radioterapie na pravostranný prs a boost na lůžko tumoru (50 Gy + 16 Gy) a adjuvantní hormonální léčba letrozolem. Podávání letrozolu bylo ukončeno po roce pro mnohočetné skeletální metastázy. Byla zahájena 1. linie cílené terapie – everolimus v kombinaci s hormonální terapií exemestanem podle studie BOLERO. Everolimus byl po 1 měsíci redukován pro rozvoj hepatopatie. Po 4 měsících terapie pacientka dochází na kontrolu, klinicky se v terénu pozdních poradiačních změn pravého prsu (fibrotické změny, hyperpigmentace) objevuje reakce charakteru časných poradiačních změn – nově výrazný lymfedém, calor, rubor, palpační bolestivost. Stejně tak v pravostranné axile dochází ke změnám charakteru otoku, bolesti. Z dalších nových klinických obtíží se objevují febrilie a dušnost. Terapie Afinitorem byla přerušena, doplněno CT plic, zde jednak popsána progresse kostních metastáz a dále intersticiální změny plicního parenchymu, uzavřeno jako pneumonitida. Byla zahájena terapie kortikoidy, ATB, na hrudní stěnu aplikována indifferenční mast. Po týdnu dochází k regresi kožní reakce, celkově zlepšení stavu, trvá dyspnoe. Postupně dochází k odeznění všech klinických obtíží. Byla ukončena 1. linie, pacientka byla odeslána k pokračování v další léčbě do spádového pracoviště. **Závěr:** V klinické praxi je zapotřebí počítat s nežádoucími účinky známými ve vztahu k podávané terapii, ale i s komplikacemi atypickými při dané léčbě. Recall fenomén v ozářené oblasti je známý při aplikaci některých cytostatik (doxorubicin), nicméně evidentní je i riziko jeho vzniku při podání léčby cílené.

# X. Paliativní péče, podpůrná a symptomatická léčba

## X/55. VYBRANÉ PARANEOPLASTICKÉ SYNDROMY

VYSKOČIL J., JELÍNEK P.

Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno

Paraneoplastické syndromy (PS) lze definovat jako projevy onkologického onemocnění, které nesouvisí s přímým lokálním působením nádoru. Tyto projevy jsou nejčastěji důsledkem nádorové produkce různých hormonů, peptidů nebo cytokinů anebo jsou projevy zkřížené imunopatologické reakce mezi nádorem a normálními tkáněmi. Na úrovni orgánových systémů se setkáváme s PS neurologickými, dermatologickými, revmatologickými, endokrinními či hematologickými, ale také nefrologickými či kardiálními. Jako paraneoplastické můžeme také v některých situacích označovat s nádory spojenou kachektizaci, horečku, pocení či nevolnost a zvracení. PS mohou být projevem téměř každého nádoru – nejčastěji jsou důsledkem nádorů plic, prsu, GIT, gynekologických a hematologických malignit. PS pozorujeme jako součást symptomatologie pokročilého onemocnění, ale nezdědka mohou být prvním projevem nádoru. Léčba PS spočívá v terapii základního onemocnění, imunosuprese (PS neurologické, revmatologické, dermatologické) či korekce elektrolytových a hormonálních odchylek (PS endokrinní). Včasné odhalení PS tak může mít u pacientů zásadní vliv na jejich prognózu nebo alespoň kvalitu života.

## X/111. UPGRADE FARMAKOTERAPIE NÁDOROVÉ BOLESTI

JIRSOVÁ K.

Nemocnice Na Pleši s.r.o., Nová Ves pod Pleší

Bolest je jedním z nejčastějších symptomů, který provází nádorová onemocnění. Dle dostupných dat trpí bolestí asi 60 % pacientů, kteří podstupují onkologickou léčbu, u pacientů s pokročilým onemocněním se vyskytuje v 70 %, v terminálním stadiu až v 90 %. Nedostatečně kontrolovaná bolest může mít velmi negativní dopad na celkový komfort pacienta, ovlivňuje jeho denní aktivity a zhoršuje kvalitu života. Je tedy zcela zřejmé, že správný management bolesti by měl zvládat každý lékař, který pečuje o pacienty s nádorovým onemocněním. Léčba bolesti je často součástí komplexní terapie celého souboru symptomů nádorového onemocnění a měla by být vedena tak, abychom dosáhli optimální kontroly bolesti, při zachování maximální možné aktivity pacienta a minimálních či snesitelných nežádoucích účinků takovéto léčby. Je třeba, aby přístup k léčbě bolesti či bolestivých syndromů byl multidisciplinární, a kromě správně volené farmakoterapie bylo vždy pomýšleno na možnost využití dalších modalit, jako jsou radioterapie, intervenční metody, psychosociální podpora. S ohledem na intenzitu a typ bolesti (neuropatická, viscerální) volíme i typ analgetika (neopioidního či opioidního), velmi často v kombinaci s koanalgetiky (kortikosteroidy, antidepresivy, antikonvulzivy). Pro správnou a efektivní léčbu bolesti je zásadní její správné a opakované vyhodnocování, kromě nejčastěji využívané vizuální analogové škály (VAS) je dostupná řada dalších skórovacích systémů. Specifickou problematiku pak představuje tzv. průlomová bolest či bolest incidentální. Ve své přednášce shrnuji aktuální možnosti farmakoterapie nádorové bolesti dostupné v roce 2018, které vycházejí z mezinárodních guidelines.

## X/112. LÉČEBNÉ KONOPÍ V MANAGEMENTU NÁDOROVÉ BOLESTI

HŘIB R., ADAM M.

FN u sv. Anny v Brně

Léčebné konopí začalo být nedílnou součástí algeziologické léčby i v naší republice. Jeho použití se postupně rozšiřuje i v naší praxi. Naše pracoviště se léčbě konopím věnuje již od roku 2015 s dobrými zkušenostmi. Použití léčebného konopí v léčbě bolesti reprezentuje přibližně 2/3 jeho užívání nejen u nás, ale i v zahraničí. Na našem pracovišti léčebné konopí používáme v celém spektru indikací, které nám umožňují platné právní normy. V případě použití léčebného konopí k léčbě bolesti u onkologických pacientů jej lze využít i k léčbě nauzei, zvracení a stimulace apetitu v souvislosti s léčbou onkologického onemocnění či onemocnění samotným. Zároveň s jeho používáním a rozšiřováním se vykytují problémy s předepisováním a podáváním, které je třeba průběžně řešit. V přednášce bude krátce připomenuta historie a současnost léčebného konopí v ČR. Budou probírány některé pověry a mýty, kterými je konopí provázeno. Dále bude v přednášce probíráno postup k získání oprávnění konopí předepisovat. Naše zkušenosti a doporučení při nasazování a léčbě konopím. Snahou bude poskytnout alespoň stručný návod, jak s podáváním léčebného konopí začít, v jaké formě (v rámci zákona) a v jaké úvodní dávce. Budou popsána různá titrační schémata při zahájení léčby, jak ze zkušenosti našeho pracoviště, tak z pracovišť v zahraničí. Dále bychom chtěli upozornit na nejčastější chyby v preskripci a podávání konopí v ČR. Na závěr bychom se zmínili o plánech do nejbližší budoucnosti v léčbě konopím na našem pracovišti i v ČR. Cílem přednášky je seznámit posluchače s poměrně novou a nadějně se vyvíjející léčbou. Hlavně používání a systematický vědecký přístup k této bylině a jejím asi zatím netušeným možnostem, potvrdí či vyvrátí naděje do ní vkládané.

**X/114. PŘÍSTUPY V PALIATIVNÍ ANALGETICKÉ RADIOTERAPII**

HYNKOVÁ L.

Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Základním přístupem paliativní radioterapie (RT) k ovlivnění symptomu bolesti je rychlý nástup účinku s minimem nežádoucích účinků a zachováním dobré kvality života. V největší míře se analgetického efektu RT využívá u lokalizované nádorové kostní bolesti. Úlevy od bolesti je dosahováno u 60–70 % pacientů, u 1/2 pacientů nastupuje v horizontu 1–2 týdnů. Analgetický efekt a nežádoucí účinky jednorázového ozáření 8 Gy u nekomplikovaného kostního postižení jsou srovnatelné s frakcionovanými režimy. U jednorázového ozáření je popisována častější indikace reiradiace pro recidivu bolesti. Používané standardní techniky zevní RT jsou logisticky dobře realizovatelné, všeobecně dostupné a rychle proveditelné při jedné návštěvě radioterapeutického pracoviště. Koncept stereotaktické extrakraniální RT/radiochirurgie aplikuje biologicky vyšší dávky záření v 1–5 frakcích. U kostních metastáz zatím nerandomizované práce poukazují na vysokou (80–90%) kontrolu bolesti. U části pacientů může v průběhu ozáření kostních metastáz dojít k přechodnému zhoršení bolesti. Individuálně lze zvážit profylaktické podání kortikoidů. U mnohočetného kostního postižení není polotělové ozáření rutinní technikou. Jeho význam poklesl se systémovou léčbou, radiofarmaky, ale i nežádoucími účinky, které mohou tuto léčbu provázet. U syndromu míšní komprese ozáření pozitivně ovlivňuje bolest u > 1/2 pacientů. Analgetický efekt RT se uplatňuje také u viscerálního postižení. U některých lokalit máme efekt a nežádoucí účinky jednorázových/hypofrakcionačních režimů RT dobře dokumentovány randomizovanými studiemi (např. u lokálně pokročilých nádorů plic bolesti ustupují v 50–70 %), u jiných musíme vycházet zejména z retrospektivních, někdy starších studií (např. u pánevních bolestí je analgetický efekt popisován v 70–80 %). Vždy je tedy nutné zvažovat kromě přínosu léčby i rozvoj akutních nežádoucích účinků, zejména vyšších stupňů slizniční toxicity. V praxi se tak snažíme uplatňovat co nejvyšší konformitu ozáření s maximálním šetřením zdravých tkání. V příspěvku budou shrnuty základní principy paliativní analgetické RT, její indikace, nežádoucí účinky, techniky i možné kontroverze, které mohou tuto léčbu provázet.

**X/115. KDYŽ SE LÉČBA BOLESTI NEDAŘÍ. REFRAKTERNÍ NÁDOROVÁ BOLEST – NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINY A MOŽNOSTI ŘEŠENÍ**

SLÁMA O.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Nádorová bolest má u většiny pacientů charakter „totální“ bolesti (total pain). Kromě somatické nocicepční komponenty má významnou dimenzi psychologickou, sociální a v některých případech i spirituální. Management nádorové bolesti proto musí mít vždy charakter komplexní intervence, která na výše uvedené dimenze adekvátně reaguje. Za úspěšnou léčbu bolesti považujeme takové zmírnění bolesti, které je pro pacienta „dobře snesitelné“. Obvykle u nemocných nedosáhneme úplné „bezbolestnosti“ (intenzita bolesti 0/10). Cílovou hodnotu intenzity bolesti je s pacientem potřeba domluvit a je třeba průběžně ověřovat, zda je kontrola bolesti pro pacienta uspokojivá. Řada pacientů dobře snáší mírnou bolest ( $\leq 4/10$ ). Spokojenost pacienta s léčbou bolesti tedy vždy závisí na aktuální intenzitě bolesti, na jeho očekávání a na jeho schopnosti bolest snášet. Fenomén „refraktérní“ (na léčbu nereagující) bolesti může mít příčinu na několika úrovních – 1. Komplexní bolestivé stavy, které jsou obtížně farmakologicky ovlivnitelné bez současného ovlivnění stavu vědomí (některé typy periferní a centrální neuropatické bolesti), popř. z povahy problému neumožňují dostatečné zmírnění bolesti při pohybu (např. některé patologické fraktury). 2. Pacient trpí významným psychickým distresem (např. maladaptivní coping na skutečnost závažného onemocnění, anxiózně depresivní syndrom, manifestace nebo akcentace psychiatrické poruchy). 3. Neadekvátní léčebná intervence (např. lékař nezná nebo nemá k dispozici účinné léky, není dostatečně ošetřen psychosociální a spirituální distres, kterým pacient trpí). Každá z uvedených oblastí vyžaduje komplexní a často multidisciplinární týmovou intervenci. Jako krajní možnost v managementu neztišitelné bolesti u pacientů s velmi pokročilým onemocněním lze považovat paliativní farmakologickou sedaci. V rámci přednášky budou prezentovány základní strategie správného hodnocení a managementu refrakterních bolestivých stavů.

**X/146. MOŽNOSTI A ÚSKALÍ ODHADOVÁNÍ INDIVIDUÁLNÍ PROGNÓZY PŘEŽITÍ V ONKOLOGII**

SLÁMA O.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Délka přežití individuálního pacienta je dynamický parametr, který závisí na celé řadě faktorů. Relativní váha těchto faktorů se v průběhu nemoci výrazně mění. Při stanovení diagnózy mají zásadní vliv následující – typ nádoru, klinické stadium, prognostické a prediktivní faktory. Dalšími významnými faktory jsou dostupnost protinádorové léčby a dosažená léčebná odpověď. Nezanedbatelnou roli hraje také celkový funkční stav pacienta a přítomnost přidružených onemocnění. Ve velmi pokročilých stadiích u výrazně předléčených pacientů nabývá na významu (z hlediska vlivu na délku přežití) celkový funkční a psychický stav pacienta a kvalita podpůrné paliativní péče. Role protinádorové léčby na prognózu bývá v těchto fázích omezená. Množství vzájemně se ovlivňujících faktorů vytváří situaci do té míry komplexní, že někteří onkologové považují odhad individuální prognózy přežití za z principu nemožný, nepřesný a v komunikaci s pacientem za zavádějící a potenciálně traumatizující. Přesto v reálné klinické praxi s prognostickým odhadem pracujeme a rovněž pacienti a jejich blízcí otázku po prognóze kladou. Prognóza vytváří dynamický kontext pro rozhodování o cílech léčby a péče, o prioritách a životních plánech a také o účelnosti některých dalších léčebných postupů. Existuje řada způsobů vyjádření prognózy přežití. Vycházejí ze statistické analýzy souborů pacientů. Obvyklými způsoby vyjádření prognózy při stanovení diagnózy a v průběhu léčby jsou pravděpodobnost dožití 1 roku, 3, resp. 5 let a medián celkového přežití (udává dobu, za kterou zemře 50 % pacientů v souboru). V kontextu velmi pokročilého onemocnění v režimu symptomatické péče jsou k odhadu prognózy přežití využívány některé specifické nástroje, např. Palliative Prognostic Score a Palliative Prognostic Index, které na základě vybraných klinických a laboratorních parametrů umožňují formulovat rámcovou prognózu (měsíce – týdny – dny života). Retrospektivní analýzy jednoznačně ukazují, že onkologové jsou při odhadování prognózy svých pacientů velmi optimističtí. Odhadovali 1,5–3× delší přežití, než byla následná klinická realita. Existují veliké rozdíly mezi lékaři. Ukazuje se, že správný odhad prognózy je do značné míry dovednost, které se lze naučit. Ukazuje se také, že lékaři prognózu přežití odhadovali méně přesně u pacientů, které dlouhodobě znali a měli s nimi blízký vztah. Závěr. Onkolog je ve většině případů schopen rámcovou prognózu odhadnout formou odhadu pravděpodobnosti. Aby tato „prognostická informace“ dávala pacientovi smysl, je třeba ji zasadit do rámce podpůrné a empatické komunikace.

**X/170. LÉČEBNÉ KONOPÍ V KLINICKÉ PRAXI Z POHLEDU SESTRY**AUDYOVÁ M.  
MOÚ, Brno

Zájem o využití konopí k léčebným účelům v posledních letech roste. Současně rostou také naše zkušenosti a poznatky o jeho příznivých, ale také nežádoucích účincích. Užití konopí k léčebným účelům je v ČR legální od roku 2013. V Brně je konopí předepisováno na ambulancích léčby bolesti ve FN u sv. Anny a ve FN Brno, v MOÚ je léčebné konopí předepisováno v ambulanci léčby bolesti nebo v ambulanci podpůrné a paliativní onkologie. Léčebné konopí je u onkologických pacientů nejčastěji využíváno k ovlivnění nepříjemných symptomů – bolesti, úzkosti, nechutenství a nevolnosti a poruch spánku. Některé studie naznačují, že by léčebné konopí mohlo mít i přímý protinádorový účinek. Tato oblast je předmětem intenzivního výzkumu. V příspěvku bude diskutováno několik kazuistik pacientů, kteří léčebné konopí užívali nebo užívají.

**X/333. „KONEC DOBRÝ, VŠECHNO DOBRÉ“ – ANEB CO MŮŽEME NABÍDNOUT PACIENTŮM PO UKONČENÍ AKTIVNÍ ONKOLOGICKÉ LÉČBY?**BEDNÁŘOVÁ V.<sup>1</sup>, KASALOVÁ B.<sup>2</sup><sup>1</sup> Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň, <sup>2</sup> FN Plzeň

**Souhrn a cíl práce:** V naší prezentaci se snažíme podat stručný návod, jak komunikovat s pacienty i jejich příbuznými po ukončení aktivní onkologické terapie. Jak hovořit o umírání, o myšlenkách a úzkostech, které s sebou konec života přináší pacientovi i jeho blízkým. Chtěly bychom ukázat, že i pacientům v terminální fázi života je co nabídnout a lze jim aktivně pomoci tímto obdobím projít.

**X/334. PICC – JEDNA Z CEST BEZPEČNÉ APLIKACE NEJEN CHEMOTERAPIE (PREZENTACE VÝSLEDKŮ VLASTNÍ KLINICKÉ PRÁCE)**

VRABCOVÁ L., ŠNAJDROVÁ D., ŠÍPOVÁ S.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

**Východiska:** Žilní vstupy jsou nezbytné z důvodu aplikace léků, krevních odběrů a nutrice. Dále pak pro řadu diagnostických, léčebných výkonů a monitoraci vitálních funkcí u většiny hospitalizovaných pacientů. Žilní vstupy jsou také nutné u mnoha nemocných v ambulanci péči. Nejčastěji u onkologicky nemocných, kterým je podávána chemoterapie. V použití jsou již několik let tunelizované žilní porty. Po zavedení nových metod a technologií do klinické praxe, a s vývojem nových materiálů zejména polyuretanu, bylo možné začít s využíváním periferně zavedených centrálních žilních katetrů (PICC) a midline katetrů. Dle dosavadních klinických zkušeností se ukazuje, že midline katetry a PICC mají své místo při indikaci u hospitalizovaných i ambulancních pacientů. **Soubor pacientů a metody:** Na základě zkušeností popsanych v literatuře a prezentovaných ostatními pracovišti v ČR jsme se rozhodli ve spolupráci s KARIM implementovat použití PICC do péče o pacienty ORAK FN Plzeň. **Cíle:** Iniciovat vytvoření týmu pro zavádění PICC a midline katetrů ve spolupráci s KARIM FN Plzeň; vyškolení a edukaci personálu pečujícího o pacienty s tímto žilním vstupem; vytvoření a implementaci standardního postupu péče o pacienta se zavedeným PICC a midline katetrem; sledování jednotlivých pacientů v průběhu používání uvedeného žilního vstupu; zařazení nabídky uvedeného žilního vstupu i pro nemocné z větší vzdálenosti od KOC Plzeň. **Výsledky:** Podařilo se nám dosáhnout výše uvedených cílů. Provádíme sledování u všech nemocných se zavedeným PICC. **Závěr:** Zavedení PICC či midline katetru je nyní pro pacienty ORAK FN Plzeň běžně k dispozici. Druh a počet komplikací je srovnatelný s předpoklady, které uvádí literatura. Péče o tento druh žilního vstupu extrémně nezatížila personál. Bezbolestné odběry krve a bezpečnější aplikace chemoterapie zvýšila kvalitu péče o pacienty.

**X/370. KLINICKÉ VYUŽITÍ TRANSMUKÓZNÍCH FENTANYLŮ JAKO ZÁCHRANNÉ MEDIKACE V LÉČBĚ PRŮLOMOVÉ BOLESTI – KLINICKÉ KAZUISTIKY**HOLUBEC L.<sup>1</sup>, POLÍVKA J.<sup>2</sup>, ŠAFANDA M.<sup>1</sup><sup>1</sup> Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Na Homolce, Praha, <sup>2</sup> Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni

**Východiska:** Autoři se v tomto sdělení věnují možnosti využití transmukózních fentanylů (TMF) jako prevence vzniku atak průlomové bolesti (PB) v běžné klinické praxi. **Popis případu:** Kazuistika 1 – muž (65 let) s adenokarcinomem těla a kaudy pankreatu, s mnohočetnou generalizací do jater, cT4 N1 M1, stadium IV. Nemocný trpěl chronickou nádorovou bolestí (CHNB), VAS 5–7, udával také občasně epizody krátkodobé PB o intenzitě VAS 8–9. U nemocného byla vytitrována léčba CHNB a zahájena chemoterapie. Byl poučen o nutnosti vedení deníku bolesti. Nemocnému jsme předepsali tzv. záchrannou (rescue) medikaci pro léčbu PB v podobě bukalních tablet TMF. Díky tomu mohl nemocný nově vzniklé ataky řešit ihned a efektivně. Při velmi dobré kvalitě života je nemocný léčen po dobu 18 měsíců protinádorovou terapií s výraznou parciální regresí. Kazuistika 2 – žena (64 let) s Pancoastovým tumorem apexu pravé plic, cT3 N1 M0, stadia IIIA. V důsledku narušení krčního sympatiku nemocná trpěla smíšenou CHNB v oblasti horní hrudní apertury s atakami PB s iradiací do PHK. Anamnesticky měla nemocná trvalé bolesti VAS 5–6, při epizodách PB VAS 7–9. Epizodické ataky PB byly velmi nepravidelné (5× denně až několik týdně). Stabilní kontroly CHNB bylo dosaženo TDS buprenorfinem. Charakter PB se od počátku jevil jako incidentální, často předvídatelný. Nemocná byla již při zahájení titrace léčby CHNB vybavena záchrannou medikací v podobě TMF ve formě bukalních tablet. Prakticky eliminovala ataky PB a podstoupila neoadjuvantní chemoradioterapii s následnou radikální operací primárního tumoru. **Závěr:** Tyto klinické kazuistiky demonstrují význam záchranné medikace z hlediska léčby PB při zachování kvality života nemocných a možnosti aktivní protinádorové léčby.

*Financováno z (NPU I) č. LO1503, poskytovaného MŠMT.*

# XI. Nutriční podpora v onkologii

## XI/75. DYSFAGIE U PACIENTŮ S TUMORY HLAVY A KRKU A VÝŽIVA

DUBOVÁ M.<sup>1</sup>, LASOTOVÁ N.<sup>2</sup>, ŠTEFFL M.<sup>1</sup>, PEJČOCH R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddělení ORL, FN Brno, <sup>2</sup> Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Polykací potíže jsou jedny z prvních symptomů tumorů dutiny ústní, orofaryngu a hypofaryngu. Nejčastěji se v úvodu jedná o dysofagii, ale dochází i k poruše posunu sousta z dutiny ústní přes orofarynx a hypofarynx do jícnu. Důsledkem pak bývají malnutrice, dehydratace, opakované aspirace a z toho plynoucí komplikace. Dané potíže se mohou objevit kdykoliv v průběhu onemocnění i léčby, tj. před i po chirurgickém zákroku, v průběhu i po onkologické terapii. Po skončení aktinoterapie bývá udávána orofaryngeální dysfagie (OFD) ve 12–14 %, s odstupem 2 let až ve 40 %. Důvodem je dokončování procesu pozdní toxické reakce na kůži, podkoží a svalech krku, a to i přes nejnovější metody aktinoterapie, které výrazně snižují negativní účinky na okolní tkáň. V konečném důsledku pak může pacient zůstat s trvale zavedenou gastrostomií, a to i v případě plného vyléčení základního onemocnění. Metody diagnostiky a terapie polykání jsou v současnosti dostupné. Ve FN Brno provádíme vyšetření OFD metodou FEES (flexible endoscopic evaluation of swallowing) menežovanou ORL lékařem v kooperaci s klinickým logopedem. Terapii polykání pak provádí klinický logoped. Pomocí objektivního vyšetření polykání lze stanovit patologie v posunu sousta a objektivizovat aspirace, vč. těch tichých, klinicky se neprojevujících. Zároveň lze ověřit efektivitu terapeutických technik zlepšujících polykání. Součástí sdělení jsou videa dvou různých pacientů, kdy první byl převzat do naší péče cca 1 rok po skončení terapie a druhý byl v naší péči od počátku terapie onemocnění. Efektivita léčebného procesu pacientů s onkologickou diagnózou nespočívá pouze ve vyléčení základního onemocnění, ale v co nejlépejším návratu k plnohodnotnému životu. Diagnostika a terapie OFD by měla být nedílnou součástí komplexní péče. Úprava či zlepšení polykacích potíží je možná i s odstupem měsíců od ukončení onkologické terapie.

## XI/165. PROCESNÍ KONTAMINANTY

PÁNEK J.<sup>1</sup>, CHRPOVÁ D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, <sup>2</sup> Vyšší odborná škola zdravotnická a Střední zdravotnická škola, Praha

**Východiska:** Procesní kontaminanty jsou relativně novou a veřejnosti méně známou skupinou toxických látek, které se za určitých okolností mohou tvořit při zpracování potravin z látek původně netoxických. Jejich toxikologický význam je velmi vysoký – často jsou to např. prokázané nebo potenciální karcinogeny. Nejznámější z procesních kontaminantů je velká skupina látek zvaných polycyklické aromatické uhlovodíky (PAU, PAHs). Nejčastěji vznikají přímo v potravině při styku s otevřeným ohněm (opékání, grilování), mohou být ale do potravin vneseny i dýmem při uzení a dalšími cestami. Mohou ale potraviny kontaminovat i exogenně, např. dýmem vznikajícím při požárech. Některé z nich (např. benzo(a)pyren) jsou prokázané lidské karcinogeny. Zatímco PAU jsou známé již dlouhou dobu, ostatní významné procesní kontaminanty jsou veřejnosti téměř neznámé. Jejich toxikologický význam je ale minimálně srovnatelný s PAU. Patří sem např. 1. heterocyklické aminy – vznikají podobnou cestou jako PAU, některé z nich jsou rovněž prokázané lidské karcinogeny; 2. akrylamid – v potravinách vzniká Maillardovou reakcí aminokyseliny asparaginu a redukcí cukru (většinou glukózy). Nejčastěji se vyskytuje v produktech z brambor (hranolky, lupínky aj.), koncentrace v cereálních výrobcích bývají většinou nižší; 3. chlorované deriváty glycerolu (např. monochlorpropandiol – MCPD) vznikají při záhřevu substitucí hydroxy-skupiny glycerolu chloridovým iontem. Volně se vyskytují málo (např. pro bílkovinné hydrolyzáty je hygienický limit 20 µg/kg). Významnější je výskyt v některých tepelně zpracovaných tucích a olejích, např. rafinovaný palmový olej (z technologických důvodů se musí rafinovat při výrazně vyšší teplotě než ostatní oleje) běžně obsahuje 1–5 mg/kg. MCPD a další deriváty jsou (podobně jako akrylamid) hodnoceny jako potenciální lidský karcinogen. Význam ostatních procesních kontaminantů (furan, nitrosaminy, oxysteroly aj.) je, ve srovnání s předchozími, velmi omezený. **Cíl:** Cílem edukační přednášky je seznámit posluchače s technologickými procesy, které vedou ke vzniku uvedených procesních kontaminantů a s jejich toxicitou a reálným zdravotním rizikem. Součástí přednášky je i nástin technologických procesů zpracování potravin, které minimalizují riziko vzniku těchto látek.

## XI/166. OXIDAČNÍ PRODUKTY LIPIDŮ. ANTIOXIDANTY

CHRPOVÁ D.<sup>1,2</sup>, PÁNEK J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vyšší odborná škola zdravotnická a Střední zdravotnická škola, Praha, <sup>2</sup> Vysoká škola chemicko-technologická v Praze

**Východiska:** Autooxidace lipidů (někdy, poněkud nesprávně označovaná jako peroxidace) je radikálová reakce, ke které dochází nejen při zpracování a skladování potravin, ale i v organismu. Primárními produkty autooxidace jsou hydroperoxydy, z nichž rozkladnými reakcemi vznikají jednak nestabilní peroxylové radikály (v potravinách velmi rychle reagují s dalšími složkami, představují ale riziko v organismu, kde zvyšují hladinu tzv. oxidačního stresu), řada sloučenin, z nichž největší zdravotní význam mají karbonylové sloučeniny, hlavně ale aldehydy, které způsobují žluklý pach a chuť potravin. Jsou to sloučeniny, většinou velmi reaktivní, které spontánně reagují s volnou aminoskupinou proteinů, peptidů a aminokyselin (ve smyslu reakce Maillarda), za tvorby výšemolekulárních produktů zvaných AGEs (Advanced Glycosylation End-products), které jsou prokazatelně jedněmi z látek odpovědných za rozvoj KVO a dalších onemocnění a za proces stárnutí. Antioxidanty jsou látky, jejichž molekuly omezují aktivitu silně oxidativních kyslíkových radikálů – snižují pravděpodobnost jejich vzniku nebo je převádějí do méně reaktivních či nereaktivních stavů. Lze je dělit na přirozené (v přírodě nebo v dané potravine se přirozeně vyskytující) a syntetické (uměle vytvořené a bez patřičného relevantního výskytu v přírodě). Z hlediska konzumenta lze hodnotit přítomnost přirozených antioxidantů v potravě kladně, protože snižují pravděpodobnost vzniku kardiovaskulárních chorob a některých typů nádorových onemocnění. Odborníci se shodují na tom, že účinnost přirozených antioxidantů přijímaných přirozeně (např. v čaji a ovoci) je výrazně vyšší než u stejné dávky

podané v čisté podobě jakožto potravinový doplněk. Řada rostlin používaných jako koření v dietologické praxi zlepšuje senzoryckou jakost připravovaného pokrmu a současně je zdrojem antioxidantů pro organismus. Cílem edukační přednášky je seznámit posluchače s problematikou nepříznivého zdravotního efektu aldehydů vznikajících při oxidaci lipidů a s faktory, které ovlivňují rychlost a průběh autooxidace. Ve druhé části jsou uvedeny příklady substancí s antioxidačním efektem a potraviny, které tyto látky obsahují. Ve třetí části budou posluchači seznámeni s antioxidačním efektem některých bylin, které mohou být použity jako součást dietoterapie.

## XI/167. VÝZNAMNÉ TOXICKÉ LÁTKY V POTRAVINÁCH

PÁNEK J.<sup>1</sup>, CHRPOVÁ D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, <sup>2</sup> Vyšší odborná škola zdravotnická a Střední zdravotnická škola, Praha

**Východiska:** Toxické látky, které se potenciálně mohou vyskytovat v potravinách, se obvykle dělí do několika skupin podle původu – 1. procesní kontaminanty – vznikají při zpracování potraviny z původně netoxických prekurzorů; 2. kontaminanty – do potravin se obvykle dostávají z exogenních zdrojů, zejména – a) činností člověka – buď vědomou (patří sem zejména agrochemikálie, z nichž nejvýznamnější jsou pesticidy) nebo nevědomou (většinou z životního prostředí – např. organické polutanty, těžké kovy aj.), b) činností parazitujících organismů nebo mikroorganismů (patří sem zejména mykotoxiny, ale i námelové alkaloidy aj.), c) mimo tuto hierarchii stojí případy mikrobiální kontaminace, kdy patogenem je samotný mikroorganismus; 3. přirozené toxické látky – rostliny a výjimečně i někteří živočichové je syntetizují pro svoji obranu před predátory. Tato skupina toxických látek je velmi široká – a) dobře známé „tradiční“ toxické látky (např. solanin, glykoalkaloidy, lektiny atd.) mají poměrně nízkou akutní toxicitu a nevyskytují se u nich případy subakutní, chronické toxicity. Látky s vyšší akutní toxicitou člověk v průběhu vývoje eliminoval ze svého jídelníčku, b) „nové“ přirozené toxické látky (tyto látky přirozeně na Zemi vždy existovaly, ale nedostávaly se do potravního řetězce) se dostávají do potravin buď v důsledku špatné zemědělské praxe (zaplevelená pole) v některých zemích, ze kterých se dováží surovina (typickým příkladem jsou tropanové alkaloidy – *Atropa bella-donna*) nebo v důsledku nesprávného použití některých léčivých bylin (rostliny čeledi *Boraginaceae*, např. brtnák lékařský (*Borago officinalis*) nebo kostival lékařský (*Symphytum officinalis*), které syntetizují pyrrolizidinové alkaloidy). **Cíl:** Cílem edukační přednášky je seznámit posluchače s problematikou potenciálního výskytu mykotoxinů a vybraných přirozených toxických látek v potravinách, s jejich toxicitou a reálným zdravotním rizikem. Součástí přednášky je i nástin zemědělských praktik a technologických procesů, které minimalizují riziko výskytu těchto látek v potravinách. Součástí přednášky je i seznámení s evropským systémem rychlého varování RASFF (Rapid Alert System for Food and Feed).

## XI/168. TREHALÓZA. SNÍŽENÍ AKTIVITY TREHALÁZY JAKO SOUČÁST DEFICITU DISACHARIDÁZ

CHRPOVÁ D.<sup>1,2</sup>, KOHOUT P.<sup>3</sup>, PÁNEK J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vyšší odborná škola zdravotnická a Střední zdravotnická škola, Praha, <sup>2</sup> Vysoká škola chemicko-technologická v Praze,

<sup>3</sup> Interní oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

**Východiska:** Trehalóza je disacharid složený ze dvou molekul glukózy. Díky vazbě  $\alpha 1 \rightarrow \alpha 1$  není v molekule volný poloacetalový hydroxyl. Z toho důvodu je trehalóza neredukujícím a velmi málo reaktivním sacharidem, který se nezapojuje ani do reakcí Maillarda. Sladivost je asi poloviční ve srovnání se sacharózou. Přirozenými potravními zdroji trehalózy jsou pekařské kvasnice *Saccharomyces cerevisiae* (5–20 % sušiny), houby, částečně med nebo koryši (hlavně krevety). V ostatních potravinách je přirozená trehalóza zcela minoritní. Trehalózu lze syntetizovat chemicky, v současné době se ale uplatňují hlavně vysoce efektivní biotechnologie, které umožnily její široké využívání jako potravinového aditiva. V USA má status GRAS, v Evropě byla již v roce 2001 zařazena na seznam tzv. Potravin nového typu (Novel Food). Jako strukturní aditivum (ne jako sladidlo) se v potravinách může využívat hlavně pro tyto účely – 1. brání vzniku krystalů ledu (poškození potraviny, následné ztráty při rozmrazování – zmrzlina, zejména i pekárenské výrobky ze zmrazeného polotovaru); 2. není hygroskopická – protihrudkující aditivum; 3. stabilizace aroma, snížení retrogradace škrobu – pečivo; 4. snížení aktivity vody, stabilizace barvy a aroma, stabilizace textury – např. ovocné přesnídávky, snad kečup, hořčice. **Cíle:** Vzhledem k tomu, že se jedná o Novel Food, mělo by být povinností evropských výrobců potravin deklarovat její přítomnost na obale. Jaká je ale realita není v této chvíli zcela jasné. Prakticky je trehalóza, při uvedení výživových hodnot na obale potraviny, zahrnuta do skupiny cukry. Toto nespecifické označování, resp. neoznačování trehalózy na obalech potravin výrazně komplikuje dodržování diety pacientům se sníženou aktivitou trehalázy. Enzym trehaláza ( $\alpha$ ,  $\alpha$ -trehalose-1-C-glucohydrolase, EC 3.2.1.28), který umožňuje štěpení trehalózy, byl objeven již v roce 1893 E. E. Bourquelotem, který ji izoloval z plísně *Aspergillus niger*. Lidská trehaláza byla popsána již v roce 1962 A. Dahlqvistem. Aktivita enzymu se vyskytuje hlavně ve střevní sliznici, zejména v jejunu, v ileu méně – na povrchu microvilli. Trehalázová aktivita byla zjištěna ale i jinde – lymfocyty, ledviny, játra, žluč. Nízká aktivita trehalázy vedoucí k intoleranci je přirozeně vzácná, může se ale manifestovat jako důsledek enteropatie. Součástí přednášky bude kazuistika.

## XI/247. DOPORUČENÍ PRO NUTRIČNÍ PÉČI V ONKOLOGII

MAŇÁSEK V.

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

Pracovní skupina nutriční péče v onkologii (PSNPO) vytvořila Doporučení pro nutriční péči v onkologii. Jedná se o stručný praktický přehled stěžejních témat ve vztahu k výživě onkologického pacienta, vytvořený mezioborovým panelem odborníků PSNPO. Je složen jak z kapitol obecných, zabývajících se diagnostikou malnutrice a možnostmi enterální i parenterální podpory, tak z kapitol speciálních, ve kterých jsou navrženy konkrétní možnosti nutriční terapie u jednotlivých malignit. Materiály jsou vydány ve formě brožury, která může být v budoucnu doplňována o nově vznikající kapitoly. Věříme, že informace stručně shrnuté ve vzniklých materiálech, povedou k lepší orientaci v nutriční problematice a budou pomocníkem v každodenní klinické praxi.

**XI/249. POHYBOVÁ AKTIVITA JAKO SOUČÁST VÝŽIVY Z POHLEDU ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ**HOLEČKOVÁ P.<sup>1</sup>, KAUTSKÁ M.<sup>2</sup><sup>1</sup> Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha, <sup>2</sup> PALESTRA s.r.o., Praha

Pro onkologického pacienta je dnes již význam správné výživy znám a potvrzen. Stav výživy ovlivňuje toleranci léčby, délku a kvalitu rekonvalescence, kvalitu života a pravděpodobně i prognózu onemocnění. Stav výživy zásadně souvisí s množstvím svalové hmoty, které ovlivňuje fyzický stav, psychický stav i pocit únavy. Bez pohybové aktivity a dostatečného množství proteinů svalová hmota atrofuje. Pacient by měl být dobře informován a motivován k přiměřeným pohybovým aktivitám. V ambulanci onkologa ani v nutričních ambulancích obvykle není dostatek času pro tento typ informací a často chybí i dostatečné vědomosti zdravotnického personálu o možnostech pohybové terapie. Z těchto důvodů vznikla ve spolupráci s PSNPO brožura, která byla testována na ÚRO NNB Praha ve spolupráci se 47 pacienty, kteří vstoupili do projektu v různých fázích onkologické léčby, někteří již po ní, v době rekonvalescence. Brožuru „Pohybová terapie pro onkologického pacienta“ sestavila a cviky nafotila fyzioterapeutka, která se výživou onkologických pacientů dlouhodobě zabývá. Soubor pacientů byl nehomogenní věkovým složením, typy diagnóz, stadii onemocnění, modalitou onkologické léčby i délkou jejího trvání a reakce pacientů na požadovanou pohybovou aktivitu byly velmi různé, nicméně lze říci, že ti, kteří vytrvali ve cvičení (část pacientů režim nedodržela) svou kondici zlepšili, u některých se dokonce množství svalové hmoty navýšilo.

**XI/364. PORADNA PRO PORUCHY POLYKÁNÍ U PACIENTŮ S NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM V OBLASTI HLAVY A KRKU**LASOTOVÁ N.<sup>1</sup>, DUBOVÁ M.<sup>2</sup><sup>1</sup> Neurologická klinika LF MU a FN Brno, <sup>2</sup> Oddělení ORL, FN Brno

Strukturální změny způsobené nádorovým onemocněním v oblasti hlavy a krku mohou negativně ovlivňovat schopnost polykání se vznikem rizika aspirace, malnutrice a dehydratace. V průběhu celého léčebného procesu, tj. chirurgické léčby, radioterapie, chemoterapie a následných pooperačních a poradních změn, se schopnost polykání může měnit. Dysfagie má nezdědka negativní dopad na kvalitu života pacientů, přetrvávající i ukončené onkologické léčby. Poradna pro poruchy polykání při FN Brno zajišťuje diagnostiku a terapii pacientů s dysfagickými obtížemi. V rámci diagnostiky disponuje objektivním vyšetřením schopnosti polykání metodou FEES (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing). 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 navržení zavedení enterální výživy. K vyšetření polykání přichází pacienti nejčastěji po ukončení radioterapie, ale i rok a více po ukončení onkologické léčby. Terapie polykání je následně vedena klinickým logopedem. V roce 2017 bylo v rámci poradny pro poruchy polykání vyšetřeno 30 pacientů s nádorovým onemocněním v oblasti hlavy a krku, což činí 9 % celkové klientely poradny. Poradna je profesně zastoupena ORL lékařem a klinickým logopedem. Úzce spolupracuje s nutriční poradnou, gastroenterologií, fyzioterapií, neurologií a dalšími lékařskými i nelékařskými profesemi.

## XII. Ošetřovatelská péče a rehabilitace

### XII/171. KAZUISTIKA – OŠETŘOVATELSKÁ PÉČE O PACIENTA S MULTIORGÁNOVÝM SELHÁNÍM

POLÁKOVÁ L., HLINECKÁ P.  
MOÚ, Brno

Cílem této práce je předložit, a to nejen sestřám, kazuistiku pacienta s multiorgánovým selháním, ve které popisujeme celkový průběh hospitalizace pacienta od příjmu, přes operační výkon, který byl komplikován rozvojem multiorgánového selhání, sepsí s nutností zajištění dýchacích cest a celkovou resuscitační péčí. Zároveň chceme poukázat na komplexnost ošetřovatelské péče, která je sestrami a lékaři na anesteziologicko-resuscitačním oddělení poskytována, a to přes zajištění a následnou péči o dýchací cesty, cévní vstupy, monitoraci hemodynamiky, farmakoterapii a dialyzační terapii, specifickou péči o operační ránu se systémem VivanoTec, monitoraci fyziologických funkcí a adekvátní reakci sestry na jejich hodnoty, až po péči o psychiku u ventilovaného a kriticky nemocného pacienta, zachování důstojnosti a životních zvyků skrze koncept bazální stimulace, vč. provádění rodiny a pacientových nejbližších v těchto náročných situacích. Naše kazuistika poukazuje na důležitost erudovanosti sester v praxi, na jejich schopnost správně vyhodnotit jednotlivé ošetřovatelské diagnózy a stanovení správného ošetřovatelského plánu na základě získaných informací.

### XII/172. KAZUISTIKA PACIENTKY S KARCINOMEM DĚLOŽNÍHO HRDLA

PEŠOVÁ Z.  
Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Hlavním rizikovým faktorem karcinomu hrdla děložního (čípku) je infekce lidským papilomavirem (HPV). Léčba nádorů je založena na chirurgickém odstranění nádoru a u pokročilejších forem se používá ozařování a chemoterapie. Zhoubný nádor děložního čípku je dobře preventabilní nádor, proto by měla žena každý rok absolvovat preventivní prohlídku. V dnešní době už existují očkovací látky proti infekci HPV. Uvádím kazuistiku ženy s onemocněním karcinom děložního čípku, jedná se o pokročilé onemocnění, zdůrazňuji spolupráci pacientky, která je přes veškeré úsilí ošetřujícího personálu v době léčby, minimální. Žena (41 let) hospitalizována pro masivní děložní krvácení, diagnóza karcinom cervicis uteri. Druhý den provedena embolizace aa. uterinae bilat. V komisi pro gynekologické malignity doporučena zevní radioterapie, brachyterapie a konkomitantní chemoterapie. Pacientka zahajuje léčbu. Po určité době se objevují první komplikace – snížení hodnot v krevním obraze, určena léčebná opatření. Z důvodu nevolnosti a silného sklonu k zácpě je provedeno gastroenterologické konzilium, doporučuje úpravu medikace. Po opakovaných aplikacích léčivých přípravků intravenózní cestou není periferní žilní systém již spolehlivý – zaveden PICC katetr. Na ultrazvuku břicha zjištěn zvětšený žlučník, chirurg doporučuje provedení ERCP. Při bolestivosti levé horní končetiny, dg. parciální trombóza. Ze strany pacientky minimální spolupráce, dle psychologické intervence se jedná o anxiózně depresivní syndrom, prohlubující se deprese, návštěva psychologa u pacientky celkem 15x. Ošetřující personál pracuje u pacientky až s 30 ošetřovatelskými diagnózami. Paní po téměř 2měsíční hospitalizaci propuštěna do domácí léčby. Po 14 dnech rehospitalizace pro bolesti levé paže a zvracení. Diagnostikována patologická zlomenina levého humeru, k léčbě transfer na ortopedickou kliniku Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Po překladek zpět do MOÚ paliativní radioterapie a rehabilitace, pokračujeme v psychologické podpoře a léčbě bolesti. Při propuštění je pacientka objednána na kontrolu do ambulance paliativní péče, nedostavila se, s ošetřujícím lékařem dále nekomunikovala, na výzvy nereagovala.

### XII/173. KAZUISTIKA – ONKOLOGICKÁ ULCEROVANÁ RÁNA – KDYŽ LÉČBA NEZABÍRÁ

JURIŠOVÁ Z.  
Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

**Východiska:** Radioterapie je jednou z léčebných metod v onkologii. Využívá ionizované záření k ovlivnění nádorového procesu. Chemoterapie je aplikace cytostatik s cílem ovlivnit buněčný cyklus nádorové buňky a zastavit další dělení nádorových buněk. Neurofibromatóza je dědičné onemocnění, které má základ z buněk vycházejících z neurální lišty. Nemoc se projevuje abnormálním růstem podpůrných buněk (Schwannovy buňky) s tvorbou menších či větších nádorů. Nádory mohou být benigní i maligní. Ulcerace je defekt kůže nebo sliznice, vzniklý rozpadem tkání. U maligního procesu vzniká rozpadem nádoru, který postihuje kůži nebo sliznice nebo do nich prorůstá. **Popis případu:** Kazuistika pojednává o případu mladé ženy od dětství sledované s neurofibromatózou 1. typu. Sledování pacientky pobíhalo do 18 let, poté nikde sledována nebyla. K další léčbě byla odeslána do MOÚ po histologické verifikaci MPNST (maligní nádor pochvy periferního nervu v terénu neurofibromatózy 1. typu) v oblasti hrudní stěny vlevo. I přes veškerou onkologickou léčbu a multioborovou spolupráci došlo u pacientky k rychlé progresi onemocnění již v průběhu léčby se vznikem rozsáhlé ulcerace s nekrotizací s nutností lokální péče. **Závěr:** Péče o ulcerované rány je náročná pro samotného pacienta i personál, a to hlavně v případech, když léčba nezabírá. Naším cílem je udržení dobré kvality života pacientky, zajištění komplexní multioborové péči (péče o ulceraci, zajištění analgetické léčby, nutrice, zajištění domácí péče a psychická podpora nejen pacientky ale i rodinných příslušníků).

### XII/175. OŠETŘOVATELSKÁ PÉČE U PACIENTA S KARCINOMEM PENISU A JEHO SOCIÁLNÍ SITUACE

MICHELOVÁ M., JUDASOVÁ V.  
MOÚ, Brno

**Úvod:** Karcinom prostaty je v ČR vzácný zhoubný nádor. Jeho výskyt v poslední době stoupá. Ve velké většině případů se jedná o kožní, dlaždicobuněčný, rakovinový nádor, vyrůstající z kůže penisu. Mezi příčiny patří nedostatečná hygiena, fimóza a další faktory jako je cigaretový kouř nebo HPV. Muž (57 let)



byl odeslán z Urocentra do MOÚ pro 2 měsíce trvající bolesti v oblasti penisu. V červnu 2017 byl proveden odběr biopsie z penisu – histologický výsledek spinocelulární karcinom nižšího stupně a condyloma acumin. Doplněno o CT páneve – patologická tříselná lymfadenopatie vpravo, bez průkazu patologických uzlin v malé pánvi, skrotální kýla bilaterálně. Pacient objednan k operaci na 31. 7. 2017 kdy se pacient nedostavil. Pacient udává, že dle předoperačního interního vyšetření nebyl operace schopen. Po opakovaných urgencích sestry z urologické ambulance se pacient dostavil. Udává problémy s močením, občas únik moči, obtížné močení, pálení a bolestivost. Před několika dny byla zimnice a febrilie. Při vyšetření zjištěna výrazná zvýšená progresa nálezu – tuhý infiltrát až ke kořeni penisu, fimóza, u zevního ústí zapáchající sekret, vpravo hmatné uzliny v tříse. Pacient byl následně přijat k punkční epicystostomii, přešetření a k operačnímu řešení karcinomu penisu – totální penektomie, uretrotomie a lymfadenektomie. V říjnu 2017 byla provedena operace penektomie radicalis, lymfadenektomie ilioinguinalis et pelvina bilat., uretrotomie perinealis. Po operaci se jizvy hojí per primam. Bez komplikací. Pacient následně propuštěn do LDN a následně ambulantní péče. Během hospitalizace po provedené operaci vyvstaly skutečnosti ohledně horší sociální a finanční situace pacienta, kdy byl úsek zdravotní péče požádán ošetřujícím lékařem a zdravotní sestrou o spolupráci. Během sociálního šetření u pacienta bylo zjištěno, že je klientem úřadu práce a také pobírá dávky hmotné nouze na živobytí i bydlení. Pacient dlouhodobě nepracuje z důvodu artrózy v kolenech a nepobírá invalidní důchod. Má velmi pečující sestru a bratrance, který jej podporuje. Pacient uvádí také dvě dcery, se kterými není v kontaktu. Situace byla intenzivně řešena s příslušnými úřady. Pacientovi byl zajištěn překlad do LDN, protože jeho bytové podmínky nebyly vhodné k rekonvalescenci po operaci.

## XII/318. MANUÁLNÍ LYMFODRENÁŽ V PREVENCÍ LYMFEDÉMU PO TERAPII NÁDORU PRSU

TICHÝ P.

Privátní praxe, Praha

Léčba nádorového onemocnění je v industriálních zemích nejčastější příčinou vzniku lymfedému. Je prokázáno, že téměř u všech osob po komplexní terapii karcinomu prsu dochází k vážnému funkčnímu poškození lokálních lymfatických uzlin. Tyto osoby se nacházejí ve stadiu latence a kdykoliv u nich existuje možnost vzniku chronického lymfedému. Zatím je málo prověřena možnost užití MLD v preventivní terapii lymfedému v těchto případech. Chybí též dlouhodobé studie na toto téma. Dosavadní zkušenosti se zahájením této terapie bezprostředně po ukončení onkologické léčby prokazují signifikantní preventivní efekt. MLD se jeví jako optimální metoda prevence chronického lymfedému u všech osob po komplexní terapii nádoru prsu. Zmíněná zkušenost z dlouhodobého sledování několika pacientek po terapii MLD, zahájené ihned při prvních příznacích insuficientní lymfatické drenáže.

## XII/335. 500. PICC NA INTERNÍ HEMATOLOGICKÉ A ONKOLOGICKÉ KLINICE FN BRNO

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

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**Úvod:** V únoru 2018 byl na naší Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno zaveden 500. PICC. PICC je periferní žílou implantovaný centrální žilní katetr. Zavádí se pod ultrazvukovou kontrolou. Jeho konec by měl být umístěn v horní duté žíle, při vstupu do pravé síně. Jde o střednědobý vstup do centrálního řečiště, doba zavedení katetru se pohybuje v průměru okolo 3 měsíců, může však být zaveden až 1 rok. **Metodika:** První PICC katetr byl zaveden na sklonku roku 2014 a začátky nebyly lehké. PICC tým se zprvu skládal pouze z 5 členů a neměl velké zkušenosti. Přesto se ničeho nebál a šel směle do toho. Bylo třeba nastavit pravidla jak pro lékaře, kteří PICC zavádějí, tak i pro nelékařské zdravotnické pracovníky, kteří PICC katetry ošetřují. V polovině roku 2015 se přidali další členové do týmu a rok 2015 jsme uzavírali s 98. zavedeným PICC katetrem. V průběhu roku 2016 a 2017 se PICC tým rozrostl o další členy, a poslední PICC katetr zavedený v roce 2017 byl pod číslem 471. Nejpočetnější skupinu se zavedeným PICC katetrem tvoří na naší klinice pacienti s diagnózou Lymfom a karcinom prsu. Na Interní hematologické a onkologické klinice jsme rovněž začali zavádět PICC katetry nemocným z ostatních klinických pracovišť FN Brno, např. z Interní gastroenterologické kliniky nebo Chirurgické kliniky. **Závěr:** Zavádění PICC katetrů na naší klinice se stalo velkým přínosem nejen pro naše pacienty, kterým PICC katetr zajistil určitý komfort a zvýšil kvalitu jejich života, ale i pro zdravotnický personál. Při manipulaci s PICC katetrem je práce rychlejší, snadnější a bezpečnější.

## XII/365. POHYBOVÝ INTERVENČNÍ PROGRAM PRO HEMATOONKOLOGICKÉ PACIENTY

KAPOUNKOVÁ K.<sup>1</sup>, SVOBODOVÁ Z.<sup>2</sup>, MALÁ A.<sup>2</sup>, HRNČIŘÍKOVÁ I.<sup>1</sup>, JANÍKOVÁ A.<sup>3</sup>, HADRABOVÁ M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddělení podpory zdraví, FSS MU, Brno, <sup>2</sup> Centrum univerzitního sportu, FSS MU, Brno, <sup>3</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**Východiska:** Hlavním cílem intervenčního pohybového programu je zvýšení kondice pacientů a zastavení úbytku svalové hmoty jako důsledku nemoci a léčby. Pohybový program je také zaměřen na zlepšení kvality života. Hematoonkologická onemocnění a jejich léčení se projevují v řadě vedlejších příznaků, které mají vliv na zhoršující se kvalitu života pacientů. Nádorové onemocnění samo o sobě nebo v kombinaci s léčbou vede nejen ke svalové atrofii, ale významně se také podílí na sympatovagální dysbalanci, která může být podkladem nejčastějšího příznaku onkologického onemocnění a tím je únava. Tento pocit únavy často provází subjektivní stav pacienta nejen v průběhu léčby, ale může přetrvávat měsíce a roky po jejím ukončení. Je doloženo, že pravidelná pohybová aktivita má pozitivní vliv nejen na kardiovaskulární systém, ale i na úpravu sympatovagální dysbalance, a proto také u pacientů s onkologickým onemocněním vykazuje velký potenciál při redukci únavy. **Soubor pacientů a metody:** Pohybový intervenční program probíhal po dobu 3 měsíců ve frekvenci 3x týdně v čase 60 min. Cvičební jednotka zahrnovala 10 min rozcvičení a zahřátí organismu, dále následovala zpočátku 20 min, později 40 min část kardiotréninku a závěrečných 10 min bylo věnováno odporovým cvičením s vlastní vahou těla a následnému protažení a zklidnění. Úroveň fyzické zátěže byla monitorována prostřednictvím sport-testerů a podle subjektivního vnímání úsilí dle Borgovy škály v intervalech 5 min. Intenzita cvičení byla nastavena individuálně na úrovni anaerobního prahu u každého probanda zvlášť na základě vstupního zátěžového vyšetření. Výzkumný soubor tvořilo 18 osob, medián věku 54 let (19–76 let, 12 žen a 6 mužů). Do rekondičního programu byli zařazeni pouze pacienti v remisi a bez kontraindikace k zátěžovému vyšetření. Randomizace byla geografická (pacienti z blízkého okolí s možností dojíždět pravidelně na cvičební lekce). **Výsledky a závěr:** Na základě výsledků spektrální analýzy variability srdeční frekvence a zátěžového testu bylo po pohybové intervenci probandů pozorováno zřetelné zlepšení v oblasti aerobní kapacity a sympatovagální dysbalance. Pravidelná pohybová aktivita je pro hematoonkologické pacienty v remisi vhodným rekondičním prostředkem k postupnému obnovení kondičních schopností, celkové tělesné a duševní pohody.

## XIII. Psychosociální péče

### XIII/241. JAK SE ŽIJE SE SARKOMEM? DŮRAZ NA PSYCHOLOGICKOU PODPORU V ORTOPEDICKÉ ONKOLOGII

ALEXANDROVÁ R.

Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

Každé onkologické onemocnění vyvolává v člověku emocionální tíseň, působí stres a generuje změny chování a myšlení způsobené strachem z bazálního ohrožení, tedy možné smrti. Sarkomy patří mezi nejzávažnější onkologické diagnózy, které výrazně negativně ovlivňují psychiku a prožívání pacientů již svými doprovodnými symptomy, jako jsou výrazné bolesti, slabost a ztráta mobility. Pacienti také často těžce zvládají samotnou léčbu, obvykle dlouhodobou, oslabuje se jejich adaptační potenciál, trpí úzkostmi, depresemi, hospitalizmem. Potřebují intenzivní a dlouhodobou psychologickou podporu, což je ale také velký nárok na jejich blízké okolí. Rodiny a blízcí těchto pacientů také často trpí psychologickými obtížemi. Je třeba zmínit, že v konečném důsledku je léčba pacientů se sarkomem velmi psychicky náročná i pro lékaře a ošetřující personál, protože jde vesměs o specifickou skupinu ať už věkem, tak např. nároky na čas či invazivitu postupů léčby. Ve své přednášce chci zdůvodnit velkou potřebu psychologické péče v celém procesu léčby pacientů se sarkomy a zdůraznit důležitost přítomnosti psychologa v léčebném týmu. Chci přiblížit možné vnímání a prožívání nemoci a nastínit možnosti a limity psychologické podpory v souvislosti s potřebami pacientů, rodiny i týmu.

### XIII/258. BARIÉRY ÚSPĚŠNÉ KOMUNIKACE S PACIENTY A RODINNÝMI PŘÍSLUŠNÍKY

KALÁŠEK D.

EDUKAL SYSTEM s. r. o., Tišnov

Komunikace mezi onkologickým pacientem, rodinnými příslušníky, zdravotnickým i nezdravotnickým personálem je v mnoha případech ztížena nejenom samotnou podstatou složité situace, ve které se všechny strany nacházejí. Výsledný efekt takové komunikace mohou ovlivňovat i zcela banální příčiny, které si v běžném životě neuvědomujeme. Takové situace vytvářejí nepřirozenou bariéru v komunikaci a je velmi důležité analyzovat, diagnostikovat, pojmenovat a následně co nejvíce eliminovat zdroje a příčiny těchto komunikačně negativních projevů. Bariéry posuzujeme především z hlediska zdroje na vnější (externí) a vnitřní (interní). Překážky v komunikaci mohou vyústit v konflikt a v případě dlouhotrvajícího působení vyvolávají stres, který způsobuje zhoršení komunikačního procesu. U onkologických pacientů, kteří projevují známky snížené frustrační tolerance může dojít ke zhoršení zdravotního stavu, a to má vliv nejenom na psychickou stránku pacienta, ale především na samotný průběh léčby. Jednou z nejdůležitějších náplní komunikace mezi onkologickým pacientem, jeho rodinnými příslušníky a zdravotnickým či nezdravotnickým personálem je přenos a sdílení důležitých informací týkajících se zdravotního stavu pacienta, výsledků testů, způsobů léčby nebo možností léčby příp. dalších podpůrných programů a organizačních kroků, souvisejících s postupem spolupráce všech zapojených stran. Pacient je v průběhu této komunikace vysoce emočně zapojen, jeho aktivní naslouchání je omezeno a v mnoha případech ovlivňováno spoustou rušivých vlivů, které v běžné komunikační situaci hrají nepodstatnou roli. V této vypjaté životní etapě onkologického pacienta je vnímání a uvědomění si bariér posunuto do emocionální roviny, ve které platí jiná pravidla a komunikační zákonitosti, než je tomu za standardních podmínek. Bariéry efektivní komunikace – v emocionálně vypjatých situacích se velmi těžce buduje určitý vztah, zvláště, pokud si neuvědomujeme bariéry, které mohou bránit pozitivní komunikaci. Stále se objevují překážky, které narušují naše úsilí. Některé jsou mimo naši kontrolu, ale většinu z nich si vytváříme sami. V obecném pojetí komunikace můžeme rozlišovat dva základní typy bariér, které jsou nejčastější příčinou nedorozumnění vznikajícího konfliktu nebo prohlubujících se pocitů frustrace u některé ze zúčastněných stran. Tyto bariéry dělíme na vnější (externí) a vnitřní (interní). Vnější bariéry komunikace mají v interpersonální komunikaci tři konkrétní projevy – 1. vyrušení osobou nebo vnějším zdrojem činnosti – např. vstup osoby do místa, času a obsahu komunikačního procesu, telefon nebo jiný elektronický zdroj atd.; 2. obecná hladina hluku v prostoru (např. rozhlasové nebo televizní vysílání, akustika pozadí atd.); 3. vizuální rozptýlení (např. počítač, pohled z okna, činnost jiných lidí v prostoru atd.). Je nezbytně nutné zařídit, aby vnější bariéry komunikace byly co možná nejmenší. V intrapersonální komunikaci existuje také nespočet vnitřních bariér, které si v určité míře vytváříme sami. Mezi nejběžnější a zároveň nejvíce podceňované bariéry tohoto typu patří následující – 1. strach a obavy z komunikačního neúspěchu – tato bariéra souvisí s psychologijí osobnosti komunikátora jak na straně zdroje informace, tak na straně příjemce informace a může být velmi negativní pro jasnou komunikaci. Souvislost nalezneme také v situačním pojetí a ve způsobech vedení rozhovoru, kdy důležitou roli plní složky verbální a neverbální komunikace. Tato bariéra je častou příčinou nedorozumnění a konfliktu z důvodu nejasných znaků chování jednotlivých aktérů komunikačního procesu; 2. osobní nebo pracovní problémy – prolínání osobního a pracovního života je na všech stranách nespornou překážkou, která komplikuje rovnováhu v komunikaci (Work Life Balance) a u onkologických pacientů se navíc přidává aspekt zdraví a kvality života; 3. předsudky a zkušenosti – často díky vlastním zkušenostem a předsudkům předpokládají zúčastněné strany vývoj dalších událostí a vzájemně se příliš nespouštějí. Vytváří se nepřesné odhady vývoje situace, a to celou komunikaci zkomplikuje nebo úplně přeruší. Nepředpokládejme – poslouchejme, co nám protistrana sděluje; 4. starost o vaše potřeby místo o potřeby protistrany – komunikátoři vycítí, pokud se protistrana stará pouze o svůj prospěch, kromě nedůvěry dochází ke zklamání a rostoucí nespokojenosti; 5. špatné naslouchání – skákání do řeči nebo čtení myšlenek, komunikátor myslí na odpověď, místo aby naslouchal, co říká druhá strana; 6. špatná nálada nebo euforie – špatná nálada efektivní komunikaci a porozumění druhému neprospívá, protistrana za nic nemůže, proto se na něm nevybíjeje, oproti tomu euforický stav myslí může odvádět pozornost od podstaty rozhovoru; 7. kulturní nebo národnostní rozdíly; 8. přízvuk a způsob mluvy, rychlost a slang – je důležité si uvědomit, že pokud se v rozhovoru mluví rychle nebo slangově, cítí se protistrana velmi trapně, stejně tak pokud jsou používány odborné výrazy, kterým protistrana nerozumí; 9. bolest – rozlišujeme bolest psychickou a fyzickou, přičemž platí, že obecně složitější je komunikace pod vlivem psychické bolesti; 10. špatná příprava rozhovoru nebo neznalost – nemůžeme připustit, aby naše špatná příprava rozhovoru nebo neznalost navodila konfliktní situaci. Umění dobré komunikace je velmi složitá věda, důležitá zejména pro lidi pracující v sociální sféře nebo ve zdravotnictví, kde záleží na dobře zvoleném slovu, gestu, postoji nebo mimice, aby konečný výsledek dialogu nebyl pochopen jinak, než je zamýšleno a nezhoršil psychický a fyzický stav pacienta, rodinného příslušníka nebo spolupracovníka. Dobrá znalost existence a uvědomění si komunikačních bariér napomáhá k úspěšnosti a spolupráci mezi všemi komunikačními stranami.

### XIII/259. ABY Z TOHO NEBYL KONFLIKT ANEB JAKÉ DRUHY KONFLIKTNÍCH SITUACÍ ZAŽÍVÁ NELÉKAŘSKÝ PERSONÁL A JAK JE ŘEŠIT

KALÁŠEK D.

EDUKAL SYSTEM s. r. o., Tišnov

V postmoderní společnosti je na problematiku konfliktu nahlíženo jako na interdisciplinární vědu související s psychologií, sociologií, demografií, ale také s managementem, personalistikou, řízením lidských zdrojů a dalšími obory. Za určitých podmínek souvisí konflikt s osobností agresora a oběti. Vznik, průběh a řešení konfliktu ovlivňuje mnoho faktorů, mezi něž patří prostředí, pracovní atmosféra, firemní kultura a způsoby řešení sporů, morálka a úroveň etických pravidel, vztahová rovina nebo profesní rivalita, stres, nadměrná pracovní zátěž, příp. nedostatek a jednotvárnost pracovních činností, způsob vedení a řízení managementu, konkurence, nezáměr okolí, strach ze ztráty zaměstnání, netolerance, závist. Konflikt lze popsat jako rozpor, střet mezi protichůdnými tendencemi. S možným výskytem konfliktů je nutno počítat jak při plánování, organizování, umístování pracovníků, tak při hodnocení, kontrole a odměňování. Nezdravotnický personál se setkává s různými situacemi, které ho vystavují možností vzniku různých druhů konfliktů, a proto je vhodné o této problematice nejenom hovořit, ale vzdělávat tento personál v technikách předcházení a zvládnání konfliktních situací. Konflikty dělíme podle délky trvání na krátkodobé a dlouhodobé, přičemž platí, že dlouhodobě neřešené konflikty mohou přinášet více negativních důsledků než vážné, avšak „jednorázové“ střety. Nejvýznamnější je rozdělení konfliktů na vnitřní – intrapersonální, intrapsychické, intraskupinové a vnější – interpersonální, interpsychické a interpersonální. Vnější konflikty se člení na konflikty mezi dvěma jedinci – vlastní interpersonální konflikty, mezi jedincem a skupinou a na konflikty mezi skupinami. Vnitřní konflikty představují stav odehrávající se uvnitř jedince v jeho psychice. Střetávají se tu apetence (pozitivní hodnoty, pohnutky a cíle) a averze (záporné hodnoty, pohnutky a cíle). Relativně nejlehčím typem konfliktu je střet dvou kladných hodnot. Častým typem konfliktu je střet kladné a záporné hodnoty, tedy souboj přitažlivého a odpudivého (zábava vs. povinnost). Konflikty vnitřní a vnější se velmi často prolínají, jedny zapřičiňují druhé a naopak. Interpersonální konflikty mívají častěji extroverti, k vnitřním konfliktům inklinují introverti. Konflikt může mít i pozitivní roli, takový konflikt označujeme jako mobilizující. Velké množství konfliktů nebo vážný konflikt přináší opačný demobilizující efekt. Demobilizující konflikty jsou destruktivní, kazí sociální klima, nesměřují ani neusilují o řešení problému, naopak problém prohlubují a rozšiřují. Cílem je porazit protivníka, zdeptat ho a pokořit. Množství konfliktů, ať už zjevných či skrytých, souvisí s mírou pracovní spokojenosti (profese, místo, prostředí, pozice, osobní preference apod.). Významnou příčinou vzniku konfliktu bývá platové ohodnocení. Tam, kde jsou chyby v hodnocení a odměňování zřejmé, mizí jak duch týmu, tak pracovní spokojenost. Zdrojem konfliktů a možná řešení mohou být – 1. Osobnost a sociální chování jednotlivců – potíživé, nesnášenlivci, osoby se špatným vztahem k ostatním, se sklony k násilí, náboženští a političtí agitátoři, paraziti, moralisté. Řešení: snaha o usměrnění, vyčlenění z kolektivu. 2. Nedorozumění – příčinou může být špatná komunikace, nedostatečné vysvětlení úkolů. Řešení: vzdělávání pracovníků, komunikace, provádění práce. 3. Nedostatky personální práce – v získávání a výběru pracovníků, nevhodné zařazení na pracovní místo, nedostatky v hodnocení, povyšování, odměňování, zanedbávání dalšího vzdělávání pracovníků. Řešení: změna personální politiky a praxe. 4. Styl vedení lidí v organizaci – direktivní prvky, sklon k byrokracii, nedostatečné respektování práv zaměstnanců, jejich zájmů, kastovnictví. Řešení: změna, zlepšení stylu vedení lidí. 5. Umístění pracoviště a pracovní podmínky – materiální zabezpečení, ergonomie prostředí. Řešení: změna, rozhodování v technickém řešení a vedení lidí. 6. Příčiny mimo podnik – životní podmínky zaměstnance. Řešení: pomoci zaměstnanci překonat složitou situaci. Výrazným prvkem, který může pomoci k odhalení vznikajících konfliktů je atmosféra konfliktu a signály konfliktu, které mají následující projevy – zhoršuje se komunikace, stává se formální; přibývá drobné popichování a fevnivost; častěji se objevují rozdílné názory, hádky kvůli maličkostem; místo řešení se hledají viníci; stále více se odvolávají na pravidla a nařízení; formality jsou na prvním místě; všichni zúčastnění jsou frustrováni; efektivita práce se vytrácí. Obecné zvládnání konfliktů – řešení – 1. únik (nejjednodušší), boj; 2. kompromis, konsensus; 3. z pozice moci – a) síla ničení („bude to tak!“); b) hrozba („udělej to tak nebo...“). Zvládnání konfliktů – orientace na sebe, na výkon, orientace na druhé, na vztah. Konstruktivní konflikt je konstruktivní hádka, která vychází z premisy, že konflikt je přirozenou součástí života a nelze ho z něj vyloučit. Je však možné vést konflikty s lidmi způsobem, který nevede k roztržce a nevyvolá nepřátelství. Běžné konflikty, s nimiž se setkáváme v každodenním životě, mají často podobu hádky. Snahou není řešení problému, ale dosažení vítězství. Soupeř má být poražen a zdeptán. Konflikt má vždy emoční doprovod. Metoda konstruktivního konfliktu nabízí opak destruktivní hádky – 1. konflikt je běžnou součástí života, nebojme se ho; 2. cílem konfliktu je řešení problému, ne porážka oponenta; 3. konflikt je třeba řešit otevřeně s dobrou přípravou, ale ne dlouho po vzniku problému; 4. v konfliktu je třeba udržet emoce pod kontrolou, tento požadavek je klíčový a v praxi nejobtížnější; 5. v průběhu konfliktu je nutno kontrolovat slovník, snažit se nevysslovit nic, co později nelze vzít zpět; 6. v konstruktivním konfliktu dodržujeme pravidla „fair play“, správné férové hry v rámci pravidel, zakázány jsou nečisté údery pod pás. Konstruktivně řešený konflikt nevede k nepřátelství mezi oponenty a ponechává otevřené dveře v dalším jednání a spolupráci. Zvládnání mezilidských konfliktů – v obecné rovině existuje pět základních přístupů, jak zvládat mezilidské konflikty – 1. konfrontace – agresivní a nekooperativní sledování jenom vlastních zájmů; 2. kooperace – asertivní snaha prosadit se a současně kooperativní, respektující zájmy protistrany; 3. vyhýbání – neasertivní, podceňující vlastní zájem stejně jako zájem druhého – nekooperativní; 4. ústup – neasertivní, neberoucí ohled na vlastní zájem, ale kooperativní, vstřícný k druhému; 5. kompromis – mírně asertivní i kooperativní. Konflikty různých druhů a projevů se nevyhýbají ani nezdravotnickému personálu. Pochopením a správným komunikačním stylem lze konflikty nejenom řešit, ale především těmto nepříjemným projevům předcházet.

### XIII/260. HROZBA VYHOŘENÍ JAKO PRŮVODNÍ STAV PRACOVNÍ VYTÍŽENOSTI U POMÁHAJÍCÍCH PROFESÍ

KALÁŠEK D.

EDUKAL SYSTEM s. r. o., Tišnov

V mnohých zdravotnických zařízeních, a to nejenom v ČR, se projevuje fenomén, který je popisován jako organizační deprese. Tento stav postihuje především organizace s nadměrným rizikem výskytu pracovní vyčerpanosti a opotřebovanosti zdravotnického i nezdravotnického personálu. Neklamnými znaky takové organizační deprese je stres, syndrom vyhoření, pesimismus, cynismus, frustrace, lhostejnost, ztráta iniciativy, motivace a naděje. Syndrom vyhoření (burnout syndrome) je popisován jako ztráta motivace a zájmu o práci, která je způsobena dlouhodobým emocionálním vypětím a souvisí s psychickou kondicí a celkovým pojetím kvality života a „work-life balance“. Onkologická oddělení a zdravotnická zařízení, pečující o pacienty s onkologickým onemocněním jsou „živým organizmem“, systémem, který má svoje specifické potřeby a organizační řád. Specifika spočívají v odlišnosti a náročnosti pracovních postupů, které se projevují ve zvýšených požadavcích na osobnostní a profesní výkonnost a v konečném důsledku mohou znamenat zvýšenou pravděpodobnost výskytu pracovní únavy personálu. Tato pracovní únava souvisí s charakterem práce a s častým výskytem nedocenenosti a s pocitem zmaru. Podle PhDr. Daniela Golemana se u vysoce exponovaných zaměstnanců projevuje fenomén, který pojmenoval jako „psychologická absence“. Popisované projevy tohoto fenoménu

nápadně připomínají počáteční fáze syndromu vyhoření, kdy pracovník plní svoje úkoly zcela bez zájmu, stereotypně až mechanicky, bezmyšlenkovitě s projevy znučenosti a zcela bez motivace k utváření nebo zosobnění se do situačního procesu. Za únavaovým syndromem lze často nalézt pracovní vyčerpání spojenou se stresem, který není včas diagnostikován a následně regulován pomocí technik duševní práce. Rozpoznat tyto projevy je nedílnou součástí práce managementu, tedy řídicích pracovníků. Pracovní únava – únava je přirozeným odrazem pracovní činnosti a pracovní zátěže. Pokud je pracovník vystaven takovým pracovním podmínkám, se kterými se nedokáže ztotožnit nebo se jim přizpůsobit a vyrovnat se s tlakem těchto pomínek, zvyšuje se riziko škodlivosti únavy. Projevy únavy jsou v rovině psychické a fyziologické nerovnováhy. Chronickou únavou rozumíme takový stav, kde lze analyzovat somatické a psychické změny jakými jsou slabost, bolest, bušení srdce, mdloby, poruchy spánku či paměti, sexuální potíže, kožní onemocnění. Z pracovního hlediska jsou negativními dopady chronické únavy především nedostatek motivace a snížená koncentrace. V extrémním případě může docházet k vyčerpání s projevy halucinací, depresí a zmatenosti. Pracovní únava a přetížení působí negativně na osobnostní a pracovní spokojenost, rovnováhu osobního a pracovního života a tím také na celkovou kvalitu života. Stres – psychický stres chápeme jako mentální, emocionální a fyziologickou odezvu organismu na psychogenní zátěžové podněty větší intenzity. H. Selye definuje stres jako charakteristickou fyziologickou odpověď na poškození nebo ohrožení organismu, která se projevuje prostřednictvím obecného adaptačního syndromu. Ten přímo ovlivňuje zdraví tím, že vyvolává nadměrnou a trvalou aktivaci nervového sympatického systému nebo systému adrenokortikálního a posléze poškození imunitního systému. Druhy stresu – stres dělíme podle kvantitativního a kvalitativního hlediska na 4 typy – 1. hyperstres – stres překračující hranice adaptability, schopnosti vyrovnat se se stresem; 2. hypostres – stres, který ještě nedosáhl obvyklých tolerancí (např. u ministresorů, plíživých negativních vlivů monotónnosti, nudy, frustrace); 3. distres – stres negativní (obavy, vztek, úzkost apod.); 4. eustres – kladně působící stres, například je-li člověk v očekávání něčeho příjemného, např. narození dítěte, očekávání pozitivního výsledku léčby atd. Stresory – termín stresor lze chápat jako na člověka negativně působící vliv. Podle povahy rozlišujeme tyto stresory – 1. biologické – chemikálie, bakterie, úrazy, narušení rytmicity činnosti, vč. narušení biorytmů, u žen také hormonální nerovnováha v době premenstruační tenze a v klimakteriu, těhotenství; 2. fyzikální – radiace, vliv UV a IR paprsků, nízký obsah kyslíku ve vzduchu, vibrace, otřesy, hluk; 3. psychologické – životní události (svatba, úmrtí blízké osoby, odchod do důchodu, ztráta zaměstnání apod.), každodenní běžné vlivy (nespokojenost se zaměstnáním, časový tlak, finanční starosti aj.) a osobnostní vlivy (nízké sebehodnocení, netrpělivost, neschopnost stanovit si reálné cíle a priority, závislost, nízká flexibilita, chabé komunikační dovednosti atd.); 4. sociální – přelidnění a sociální konflikty nebo osamění, problémy dominance a subordinace, teritorialita. Pracovním stresem bývají ohroženi zejména pracovníci v pomáhajících profesích, tzn. lékaři, sociální pracovníci, pedagogové, zdravotní sestry, hasiči, policie apod. Syndrom vyhoření – jedna z nejstarších definic Herberta Freudenbergera popisuje „burnout“ jako „stav vyplenění všech energetických zdrojů původně velice intenzivně pracujícího člověka, např. lidí, kteří se snaží se s nimi těžkostech pomoci a pak se cítí sami přemoženi jejich problémy“. Zařazení – Dle MKN-10 (Mezinárodní klasifikace nemocí, desátá revize, WHO) se syndrom vyhoření řadí do doplňkové kategorie diagnóz Z73.0, tedy do problémů spojených s obtížemi při vedení života, jako stav životního vyčerpání neboli vyhasnutí (vyhoření). Syndrom vyhoření není klasifikován jako nemoc (MKN-10, 2009). Druhy vyhoření – podle Stibalové (2010) lze rozlišit dva druhy syndromu vyhoření – 1. akutní burnout syndrom – syndrom vyhoření se může objevit jako akutní odezva na přílišnou pracovní zátěž, klidně i na začátku pracovní kariéry. Příčinou může být příliš mnoho práce, neochota kolegů. Jedinec cítí velkou psychickou i fyzickou únavu a mohou se objevit sklony k depresi. 2. chronický burnout syndrom – chronický syndrom vyhoření nastává po delší době v práci, když už začíná být jednotvárná, nudná. Lidé, kteří trpí tímto stavem, hledají smysl své práce. Začíná u nich převládat stereotyp, frustrace a bezradě, nepocítí dostatečné oceňování své práce. Jedinec se pak cítí bez energie, jedná podrážděně, chová se necitelně k ostatním. Fáze syndromu vyhoření – 1. fáze nadšení je počáteční fází, ve které má pracovník vysoké cíle a je velmi zainteresovaný; 2. fáze stagnace, kdy se jedinci nedaří dosahovat svých požadavků. Přání pacientů ho začínají obtěžovat, zažil několik zklamání a práce mu nepřipadá tolik vzrušující; 3. fáze frustrace – jedinec začíná pohlížet na své pacienty negativně, pracovní prostředí pro něj tvoří zklamání; 4. fáze apatie, kdy se pracovník vyhýbá jakýmkoliv aktivitám či odborným rozhovorům se spolupracovníky; 5. fáze úplného vyčerpání, kdy jedinec postrádá ve své práci smysl, dochází k vymizení reflexe vnitřních norem. Nezbytné podmínky pro řešení syndromu vyhoření – 1. uvědomit si problém a následně si ho i přiznat; 2. aktivně přebírat osobní zodpovědnost; 3. rozvíjet porozumění a jasně uvažování; 4. rozvoj nových prostředků ke zvládnání a zlepšení existujících strategií; 5. změna vztahu pracovníka k pracovnímu prostředí. Syndrom vyhoření je nebezpečným projevem pracovní vyčerpání a negativně ovlivňuje nejenom výkonnost pracovníka, ale především kvalitu jeho života, a proto je zapotřebí tyto dopady nepodceňovat a nastavit takové podmínky, které by v co největší míře zamezily vzniku tohoto projevu.

### XIII/366. NA MINDFULNESS/VŠÍMAVOSTI ZALOŽENÉ PROGRAMY PRO PODPORU DUŠEVNÍHO ZDRAVÍ ZDRAVOTNÍKŮ – EVIDENCE-BASED DUCHOVNÍ RŮST A CESTA K ŽIVOTNÍ SPOKOJENOSTI

SVĚTLÁK M.

Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU, Brno

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

# XIV. Hereditární nádorové syndromy

## XIV/214. DIAGNOSTIKA KARCINOMU PRSU U RIZIKOVÝCH ŽEN – JAK JSME ÚSPĚŠNÍ?

PALÁCOVÁ M., KRÁSENSKÁ M., ONDRAČKOVÁ A., PETRÁKOVÁ K.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

V preventivní onkologické ambulanci MOÚ je sledováno více jak 1 000 žen se zvýšeným rizikem pro vznik karcinomu prsu a jiných zhoubných nádorů. V naší práci jsme se zaměřili pouze na zdravé nositelky mutací v genu BRCA1 a BRCA2, kde je celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu popisováno až 85 %. Celkem sledujeme 298 nositelek mutací v genu BRCA1 a BRCA2. Tyto ženy jsou v naší preventivní ambulanci sledovány od roku 2000 v pravidelných intervalech. Většina z nich je sledována po 6 měsících od věku 25 let, v mladším věku ve většině případů 1× ročně. Cílem péče o zdravé nositelky mutací v genu BRCA1 a BRCA2 je diagnostikovat malignitu co nejdříve, aby šance na přežití, resp. vyléčení byla co největší. Ideálním případem je diagnostikovat karcinom prsu do velikosti 1 cm, neboť u pacientek s velikostí nádorů pT1a a pT1b je šance na vyléčení obrovská, popisuje se 5leté přežití ve > 97 % případů. Pacientky jsou sledovány každých 6 měsíců klinicky a pomocí radiologických metod. Využíváme mamografii, magnetickou rezonanci prsou, popř. ultrazvukové vyšetření prsou v závislosti dle aktuálních doporučení, věku ženy a denzité mléčné žlázy. V našem souboru čítajícím 298 zdravých žen jsme diagnostikovali karcinom prsu u 45 nositelek mutace v genu BRCA1 a 2. Převažovaly nositelky mutace BRCA1 – 37,8 nádoru bylo nalezeno u nositelek mutace v genu BRCA2. Zajímá nás medián věku žen, velikost tumoru, klinické stadium a pomocí které metody se nám tumor podařilo diagnostikovat. V případě vyššího klinického stadia jsme pátrali po příčině pozdní diagnózy, která může nepříznivě ovlivnit přežití pacientek. V neposlední řadě nás zajímalo, u kolika pacientek došlo k progresi onemocnění a kolik z nich v důsledku onemocnění zemřelo. Dále jsme pátrali i po jiných malignitách v této rizikové skupině žen. Přesná data budou prezentována v rámci přednášky.

## XIV/226. VYUŽITÍ MASIVNĚ PARALELNÍHO SEKVENOVÁNÍ K VYHODNOCENÍ CNV – PRAXE V KLINICKÉ DIAGNOSTICE

JURČEKOVÁ A., KUNTOVÁ H., HAVRILOVÁ P., PETŘÍKOVÁ N., DAŇKOVÁ M., MICHALOVSKÁ R., VLČKOVÁ Z.

GHC GENETICS, s.r.o., Praha

**Východiska:** Masivně paralelní sekvenování (MPS) je technologie, která rychle nahrazuje Sangerovo sekvenování v hodnocení variant v klinické genetice. Umožňuje detekovat širokou skupinu hereditárních genů a zvyšovat tak diagnostické výtěžky a klinickou péči. Další nespornou výhodou MPS je možnost využít získaná data k analýze variability počtu kopií (copy number variation – CNV). CNV je možné detekovat na základě porovnání teoretické a skutečné hloubky pokrytí v kauzální oblasti. Velké genomové přestavby (large genomic rearrangements – LRGs) představují nejméně 10 % mutací v BRCA1 a 5 % mutací v BRCA2 genech u pacientů s výskytem hereditárního karcinomu prsu a ovarií. Dle doporučení Společnosti lékařské genetiky (SLG) je v ČR prováděno kompletní vyšetření exon/intronových oblastí BRCA1, -2 genů metodou přímého sekvenování a doplněno metodami k detekci LGRs (např. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification – MLPA). **Popis případu:** Na základě osobní anamnézy byla pacientka odeslána ke kompletnímu molekulárně genetickému vyšetření genů BRCA1 a BRCA2. U pacientky bylo provedeno masivně paralelní sekvenování na platformě MiSeq, Illumina, kdy bylo díky využití našeho SeqCap onkopanelu (Roche) osekvenováno celkem 48 onkogenů. Dále byla provedena MLPA genů BRCA1, BRCA2/CHEK2 a bylo provedeno bioinformatické vyhodnocení komplexního panelu genů. U pacientky byla nalezena v heterozygotním stavu patogenní mutace c.9435\_9436delGT (p.Ser3147Cysfs, rs80359763) BRCA2 genu, která byla dále potvrzena Sangerovým sekvenováním. Bioinformatické zhodnocení CNV vytvořilo podezření na přítomnost velké delecce exonů 3–15 v genu RAD50. Tato delecce byla potvrzena CNV vyhodnocením pomocí softwaru Pilot (JSI medical system, Německo) a následně metodou MLPA prostřednictvím SALSA MLPA probemix P260-B1 PALB2-RAD50-RAD51C-RAD51D (MRC-Holland, Nizozemí) ze dvou nezávislých odběrů. **Závěr:** Pacientka splňovala kritéria na molekulárně genetické vyšetření genů BRCA1 a BRCA2. Standardním postupem – provedením MLPA analýzy pouze těchto genů by se nepřišlo na to, že se u pacientky nachází rozsáhlá delecce v genu RAD50. Díky možnostem MPS můžeme najednou osekvenovat a zhodnotit stovky významných onkogenů. Zvyšování senzitivity a specifity MPS staví tuto metodu jako významného činitele pro zkracování doby vyšetření a snižování jeho nákladů. Kvalitní bioinformatické zhodnocení výsledků analýzy by do budoucna mohlo omezit nutnost plošné MLPA analýzy a zaměřit se pouze na potvrzení pozitivních výsledků CNV a nalezených variant.

## XIV/268. METODA NGS A JEJÍ VYUŽITÍ V NÁDOROVÉ GENETICE

VAŠÍČKOVÁ P.<sup>1</sup>, MACHÁČKOVÁ E.<sup>1</sup>, HÁZOVÁ J.<sup>1</sup>, ŠTAHLOVÁ HRABINCOVÁ E.<sup>1</sup>, NAVRÁTILOVÁ M.<sup>1</sup>, SVOBODA M.<sup>1</sup>, SOUKUPOVÁ J.<sup>2</sup>, ZEMÁNKOVÁ P.<sup>2</sup>, KLEIBL Z.<sup>2</sup>, FORETOVÁ L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. LF UK v Praze

**Východiska:** Sekvenování nové generace v současné době nahrazuje klasické postupy molekulární biologie původně používané pro detekci kauzálních mutací v nádorových predispozičních genech. Hlavními výhodami NGS je ve srovnání se screeningem jednotlivých genů možnost testování desítek genů současně, a to v kratší době a s nižšími náklady. **Soubor pacientů a metody:** Celkem bylo vyšetřeno 700 vzorků DNA izolovaných z periferní krve vysoce rizikových jedinců s podezřením na dědičnou predispozici nádorového onemocnění. NGS vyšetření bylo provedeno vždy pomocí jednoho z níže uvedených postupů zaměřených na nádorové predispoziční geny, případně geny reparačních drah – komerční TruSight Cancer panel (94 genů, Illumina) nebo CzeCanca panel (219 genů, SeqCap EZ Choise, Nimblegen/Roche). **Výsledky:** NGS panelové sekvenování umožnilo rozšíření spektra detekovaných mutací na další nádorové predispoziční geny. U pacientek s podezřením na hereditární syndrom nádoru prsu a/nebo vaječníků byly kromě mutací v genech BRCA1/2 detekovány opakovaně mutace v dalších genech účastnících se reparační DNA. Jednalo se o geny asociované s vysokým rizikem ovariálního karcinomu jako BRIP1, RAD51C a RAD51D, dále geny spojené se vysokým či středně zvýšeným rizikem rakoviny prsu jako PALB2, ATM a CHEK2 ad. Pro tyto geny již byla také aktuálně

vydána doporučení preventivních opatření (NCCN Guidelines Insight, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017). K odhalení skrytých nádorových syndromů přispěly např. nálezy v genu PTEN a VHL (Cowdenův syndrom, Von Hippel-Lindau syndrom). Mnoho jiných nálezů se týkalo genů s nejasnou mírou rizika nebo genů bez dostupných asociačních a segregčních studií, které budou předmětem dalšího výzkumu. **Závěr:** NGS technologie je významným posunem v možnostech prevence nádorových onemocnění u vysoce rizikových osob. K plnému využití potenciálu NGS je však zapotřebí úzké spolupráce onkologů, klinických genetiků, molekulárních biologů a bioinformatiků. Pro klinické využití je nutné zejména stanovení míry rizika nádorového onemocnění pro nosiče mutací v dalších rizikových predispozičních genech a zahrnutí těchto poznatků do cílených doporučení pro preventivní sledování, personalizovanou medikaci a chirurgické profylaktické zákroky.

*Práce byla podpořena granty: AZV ČR NV15-27695A a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).*

#### **XIV/289. BODOVÁ MUTACE V PROMOTORU 1B V GENU APC U ČESKÝCH RODIN S MASIVNÍ POLYPÓZOU ŽALUDKU**

MACHÁČKOVÁ E.<sup>1</sup>, NAVRÁTILOVÁ M.<sup>1</sup>, VAŠIČKOVÁ P.<sup>1</sup>, HÁZOVÁ J.<sup>1</sup>, ŠTAHLOVÁ HRABINCOVÁ E.<sup>1</sup>, SVOBODA M.<sup>1,2</sup>, FORETOVÁ L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

**Východiska:** Dědičná forma masivní polypózy žaludku kobercového typu – GAPPS (Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach) je autozomálně dominantní dědičný syndrom s vysokým rizikem vzniku adenokarcinomu žaludku. Polypóza žaludku byla již dříve popsána jako součást familiární adenomatózní polypózy (FAP) u jedinců s rozsáhlou delecí promotoru 1B genu APC. Li et al (2016) popsali bodovou mutaci ve vazebném místě YY1 transkripčního faktoru v promotoru 1B genu APC, která kosegregovala v několika postižených rodinách s GAPPS syndromem bez přítomnosti polypů v tlustém střevě. Funkčním testem bylo ověřeno, že tyto mutace výrazně redukovaly expresi APC v žaludeční sliznici. **Soubor pacientů a metody:** Soubor pacientů představoval postižené jedince z 34 českých rodin s dříve neobjasněnou příčinou FAP, masivní polypózy žaludku nebo adenokarcinomem žaludku. Většina z vyšetřovaných již byla dříve vyšetřena na mutace v genech APC, MUTYH, CDH1 nebo genech Lynchova syndromu bez záchytu kauzální mutace. Byla provedena amplifikace APC promotoru 1B (dle Li et al. 2016) z genomické DNA pacientů a analýza pomocí Sangerova sekvenování. **Výsledky:** U 9 těžce postižených jedinců (ze 6 nepříbuzných rodin) s masivní polypózou žaludku a v některých případech také s adenokarcinomem žaludku byla identifikována mutace APC NM\_001127511: c.-191T>C, která byla asociována s GAPPS syndromem (Li et al. 2016). Všichni postižení jedinci s APC c.-191T>C měli masivní, kobercovou polypózu žaludku se stovkami polypů na sliznici žaludku. V těchto rodinách jsme provedli prediktivní testování u asymptomatických členů rodiny, kdy bylo zachyceno dalších 5 nosičů APC c.-191T>C mutace. U 3 z nich (narozených v letech 1988, 1983, 1968) byly následně na gastrokopii potvrzeny mnohočetné polypy žaludeční sliznice a byla doporučena profylaktická gastrektomie. U ženy (narozené roku 1988), která podstoupila profylaktickou gastrektomii, již byl v době operace přítomen gastrický adenokarcinom. Pouze u jedné nosičky APC mutace c.-191T>C (narozené roku 1987) nebyly v současné době zjištěny polypy, tato bude nadále pravidelně sledována. Poslední z nosičů mutace, matka pacienta (narozená roku 1967), který zemřel na generalizovaný tubulární adenokarcinom ve věku 28 let, je v současné době objednána na gastrokopické vyšetření. **Závěr:** Vzhledem k potvrzené přítomnosti rizikové APC mutace c.-191T>C v české populaci, je vhodné u všech pacientů s podezřením na GAPPS syndrom provést vyšetření promotoru 1B genu APC.

*Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ 00209805).*

# XV. Nádory prsu

## XV/127. IMUNOTERAPIE U KARCINOMU PRSU

BIELČIKOVÁ Z., ŠPAČEK J.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Postavení imunoterapie (IT) v léčbě zhoubných nemocí (ZN) kontinuálně stoupá. U některých ZN je její místo pevně zakotveno již v 1. linii léčby pokročilé nemocí. Jedná se zejména o maligní melanom (MM) a renální karcinom (RCC), další diagnózy rychle přibývají. Excelentní efekt IT u MM, diagnózy, jejíž biologickou povahu charakterizuje obrovská mutační nálož (TML), se projevuje dlouhotrvajícím (mnohdy letitým) efektem. U RCC je efekt IT také výrazný, přesto, že jeho TML není tak významná. Infiltrace RC imunitními buňkami jde ruku v ruce s odpovědí nádoru na IT. Odhlédneme-li od prognostických a prediktivních markerů spojených s efektem IT, míra odpovědi (RR), čas do progresu (PFS) i celkové přežívání nemocných s MM nebo RCC jsou vysoké. U karcinomu prsu (BC) je situace odlišná. Na význam imunity u BC poukazují také změny v mikrobiomu prsu nemocných ve srovnání se zdravou populací žen, zajímavým se zdá být také vztah jednotlivých mikrobiomů. U časného BC (EBC) byl prokázán prognostický význam tumor-infiltrujících lymfocytů (TILs) u HER2 dependentního a triple negativního BC (TNBC) a prediktivní význam koncentrace TILs na dosažení patologické kompletní remise (pCR) u všech podtypů EBC. To je dokladem toho, že BC je imunogenní a některé typy BC by mohly být kandidáty pro IT. Identifikace těchto podskupin EBC, u kterých nebylo dosaženo pCR (zejména u luminálních typů) je klíčová pro další ovlivnění přežívání této prognosticky méně příznivé podskupiny nemocných. Začlenění IT do armamentária léčby BC vyžaduje identifikaci prediktivních markerů. Hledání neoantigenů (neoAg) se zdá být nadějným zejména u TNBC a jeho BRCA+ varianty. Ukazuje se, že mutace vedoucí k vzniku neoAg vznikají nejen v závislosti na počtu substitucí (SNVs), ale také na jejich lokalitě (vně vs. uvnitř čtecího rámce) a typu mutací (tzv. mutační podpisy EBC). Imunomodulace nádorů s alespoň bazální imunoinfiltrací by mohla zlepšit prognózu nemocných. U EBC může mít u různých subtypů prognostický význam infiltrace nádoru různými typy imunitních buněk. U MBC bude hledání prediktorů patrně svízelnější, metastázy rostou v atenuovaném nádorovém mikroprostředí. Většina subtypů imunitních buněk, imunitní funkce i exprese genů jsou nižší ve srovnání s EBC. RR (mono) IT v paliativní indikaci je ve srovnání s RCC nebo MM nízká, kolem 5–20 % v závislosti na linii léčby. Až v kombinaci s chemoterapií procento odpovědí stoupá. Nízká TML, stejně jako exprese PD-L1 a raritní mikrosatelitová instabilita, heterogenita BC i jednotlivých subtypů, dělá z této diagnózy pouze potenciálního kandidáta na IT.

## XV/129. THE USE OF RADIOACTIVE I125 SEEDS IN BREAST CANCER PATIENTS WITH NEOADJUVANT TREATMENT

LEIDENIUS M.

Breast surgery Unit, Comprehensive Cancer Center, Helsinki University Hospital, Helsinki

Localization of impalpable tumours with I125 radioactive seeds was introduced as early as 2001. Recently, the method has gained increasing popularity, because the method provides several advantages. 1. The location of the seed in relation to the tumour can be readily evaluated in mammography, like using a guide wire, but nothing is pointing out from the breast. 2. Logistics – the half-life of I125 is 60 days. Therefore the seed can be placed several days or even several months before surgery, like in patients receiving neoadjuvant therapy. 3. Large microcalcification area can be bracketed with 2–3 seeds. 4. Multiple lesions in the breast can be marked separately. Marking metastatic axillary nodes in patients with neoadjuvant treatment – clinically node negative patients can undergo sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment. However, the oncological safety of sentinel node biopsy in patients who are clinically node positive before neoadjuvant is still under investigation. In these patients, high false negative rates have been reported. On the other hand, the false negatives have been very rare, when sentinel node biopsy is combined by marking the metastatic node (nodes) before treatment. During sentinel node biopsy not only sentinel nodes but also the marked nodes are harvested, whether not the same. The marking of the metastatic node can be done using the radioactive seed. Disadvantages of the I125 seed method – the seed method has also some disadvantages. The radiation safety issues are complex, due to the long half-life of I125. No seed must get lost. Pathologists must remove the seeds from the specimens and return them to the Department of Nuclear Medicine. Another disadvantage of the seed guided localization is the interference between the two radioisotopes – Tc99m used for sentinel node biopsy and I125 used for marking the tumour and possibly also the metastatic node. There is no problem in the sentinel node harvesting, but the radioactivity from Tc99m may interfere with the seed localization. However, there is at least one gammaprobe on the market, which can distinguish the activity from I125 and Tc99m and allow the two sources of radioactivity identified as separate foci.

## XV/130. AXILÁRNÍ STAGING U PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU PO NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII – PRŮBĚŽNÉ VÝSLEDKY

PAVLIŠTA P., DOSTÁLEK L., ŠAŠKOVÁ P.

Gyneologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

**Úvod:** Chirurgická intervence v axile v rámci stagingu karcinomu prsu má závažné pooperační i dlouhodobé komplikace. Pokud by bylo možné suspektní či infiltrované uzliny identifikovat a na začátku terapie vhodně označit, bylo by zároveň možné je v rámci léčby sledovat a léčbu individualizovat. Mohla by být vyčleněna skupina pacientek, u které by bylo možné tímto způsobem omezit radikálnost operace v axile a její následné komplikace. **Metodika:** Retrospektivně byly hodnoceny pacientky operované na naší klinice po neoadjuvantní chemoterapii pro karcinom prsu v letech 2015–2017, u nichž byla v rámci klinického stagingu vyslovena suspekce na infiltraci uzlin v axile při ultrazvukovém vyšetření (UZ). Po podání neoadjuvance byl staging zopakován a zaznamenána případná změna stavu uzlin se suspektní infiltrací. Následně byla provedena operace vč. axilárního stagingu – disekce axily. Následně byl porovnán ultrazvukový nálezný s výsledkem histopatologického vyšetření. **Výsledky:** Analyzována byla data 104 pacientek, u 63 z nich byla

vyjádřena suspekce na postižení axilárních uzlin při UZ, u dalších 41 bylo popsáno postižení uzlin. Po skončení aplikace chemoterapie (před operací) bylo UZ uzlin zopakováno. U 45, resp. 19 z nich byla popsána regrese nálezu. Následné histopatologické vyšetření ukázalo, že z 45 pacientek, u nichž UZ nález po neoadjuvanci regredoval mělo 13 uzliny postižené a u 18 pacientek se suspekci na reziduální infiltraci po neoadjuvanci, jich mělo postižené uzliny 15. U 22 pacientek s klinicky potvrzenou přetrvávající infiltrací uzlin po neoadjuvanci jich mělo postižené uzliny 20 (naopak z 19 pacientek, u nichž UZ nález po neoadjuvanci regredoval mělo 11 uzliny postižené). Jako metastaticky postižené uzliny jsme hodnotili ty, které měly makrometastázu (velikost > 2 mm). Z celkového počtu sledovaných pacientek jich mělo pouze 11 metastaticky postiženo  $\geq 3$  axilární uzliny. Data dosud nebyla statisticky zpracována vzhledem k zatím malému počtu pacientek. **Závěr:** Z celkového počtu 104 pacientek jen 11 mělo postiženo  $\geq 3$  axilární uzliny. Cílená disekce axily by významně snížila nejen počet, ale i závažnost komplikací klasické disekce axily u 90 % operantek z celého souboru. UZ má vysoce falešně negativní i falešně pozitivní výsledky predikce stavu axilárních uzlin. Přes tyto nevýhody zůstává UZ pro snadnou klinickou aplikaci metodou volby předoperačního axilárního stagingu. Je nutné hledat přesnější metodu predikce stavu axilárních uzlin.

### XV/131. OPERACE NA UZLINÁCH U KARCINOMŮ PRSU PO NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII – MOŮ 2017 (PŘEHLED)

COUFAL O.<sup>1,2</sup>, ZAPLETAL O.<sup>1</sup>, GABRIELOVÁ L.<sup>1</sup>, FABIAN P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddělení chirurgické onkologie, MOŮ, Brno, <sup>2</sup> Klinika operační onkologie, MOŮ, Brno

**Východiska:** Předoperační diagnostika a indikace výkonů na spádových mízních uzlinách u pacientek s karcinomem prsu (C50) po neoadjuvantní chemoterapii (NAC) patří k největším výzvám současné mamární chirurgie. V multicentrických studiích byla testována falešná negativita biopsie sentinelové uzliny (SLNB) při původně patologických uzlinách. Vyplývá z nich požadavek na exstirpaci alespoň 3 sentinelových uzlin (SLN). Kromě tradičních výkonů (axilární disekce a SLNB) se v posledních letech prosazuje také nový přístup nazývaný TAD (targeted axillary dissection), jehož nezbytnou podmínkou je adekvátní označení patologické uzliny. **Metody:** Retrospektivní analýza pacientek operovaných v MOŮ v roce 2017 pro C50 po NAC. Podmínkou byla dostupnost validních údajů. Vyřazeny byly případy inflamatorních karcinomů. Celkem bylo hodnoceno 120 pacientek se 121 nádory. **Výsledky:** Klinický stav uzlin před léčbou byl hodnocen jako negativní (40×), suspektní (18×), nebo pozitivní (63×). Ve 45 případech bylo přistoupeno k tru-cut biopsii. Celkem 45× byly klinicky či bioticky pozitivní uzliny označeny klipem. Po dokončení NAC a zhodnocení diagnostických údajů byl indikován chirurgický výkon – SLNB (n = 52), TAD (n = 35) nebo disekce axily (n = 34). V 11 případech proběhla SLNB při původně patologických uzlinách; počet získaných uzlin byl 1–3, medián 2. Celkem 7× byly sentinelové uzliny negativní. TAD při původně patologických uzlinách byla indikována 29×. Ve 3 případech nebyla označená uzlina nalezena. Z ostatních 26 případů se označená uzlina 9× nenacházela mezi sentinelovými. Z těchto 9 případů byla 3× označená uzlina pozitivní, zatímco „tradiční“ SLN byly negativní. U 34 primárně indikovaných disekcí axily byly uzliny v 7 případech histologicky zcela negativní. V 6 případech s detekovanou označenou uzlinou v axilárním disekátu a pozitivními uzlinami byla označená uzlina vždy mezi postiženými, z toho 4× byla jedinou postiženou uzlinou. **Závěr:** Při realizaci SLNB u pacientek s původně patologickými uzlinami je třeba důsledněji dodržovat doporučený požadavek na exstirpaci alespoň 3 sentinelových uzlin. Výkon TAD se jeví velmi perspektivně, zdá se totiž, že označená uzlina odráží stav uzlin jako celku po neoadjuvanci lépe než „tradiční“ SLN. Je však třeba optimalizovat metodiku značení a cílené exstirpace uzliny, aby co nejméně docházelo k případům její neúspěšné detekce. Díky možnostem moderní diagnostiky zůstává i nadále prostor pro snižování radikality axilárních výkonů. Otázka významu doplňování axilární disekce pro přetrvávající pozitivní sentinelové či značené uzliny je zatím otevřena.

### XV/132. VLIV NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE NA ROZSAH VÝKONŮ V AXILE

GATĚK J.<sup>1,2</sup>, RATAJSKÝ M.<sup>1</sup>, DUBEN J.<sup>1</sup>, DUDEŠEK B.<sup>1</sup>, FRYDRYCH B.<sup>3</sup>, OPĚLOVÁ P.<sup>3</sup>, VÁŽAN P.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Chirurgické oddělení, Nemocnice Atlas, Zlín, <sup>2</sup> Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, <sup>3</sup> Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice Atlas, Zlín, <sup>4</sup> CGB laboratoř a.s., Zlín

**Úvod:** Snahou současně onkochirurgie vč. chirurgie nádorů prsu je omezení radikality výkonů při zachování principu onkologické bezpečnosti. Neoadjuvantní chemoterapie zvyšuje poměr původně inoperabilních nádorů, u kterých je poté chirurgický výkon proveditelný a umožňuje konzervativní výkon v případech, ve kterých bývala nutná mastektomie. V axile je snaha snížit počet disekcí axilárních uzlin zavedením biopsie sentinelové uzliny a využít tuto techniku i po neoadjuvantní chemoterapii tehdy, když dojde ke konverzi maligních uzlin v benigní. Cílem naší studie je zhodnotit rozsah výkonů v axile po neoadjuvantní chemoterapii. **Metoda:** V retrospektivní studii jsme hodnotili rozsah výkonů v axile a stav axilárních uzlin po neoadjuvantní chemoterapii u pacientek operovaných v Nemocnici Atlas ve Zlíně v letech 2010–2017. Všichni pacienti prošli hodnocením multioborové komise za účasti radiologa, onkologa, chirurga a patologa. Všechny tumory byly před zahájením léčby označeny klipem do centra nádoru. U suspektních axilárních uzlin byla provedena biopsie. Odpověď na terapii jsme sledovali sonograficky a mamograficky během a po ukončení neoadjuvance. V multioborové komisi byl po ukončení chemoterapie doporučen rozsah výkonů na prsu a v axile. **Výsledky:** Do souboru bylo zařazeno celkem 75 pacientek z toho s velikostí nádoru – ypT0 26, ypT2a 2, ypT1b 2, ypT1c 13, ypT2 26, ypT3 6, u kterých byla provedena 41× mastektomie a 34× konzervativní výkon. Primárně jsme disekovali axilu u 42 pacientek a sentinelové uzliny biopsovali u 33. Negativní sentinelová uzlina byla diagnostikována 20× a disekce axily 11×. Celkový počet negativních uzlin v axile po neoadjuvantní chemoterapii byl 33. **Závěr:** Po zavedení moderních preparátů do neoadjuvantní chemoterapie nádorů prsu se zvyšuje počet kompletních patologických odpovědí a také podíl negativních axilárních uzlin, takže velký počet pacientek může být ušetřen disekce axily, která je spojena s řadou komplikací. V našem souboru se jedná o 44 % pacientek.

### XV/133. DCIS – KONTROVERZE V RADIOTERAPII

SOUMAROVÁ R.

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

Prs šetřící výkon je ve většině případů standardní léčbou ductálního karcinomu *in situ*. Adjuvantní radioterapie dle výsledků randomizovaných studií redukuje riziko lokální rekurence a snižuje výskyt stejnostranných invazivních karcinomů. Vliv na celkové přežití však prokázán nebyl. Podobně jako v léčbě invazivních



karcinomů je po parciální mastektomii u karcinomu *in situ* je standardně indikováno ozáření celého prsu v dávce 50 Gy ve 25 frakcích. Doplnění dávky do oblasti lůžka nádoru (boost), což je indikováno u invazivních karcinomů, však riziko rekurence dle některých prací už dále nesnižuje. Opačný výsledek ukazují nové studie, ve kterých naopak byl boost spojen se signifikantně nižším výskytem invazivních lokálních recidiv. Podle doporučení Americké společnosti pro radiační onkologii (ASTRO) z roku 2017 je boost vhodný zejména u pacientek mladších 50 let, s vysokým gradem, s okraji méně než 2 mm nebo pozitivními. Alternativním přístupem ozáření celého prsu je tzv. akcelerovaná částečná RT pouze lůžka nádoru (tzv. technika APBI). Existují ovšem podskupiny pacientek, jejichž riziko recidivy je velmi nízké, a proto je možné uvažovat o vynechání radioterapie. Avšak zatím žádná ze studií ani u nízké rizikového ductálního karcinomu *in situ*, ve kterých byla RT vynechána, nezaznamenala nižší výskyt lokální recidivy než 10 %. Identifikace pacientek, které by mohly být bezpečně léčeny pouze chirurgickou excizí na základě klinickopatologických dat, tak zůstává stále výzvou. Lepší definici rizikových skupin by mohlo dát genomické testování. Práce s testy tohoto typu ukazují, že pacientky s nízkým rizikem rekurence skóre mají nižší riziko stejnostranné rekurence než ty se středním a vysokým rizikem a mají proto menší benefit z adjuvantní RT.

## XV/134. MĚNĚ ČASTÉ NÁDORY PRSU Z POHLEDU PATOLOGA

HLOBILKOVÁ A.<sup>1</sup>, BABÁNKOVÁ I.<sup>1</sup>, NENUTIL R.<sup>2</sup>, FABIAN P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> MOÚ, Brno, <sup>2</sup> RECAMO, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

Nejčastějším karcinomem prsu je invazivní ductální karcinom prsu/NST (no special type), který se vyskytuje až v 70 % případů. Z hlediska prognózy je to heterogenní skupina. Prognózu udávají kromě gradu, velikosti, postižení lymfatických uzlin a cévní invaze, prediktivní faktory odpovědi na terapii, a to zejména ER a HER2. Celkem 70 % NST karcinomů je ER pozitivních a 15 % overexprimuje HER2. Druhým nejčastějším karcinomem je invazivní lobulární karcinom, který reprezentuje 5–15 % invazivních nádorů prsu, na rozdíl od NST karcinomu je charakterizován ztrátou kohezivitu nádorových buněk a s tím spojeným častým multicentrickým charakterem růstu. ER pozitivita je popisována v 90 % a HER2 amplifikace je vzácná. Mucinózní karcinomy se vyskytují ve 2 % karcinomů prsu spíše u starších žen a jsou typicky ER, PR pozitivní, HER2 negativní. Tubulární karcinomy jsou obvykle malé karcinomy s dobrou prognózou, tvoří 2 % invazivních karcinomů. Rovněž kribriřiformní karcinomy jsou charakterizovány velmi dobrou prognózou a tvoří < 1 % invazivních karcinomů. Oba tyto typy karcinomů jsou vždy ER pozitivní a HER2 negativní. Karcinomy s medulárními rysy tvoří < 1 % invazivních karcinomů a jsou typicky ER, PR a HER2 negativní (TNBC). Karcinomy s neuroendokrinními rysy morfologicky obdobné jako v zažívacím traktu nebo v plicích tvoří < 1 % mamárních karcinomů, typicky exprimují s různou intenzitou neuroendokrinní markry. ER, PR pozitivita je popsána ve většině dobře diferencovaných a > v 50 % nízké diferencovaných neuroendokrinních tumorů. Invazivní mikropapilární karcinom se vyskytuje do 2 % karcinomů prsu a je typický častou lymfovaskulární invazí. ER, PR exprese je převážně přítomna, je však variabilní, také HER2, která je pozitivní až u 30 % případů. Invazivní papilární karcinom se vyskytuje v souvislosti s enkapsulovaným papilárním nebo solidně papilárním karcinomem, které se vyskytují v < 2 % karcinomů prsu. Jsou typicky ER, PR pozitivní, část vykazuje neuroendokrinní rysy a jsou HER2 negativní. Skupina metaplastických karcinomů je charakterizována dlaždicovou nebo mezenchymální diferenciací (vřetonobuněčnou, chondroidní, kostní nebo svalovou) a tvoří 0,2–5 % invazivních karcinomů, v 90 % jsou ER, PR a HER2 negativní. Karcinomy s apokrinní diferenciací tvoří 4 % invazivních karcinomů, jsou typicky ER, PR negativní a AR a HER2 pozitivní. Adenoidně cystický karcinom, typický pro slinné žlázy se vyskytuje v < 0,1 %, je charakterizován nízkým maligním potenciálem a ER, PR a HER2 negativitou. Mukoepidermoidní karcinom má rovněž obdobné rysy jako ve slinných žlázách, vyskytuje se v 0,3 % a je ER, PR negativní. Inflamatorní karcinom typický agresivním chováním s typickou geografickou prevalencí se vyskytuje v 1–10 %, > 1/2 případů ztrácí expresi ER a typicky overexprimuje HER2. Adenomyoepiteliomy a adenomyoepiteliální karcinomy se vyskytují v < 0,1 %, s typickými imunohistokemickými znaky duální buněčné diferenciace. ER, PR jsou převážně negativní nebo slabě pozitivní, HER je negativní. Další vybrané méně časté fibroepiteliální a mezenchymální nádory budou diskutovány v přednášce.

*Literatura: [1] WHO classification of tumours of the breast, edited by Lakhani SR (eds). International Agency for Research on Cancer 2012; 4(4): 240.*

## XV/135. SPECIÁLNÍ HISTOLOGICKÉ TYPY KARCINOMU PRSU – LÉČÍME JE JINAK?

PALÁCOVÁ M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Specifické typy nádorů prsu vč. lobulárního karcinomu tvoří asi 25 % všech histologických typů. Histologická diverzita se odráží i v prognóze onemocnění. Jednotlivé subtypy se liší prognózou i s ohledem na expresi steroidních receptorů, popř. pozitivitou HER2. Mezi nádory s dobrou prognózou se řadí tubulární karcinom tvořící < 2 % invazivních nádorů, dále kribriřiformní karcinom (0,1–0,6 %) a neuroendokrinní karcinom (0,5 %). Pro tyto podtypy nádorů je typická pozitivita SR a HER2 negativita. Do skupiny se střední prognózou je řazen apokrinní karcinom, který je většinou ER a PR negativní, AR pozitivní a až v 54 % případů HER2 pozitivní. Ve skupině se špatnou prognózou figurují pleomorfní lobulární karcinom, mikropapilární karcinom, metaplastický karcinom, který je charakteristický diferenciací epitelu do skvamózního nebo mezenchymálního fenotypu. V posledních několika letech s rozvojem multigenomického vyšetření se objevují data i pro tyto méně časté histologické typy nádorů. Z hlediska terapie je k dispozici také bohužel velmi omezené množství informací. K dispozici jsou data z malých souborů, popř. jednotlivé kauzistiky. Většina těchto nádorů se v léčebných postupech neliší od pravidel platných pro dominantní histologické typy. U nádorů s dobrou prognózou – u tubulárního a mucinózního karcinomu jsou již stanovená doporučení od roku 2014, která je možno najít v NCCN. U těchto SR pozitivních nádorů lze vynechat podání adjuvantní hormonoterapie (HT) u nádorů velikosti do 1 cm, u nádorů velikosti 1–3 cm lze podání adjuvantní HT zvážit, standardně se podání adjuvantní HT doporučuje až u nádorů velikosti od 3 cm. V případě positivity axilárních uzlin je standardně indikována HT s nebo bez podání chemoterapie (CHT). V případě negativních SR by mělo být provedeno druhé čtení histologie. V případě potvrzení SR negativity by měli být pacienti léčeni jako u standardní histologie. Pro metaplastický karcinom jsou indikace CHT stejné jako u ductální histologie. U SR pozitivních nádorů by měla být standardně podávána adjuvantní HT, u SR negativních tumorů adjuvantní CHT. Výjimku tvoří adenoidně-cystický tumor, u kterého při negativních axilárních uzlinách je možno podání CHT vynechat. Biologická senzitivita pro tyto méně časté histologické typy není známa. Existují pouze sporadická data většinou z kauzistik o případné chemosenzitivitě např. sarkomatózní varianty metaplastického karcinomu na platinové deriváty, ifosfamid nebo antracyklyny. Obecně i efektivita neadjuvantní CHT u metaplastického karcinomu je nízká, dosažení pCR se uvádí kolem 10–18 %. Méně časté histologické typy nádorů jsou odlišného chování od převažujícího ductálního karcinomu. Multigenomové vyšetření nám může pomoci upřesnit další

léčebné rozhodnutí, ale obecně se doporučuje pro SR pozitivní nádory standardní podání adjuvantní HT, pro SR negativní nádory podání CHT s výjimkou N0 adenoidně cystického nádoru, kde pro dobrou prognózu není jednoznačně nutné podání adjuvantní CHT.

### XV/136. KOSTNÍ METASTÁZY – ZOBRAZOVAT? JAK? KDY? SLEDOVAT? STABILIZOVAT?

KŘÍSTEK J.<sup>1</sup>, PAZOUREK L.<sup>2</sup>, PRÁŠEK M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> I. ortopedická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

U karcinomu prsu je skelet nejčastější destinací metastáz (51 %), následovaný mnohem méně často diseminací do plic (17 %), mozku (16 %), jater nebo jinam. Při záchytu se v absolutní většině jedná o metastázy osteolytické, po hormonoterapii se často mění na ložiska osteoplastická. Při podezření na metastázu je primární zobrazovací modalitou u dlouhých kostí a kalvy RTG, u páteře a pánve je RTG však často falešně negativní a uplatňuje se vyšetření na MRI, není-li toto k dispozici, pak CT. Při podezření na vícečetný rozsev je metodou volby scintigrafie skeletu. Drahé hybridní modalitě typu PET-CT a PET-MR se obvykle použijí spíše u již operovaných pacientek s narůstajícím podezřením na opožděnou diseminaci. Biopsie (ať už perkutánní či peroperační) se doporučuje jen v případě, že je nejasné origo, v případě známé onkologické diagnózy se neprovádí. Při posuzování rizika patologické fraktury se posuzuje lokalizace a charakter léze, bolestivost, míra destrukce kosti a kvalita kosti v okolí. Lze použít Mirelsovo skóre, které může dát vodítko k rozhodnutí, zda provést preventivní stabilizaci. U solitárních, či oligometastáz do tří ložisek lze vedle vlastní onkologické léčby zvážit kurativní zákrok ve formě radioterapie, operace nebo některou z metod intervenčně radiologických, příp. kombinací všech. U rozsáhlejšího postižení je cílem paliativní terapie se zachováním mobility a co možná nejvyšší kvality života pacientky, analgetizace a prevence patologických fraktur. U bolestivých ložisek, zejména v axiálním skeletu, je kromě medikace metodou první volby radioterapie. V indikovaných případech lze zvážit chirurgické řešení – dlahy, hřebování, implantace tumorozních endoprotéz, vertebrální somatektomie se stabilizací, resekce, amputace. Z minimálně invazivních metod se uplatňuje transarteriální embolizace, perkutánní ablace (radiofrekvenční, mikrovlnná, kryoablace), cementoplastika, neurolyzy, farmakologické blokády. Výhodou je léčba pacientek v komplexních onkologických centrech s dostatečným zájemem personálním i technickým. Indikace k pokročilejším zákrokům by zásadně měla podléhat projednání na indikační komisi ve spolupráci onkologa, ortopeda/spondylochirurga, radioterapeuta, diagnostického a intervenčního radiologa a algeziologa, příp. dalších odborností dle potřeby.

### XV/209. MAGNETICKÁ REZONANCE PRSU V PŘEDOPERAČNÍM STAGINGU KARCINOMU PRSU – SROVNÁNÍ S DEFINITIVNÍ HISTOLOGII

SCHNEIDEROVÁ M., PROCHÁZKOVÁ M., RYBNÍČKOVÁ S.

Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

**Úvod:** Komplexní diagnózu karcinomu prsu tvoří dvě neoddelitelné položky – 1. detekce malignity (co nejčasnější) a 2. rozsah detekované malignity (co nejpřesnější) je podmínkou plánování správného rozsahu operačního výkonu (operovat s „čistým“ okrajem v první době, snížit počet reoperací, snížit pravděpodobnost vzniku lokální recidivy). Práce si kladla otázku, jak přesná je metoda MR mamografie v indikaci předoperačního stagingu karcinomu prsu a kde jsou její přednosti a limitace. **Cíl práce:** 1. Srovnání MR obrazu s definitivní histologií. 2. Srovnání velikosti ložiska karcinomu (tumoru) v MR obraze a v definitivní histologii. 3. Příčiny neshody MR obrazu a definitivní histologie (velikost tumoru, multicentricita /fokalita). **Soubor a metodika:** Soubor tvoří 89 pacientek, se 137 ložisky karcinomu prsu, na podkladě 89 vyšetření MR prsu v indikaci „předoperační paging karcinomu prsu“, v období let 2005–2009, náhodný výběr. Histologická definice detekovaných karcinomů prsu byla – 10 DCIS (7 %), 81 IDC (59 %), z toho 40 IDC (49 %) a 41 IDC + DCIS (51 %), 46 ILC (34 %), z toho 7 ILC (15 %) a 39 ILC + LCIS (85 %). Ve srovnání velikosti tumoru v MR obraze a v histologickém hodnocení jsme zvolili hranici 5 mm. Rozdíl velikosti do 5 mm byl považován jako konkordantní, > 5 mm jako diskordantní. **Výsledky:** Při použití pravidla, rozdíl velikosti do 5 mm je konkordantní a > 5 mm je diskordantní, byla v souboru konkordance 71,5 % (98 ložisek ze 137) a diskordance 28,5 % (39 ložisek ze 137). Byl proveden rozbor příčin neshody MR obrazu a histologie, pro větší zkušenost a přesnost interpretace MR obrazu prsu. A) Rozměr tumoru v MR je větší než v histologii – co může být v okolí tumoru. B) Rozdíl velikosti MR a histologie – možné ovlivňující faktory. C) Multicentricita a multifokalita – 1. absolutní neshoda MR obrazu a histologie (MR popisuje více maligních lézí, ale v histologii je jen jedno ložisko karcinomu); 2. relativní neshoda MR obrazu a histologie (v histologii multicentricita, ale MR popisuje více lézí suspektních z malignity); 3. možné příčiny neshody multicentricity/lokality. **Závěr:** MR mamografie může pro předoperační staging karcinomu prsu poskytnout cenné informace. Nutné přísné kritické hodnocení. Každý fokus patologického sycení není malignita. Každý fokus patologického sycení suspektní z malignity je nutné histologicky ověřit – především tam, kde by výsledek změnil rozsah operačního výkonu (suspekce multicentricity/fokality, velký rozdíl ve velikosti tumoru).

### XV/210. HODNOCENÍ MORFOGICKÝCH ZMĚN KARCINOMU PRSU PO NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII

VÁŽAN P.

CGB laboratoř a.s., Zlín

**Úvod:** Naším záměrem je sdělení o mikroskopických změnách nádorové tkáně v karcinomu prsu po NCH. Hodnocení těchto změn je proti klasickému poměrně odlišné, v některých parametrech nejasně definované a posuzované na základě několika používaných systémů hodnocení kvality a kvantity změn nádorové tkáně. Cílem je popsat naši metodu hodnocení změn a porovnat dosažené výsledky ve vztahu k vlastnosti nádorové tkáně a použité chemoterapii. **Metoda:** Týká se zpracování resekátu, přinášející řadu specifických problémů jako jsou – identifikace nádorového lůžka, rozsah samplingu, hodnocení resekčních okrajů, zpracování lymfatických uzlin (LU), hodnocení resekátu – identifikace reziduální nádorové tkáně, rozsah samplingu, popis regresivních změn, vyhledání a hodnocení (stage + grade) reziduální nádorové tkáně, hodnocení lymfatických uzlin identifikace lymfoinvasie a reziduální DCIS, poměr rezidua a fibrózy a konečně hodnocení kvality a stupně nádorové regrese. **Výsledky:** Prezentujeme výsledky hodnocení tkáňových změn v souboru 75 pacientek léčených chirurgickou resekci po NCH s uvedením kazuistik. Z toho 33 pacientek podstoupilo záchovný resekční výkon (18x se SLN,

15× axilární disekci nebo bez), 42 pacientek podstoupilo mastektomii (3× SLN, 39× axilární disekci nebo bez). Stupeň nádorové regrese hodnocen podle Chevalliera a Mandarda. U 17 pacientek byla vyhodnocena kompletní nádorová regrese (22,7 %), 4 pacientky měly reziduální DCIS (5,3 %), 54 pacientek mělo nekompletní odpověď s přítomností reziduální nádorové tkáně (72 %). **Závěr:** Hodnocení resekátu karcinomu prsu po neoadjuvanci je vzhledem k chybějícím jednoznačným standardům a zvláštním změnám tkáně po chemoterapii výzvou s nadstandardními požadavky na rozsah a kvalitu zpracování resekátu. Nález vyžadující vyhodnocení celé řady parametrů je důležitým vodítkem pro spolupracující odborníky v další péči o pacienta (typické histologické nálezy budou uvedeny v kazuistikách).

## XV/211. METASTÁZA V KONTRALATERÁLNÍ AXILE U KARCINOMU PRSU. JEDNÁ SE SKUTEČNĚ O VZDÁLENOU METASTÁZU? KAZUISTIKA

FAIT V.<sup>1,2</sup>, VAŠINA J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno

TNM klasifikace je základní stagingový systém a je ověřován a vylepšován na rozsáhlých souborech pacientů, takže o její platnosti nelze mít zásadní pochyby. Přesto se občas vyskytnou situace, kdy o platnosti některých položek pochybovat lze. V klasifikaci karcinomu prsu jsou jako regionální lymfatické metastázy definovány metastázy v stejnostranné axile, podklíčku (tedy v axile), v nadklíčku a příp. v povodí mamma interna a dále uzliny intramammární. Uzliny, které do této skupiny nespádají jsou hodnoceny jako metastázy vzdálené. Téměř současný výskyt dvou vymykajících se případů však naši jistotu poněkud nahlodil. První pacientka, 58letá žena, po parciální mastektomii vpravo v roce 1994 s disekcí axily se solitární metastázou do axily. V roce 2013 *de novo* vzniklý karcinom v pravém prsu, s následnou simplexní mastektomií. V roce 2018 nález metastázy v levé axile, pro kterou disekce axily s nálezem jedné metastázy, bez nálezu dalšího ložiska na PET/CT. Druhá pacientka, 74letá žena, po parciální mastektomii v roce 2010, se SNB, s negativním nálezem na uzlinách, s následnou hormonoterapií a radioterapií. V roce 2018 diagnostikován relaps v prsu, indikována simplexní mastektomie s pokusem o re-SNB. Při lymfoscintigrafii dochází k toku lymfy především do pravé, tedy kontralaterální axily, na původní straně slabá aktivita. Peroperačně se daří identifikovat tři kontralaterální sentinelové uzliny a jednu ipsilaterální. V kontralaterálních uzlinách nález ITC ve dvou uzlinách, ipsilaterální uzlina infiltrována. Dokumentovaný spád lymfoscintu do kontralaterální axily i přítomnost ITC v uzlinách nás staví před otázku (jistě marginální), zda v některých případech nemůže být postižení uzlin mimo obvyklé lokality také regionálními lymfatickými metastázami a nikoliv vzdálenými. Naše zkušenosti i literární prameny ukazují, že sentinelová biopsie u lokálních recidiv nebo ipsilaterálních *de novo* vzniklých karcinomů je technicky možná, nezbytností je použití lymfoscintu a předoperační kontrola gamma kamerou nebo lépe pomocí SPECT/CT. Velmi častou nutností je použití dvou technik (tedy i barviva), výkon pak patří do rukou zkušenějším členům operačního týmu. Případné metastázy v netypických lokalizacích, jako je např. kontralaterální axila je navzdory platné TNM klasifikaci vhodně chápat spíše jako výraz lokálně pokročilého nádoru (T3), než jako vzdálenou diseminaci.

## XV/212. ZMĚNY DENZITY KOSTNÍHO MINERÁLU A TĚLESNÉHO SLOŽENÍ U POSTMENOPAUZÁLNÍCH ŽEN S KARCINOMEM PRSU LÉČENÝCH INHIBITORY AROMATÁZY – VÝSLEDKY PROJEKTU AROMA

ZIMOVJANOVÁ M.<sup>1</sup>, MICHALSKÁ D.<sup>2</sup>, PALATKOVÁ I.<sup>2</sup>, PŘIBYLOVÁ J.<sup>1</sup>, BIELČIKOVÁ Z.<sup>1</sup>, PETRUZELKA L.<sup>1</sup>, ZIKÁN V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, <sup>2</sup> III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Terapie inhibitory aromatázy (AI) u postmenopauzálních žen s pozitivními estrogenovými receptory patří ke standardním možnostem v adjuvantní léčbě karcinomu prsu. Nicméně mezi nežádoucí účinky dlouhodobé léčby AI patří rozvoj osteoporózy a zlomenin. Cílem projektu bylo zhodnotit změny denzity kostního minerálu (BMD) a tělesného složení (množství a distribuce svalové a tukové tkáně) během prvních 3 let léčby AI. Před zahájením léčby a po 6 a 12 měsících léčby AI byly hodnoceny biochemické markery kostní remodelace (CTX a PINP) a hladiny 25 hydroxyvitaminu D (25OHD). Do studie bylo zařazeno 134 postmenopauzálních žen s ER+ karcinomem prsu. BMD, obsah kostního minerálu (BMC) a parametry tukové a svalové tkáně byly hodnoceny metodou dvouenergií rentgenové absorpciometrie (DXA). Suplementace vitamínem D (cholecalciferol – 10 300, resp. 18 500 IU v zimních a jarních měsících) a kalcium 500 mg denně byla zajištěna u všech pacientek. Léčba AI byla spojena se signifikantním zvýšením koncentrace CTX v průběhu prvních 6 měsíců léčby AI a s významným poklesem BMD v páteři i v proximálním femuru již v prvním roce léčby a ztráta BMD pokračovala kontinuálně během dalších 24 měsíců sledování. Nárůst biochemického markeru kostní resorpce bCTX v séru po 6 měsících léčby AI významně asocioval s úbytkem BMD v oblasti bederní páteře a krčku femuru po 2 a 3 letech léčby AI. Současně se ztrátou BMD ale dochází k významným změnám tělesného složení, zejména k nárůstu tukové tkáně (celkové i v oblasti trupu). Ztráta BMD i nepříznivé změny tělesného složení mohou negativně ovlivnit další prognózu žen s karcinomem prsu dlouhodobě léčených AI. Plánovanou 5letou adjuvantní terapií AI dokončilo 62 nemocných, u 11 žen byla terapie ukončena pro nežádoucí účinky, u 11 pacientek byl zjištěn relaps choroby a dalších 50 žen v adjuvantní léčbě stále pokračuje. Další studie jsou nezbytné pro zhodnocení účinnosti preventivních opatření, zejména fyzické aktivity a výživy, a to nejen v prevenci úbytku BMD, ale i v prevenci rozvoje nepříznivých změn tělesného složení.

## XV/313. VLIV RŮSTOVÝCH FAKTORŮ NA HLADINU DNP63 U NÁDORŮ PRSU LUMINÁLNÍHO TYPU

GALOCZOVÁ M., CERALOVÁ K., NEKULOVÁ M., HOLČÁKOVÁ J., COATES P., VOJTĚŠEK B.

RECAMO, MOÚ, Brno

**Východiska:** DNP63 je N-koncově zkrácenou izoformou proteinu p63, jednoho z členů proteinové rodiny nádorového supresoru p53. Na rozdíl od p53, a také nezkrácené izoformy TAp63, však DNP63 vykazuje vlastnosti onkoproteinu a v mnoha typech nádorových buněk byla zjištěna jeho zvýšená hladina. DNP63 je rovněž důležitým proteinem v ontogenezi, je exprimován ve vysoké míře bazálními epiteliálními kmenovými buňkami a jeho hladiny klesají se stupněm buněčné diferenciaci. V průběhu onkogeneze můžeme vysokou expresi DNP63 nalézt převážně u různých typů dlaždicobuněčných karcinomů, vyskytují se ale i u skupiny triple negativních nádorů prsu. DNP63 je také specifickým markerem malé populace nádorových buněk u luminálního typu

karcinomu prsu. Předpokládá se, že by mohlo jít o populaci s vlastnostmi nádorových kmenových buněk. Cílem naší práce bylo identifikovat faktory zodpovědné za regulaci populace DNp63+ buněk u buněčných linií odvozených od karcinomu prsu lumenálního typu, MCF-7 a T-47D, a dále identifikovat potenciální interakční partnery tohoto proteinu. **Materiál a metody:** Studovali jsme vliv růstových faktorů inzulinu, inzulinu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1) a epidermálního růstového faktoru (EGF) na hladinu DNp63 u buněčných linií MCF-7 a T-47D pomocí PCR v reálném čase, imunochemické analýzy a imunocytochemického barvení. Na nádorové buňky jsme působili také IGF-1 v kombinaci s antidiabetikem metforminem. Dále jsme provedli „pull-down“ experiment s následnou hmotnostně-spektrometrickou analýzou pro identifikaci potenciálních interakčních partnerů DNp63 u buněčné linie MCF-7. **Výsledky:** Působení inzulinu, IGF-1 a EGF vedlo k nárůstu DNp63+ populace, přičemž IGF-1 vykazoval nejvýraznější vliv z testovaných faktorů. Přidání metforminu v kombinaci s IGF-1 do média buněk MCF-7 snížilo nárůst zastoupení DNp63+ buněk způsobený IGF-1. Hmotnostní spektrometrií byli identifikováni potenciální interakční partneři DNp63. **Závěr:** Zjištění, jakými faktory je regulována populace DNp63+ buněk, tedy buněk s fenotypem nádorových kmenových buněk, by mohlo v budoucnu vést k vývoji účinné kombinované léčby lumenálních nádorů prsu. Zablokování nárůstu hladiny DNp63 po působení IGF-1 metforminem je v souladu se zjištěním, že užívání tohoto antidiabetika u diabetes mellitus 2. typu snižuje riziko vzniku nádorových onemocnění selektivním cílením na nádorové kmenové buňky.

*Práce byla podpořena projekty MŠMT – NPU I – LO1413 a GAČR P206/12/G151. MG je stipendista programu Brno Ph.D. talent – financuje statutární město Brno.*

### XV/315. KLINICKÝ VÝZNAM HER-3 U KARCINOMU PRSU

STANĚK L.<sup>1-3</sup>, TESAŘOVÁ P.<sup>4</sup>, GÜRLICH R.<sup>2</sup>, VOČKA M.<sup>4</sup>, ŠLĚGROVÁ S.<sup>5</sup>, MIHLOVÁ R.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Ústav histologie a embryologie, 1. LF UK v Praze, <sup>2</sup> Chirurgická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha, <sup>3</sup> Vysoká škola zdravotnictva a sociální práce sv. Alžbety, Bratislava, <sup>4</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, <sup>5</sup> Synlab czech, s.r.o., Praha

**Východisko:** Receptory velké rodiny HER hrají v případě karcinomu prsu významnou roli, a to jak na poli diagnostickém, tak terapeutickém. HER-2 pozitivita u karcinomu prsu původně sama o sobě představovala nepříznivý prognostický faktor. To se změnilo díky moderní léčbě pomocí monoklonálních protilátek. Velkým přínosem je přidání monoklonální protilátky pertuzumabu ke standardní terapii trastuzumabem a docetaxelem. Pertuzumab se váže na stejný cíl jako trastuzumab, avšak na jiném vazebném místě, inhibuje tak heterodimerizaci HER-2 a HER-3 receptorů. Dimerizace HER-2 s dalšími členy skupiny HER (HER-3) je přitom největším hnacím mechanismem růstu a přežívání nádorových buněk. Tento kombinovaný přístup tedy zlepšuje blokádu HER-2 signální dráhy porušením dimerizace HER-3 a HER-2 receptoru. Velice zajímavě se ovšem jeví využití exprese HER-3, jako možného markeru imunoterapie u TNBC. Předpokládá se, že HER-3 receptor se podílí nejen na přežití a proliferaci buněk, ale také na regulaci exprese PD-L1. Předpokladem je, že exprese HER-3 receptoru reguluje expresi PD-L1 a jednalo by se tedy o potenciální cíl imunoterapie, a tedy o prediktivní marker TNBC. **Metody a cíle:** Cílem naší studie bylo na kohortě 20 pacientek pomocí cytogenetických (sondy Zytolight® SPEC ERBB3/CEN 12 Dual Color Probe) a imunohistochemických (HER3/c-erbB-3 RMAb) metod sledovat amplifikaci genu ERBB3 a expresi HER-3 receptoru u triple negativních karcinomů prsu a posoudit jejich klinický dopad. **Výsledky:** Výsledky cytogenetických alterací ukázaly na numerické změny, potvrzené také na úrovni exprese proteinu pomocí IHC. Numerické změny nalezeny celkem u 3 pacientek (15 %), z toho amplifikace/polyzomie nalezena u 2 případů a monozomie nalezena u 1 případu. **Závěr:** Pohled na receptor HER-3 však bude daleko složitější, a jak se zdá, nadměrná exprese tohoto receptoru, bude mít jak negativní, tak pozitivní prognostický význam. Ačkoli bude zapotřebí dalších studií, dosažené výsledky naznačují, že pozitivita exprese HER-3 reguluje expresi PD-L1 a jeví se jako vhodný marker pro terapii inhibice imunitního kontrolního bodu.

*Práce byla podpořena výzkumným projektem Univerzity Karlovy PROGRES Q28 – Onkologie.*

### XV/317. POROVNÁNÍ N-GLYKANOVÝCH PROFILŮ BUNĚČNÝCH LINIÍ A NÁDOROVÝCH TKÁNÍ PRSU

UHRÍK L.<sup>1</sup>, STUHLÍKOVÁ E.<sup>1</sup>, ZAHRADNÍKOVÁ M.<sup>1</sup>, LATTOVÁ E.<sup>2</sup>, IHNATOVÁ I.<sup>1</sup>, ZDRÁHAL Z.<sup>2</sup>, NENUTIL R.<sup>1</sup>, VALÍK D.<sup>1</sup>, VOJTĚŠEK B.<sup>1</sup>, HERNYCHOVÁ L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RECAMO, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

**Východisko:** Nádory prsu jsou jedním z nejčastějších onkologických onemocnění. Lze je rozdělit do následujících tří základních molekulárních subtypů podle genové exprese molekulárních markerů – lumenální, triple negativní a HER2+. Určení molekulárního subtypu je nezbytné ke stanovení léčby a prognózy onemocnění. Kromě imunohistochemického vyšetření nádorové tkáně se ukazuje velmi přínosné určení glykanových profilů séra a tkáně pacienta, které může pomoci zpřesnit určení molekulárního subtypu onemocnění. Je známo, že u nádorových onemocnění se ve vyšší míře objevují výrazně odlišné struktury glykanů od nejjednodušších vysokomanózových, přes hybridní až po vysoce komplexní glykanové struktury. V naší studii byly porovnávány N-glykanové struktury nádorových buněčných linií MCF-7 a SKBR3, odvozených od nádoru prsu molekulárního subtypu lumenal A a HER2+ s glykany izolovanými z nádorových tkání pacientek se stejnými molekulárními subtypy. **Materiál a metody:** Buněčné linie MCF-7 a SKBR3 byly kultivovány do konfluencie 80 % a následně byl připraven celobuněčný lyzát. Nádorové tkáně byly homogenizovány a lyzovány. U obou typů lyzátů pak byly odštěpeny N-glykanové struktury od proteinové části enzymem PNGázou F, dále byly N-glykany purifikovány, redukovány a permetylovány. Glykanové profily byly měřeny pomocí MALDI-TOF/TOF hmotnostního spektrometru. Získané výsledky z hmotnostně spektrometrické analýzy byly vyhodnoceny a zpracovány jedno- i vícerozměrnými statistickými metodami v prostředí R. **Výsledky:** Porovnáním N-glykanových profilů buněčných linií MCF-7 a SKBR3 byl zjištěn vyšší podíl polyfukosylovaných glykanů u nádorových buněk buněčné linie MCF-7. Srovnáním glykanových struktur buněčných linií a nádorových tkání prsu ukázalo dominantní zastoupení vysokomanózových a minoritní přítomnost sialylovaných N-glykanů v tkáních. **Závěr:** Práce ukazuje výsledky porovnání N-glykanových struktur izolovaných z buněčných kultur a nádorových tkání stejných molekulárních subtypů nádoru prsu (lumenal A a HER2+). V buněčných liniích bylo detekováno jiné zastoupení N-glykanových struktur než u reálných nádorových tkání prsu. V další fázi studie budou doplněny N-glykanové profily dalších buněčných linií odvozených od dalších molekulárních subtypů a porovnány s nádorovými tkáněmi.

*Práce byla podpořena projekty GAČR 16-04496S, MŠMT – NPU I – LO1413; MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a LM2015089.*

**XV/351. EFEKT STŘÍBRNÝCH NANOČÁSTIC NA VIABILITU NÁDOROVÉ LINIE MCF-7 A RŮST KVASINEK SACCHAROMYCES CEREVISIAE**RUTTKAY-NEDECKÝ B.<sup>1</sup>, LÖFFELMANN M.<sup>1</sup>, DOČEKALOVÁ M.<sup>1</sup>, KEPINSKÁ M.<sup>1,2</sup>, OPATŘILOVÁ R.<sup>3</sup>, KIZEK R.<sup>1</sup><sup>1</sup>Centrální laboratoře, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, <sup>2</sup>Wroclavská lékařská univerzita, Polsko,<sup>3</sup>Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

**Východiska:** S vývojem nanotechnologií jsou hledány nové strategie pro léčbu a diagnostiku nádorových onemocnění. Stříbrné nanočástice (AgNPs) jsou známy svými antibakteriálními vlastnostmi. U AgNPs připravených zelenou syntézou byla zjištěna i protinádorová aktivita. Cílem této práce bylo sledovat efekt AgNPs, připravených chemickou anebo zelenou syntézou na buněčnou linii nádoru prsu MCF-7 a na růst kvasinek *Saccharomyces cerevisiae*. **Materiál a metody:** V práci byly připraveny čtyři různé typy AgNPs chemickou syntézou (lišily se obsahem NaBH<sub>4</sub>) a čtyři různé typy AgNPs zelenou syntézou. U AgNPs připravených chemickou syntézou bylo 0,5 ml 0,1 M AgNO<sub>3</sub> smícháno s 49 ml destilované vody. Poté bylo přidáno 1650 µL 1% roztoku citrátu trisodného a 10 ml roztoku tetrahydridoboritanu sodného o koncentracích 5, 10, 15 a 20 mM. Roztok se poté míchal 1 hod při pokojové teplotě. Nanočástice připravené zelenou syntézou se lišily výluhem z rostliny (výluhy byly připraveny ze zeleného čaje, mateřídoušky obecné, třezalky skvrnitě a měsíčku lékařského při teplotě 70 °C), který se účastnil reakce. AgNPs byly připraveny mícháním výluhů z rostlin s 0,1 M roztokem AgNO<sub>3</sub> v poměru 1 : 1 při pokojové teplotě 24 hodin. AgNPs byly charakterizovány spektrofotometricky a stanovením zeta potenciálu a velikosti nanočástic. Do 16jamkové destičky se napipetovalo 190 µL buněčné linie MCF-7 (80 000 buněk) a 10 µL stříbrných nanočástic (200 µM Ag). Buněčná viabilita byla měřena na přístroji xCELLigence RTCA (ACEA Biosciences Inc., USA) po dobu 72 hodin. Kvasinky *Saccharomyces cerevisiae* byly v kultivačním médiu kultivovány s AgNPs po dobu 18 hodin v 96jamkové destičce a v intervalu 30 min byla odečtena hodnota OD 600 nm. **Výsledky:** AgNPs připravené chemickou nebo zelenou syntézou byly charakterizovány spektrofotometricky a jejich absorpční maxima se pohybovala v rozmezí 350–450 nm. Velikost AgNPs dosahovala 30–80 nm. Stříbrné nanočástice připravené zelenou syntézou působily snížení buněčné viability u nádorové buněčné linie MCF-7 o 70 %. AgNPs připravené zelenou syntézou vykazovaly vyšší inhibiční efekt na buněčnou linii MCF-7 než nanočástice připravené chemickou syntézou. AgNPs připravené oběma způsoby inhibovaly růst kvasinek *Saccharomyces cerevisiae* o 30 %. **Závěr:** Stříbrné nanočástice připravené zelenou syntézou vykazovaly vyšší inhibiční efekt u buněčné linie MCF-7 a srovnatelný inhibiční efekt u kvasinek *Saccharomyces cerevisiae* v porovnání se stříbrnými nanočásticemi připravenými chemickou syntézou.

*Práce byla realizována za podpory projektu IGA 316/2018/FaF VFU Brno.*

# XVI. Nádory kůže a maligní melanom

## XVI/120. IMUNOTERAPIE MELANOMU V KAZUISTIKÁCH

KRAJSOVÁ I.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

**Východiska:** Imunoterapie metastazujícího melanomu využívající inhibici kontrolních bodů imunity představuje v současné době velmi účinnou léčebnou metodu. Ipilimumab, monoklonální protilátka proti CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) významně prodlužuje celkové přežívání a nivolumab s pembrolizumabem, anti-PD-1 (programme death-1) monoklonální protilátky, dokáží navíc vyvolat vyšší četnost léčebných odpovědí při výrazně nižší toxicitě. Kromě významně vyšší účinnosti proti chemoterapii můžeme u imunoterapie pozorovat také zcela odlišné typy léčebných odpovědí. **Cíl:** Pseudoprogrese, pozdní nástup účinku či pouhá i mnoho let trvající stabilizace onemocnění bez objektivní léčebné odpovědi ale i bez progresu jsou rysy, jejichž znalost je pro správné hodnocení účinnosti imunoterapie nezbytná. Atypické léčebné odpovědi jsou popisovány asi u 10 % pacientů léčených ipilimumabem a přibližně u 4–6 % nemocných léčených anti-PD-1 protilátkami. Stěžejní pro hodnocení účinnosti je zejména odlišení pseudoprogrese od pravé progresu onemocnění, které zabrání předčasnému ukončení terapie. Hledají se také stále prediktivní biomarkery, které by kromě CT či dalších zobrazovacích metod mohly napomoci objektivně hodnotit průběh onemocnění, příp. i identifikovat pacienty s vyšší pravděpodobností odpovědi na imunoterapii. **Závěr:** V prezentaci bude zmíněno několik případů nemocných s metastazujícím melanomem léčených imunoterapií, u kterých bylo možné pozorovat atypické léčebné odpovědi. Budou též zmíněny biomarkery, které by mohly pomoci lépe monitorovat průběh onemocnění, predikovat léčebnou odpověď či pomoci odlišit pseudoprogresu od progresu.

## XVI/162. OČNÍ FORMA MALIGNÍHO MELANOMU

UHMANNOVÁ R.

Oční klinika LF MU a FN Brno

Maligní melanom je letální nádor vznikající z neuroektodermových buněk – melanocytů. Tyto buňky se přirozeně vyskytují v kůži, sliznicích, a také v nitrooční tkáni – živnatce. Kožní melanom tvoří 90 % všech melanomů, zatímco oční forma je zastoupena 3,5–4 %. V oční oblasti můžeme melanom zachytit na kůži víček, spojivce a nejčastěji nitroočně. Na víčkách se setkáváme s melanomy vzácně. Léčbou je excize s dostatečným bezpečnostním lemlem. Melanomy spojivky lze léčit radikální excizí či aplikací cytotoxických látek v očních kapkách. Nejčastějším primárním maligním nitroočním nádorem je melanom živnatky – uvey. Vyskytuje se především u dospělých, děti a adolescenty postihuje vzácně. Melanom uvey dělíme na melanom duhovky, řasnatého tělíska a cévnatky. Léčba závisí především na lokalizaci, velikosti nádoru, zrakové ostrosti postiženého oka a celkovém zdravotním stavu pacienta. Léze duhovky se řeší radikální excizí. U plochých tumorů cévnatky je v léčbě využívána přímá laserová koagulace, transpupilární termoterapie a fotodynamická terapie. Radioterapie lokálními záření – brachyterapie (Ru 106) je rezervována pro tumory do síly 5 mm, a to jak při lokalizaci v řasnatém tělísku, tak i cévnatce. U všech lézí vč. objemných tumorů je možná radiochirurgická stereotaktická léčba. Melanomy řasnatého tělíska a cévnatky lze odstranit i chirurgicky. Enukeace (odstranění celého bulbu) je prováděna v případech objemných melanomů uvey, u osleplých bolestivých tumorózních očí a při nepříznivých postradiačních komplikacích. U invazivních melanomů víček a spojivky do orbity a nitroočních melanomů s extraokulárním růstem je indikována tzv. exenterace očníce (odstranění bulbu a přilehlé tkáně orbity). Způsob zavedené léčby však bohužel nemá vliv na přežívání pacientů. Prognóza onemocnění je závislá na velikosti tumoru v době diagnózy, lokalizaci, histologické charakteristice a mitotické aktivitě. Nepříznivým prediktivním faktorem je infiltrace bělimy nádorovými buňkami a extraokulární šíření. Průměrné 5leté přežití je udáváno v rozmezí 70–90 %. Do 10 let od diagnózy se objevují vzdálené metastázy ve 40–50 %. Nejčastěji melanom metastazuje do jater. Případná adjuvantní terapie a léčba metastatického melanomu je vedena onkologicky. S rozvojem nových léčebných metod je možné dosáhnout lokální kontroly růstu nádoru až v 95 %, zachovat oko a v mnoha případech i užitečnou zrakovou ostrost. Cílem oftalmologů je tedy včasná diagnostika melanomu s možností zahájení adekvátní léčby, a takto snížit množství mutilujících zákroků, jakými jsou enukeace bulbu a exenterace očníce.

## XVI/169. NAŠE ZKUŠENOSTI S APLIKACÍ GENETICKY UPRAVENÉHO HERPETICKÉHO VIRU V LÉČBĚ MALIGNÍHO MELANOMU Z POHLEDU SESTRY – KAZUISTIKA

LAKOMÁ B.<sup>1</sup>, HOROVÁ R.<sup>2</sup>, CIPROVÁ T.<sup>3</sup>, KOCOURKOVÁ J.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Oddělení klinických hodnocení, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno,

<sup>4</sup> Odbor nelékařských zdravotnických pacientů, MOÚ, Brno

**Úvod:** Maligní melanom je zhoubný nádor z melanocytů, který se vyskytuje převážně na kůži, ale také na sliznicích a v oku. Prognóza pokročilého onemocnění je i přes zavedení nových léků stále vážná. Moderní léčba pokročilého onemocnění se opírá o cílenou léčbu a o moderní imunoterapii. Novou a velice nadějnou cestou se zdá být také onkolytická imunoterapie, která využívá k léčbě nádorů geneticky upravené viry. V případě melanomu výzkum dospěl nejdále s přípravkem T-VEC (talimogen laherparepev). T-VEC je modifikovaná forma viru herpes simplex typu 1, jehož geny byly upraveny tak, aby se virus množil jen v nádorových buňkách, a aby docházelo k lokální produkci proteinu GM-CSF (lidský faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů), který podporuje aktivaci buněk imunitního systému. Aktuálně na naší klinice probíhá klinická studie s anti-PD-1 protilátkou pembrolizumabem, která je podávána v kombinaci právě s T-VEC nebo placebem. Příprava léku probíhá v lékárně ve speciálně upraveném boxu, ve dvou obalech se přenáší na oddělení k aplikaci. Samotná aplikace je podávána erudovaným lékařem za asistence vyškolené sestry přímo do nádorových lézí. Tato léčba je indikována pouze pacientům s pokročilým maligním melanomem, který nelze chirurgicky odstranit. Podmínkou je viditelná nebo hmatná léze, do které lze aplikovat T-VEC (s možností použít i ultrazvuk). K léčbě není vhodný pacient, který v minulosti prodělal opakované infekce herpetickým virem. Z důvodu, že se jedná o geneticky upravený

virus, bylo nutné nastavit pravidla bariérové ochrany pro pacienta i pro ošetřující personál. V naší lékárně byl instalován speciální box pro přípravu léku a na oddělení byl vymezen jednolůžkový pokoj s bariérovým režimem. **Cíl:** Hlavním cílem sdělení je poukázat na pravidla ošetřovatelské péče při léčbě T-VEC. Dále pak prezentace našich zkušeností s aplikací T-VEC u tří pacientů s hmatnými a současně i viditelnými lézemi. První pacient měl četné léze na hlavě, druhý na břiše a třetí pacient měl mnohočetné kožní metastázy na zádech a prsu. Aplikující lékař a asistující sestra dodržovali bariérový režim. Pacient byl vždy řádně poučen o ošetřování daného místa v domácím prostředí. **Závěr:** Protinádorová léčba s geneticky modifikovaným virem vyžaduje režimová opatření. Při jejich dodržení ji lze považovat za bezpečnou jak pro pacienta, tak i pro personál.

## XVI/362. KAM SMĚŘUJE LÉČBA BRAF MUTOVANÉHO MELANOMU KOMBINACÍ BRAF A MEK INHIBITORY

KUBALA E.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Před 10 lety měli pacienti s metastatickým melanomem velmi špatnou prognózu, 5letého přežití dosáhlo jen 6 % pacientů a medián OS dosáhl 7,5 měsíce. Biologická léčba a imunoterapie změnily prognózu těchto pacientů. Pacient s prokázanou přítomností BRAF mutace je vhodný pro biologickou léčbu reprezentovanou kombinací BRAF a MEK inhibitory, ale může být kandidátem i pro imunoterapii. Farmakologická inhibice mitogenem aktivované proteinkinázové signální dráhy (MAPK) přinesla významný pokrok v léčbě pacientů s BRAF mutovaným metastazujícím melanomem. Mezi úspěšné látky řadíme BRAF inhibitory (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib), MEK inhibitory (trametinib, cobimetinib, binimetinib). Jejich výhodou je velmi rychlé navození celkové odpovědi až 70 %, ale velkou nevýhodou je vznik rezistence u většiny pacientů (100 %). Dosud byly publikovány čtyři velké randomizované studie fáze III, hodnotící nadřazenost kombinované BRAF a MEK inhibice oproti samotné BRAF inhibici. Duální blokáda je považována za standardní léčbu. Zodpovědět zůstává, která z dvojic BRAF a MEK inhibitorů je efektivnější. Nejdůležitějším úkolem je určit skupinu pacientů, která má z dané léčby největší prospěch. Kombinace dabrafenib a trametinib porovnaly dvě studie fáze III, kde byl jako komparátor použit vemurafenib v monoterapii studie COMBI-v nebo dabrafenib studie COMBI-d. U studie COMBI-v dosáhl OS 25,6 měsíce u kombinované léčby vs. 18,0 měsíce monoterapie (HR 0,66;  $p < 0,001$ ). Kombinace snížila riziko progresu o 39 % a riziko úmrtí o 34 %. Ve studii COMBI-d snížila kombinace riziko progresu onemocnění o 33 % a riziko úmrtí snížila o 29 %. Kombinace vemurafenib a cobimetinib studie coBRIM vs. monoterapie vemurafenib snížila riziko progresu onemocnění o 50 % a snížila riziko úmrtí o 35 %. Bylo provedeno nepřímé coBRIM a COMBI-v. Nepřímé srovnání potvrdilo podobné výsledky bez statisticky významné odchylky u OS, PFS a ORR. Ve všech případech je odpověď dosažena rychle, již za 2–4 týdny od zahájení léčby. Medián OS se pohybuje od 22 do 25 měsíců. Dalším předělem v léčbě BRAFi/MEKi je kombinace encorafenib + binimetinib, která ve studii COLUMBUS, snížila riziko úmrtí o 39 % oproti monoterapii s vemurafenibem (HR 0,61; 95% CI 0,47–0,79;  $p < 0,001$ ). Medián OS dosáhl 33,6 vs. 16,9 měsíce u monoterapie. Ve srovnání s předchozími kombinacemi jde po další pokrok v této léčbě. Bohužel přináší další dilema, kterou z kombinací zvolit pro určitého pacienta.

# XVII. Nádory jícnu a žaludku

## XVII/255. NOVINY V LÉČBĚ NÁDORŮ GIT S DOPADEM DO KLINICKÉ PRAXE – NÁDORY HORNÍHO GIT

OBERMANNOVÁ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

**Východiska:** Nádory jícnu a žaludku jsou onemocnění s klesající tendencí, ale se stagnující mortalitou. Medián celkového přežití (mOS) pacienta s lokálně pokročilým onemocněním je stále velmi nízký, přičemž 5letého OS dosáhne pouze necelá 1/2 nemocných. Léčba je komplexní, sestávající se z operace, CHT, případně RT, s cílem maximalizovat intenzitu a tím dosáhnout dlouhodobé remise. Dosud zlatým standardem perioperační CHT u lokálně pokročilého karcinomu žaludku (IB a výše) byl režim ECF (epirubicin, cyklofosfamid a 5-fluorouracil, příp. kapecitabin). Studie FLOT prokázala vyšší účinnost režimu s docetaxelem a oxaliplatinou ve srovnání s ECF(X), a 4×FLOT před- a pooperačně se stal novým standardem perioperační léčby. mOS dosáhl 35 vs. 50 měsíců pro FLOT, HR 0,77;  $p = 0,012$ . U lokálně pokročilého karcinomu jícnu a distálního jícnu volíme nadále perioperační FLOT nebo režim studie CROSS (konkomitantní CHRTs weekly paklitaxelem a karboplatinou). Která z těchto dvou strategií bude účinnější ukáží výsledky probíhající studie TOPGEAR a ESOPEC. Studie ESOPEC srovnává rameno ze studie CROSS s perioperačním podáním FLOT, primárním cílem je prokázat benefit 3letého OS (55 % CROSS vs. 68 % FLOT). Bohužel cílená antiangiogenní léčba (bevacizumab) neprodloužila OS pacientů v perioperačním podání (studie STO-3, HR 1,08;  $p = 0,36$ ). U lokálně pokročilého spinocelulárního karcinomu jícnu je volbou léčby neoadjuvantní či definitivní konkomitantní CHRT. Volbu neoadjuvantní či definitivní strategie je nutno provést před zahájením jakékoli léčby cestou multidisciplinárního týmu. Po definitivní CHRT je variantou postupu salvage operace s odkladem až 3 měsíce. Trastuzumab je stále zlatým standardem v 1. linii metastatického onemocnění, v perioperačním podání je testován společně s pertuzumabem a režimem FLOT ve studii EORTC INNOVATION. Další léky cílené na HER 2 zklamaly, a to jak kombinace trastuzumabu s pertuzumabem, tak i T-DM1. Ramucirumab v kombinaci s 5-fluorouracilem a cisplatinou nesplnil očekávání a neprodloužil, podobně jako bevacizumab, přežití pacientů léčených 1. linií (studie Rainfall, mOS 11,17 vs. 10,74 pro rameno s ramucirumabem, HR 0,96;  $p = 0,68$ ). Imunoterapie je testována u karcinomu žaludku, zatím jediným úspěšným lékem je nivolumab, který prodloužil OS u pacientů s metastatickým onemocněním, naopak avelumab a pembrolizumab neprodloužil přežití. Současně čekáme na výsledky studií fáze III kombinace s CHT či kombinace s CTLA4 v 1. linii. **Cíl:** Předmětem přednášky bude aktuální shrnutí léčby karcinomu jícnu a žaludku.

## XVII/369. ROZSAH LYMFADENEKTOMIE U MINIMÁLNĚ INVAZIVNÍ EZOFAGEKTOMIE PRO MALIGNITY JÍCNU

PROCHÁZKA V., KALA Z., IVIČIČ J., MORAVČÍK P., PENKA I.

Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

**Východiska:** Resekce pro nádory jícnu jsou extenzivní operační výkony s velkým rizikem závažných pooperačních komplikací, které vznikají v důsledku chirurgických (anastomotický leak) i nechirurgických příčin. Nejčastější příčinou úmrtí po resekcí nádorů jícnu je vznik těžké bronchopneumonie. Cílem minimálně invazivních metod je snížení výskytu respiračních pooperačních komplikací v důsledku menšího poškození stěny břišní a hrudní, což umožňuje časnou rehabilitaci po operaci. Součástí radikálního resekcího výkonu pro nádorové onemocnění jícnu je adekvátní lymfadenektomie. Cílem této práce je srovnání délky přežívání a počtu uzlin získaných při ezofagektomii pro nádory jícnu technikou minimálně invazivní a kombinací laparotomie a torakotomie. **Soubor pacientů:** Na chirurgické klinice bylo v letech 2010–2016 provedeno 45 resekcí jícnu minimálně invazivní technikou. Nejprve je v pronační poloze provedena hrudní fáze operace pravostrannou torakoskopií, resekce hrudní části jícnu spolu s okolní tukovou tkání a lymfatickými uzlinami. Následuje laparoskopická mobilizace žaludku, lymfadenektomie kolem větví truncuscoeliacus, tubulizace žaludku a provedení krční anastomózy. Srovnány jsou výsledky se stejně velkým souborem pacientů, u nichž byla provedena laparotomie a torakotomie. **Závěr:** Při srovnání klasického a minimálně invazivního přístupu jsme zjistili srovnatelný počet uzlin v resekcích. Celkový počet uzlin hodnocený patologem byl závislý na předoperační neoadjuvantní léčbě. U pacientů, kteří prodělali chemoradioterapii byl celkový počet hodnocených uzlin menší než u pacientů bez neoadjuvantní léčby. Tříleté přežití u pacientů po minimálně invazivní ezofagektomii je v našem souboru 51 %. Minimálně invazivní ezofagektomie zajišťuje adekvátní lymfadenektomii a současně může snížit riziko respiračních pooperačních komplikací.



# XVIII. Nádory tlustého střeva a konečníku

## XVIII/107. LIVER FIRST APPROACH – TREND V LÉČBĚ SYNCHRONNÍCH JATERNÍCH METASTÁZ?

PUDIL J.<sup>1</sup>, PETRUŽELKA L.<sup>2</sup>, BATKO S.<sup>1</sup>, BARKMANOVÁ J.<sup>2</sup>, ROUSEK M.<sup>1</sup>, RYSKA M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha, <sup>2</sup>Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

**Úvod:** U 60 % nemocných s kolorektálním karcinomem (CRC) jsou diagnostikovány synchronní či metachronní jaterní metastázy (JM CRC). Pacienti se synchronními metastázami dosahují horších výsledků přežívání. Chirurgická léčba zůstává jedinou potenciálně kurabilní metodou s 5letým přežíváním dosahujícím cca 50 %. Jaterní resekci však podstoupí < 20 % pacientů, u pacientů se synchronními metastázami dokonce < 10 %. Jedním z postupů, jak navýšit resekabilitu JM CRC je „liver first approach“ (LFA). Liver first approach – u mnoha pacientů s pokročilými synchronními JM CRC dochází k progresi během léčby primárního tumoru znemožňující resekci jaterních metastáz. V roce 2006 publikoval Mentha et al prospektivní studii o 20 pacientech se synchronními JM CRC. Po iniciační fázi chemoterapie pacienti podstoupili resekci jater a po následném pokračování v systémové léčbě ev. doplněné o radioterapii i resekci primárního tumoru. Daný algoritmus dokončil u 16 pacientů (80 %) s 3letým přežíváním 71 %. **Metodika:** V letech 2012–2017 jsme v ÚVN pro metastázy CRC operovali 197 pacientů. Liver first approach jsme využili u 26 pacientů (13 %). Jednalo se o 15 mužů a 11 žen ve věku 35–74 let (medián 62 let, průměr 56,7 desetin roku). Primární tumor byl vždy aborálně. Celkem 5 pacientů mělo již derivační kolostomii, ostatní byli bez poruchy pasáže. Léčebný postup byl vždy stanoven multidisciplinárním týmem. **Výsledky:** Všichni pacienti primárně podstoupili systémovou léčbu. Po příznivé léčebné odpovědi jsme pacienty indikovali k resekci jater. U 25 pacientů jsme provedli R0 resekci jaterních metastáz. Perioperační mortalita byla nulová, morbidita 33 % (Clavien-Dindo > 2). Celkem 81 % pacientů pokračovalo v systémové léčbě, 28 % vč. radioterapie malé pánve pro lokálně pokročilý tumor rekta. U 54 % pacientů jsme doplnili resekci primárního tumoru a dokončili tak celý léčebný algoritmus. V současné době zemřelo na progresi onemocnění 19 % pacientů, progresi onemocnění jsme zaznamenali u 46 % pacientů. Třileté přežívání jsme dosáhli u 62 % pacientů. **Závěr:** LFA považujeme vhodný především u pacientů s asymptomatickým tumorem rekta. Vliv LFA na OS a DFS ve srovnání s klasickým postupem musí být prokázán randomizovanými studiemi, které zatím chybí. Úzká spolupráce mezi chirurgy erudovanými v chirurgii jater a klinickými onkology v multidisciplinárních týmech je podmínkou navýšení resekability u pacientů s JM CRC.

Podpořeno MO1012.

## XVIII/108. STUDIE RESECT – VYUŽITÍ PARAMETRU ČASNÉ NÁDOROVÉ REGRESE U MCRC V PODMÍNKÁCH ČESKÝCH PRACOVÍŠŤ

FÍNEK J.<sup>1</sup>, BENCSIKOVÁ B.<sup>2</sup>, ČMUCHAŘOVÁ E.<sup>3</sup>, GHARIBYAR M.<sup>4</sup>, KUBALA E.<sup>5</sup>, RICHTER I.<sup>6</sup>, ŠEDIVÁ M.<sup>7</sup>, VOČKA M.<sup>8</sup>, ZYCHÁČKOVÁ K.<sup>4</sup>, BAUER J.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Komplexní onkologické centrum, FN Plzeň, <sup>2</sup>Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, <sup>3</sup>Komplexní onkologické centrum, Krajská zdravotní, a.s., Ústí nad Labem, <sup>4</sup>Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, <sup>5</sup>Komplexní onkologické centrum, FN Hradec Králové, <sup>6</sup>Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s., <sup>7</sup>Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Na Bulovce, <sup>8</sup>Komplexní onkologické centrum, VFN v Praze, <sup>9</sup>důchodce, Praha

Je v podmínkách běžné klinické praxe možné aplikovat parametr časné nádorové regrese (ETS)? Do jaké míry v podmínkách běžné klinické praxe odpovídá doba do první radiografické kontroly doporučením? Zaměřili jsme se pouze na RAS-wt pacienty léčené v 1. linii režimem Erbitux + FOLFIRI/Erbitux FOLFOX. Bude možné provést hodnocení ETS ve 12. týdnu léčby (hraniční délka intervalu) korelující s prognostickým významem pro OS? Studie RESECT – do studie RESECT bylo zařazeno 415 pacientů, z toho 382 KRAS-wt/RAS-wt (92 %), stav RAS/KRAS není znám u 33 pacientů (8 %) (19/243 v 1. linii (8 %), 13/151 ve 2. linii (9 %) a 1/21 ve 3. linii léčby (5 %)). Linie léčby metastatického onemocnění – 1. linie n = 243 (58,6 %); 2. linie n = 151 (36,4 %); 3. linie n = 21 (5 %). **Výsledky:** Doba do první radiografické kontroly – v 1. linii léčby mCRC žádné z spolupracujících pracovišť (KOC) nemělo medián nebo průměr doby do první radiografické kontroly ≤ 3 měsíce. Žádné z pracovišť tak standardně nenaplní doporučení ESMO/ČOS. Rozpětí doby do první radiografické kontroly byla na všech pracovištích značně široká (2–65 týdnů), což svědčí o absenci standardů diagnosticko-terapeutických postupů. Na žádném z spolupracujících pracovišť nelze s ohledem na délku doby do první radiografické kontroly aplikovat prognosticko-prediktivní ukazatel ETS. PFS ve studii RESECT – doba sledování zařazených pacientů je relativně krátká a neumožňuje spolehlivé hodnocení četnosti PFS. Medián délky sledování pacientů s léčbou 1. linie je 6,9 měsíce a neliší se v závislosti na použitém cytostatikém dubletu. ORR ve studii RESECT – četnosti ORR při léčbě 1. linie se v závislosti na pohlaví významně neliší. Vzhledem k neaplněným počtům pacientů je hodnocení ORR ve vztahu k lokalizaci primárního nádoru obtížné, pro velmi malé počty pacientů s pravostrannými nádory. U pravostranných nádorů jsou četnosti ORR nižší než u levostranných. U pravostranných nádorů se kombinace Erbitux + FOLFOX (n = 22) – ORR 50 % jeví jako potenciálně účinnější než kombinace Erbitux + FOLFIRI (n = 20) ORR 20 %. V parametru kompletní remise byl poměr 14 vs. 5 %. **Závěr:** Parametr časné nádorové regrese není v podmínkách českých pracovišť užíván.

## XVIII/109. KLINICKÝ VÝZNAM ANTI-EGFR IGG1 A IGG2 PROTILÁTEK V LÉČBĚ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

HOLUBEC L.<sup>1,2</sup>, POLÍVKA J.<sup>2</sup>, ŠAFANDA M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Na Homolce, <sup>2</sup>Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni

**Východiska:** Dosud přetrvával názor, že z hlediska biologické aktivity je kolorektální karcinom (CRC) imunorezistentní. Bylo prokázáno, že nemocní s mutací tzv. DNA mismatch repair (MMR) genů a prokázanou mikrosatelitní instabilitou (MSI-high) mají vzhledem k vysoké mutační náloži prospěch z imunoterapie, konkrétně z léčby checkpoint inhibitory (nivolumab, pembrolizumab). Stejně jako checkpoint inhibitory mají především anti-EGFR IgG1 protilátky schopnost

ovlivnit aktivaci imunitní odpovědi a tímto způsobem stimulovat protinádorovou imunitu u nemocných s CRC. Jedná se jak o aktivaci nespecifické imunity (aktivace komplementu), tak o aktivaci specifické imunitní reakce (na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita ADCC). První výsledky klinických studií naznačují, že lze očekávat slibný efekt synergního účinku kombinace checkpoint inhibitorů v kombinaci s anti-EGFR protilátkami v léčbě mCRC. Další problematikou je otázka překonání rezistence na anti-EGFR léčbu. Ta může být primární (vrozená) či sekundární. Sekundární (získaná) rezistence na anti-EGFR léčbu vzniká v průměru za 9–12 měsíců od zahájení primární terapie. Mutace na extracelulárních doménách EGFR (ECD EGFR) vzniká u 20 % nemocných léčených cetuximabem a pouze u 1 % nemocných léčených panitumumabem. Funkční epitopy pro cetuximab a panitumumab se částečně překrývají. Bodové mutace jednotlivých ektdomén EGFR (např. S492 u cetuximabu a G465R u panitumumabu) mohou mít zásadní význam pro optimální sekvenci protinádorové léčby. Získanou rezistenci na primární anti-EGFR léčbu lze překonat anti-EGFR protilátkami druhé a třetí generace či kombinací konvenčních anti-EGFR protilátek s MEK inhibitory a dalšími molekulami. **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je obecná charakteristika konvenčních anti-EGFR protilátek ve vztahu k jejich imunomodulačnímu potenciálu u nemocných s mCRC. Autoři charakterizují přínos kombinace anti-EGFR protilátek s novými léčebnými modalitami (checkpoint inhibitory, metodami adoptivní buněčné terapie, aktivní imunizace apod.) za účelem potenciace imunitní reakce hostitele v protinádorové léčbě CRC. Předmětem sdělení je také charakteristika sekundární rezistence na anti-EGFR léčbu a možnosti jejího překonání.

*Práce byla financována z národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503, poskytovaného MŠMT.*

## XVIII/110. NEVSTOUPÍŠ DVAKRÁT DO TĚŽE ŘEKY? VSTOUPÍŠ ANEB DOSAŽENÍ CELKOVÉ REMISE ONEMOCNĚNÍ PŘI OPAKOVANÉM UŽITÍ PANITUMUMABU V LÉČBĚ PACIENTA S METASTATICKÝM CRC – KAZUISTIKA

SVOBODOVÁ S.<sup>1</sup>, ŽÁK J.<sup>2</sup>, SUŠKEVIČ I.<sup>3</sup>, KATOLICKÁ J.<sup>1</sup>

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

<sup>3</sup> Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

**Východiska:** U > 60 % pacientů s kolorektálním karcinomem (CRC) jsou zjištěny jaterní metastázy v době stanovení diagnózy nebo v dalším průběhu onemocnění. Jedinou potenciálně kurativní léčbou je chirurgická resekce primárního nádoru a metastáz. Jaterní resekci podstoupí < 20 % pacientů. Protinádorová léčba vede k regresi metastáz a dosažení resekability. Panitumumab vykazuje v léčbě 1. linie pacientů s wild type RAS mCRC silný cytoredukční účinek. To může vést k vyššímu počtu resekcí nebo k prodloužení přežití. U levostranných primárních nádorů má podání panitumumabu v kombinaci s chemoterapií s lepší efekt oproti chemoterapii samotné (studie PRIME). **Popis případu:** Muž narozený v roce 1946, při kolonoskopii zjištěn stenózující adenokarcinom sigmoidea, bez vzdálených metastáz. V říjnu 2012 provedena resekce sigmoidea a solitární peroperačně zjištěné jaterní metastázy. Pooperačně podáno 9 sérií chemoterapie FOLFOX4, dosaženo celkové remise, dále sledován. V říjnu 2015 zjištěna 1. recidiva, vícečetné metastázy v obou lalocích jater. V rámci indukce podáno 6 sérií chemoterapie s cílenou léčbou, FOLFOX4/panitumumab s efektem parciální regrese meta ložisek. V březnu 2016 metastazektomie jater (druhá resekce jater), histologicky potvrzena metastáza adenokarcinomu intestinálního typu s výrazným stupněm regrese (TRG 3). Pooperační průběh komplikován fibrilací síní, biliomem v oblasti resekce, uroinfekcí, epididymitidou. Pooperačně podáno 10 sérií FOLFOX4/panitumumab do října 2016. Dosaženo celkové remise. V září 2017 potvrzena 2. recidiva, nově metastáza jater, suspektní i miliární metastázy. Probíhá systémová léčba, opět režim FOLFOX4/panitumumab. Dosed podáno 9 sérií s výborným efektem, dosaženo velikostní regrese o cca 75 %. Dle MRI zůstává diskretní reziduum. Resekční výkon chirurgem neindikován, pro radiofrekvenční ablací reziduum nevhodně uloženo. V plánu je PET-CT vyšetření k ověření viability rezidua a vyloučení jiné metastatické diseminace, poté chemoembolizace rezidua. **Závěr:** V kazuistice je prezentováno zachování cytoredukční účinnosti anti-EGFR protilátky při opakovaném použití v 1. linii léčby mCRC (levostranná lokalizace, RAS-wt) s dosažením celkové remise. Je dokumentována dobrá tolerance opakovaně podávané oxaliplatinu bez navození ireverzibilní neurotoxicity, možnost opakované resekce jater a v neposlední řadě nutnost spolupráce v multidisciplinárním týmu při stanovení a realizaci léčebného plánu, ale i při řešení nežádoucích účinků onkologické léčby. Přednáška bude doplněna snímky CT, MRI a fotografickou obrazovou dokumentací.

## XVIII/256. NOVINKY V LÉČBĚ NÁDORŮ GIT S DOPADEM DO KLINICKÉ PRAXE – NÁDORY DOLNÍHO GIT

KISS I.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

V oblasti léčby nádorů dolní části GIT byla v posledním roce publikována řada novinek. V prezentaci se budeme cíleně věnovat novinkám v oblasti nádorů kolorekta s dopadem do klinické praxe. **Východiska:** Prospektivní analýza 6 klinických studií fáze III v adjuvantní indikaci CRC. Všechny studie byly zaměřeny na hodnocení efektu délky adjuvantní chemoterapie u pacientů stadia III. Do analýzy byly zahrnuty výsledky téměř 13 000 pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě chemoterapií FOLFOX/CAPOX po dobu 3 nebo 6 měsíců. Studie neprokázala noninferioritu 3měsíčního podání v parametru DFS zvláště v podskupině T1–3 N1, pro kterou se tak stala léčba 3 měsíce všeobecně akceptovaným standardem. Jednoznačnější byly výsledky s režimem CAPOX. U podskupiny pacientů s nádorem T4 a/nebo N2 byl naznačený benefit pro léčbu v délce trvání 6 měsíců režimem FOLFOX, a proto se zkracování délky této léčby nedoporučuje. V případě režimu CAPOX lze i v tomto případě po 3 měsících léčby s pacientem diskutovat a se zohledněním toxicity léčby ukončit adjuvanci i po 3 měsících [1]. SCOT subanalýza je zaměřena na zhodnocení vlivu lokalizace primárního nádoru na DFS. Studie prokázala horší výsledky DFS u pacientů s primárním nádorem lokalizovaným na pravé straně tračníku, a to nezávisle na délce adjuvantní chemoterapie (3 vs. 6 měsíců). DFS 3 roky bylo 73 % pro nádory vpravo vs. 80 % pro nádory levostranné [2]. Postupnou intenzifikaci léčby zkoumala studie AIO KRK0110. V rámci studie byla srovnávána dvě ramena, režim na bázi FU v kombinaci s bevacizumabem a následně při progresi byl k režimu přidán irinotekan či iniciálně byli léčeni kombinací na bázi FU/irinotekanu a bevacizumabu. Jednoznačně byl potvrzen benefit intenzivní chemoterapie v iniciální fázi léčby pro pacienty s RAS-wt, zatímco pro skupinu pacientů s mtRAS nebyl rozdíl signifikantní [3]. Aktualizované subanalýzy byly publikovány ve studii VELOUR. Jedná se o studii srovnávající kombinaci aflibercept/FOLFIRI a placebo/FOLFIRI ve 2. linii léčby mCRC. Byly publikovány subanalýzy na hodnocení významu biomarkerů. Studie nepotvrdila rozdíly pro žádnou podskupinu (mutaci RAS ani BRAF), stejně tak nebyl významný rozdíl dle lokality primárního nádoru na celkové přežití (OS). Subanalýza očekávaně potvrdila předchozí pozorování ve studiích s bevacizumabem a ramucirumabem [4]. Další subanalýza studie VELOUR byla zaměřena na význam předchozí léčby bevacizumabem v 1. linii na změny plazmatické hladiny VEGFA a PIGF a jejich dopad na OS. Studie prokázala nárůst plazmatické hladiny těchto cytokinů po předchozí léčbě bevacizumabem nicméně dopad do klinické praxe bude předmětem dalšího zkoumání [5]. Snaha o potenciaci efektu systémové léčby vede ke kombinaci s dalšími meto-

dami. Takovým příkladem byla i studie se SIRT (selective internal radiotherapy). Pacienti v dobrém celkovém stavu s inoperabilním metastatickým onemocněním byli randomizováni do dvou ramen – FOLFOX/SIRT/BV či CET či kontrolního ramene s FOLFOX/BV či CET. Zakomponování SIRT do systémové léčby nevedlo ke zlepšení mPFS ani mOS, ale pouze vedlo k signifikantnímu zlepšení výsledku doby do progresu v játrech. Tato kombinace měla však i více vedlejších nežádoucích účinků [6]. CheckMate-142 – byla prezentována data o efektivitě imunoterapie v léčbě CRC dMMR/MSI-H, jednak monoterapií nivolumabem či kombinací nivolumab/ipilimumab s aktualizovanými výsledky studie. Za zmínku stojí větší efekt kombinace nad monoterapií, v obou případech byl opět pozorován velmi dobrý a dlouhodobý efekt responderů, a to jak v parametru doby do progresu, tak i OS [7]. Byly prezentovány výsledky randomizované studie cetuximabem +/- vemurafenib v kombinaci s irinotekanem u pacientů s inoperabilním, mtBRAF CRC. Pacienti byli předléčených 1–2 liniemi léčby. Výsledky studie SWOG S1406 ukazují na jednoznačný přínos vemurafenibu u pacientů s mtBRAF, mPFS 4,3 : 2 měsíce a mOS 9,6 : 5,9 měsíce [8].

*Literatura:* [1] Shi Q et al. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 18): abstr. LBA1. [2] Saunders M et al. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl 4): abstr. 556. [3] Modest DP et al. *Ann Oncol* 2016; 27 (9): 1746–1753. [4] Wirapati P et al. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 3): abstr. 005. [5] Van Cutsem E et al. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 3): abstr. O-012. [6] Wasan H et al. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 3): abstr. O-027. [7] André T et al. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl 4): abstr. 553. [8] Kopetz E et al. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 15): abstr. 3505.

### XVIII/257. POSTAVENÍ CYTOREDUKČNÍ CHIRURGIE A HIPEC V TERAPII KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

TOMÁŠEK J.<sup>1</sup>, NĚMEC L.<sup>2</sup>, ŠEFR R.<sup>2,3</sup>, DVORSKÝ J.<sup>4</sup>, KOZÁKOVÁ Š.<sup>5</sup>, TUČEK Š.<sup>1,6</sup>, JURČEKOVÁ A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno,

<sup>4</sup> Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno, <sup>5</sup> Ústavní lékárna, MOÚ, Brno, <sup>6</sup> Úsek radiační ochrany, MOÚ, Brno

Cyto redukční chirurgie (CRS) společně s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC) se používají k léčbě peritoneální karcinomatózy různých nádorů, nejdéle u maligního mezoteliomu a pseudomyxomu peritonea. V aktuálních doporučeních NCCN, ESMO a také v Modré knize ČOS je tato metoda uvedena jako možnost u vybraných pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu na peritoneum. Předpokladem je provedení maximálního cyto redukčního výkonu a příp. resekce extraperitoneálních metastáz. Na rozdíl od systémové chemoterapie nejsou pro HIPEC zatím přijaty jednotné protokoly, ale dochází k jejich sjednocování. Nejčastěji používaná cytostatika pro HIPEC jsou mitomycin C, cisplatina a oxaliplatin. Systémově je k oxaliplatině často podáván 5-fluorouracil s leukovorinem. Probíhají klinické studie s adjuvantní indikací metody u lokálně pokročilých nádorů. V praxi se metoda provádí na specializovaných pracovištích, kde je výkon indikován po projednání v multidisciplinárním týmu.

### XVIII/296. MIR-215 SUPPRESSES TUMOR GROWTH AND METASTATIC POTENTIAL OF COLORECTAL CANCER CELLS

MACHÁČKOVÁ T., SOUČKOVÁ K., BRCHNELOVÁ D., VYCHYTILOVÁ-FALTEJSKOVÁ P., LOJA T., SLABÝ O.

CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

**Introduction:** Current state of knowledge shows that miR-215 is involved in development and progression of colorectal cancer (CRC) through involvement in EGFR signaling pathway. In the present study we focused on *in vitro* and *in vivo* evaluation of tumor-suppressor effects of miR-215 in CRC cells. **Methods:** Three CRC cell lines (HCT116+/+, HCT-15, and RKO) were stable transfected with miR-215 and control DNA and used for *in vitro* functional studies of miR-215. We evaluated potential of miR-215 to suppress tumor growth and metastatic potential *in vivo*. To evaluate how miR-215 over-expression affects tumor growth *in vivo*, subcutaneous tumors were generated in NSG mice using HCT-116+/+, HCT-15, and RKO cells stable transfected with miR-215 and appropriate control cells transfected with scrambled oligo. In order to compare metastatic potential of CRC cells expressing miR-215 and control cell lines, we used intrasplenic metastatic CRC model. **Results:** Clones of CRC cells transfected with miR-215 showed increased expression of miR-215 and decreased expression of miR-215-targets EREG and HOXB9. Clones of cells transfected with control DNA were characterized by miR-215, EREG, and HOXB9 expression equivalent to non-transfected control cell lines. It was confirmed that control cells tumors grow significantly faster than the miR-215-tumors using paired T-test (HCT15 – p value for tumor volume was 0.002; p value for tumor weight was 0.001, RKO – p value for tumor volume 0.039; p value for tumor weight 0.053). Mean volume of control tumors was HCT-15 – 414.3 mm<sup>3</sup> (SD 22.0 mm<sup>3</sup>), RKO – 154.0 mm<sup>3</sup> (SD 161.4 mm<sup>3</sup>) compared to miR-215-expressing tumors with HCT-15 – 270.4 mm<sup>3</sup> (SD 36.0 mm<sup>3</sup>), RKO – 40.9 mm<sup>3</sup> (SD 48.8 mm<sup>3</sup>). Mean weight of tumors was HCT-15 – 442.5 mg (SD 50.0 mg), RKO – 146.7 mg (SD 104.6 mg) for control cells and HCT-15 – 236.7 mg (SD 44.1 mg), RKO – 87.5 mg (SD 70.5 mg) for cells with expression of miR-215. Intrasplenic cell injections (HCT116+/+, HCT-15) resulted in rapid and extensive liver metastases of control cells compared to just a few or no metastases in cases of miR-215 expressing cells (p value for both lines < 0.001). Mean number of liver lesions in control cells was 20 for HCT-116 (SD n. a.), and 13 for HCT-15 (SD 3.7). For miR-215 expressing cells, two liver metastatic lesions (SD 0.8) were detected for HCT-116 cells and no metastases were observed for HCT-15. Conclusion: miR-215 is a tumor-suppressor with potential to inhibit tumor growth and metastatic potential of CRC cell lines. This work was supported by grant of Czech Grant Agency nr. 16-18257S.

### XVIII/298. CÍLENÁ LÉČBA PACIENTA S PLICNÍMI METASTÁZAMI KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU V SEKVENCI BEVACIZUMAB – PANITUMUMAB – REGORAFENIB, KAZUISTIKA

SVOBODOVÁ S.<sup>1</sup>, KATOLICKÁ J.<sup>1</sup>, PEŠTÁL A.<sup>2</sup>, SUŠKEVIČ I.<sup>3</sup>

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

<sup>3</sup> Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

**Východiska:** U poloviny pacientů s CRC se v průběhu onemocnění vytvoří vzdálené metastázy. V 80 % jsou prvním místem diseminace játra, další lokalizací plic. Základem systémové léčby metastazujícího CRC je chemoterapie, její účinnost zvyšuje cílená léčba. Důležitou léčebnou modalitou je chirurgická resekce metastáz, která má potenciál zlepšit OS, jež v dnešní době přesahuje i 30 měsíců. **Popis případu:** Muž narozený roku 1936, v prosinci 2008 akutně operován

pro obstrukční ileus způsobený tumorem v sigmoideu. Provedena Hartmannova operace s kolostomií, histologicky adenokarcinom, pT3 pN1(1+/6) M0, RAS wt. Při podání adjuvantní chemoterapie FU/FA alergická reakce na fluorouracil, pokračováno kapecitabinem, poté destomizace. V lednu 2011 atypická resekce horního a dolního laloku levé plicce, histologicky metastázy adenokarcinomu intestinálního typu. Od února 2011 pro metastatické onemocnění a R1 resekci chemoterapie s cílenou léčbou, XELOX/bevacizumab, do května 2012 udržovací léčba bevacizumabem, kapecitabin pro kožní toxicitu ukončen. V listopadu 2012 atypická resekce horního laloku levé plicce, potvrzena metastáza adenokarcinomu kolorektálního typu, pooperačně chemoterapie XELIRI. Pro hepatopatii G3 a nález na pooperačním CT indikován panitumumab v monoterapii. V dubnu 2014 lobektomie horního laloku levé plicce, resekční linie negativní, potvrzena metastáza adenokarcinomu intestinálního typu, dále sledován. V lednu 2015 progresse plicních metastáz, léčba regorafenibem, ukončena v červenci 2015. V březnu 2016 pacient umírá. **Závěr:** Komplexní onkologická léčba přináší pacientům benefit v podobě dlouhodobé kontroly onemocnění, vedoucí k prodloužení jejich života. Náš pacient byl léčen necelých 8 let, z toho 5 let pro metastatické onemocnění. Chemoterapie byla provázena hepatopatií, periferní polyneuropatií, alergickou reakcí. Cílená léčba byla dobře tolerovaná. V 1. linii byl léčen 16 měsíců bevacizumabem, následovalo 22 měsíců bez známek progresse onemocnění. Levostranná lokalizace primárního tumoru v té době nebyla brána v úvahu při volbě anti-VEGF či anti-EGFR protilátky. Panitumumab v 2. linii podáván 8 měsíců, poté 15 měsíců bez známek progresse onemocnění. Multikinázový inhibitor regorafenib ve 3. linii užíval 6 měsíců. Kazuistika dokládá, že vhodně volenou multimodální léčbou lze dosáhnout OS pacienta v dobré kvalitě života i v metastatické fázi onkologického onemocnění řádově v letech. Potvrzuje dlouhodobou účinnost cílené léčby. Ukazuje zachování dobrého efektu při sekvenci podání anti-VEGF protilátky před EGFR inhibitorem.

### XVIII/299. OBESITY PARADOX V KOLOREKTÁLNÍ CHIRURGII

ADAMOVI Z., BART.

Vsetínská nemocnice a.s.

**Východiska:** Je známo, že obezita zvyšuje riziko vzniku nejrůznějších onemocnění – diabetu, kardiovaskulárních chorob, malignit. Podle recentních studií, zejména z oblasti kardiologie, obezita může představovat i příznivý prognostický faktor. U pacientů s vyšším BMI bývá popisována nižší mortalita, což se označuje za „obesity paradox“. Existují i práce popisující lepší pooperační výsledky u pacientů s nadváhou a mírnou obezitou. Platnost tohoto částečně překvapivého jevu jsme chtěli ověřit na našem souboru pacientů. **Soubor pacientů a metody:** Retrospektivně jsme vyhledali pacienty od 1. 1. 2010 do 31. 12. 2017, kteří podstoupili resekční výkon s primární anastomózou pro kolorektální karcinom. Pacienti po multiviscerální resekci, nebo u nichž nebylo možné dohledat veškeré údaje, byli ze souboru vyloučeni. Stejně tak jsme nehodnotili 2 pacienty s podvýživou, protože představovali statisticky nehodnotitelnou skupinu. Stupeň obezity jsme stanovili dle BMI. Hodnotili jsme počty komplikací, počty dehiscencí, mortalitu a délku hospitalizace. **Výsledky:** Celkem jsme do studie zařadili 225 pacientů. Normální váhu mělo 56 pacientů (24,9 %) – skupina A; nadváhu 98 pacientů (43,6 %) – skupina B; obezitu I. stupně 58 pacientů (25,7 %) – skupina C; obezitu II. stupně 9 pacientů (4 %) a obezitu III. stupně 4 pacienti (1,8 %) – společně tvořili skupinu D. Pacienti ze skupin A–D se statisticky významně nelišili stran věku, pohlaví, postižení pravostranného či levostranného tračníku, lokální pokročilosti tumoru a ASA kritérií. Výskyt komplikací byl následující: A – 29 %; B – 25 %; C – 36 %; D – 55 %. Dehiscence se prokázala v těchto procentech: A – 9 %; B – 4 %; C – 9 %; D – 15 %. Zemřelo A – 5 %; B – 2 %; C – 2 %; D – 0 %. Průměrná délka hospitalizace A – 11,7 dne; B – 11,3 dne; C – 12,6 dne; D – 47 dnů. U žádného z hodnocených parametrů jsme neprokázali statisticky významný rozdíl. **Závěr:** Pacienti s nadváhou měli nejnižší počet komplikací, dehiscencí v anastomóze, nejnižší mortalitu a nejkratší dobu hospitalizace. Obézní pacienti měli horší výsledky, pouze mortalita, která bývá ve studiích týkajících se obezity paradoxu zmiňována nejčastěji, klesala. Však pravděpodobně i díky relativně malému souboru pacientů jsme statisticky významné rozdíly neprokázali.

### XVIII/344. PROTONOVÁ RADIOTERAPIE KARCINOMU ANU TECHNIKOU PBS – DOZIMETRIE KORELUJE S KLINICKÝM PRŮBĚHEM

VÍTEK P., KUBEŠ J., VONDRÁČEK V., ONDROVÁ B.

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

Konkomitantní chemoradioterapie je standardní léčba u spinocelulárního karcinomu anu. Její myelotoxicita je vedle toxicity genitourinární a gastrointestinální často příčinou přerušování radioterapie. U techniky IMRT a standardní chemoterapie je myelotoxicita stupně 3–4 referována až v 61 %. Z několika studií vycházejí parametry, které predikují významnou myelotoxicitu, kupř. Dmean v kostní dřeni > 22,5 Gy, V10 Gy < 80 % v lumbosakrální páteři apod. Technika protonové radioterapie PBS je schopna snížit signifikantně zátěž kostní dřeni páne proti technice IMRT. Dozimetrická výhoda vede k nižší toxicitě a menšímu riziku přerušování radioterapie. S tím souvisí nižší riziko nedosažení kompletní regrese. Dozimetrie protonové radioterapie technikou PBS byla korelována s toxicitou. Protonová radioterapie technikou PBS byla aplikována u 15 nemocných s karcinomem anu stadia T2N0M0–T3N2M0. Radioterapie byla aplikována technikou SIB – PTV-1 – tumor s lemem a postižená lymfatika, PTV-2 – spádová lymfatika (perirektální, inguinální, vnější vnitřní a společná ilická). Dávky PTV-1 – 57,5 GyE, PTV-2 – 45 GyE, obojí ve 25 frakcích, 5 frakcí/týden. Konkomitantní chemoterapie CDDP + FU nebo CDDP + capecitabin. Kostní dřeň byla konturována jako dřeňová dutina skeletu pánve, lumbosakrální páteře a femorů v rozsahu PTV + 1 cm. Byly kalkulovány dávky Dmean, Dmed a relativní objemy V10CGE–V50CGE v kostní dřeni, močovém měchýři a tenkém střevě. Předepsaná dávka byla aplikována u všech nemocných. Chemoterapie byla redukována u 1 nemocného. Medián středních dávek v kostní dřeni je 22,30 GyE; 4,1 GyE v močovém měchýři a 4,4 GyE v tenkém střevě. Medián objemů V40CGE je 15 % v kostní dřeni, 9 % močovém měchýři a 13 % v tenkém střevě. Tolerance je 6 epizod neutropenie stupně 1–2, 1 epizoda neutropenie stupně 4 (bez febrilní neutropenie), bez korelace s maximem v kostní dřeni. Přerušování terapie u 1 nemocného v délce 2 dní. Gastrointestinální toxicita stupně 1–2 byla referována u 5 nemocných. Urogenitální toxicita nebyla referována. Kompletní regrese byla dosažena u všech nemocných. Protonová radioterapie PBS dosahuje významnou redukci dávek v kostní dřeni. Manifestuje se jako nižší riziko myelotoxicity pod 10 %. Malý objem dřene s vyšší dávkou má malý význam u tohoto typicky paralelního orgánu. U tenkého střeva a močového měchýře významné dávky zasahují < 10 % objemu a distribuce zaručuje přijatelné riziko významných vedlejších efektů. Tento malý soubor nemocných se vzácnou diagnózou dokumentuje vztah mezi příznivou dozimetrií a klinickým výsledkem. Podporuje užití protonové radioterapie u karcinomu anu.

# XIX. Nádory slinivky, jater a žlučových cest

## XIX/67. VÝSLEDKY CHIRURGICKÉ LÉČBY INTRAHEPATICKÉHO CHOLANGIOKARCINOMU

ŠUBRT Z.<sup>1,2</sup>, FERKO A.<sup>3</sup>, MELICHAR B.<sup>4</sup>, HOVORKOVÁ E.<sup>5</sup>, LINTER M.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Katedra vojenské chirurgie, Fakulta vojenského zdravotnictví v Hradci Králové, <sup>2</sup> Univerzita Obrany v Brně, <sup>3</sup> Chirurgická klinika JLF UK a UN Martin, <sup>4</sup> Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, <sup>5</sup> Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové, <sup>6</sup> Chirurgická klinika LF UK a FN Hradec Králové

**Úvod:** Intrahepatický cholangiokarcinom je druhý nejčastější primární nádor jater ve vzrůstající incidenci, jehož jedinou kurabilní léčbou v současnosti nadále zůstává radikální chirurgický výkon. **Cíl:** Zhodnotit výsledky chirurgické léčby intrahepatického cholangiokarcinomu na Chirurgické klinice FN Hradec Králové. **Metodika:** Prospektivně byla hodnocena skupina nemocných, operovaných na Chirurgické klinice FN Hradec Králové za časové období leden 2008 až prosinec 2017 (10 let). Byly sledovány základní ukazatele onkochirurgické péče – typ výkonu, krevní ztráta, doba hospitalizace, doba pobytu na JIP, pooperační morbidita a letalita do 30. dne, radikalita výkonu, přežití bez známek choroby a celkové přežití. **Výsledky:** Za sledované období bylo operováno celkem 51 nemocných (12 žen a 39 mužů) s průměrným věkem  $59,7 \pm 17,5$  000. Délka výkonu  $136,7 \pm 71,5$  min. Doba pobytu na JIP  $2,9 \pm 2,8$  dne, celková doba hospitalizace  $10,9 \pm 6,6$  dne. Pooperační morbidita byla 39 %, letalita nulová. Výsledky 5letého přežití nemocných nejsou v tuto chvíli k dispozici. **Závěr:** Radikální resekce jater pro intrahepatický cholangiokarcinom představuje jedinou potenciálně kurabilní metodu léčby s přijatelnou morbiditou a letalitou.

*Práce byla podpořena projektem (Ministerstva obrany) Dlouhodobý záměr rozvoje organizace 1011 a projektem Ministerstva zdravotnictví – RVO (FN HK, 00179906).*

## XIX/103. POKROKY V LÉČBĚ HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

KUBALA E.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Lze považovat léčbu hepatocelulárního karcinomu (HCC) za nevyřešený onkologický problém? Až dosud jsme v léčbě hepatocelulárního karcinomu používali jen omezené léčebné prostředky. Tento stav se ale rapidně změnil. Došlo k posunu v léčbě HCC stadia B a C. U stadia B, byla dosud používána jen transarteriální chemoembolizace TACE. Studie TACTICS prokázala, že kombinace TACE a sorafenibu, vede k prodloužení doby bez progresu (PFS) a celkového přežití (OS) proti sorafenibu. Medián PFS u TACE + sorafenib dosáhl 25,2 vs. 13,5 měsíce u sorafenibu (HR 0,59; 95% CI 0,14–0,87;  $p = 0,006$ ). Doba do progresu (TTP) dosáhla u skupiny s TACE + sorafenib 26,7 vs. 16,4 měsíce u sorafenibu (HR 0,54; 95% CI 0,35–0,83;  $p = 0,005$ ). Studie START nabídla možnost léčby bez biologické léčby kombinací ve 2. linii léčby TACE a zevní radioterapie a prokázala, že TACE + RT zlepšuje výsledky PFS, TTP a přináší prodloužení OS. U HCC stadia C byl zatím používán v 1. linii jen sorafenib. Studie fáze III s lenvantinibem REFLECT (16) prokázala, že lenvantinib je stejně účinný v 1. linii jako sorafenib. Medián OS o lenvantinibu dosáhl 13,6 vs. 12,3 měsíce u sorafenibu (HR 0,92; 95% CI 0,79–1,06). Stejnou účinnost ve 2. linii léčby HCC prokázal vedle regorafenibu také cabozantinib. Medián OS u pacientů léčených regorafenibem dosáhl 10,6 vs. 7,8 měsíce u pacientů léčených placebem (HR 0,46; 95% CI 0,37–0,56;  $p < 0,001$ ) a u cabozantinibu 10,2 vs. 8,0 měsíce ve studii CELESTIAL (HR 0,76; 95% CI 0,63–0,92;  $p < 0,0049$ ). Léčba s regorafenibem snížila riziko progresu nebo úmrtí o 54 vs. 34 % u cabozantinibu. Ve 2. linii léčby HCC jsou tři kandidáti regorafenib, cabozantinib a nivolumab. Nivolumab prokázal svoji účinnost ve studii fáze I/II CheckMate-040. Medián OS dosáhl 15,6 měsíce u skupiny pacientů předléčených sorafenibem. Podobné výsledky můžeme také očekávat u druhé anti-PD1 protilátky pembrolizumabu ve studii KEYNOTE 224, kde zatím nebyl medián OS dosažen. Závěrem lze konstatovat, že sorafenib zůstává standardním lékem v 1. linii pokročilého metastazujícího HCC stadia C. Lenvantinib je možnou alternativou léčby v 1. linii. Regorafenib, cabozantinib, nivolumab jsou vhodné léky ve 2. linii léčby pokročilého metastazujícího HCC stadia C. TACE v kombinaci se sorafenibem v léčbě HCC se středním rizikem stadia B vedla ke zlepšení PFS, TTP a OS. TACE + RT, v léčbě HCC se středním rizikem může být alternativou vůči sorafenibu, a prokázala lepší výsledky než léčba sorafenibem samotným.

## XIX/104. METASTÁZY NÁDORŮ DO PANKREATU

PAVELEKOVÁ A.<sup>1</sup>, MORAVČÍK P.<sup>1</sup>, HLAVSA J.<sup>1</sup>, POTRUSIL M.<sup>1</sup>, OSTŘÍŽKOVÁ L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, <sup>2</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Sekundární nádory pankreatu tvoří přibližně 2–5 % všech malignit slinivky břišní. Přesto se s nimi v klinické praxi nesečkáme příliš běžně. Nejčastějšími nádory metastazujícími do pankreatu jsou Grawitzův tumor, melanom, karcinom plic, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Metastázy nemají predilekční místo, nejčastěji jsou solitární a specifickou charakteristikou je častý vznik až s několikaletým odstupem od léčby primárního nádorového onemocnění. V přednášce bude prezentován soubor pacientů operovaných na Chirurgické klinice FN Brno v letech 2010–2017. Složení našeho souboru pacientů, postoperační výsledky a následná onkologická léčba budou konfrontovány s recentní literaturou.

## XIX/105. DIAGNÓZA KARCINOMU PANKREATU BEZ HISTOLOGICKÉ VERIFIKACE?

KOSÍKOVÁ I.<sup>1</sup>, MIHULOVA I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, <sup>2</sup> Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

Kazuistika seznamuje s rizikem sdělení infaustní diagnózy a prognózy tumorózního infiltrátu v oblasti jater a slinivky u 79leté pacientky, kde nebyla doplněna invazivní vyšetření ani histologická verifikace a byla předána do symptomatické péče rodiny. Pacientka (79 let) byla od podzimu 2017 vyšetřena ve spádové nemocnici

pro akutně vzniklé bolesti břicha, zvracení a váhový úbytek. Vstupní laboratorní odběry ukázaly mírnou elevaci jaterních testů, mírně zvýšené CRP, v krevním obraze byla mírná leukopenie, trombocytopenie, makrocytární anémie, koagulační parametry byly v mezích normy. Dále byl doplněn RTG břicha bez známek pneumoperitonea, bez hladin a dilatace střevních kliček. Ultrazvukem a posléze CT vyšetřením byla popsána rozsáhlá hypodenzní infiltrace centrální části jater a hlavy pankreatu (97 × 64 mm). Vzhledem k rozsahu nálezů a celkovému stavu nebyla pacientka dále došetřována, byl indikován pouze paliativně symptomatický postup. Se zavedenou analgoterapií vysokými dávkami opiátů byla pacientka předána do péče rodiny a informována o terminálním stavu nádorového onemocnění s life expectancy < 3 měsíce. Stav pacientky se ale doma krátce po propuštění výrazně zlepšil, cestou PL byla postupně snižována dávka analgetik. Rodina žádala možné další došetření a léčbu pacientky s diagnostikovanou rakovinou slinivky v posledním stadiu. Protože pacientka byla v dobrém stavu, (PS 1) a na léčbě měla zájem, bylo indikováno přešetření (původní nálezy byly staré 5 měsíců) a verifikace procesu cestou endoskopie a biopsie. Kontrolní CT prokazuje významnou regresi infiltrátu centrální části jater, pankreas bez ložisek. V laboratorních odběrech zjištěna přetrvávající mírná makrocytární anémie, snížená hladina vitamínu D, jinak bez významné patologie. Onkomarkery negativní. Proveden EUS bez detekce ložiskového postižení. Nálezy projednány v onkologické indikační komisi FN Brno – dle zobrazovacích vyšetření je přítomna relativní stenóza duodena a gastrektazie, v. s. netumorózní etiologie, nejspíše po vředové lézi. **Závěr:** U pacientky nebyla po 3 měsících malignita potvrzena. Vyslovení diagnózy s infaustní prognózou a v podstatě ukončení invazivního dovyšetření možné malignity s předáním pacientky jako terminální do péče rodiny a následně i hospicové péče bez jednoznačného potvrzení může mít vážné forenzní důsledky.

### XIX/106. VÝVOJ A PŘEHLED VYUŽITÍ CHEMOTERAPIE, A ROLE RADIOTERAPIE A CHIRURGIE, U PACIENTŮ S NOVĚ DIAGNOSTIKOVANÝM TUMOREM A KARCINOMEM PANKREATU V BĚŽNĚ SLETĚ PRAXI CENTRA

VOKURKA S., VOTAVOVÁ M., KULHÁNKOVÁ J., KORUNKOVÁ H., FIALA O., ŠTĚRBOVÁ K., SVOBODA T., VOJTÍŠEK R., MATĚJKA V., FÍNEK J.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

**Východiska:** Chemoterapie (CHT), chirurgická léčba a radioterapie (RT) jsou zásadní v léčbě malignit pankreatu. Využití v praxi bývá ovlivněno řadou faktorů. **Soubor pacientů a metody:** Retrospektivní analýza indikací CHT, chirurgie, RT a výsledků CHT u pacientů s tumorem pankreatu v Plzni v letech 2012–2016. **Výsledky:** Celkem 348 pacientů, medián věku 68 (19–89) let s nově diagnostikovaným tumorem pankreatu, resp. s histologicky/cytologicky verifikovaným karcinomem u 74,5 %, s karcinomem bez verifikace u 21 % a s jinou malignitou dále zde neanalyzovanou u 4,5 % (nejčastěji NET). U pacientů s generalizací (n = 195) byla explorativní laparotomie u 23 % pro odběr tkáně nebo určení rozsahu, CHT byla u 29 %, RT tumoru u 1 a RT metastáz u 3 pacientů. U pacientů s lokálním nebo region uzlinovým postižením (n = 137) byla laparotomie u 59 %, R0 resekce u 34 (42 %) z 81 operovaných, CHT nebo radiochemoterapie u 46 % většinou v paliativním nebo adjuvantním záměru. Indikace CHT při generalizaci s cytologickou/histologickou verifikací karcinomu a bez odmítnutí léčby pacientem byla v roce 2012 u 16 %, v roce 2014 u 49 % a v roce 2016 u 84 % pacientů, a při lokálním nebo region uzlinovém postižení pak u 40,55 a 86 % pacientů. Medián celkového přežití při generalizaci a nepodstoupení (n = 137) vs. podstoupení (n = 56) CHT byl 2 vs. 8 měsíců (p = 0,0001), a u lokálního nebo region uzlinového postižení při nepodstoupení (n = 74) vs. podstoupení (n = 62) CHT pak 5 vs. 16 měsíců (p = 0,0001). **Závěr:** Došlo k nárůstu indikací CHT a histologických/cytologických verifikací karcinomu. Při limitovaných výsledcích léčby karcinomu pankreatu, je nutné pečlivě posoudit indikace a přání pacienta. I pokročilé onemocnění může mít s CHT prospěch, byť limitovaný.

### XIX/250. DIAGNOSTIKA A MOŽNOSTI INTERVENČNÍ LÉČBY RADIOLOGA U CHOLANGIOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

VÁLEK V.

Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

Cholangiocelulární karcinom lze rozdělit na periferní (intrahepatální cholangiokarcinom), hilární (Klatskin's tumor) a distální. Tumor může mít charakter masy, může růst intraduktálně anebo mít periduktální sklerotizující charakter. Intrahepatální cholangiokarcinom je hypodenzní ložisko s kalcifikacemi, homogenní, obvykle bez nekróz a hemoragií, hypovaskulární („vascular encasement“). Tato masa má nepravidelné okraje a až ve 20 % jsou patrné satelitní noduly. Postkontrastně v arteriální fázi vidíme typické syčení na periférii o různé intenzitě, které někdy vytváří kolem ložiska lem. Syčení nemá nodulární charakter (hemangiom, HCC). V pozdní fázi se ložisko většinou celé koncentricky sytí. Často je pak ložisko hypertenzní, přičemž periferní lem může být i hypodenzní („periferal washout sign“). Tento obraz podmiňuje množství fibrózní tkáně v tumoru, takže kontrast se „vymývá“ velmi pomalu. Nicméně někdy se může sytit tumor jen na periférii a k centrálnímu syčení nedojde, ale periferní „vymývání“ se v pozdní fázi objeví. Někdy se sytí v časné fázi celý tumor a pak zůstává hyperdenzní i v pozdní fázi. U tohoto tumoru se nejčastěji ze všech jaterních maligních nádorů objevuje retrakce pouzdra jater periferně od nádoru, podmíněná množstvím fibrózní tkáně v tumoru. Senzitivita CT pro diagnostiku extrahepatálního cholangiokarcinomu se pohybuje v rozmezí 40–70 %. Vedle nativního vyšetření má především velký význam pozdní, postkontrastní vyšetření. Je nutné provádět řezy na oblast možného postižení 10–15 min po podání k. i. U nemocných s hilárními cholangiokarcinomy můžeme pozorovat atrofie parenchymu periferně od dilatovaných žlučovodů. V hilu může být zřejmě měkká masa. V případech intraluminálního či sklerozujícího tumoru vidíme zesílení stěny žlučovodu (syčení v pozdní fázi, vazivo). V arteriální/portální fázi je syčení minimální. Vlastní masa tumoru je patrná ve 40 %. Postižení cév v okolí či infiltrace parenchymu parenchymu jater (S4) jsou patrné ve 30 %. Ultrazvukem zobrazíme dilatace žlučovodů, senzitivita pro detekci masy extrahepatálního tumoru je popisovaná až v 85 %. Masa bývá nejčastěji izodenzní, může být ale i hypo- či hyperdenzní. Hodnotit můžeme i infiltrační cév a přítomnost zvětšených uzlin. U periferního tumoru pak nalézáme smíšené echogenity bez patrného periferního pouzdra. Na MRI přispívá nejvíce použití MRCP, které ukáže dilataci žlučovodů a může také posoudit intraluminální tumor. V T1 je tumor hypointenzní, v T2 hyperintenzní. V DWI obraze je tumor hyperintenzní s nízkou ADC mapováním. Fibrózní stroma tumoru je hypointenzní v T1 i T2 obrazech. Syčení tumoru je stejné jako při CT vyšetření vč. dalších nálezů (atrofie, dilatace žlučovodů, satelitní noduly, retrakce pouzdra). Po použití hepatospecifické kontrastní látky je tumor hypointenzní ve srovnání s játry. Tři hlavní body – 1. Jedná se o tumor s množstvím vaziva – syčení v pozdní fázi. 2. MRCP má vysokou senzitivitu pro diagnostiku stenózy žlučovodů, má ale malou specificitu (určení etiologie stenózy). 3. Periferní cholangiokarcinom bývá na zobrazovacích metodách nejčastěji zaměněn za hemangiom. Důvodem je pozdní syčení tumoru.

**XIX/252. ALGORITMUS LÉČBY KARCINOMU ŽLUČNÍKU A ŽLUČOVÝCH CEST – POHLED ONKOLOGA**TOMÁŠEK J.<sup>1</sup>, KISS I.<sup>1</sup>, TUČEK Š.<sup>1</sup>, KRÍSTEK J.<sup>2</sup>, NOVOTNÝ I.<sup>3</sup><sup>1</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> Gastroenterologické oddělení, MOÚ, Brno

Předpokladem pro plánování léčby je přesná anatomická lokalizace nádoru žlučových cest a histologická verifikace nádoru. V léčbě se kombinuje několik modalit a plán by měl být stanoven v prostředí multioborového týmu. Jedinou potenciálně kurativní metodou je chirurgická léčba. Indikace adjuvantní chemoradioterapie nebo chemoterapie se opírají o nerandomizované retrospektivní studie a několik málo prospektivních. Čekáme na výsledky adjuvantních studií s kapecitabinem a kombinace gemcitabin + oxaliplatin, kontrolním ramenem v obou studiích je sledování. Základním předpokladem dlouhodobější stabilizace pokročilých onemocnění je dobře fungující drenáž žlučových cest. Pouze pacient s dobře drénovanými žlučovody může mít prospěch z paliativní chemoterapie. Pokud není obstrukční ikterus zvládnutelný, je většinou optimálním postupem symptomatická terapie. U každého pacienta musí být z dokumentace jasné kdy, kde a jak byla drenáž provedena, kdy a jak má být provedena výměna drénu nebo biliárního stentu, případně že další péče o stent není nutná. Musí být jasné, které pracoviště bude u pacienta řešit komplikace. Pacient musí být dobře edukován a jeho praktickému lékaři musí být předána jednoznačná informace o dalším postupu. Paliativní chemoterapie kombinací cisplatin + gemcitabin je vhodná pro pacienty ve velmi dobrém klinickém stavu PS 0 a 1. Cisplatinu lze nahradit oxaliplatinou. Pro pacienty v horším klinickém stavu je možností monoterapie gemcitabinem. Druhá linie léčby není definována, ve vysoce selektovaných případech lze použít režim na bázi fluoropyrimidinů. Pacient musí být informován o reálném cíli paliativní léčby a nejistém efektu chemoterapie, aby se mohl dobře rozhodnout, zda tuto léčbu absolvuje.

**XIX/291. PŘÍPAD DLOUHODOBÉ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI S DOBRŮ KVALITOU ŽIVOTA U PACIENTKY S CHOLANGIOCECULÁRNÍM KARCINOMEM JATER**

NOVÁK R., KATOLICKÁ J.

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

Chirurgická resekce je jedinou potenciálně kurativní metodou léčby nádorů žlučníku a žlučových cest. Prezentujeme případ pacientky s cholangiocelulárním karcinomem jater (v době diagnózy 66 let) iniciálně pT1N0M0, klinického stadia I po kompletní resekci 27. 2. 2013, pro lokální relaps absolvovala v říjnu–listopadu 2014 celkem 3 série indukční chemoterapie DDP/gemcitabin, komplikované neutropenií G3. Vzhledem k regresi nálezu provedena v únoru 2015 operační revize, histologie negativní. V květnu 2015 další lokální relaps dle PET/CT, provedena jaterní resekce, histologie negativní. V lednu 2016 další lokální relaps, provedena hemihepatektomie dx., bez adjuvantní léčby. V listopadu 2016 další lokální relaps, pacientka absolvovala 3 série chemoterapie CBDCA/gemcitabin, léčba komplikována hematotoxicitou s anémií G2, neutropenií G4. Vzhledem k efektu SD provedena v dubnu 2017 operační revize, bez nálezu patologické lymfadenopatie. V srpnu 2017 dle PET/CT progresse nálezu, aplikována paliativní chemoterapie FOLFOX, celkem 8 sérií, opakovaně trombocytopenie G1-2, parestesie G1. V říjnu 2017 dle PET/CT metabolická regrese, v únoru 2018 dle PET/CT další metabolická regrese. Vzhledem k progresi neurotoxicity a obtížnému žilnímu přístupu pokračováno kapecitabinem v monoterapii. Při naší poslední klinické kontrole pacientka klinicky stabilizována. PS 0, vede aktivní život, pracuje, bez zásadních subjektivních obtíží. **Diskuze:** Onemocnění má nepříznivou prognózu s uváděným přežitím 5 let v 5–15 % případů. Důvodem je častý vznik lokální recidivy či generalizace onemocnění. **Závěr:** Pacientka i přes histologicky nepříznivý typ nádoru a přes opakované relapsy dosáhla doposud příznivé léčebné odpovědi s uspokojivou kvalitou života. Je aktivní, pracuje. PS 0, od stanovení diagnózy přežívá 5 let a od prvního relapsu 3,5 let.

**XIX/292. KARCINOM PAPILLAE VATERI – KAZUISTIKA**GIMUNOVÁ O.<sup>1</sup>, IVIČIČ J.<sup>2</sup><sup>1</sup> Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF MU a FN Brno, <sup>2</sup> Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

**Východiska:** Medián přežití u periampulárního karcinomu je v literatuře udáván nízký. Záleží také na tom, zda je nádor resekabilní či neresekabilní. **Popis případu:** Předkládáme kazuistiku polymorbidního 73letého muže, který se podrobil 7. 12. 2005 hemipankreatoduodenektomii pro Ca papilla Vateri. Rodinná anamnéza – otec zemřel v 53 letech na karcinom tlustého střeva, matka v 82 letech na karcinom jater. Osobní anamnéza (prosinec 2005): DM II, hypertenze, hypotyreóza na substituci, obezita, dyslipidemie, GERD, hiátová hernie, stp. polypektomii colon a stp. cholecystektomii pro sludge. Stopkúřák, v minulosti problémy s alkoholem. Alkohol t.č. neguje. Pooperační průběh komplikován sepsí na podkladě peritonitidy při dehiscenci pankreatojejunostomy. Operační revize, dokončení totální pankreatektomie a provedena i splenektomie. Opakované revize a proplachy dutiny břišní pro purulentní peritonitis. Nutná umělá plicní ventilace, podpora oběhu noradrenalinem, ATB terapie. Stav komplikován bronchopneumonií, nutnost drenáže hrudníku l. sin pro fluidothorax. Podávány transfúzní přípravky a krevní deriváty. Od 27. 12. 2005 postupné zlepšování stavu. Pacient byl v péči Chirurgické kliniky LF MU a FN Brno a KARIM FN Brno. Dne 26. 1. 2006 propuštěn do domácího ošetřování. Chemoterapie ani radioterapie neproběhla. Histologický výsledek – resekční linie žaludku a stěna pyloru bez známek zánětlivé a nádorové infiltrace. V resekční linii choledochu dvě lymfatické uzliny, z nichž jedna subtotálně infiltrovaná strukturami středně diferencovaného hlenotvorného adenokarcinomu. Resekční linie choledochu bez známek nádorové infiltrace. Resekční linie pankreatu a struktury hlavy pankreatu obvykle histologicky konfigurované bez známek nádorové infiltrace. Oblast Vaterské papily infiltrovaná strukturami středně diferencovaného hlenotvorného karcinomu. Nádor široce infiltruje muscularis propria duodena a proniká do submukózy. Vyšetřeno devět peripankreatických lymfatických uzlin bez známek metastatické nádorové infiltrace. **Závěr:** V současné době po více jak 12 letech je pacient v 73 letech soběstačný, dbá na správnou životosprávu. Kouření a alkohol zcela vyloučil. Vegetariánem není. Zajímavostí je, že denně konzumuje poměrně velké množství česneku. Co se týče další zeleniny, preferuje brukvovitou. Není častým jevem, aby komplikovaný pooperační průběh u pacienta s nádorovým onemocněním byl spojen s dlouhodobým pozitivním výsledkem.

### XIX/294. PŘEDOPERAČNÍ PLAZMATICKÁ HLADINA MIR-21-5P JE CITLIVÝM BIOMARKEREM A NEZÁVISLÝM PROGNOSTICKÝM FAKTOREM U PACIENTŮ S RESEKABILNÍM DUKTÁLNÍM ADENOKARCINOMEM PANKREATU

KARÁSEK P.<sup>1</sup>, GABLO N.<sup>2</sup>, HLAVSA J.<sup>3</sup>, KISS I.<sup>1</sup>, VYCHYTILOVÁ-FALTEJSKOVÁ P.<sup>2</sup>, HERMANOVÁ M.<sup>4</sup>, KALA Z.<sup>3</sup>, SLABÝ O.<sup>1,2</sup>, PROCHÁZKA V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika komplexní onkologické péče, LF MU a MOÚ, Brno, <sup>2</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno,

<sup>3</sup> Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, <sup>4</sup> I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

**Východiska:** Duktální adenokarcinom pankreatu (PDAC) je jedno z nejagresivnějších nádorových onemocnění, kdy většina pacientů umírá do 1 roku od stanovení diagnózy a OS nepřesahuje 6 %. Pouze pacienti v resekabilním stadiu mají naději na delší přežití. Vzhledem k typicky pozdní diagnostice při často asymptomatickém průběhu nemoci radikální operaci podstupuje pouze 10–20 % pacientů. Proto je vysoce žádoucí potřeba nových diagnostických a prognostických biomarkerů, které by přispěly jednak k časně diagnostice a vzhledem k vysokému riziku perioperační morbidity i k přesnému předoperačnímu stanovení prognózy. V současné době je v běžné klinické praxi jediným užívaným onkomarkerem CA 19-9. Tento marker však nevykazuje potřebnou specifitu pro PDAC, a proto pro včasnou diagnostiku PDAC není vhodný. Krevní plazmatické mikroRNA (miRNA) jsou v poslední době intenzivně studované a potenciálně klinicky využitelné markery pro neinvazivní detekci a odhad prognózy u různých typů zhoubných nádorů, vč. PDAC. Cílem této práce je nezávislé ověření cirkulujících miRNA, identifikovaných v předchozích studiích, jako diagnostických a/nebo prognostických biomarkerů u PDAC. **Materiál a metody:** Na základě literárních údajů bylo pro tuto validaci zvoleno 6 miRNA – miR-21-5p, miR-375, miR-155, miR-17-5p, miR-126-5p a miR-1290. Stanovení těchto miRNA bylo provedeno na souboru 25 pacientů s resekabilním PDAC před chirurgickou resekci a u 25 zdravých jedinců. Plazmatické hladiny miRNA byly stanoveny metodou kvantitativní real-Time PCR. **Výsledky:** Potvrdili jsme signifikantně vyšší hladiny všech testovaných miRNA v krevní plazmě u pacientů s PDAC ve srovnání se zdravými kontrolami. Přitom nejvyšší statistickou významnost prokázala miR-21-5p ( $p < 0,001$ , AUC  $> 0,99$ ). Zvýšené hladiny miR-21-5p ( $p = 0,045$ ) a miR-375 ( $p = 0,013$ ) byly významně spojeny s OS. **Závěr:** Multivariační analýza prokázala, že miR-21-5p je významným nepříznivým prognostickým faktorem nezávislým na dalších klinických faktorech, vč. adjuvantní chemoterapie (HR 2,95; 95% CI 1,06–8,18;  $p < 0,038$ ). Naše předběžná data naznačují slibnou diagnostickou a prognostickou užitečnost plazmatického miR-21-5p u pacientů s PDAC.

*Práce byla podpořena grantovým projektem IGA MZ ČR č. NR 16-31314A.*

### XIX/368. AUTOLOGNÍ FIBRINOVÉ LEPIDLO VIVOSTAT OBOHACENÉ DESTIČKAMI V CHIRURGII PANKREATU

MORAČÍK P., HLAVSA J., KALA Z., PROCHÁZKA V., POTRUSIL M.

Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Destičkami obohacené (PRF) tkáňové lepidlo Vivostat je jediným fibrinovým autologním lepidlem, které je možné připravit z pacientovy krve přímo na operačním sále. Jeho užití k protekci spojky na pankres může být jednou z cest, jak snížit počet postoperačních pankreatických píštěl a s tím související morbiditu a mortalitu. Od roku 2016 používáme Vivostat PRF k augmentaci pankreatogastroanastomózy (PGA) po hemipankreatoduodenektomii (HPDE). Ošetření PGA tímto způsobem bylo prozatím provedeno u 34 pacientů, kteří podstoupili HPDE pro tumor. Výsledky byly porovnány retrospektivně se skupinou pacientů bez augmentace PGA. Srovnání prokázalo, že po zavedení autologního lepidla k protekci PGA došlo u našich pacientů k poklesu klinicky významných píštěl typu B a C o celkem 5 %. Naše prvotní výsledky a zkušenosti s Vivostat PRF naznačují, že protekce anastomózy tkáňovým lepidlem může být cestou, jak snížit počet postoperačních pankreatických píštěl po HPDE.



# XX. Nádory skeletu a sarkomy

## XX/40. EPITELIOIDNÍ HEMANGIOENDOTELIOM

JAKUBEC P., BERNÁTOVÁ J., KOLEK V.

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Epitelioidní hemangioendoteliom (EHE) je vzácný zhoubný nádor plic. Jde o níže až středně maligní sarkom. Má multicentrický původ a může mimo plíce postihovat i řadu jiných tkání. Etiologie choroby je nejasná, uvažuje se o vlivu genové mutace, hormonální antikoncepce, vinylchloridu či chronické infekce *Bartonella sp.* Prevalence je méně než jeden případ/milion obyvatel. Postihuje častěji ženy než muže (poměr 3,8 : 1,0). Přibližně polovina případů je asymptomatických a onemocnění se zjistí náhodně na skiagramu hrudníku. Druhá polovina nemocných má nespecifické příznaky jako dušnost, suchý kašel, pleurální bolest, váhový úbytek a celkovou slabost. Vzdálené metastázy se objevují asi u 25 % případů plicního EHE. Na skiagramu hrudníku jsou typickým nálezem mnohočetné nodulace velikosti do 2 cm postihující obě plíce. Diagnóza je histologická z biopsie plicní tkáně. Imunohistochemickým potvrzením histologického nálezu EHE je pozitivita faktoru VIII podobného antigenu (F VIII related antigen), vimentinu, CD31 (platelet endothelial cell adhesion molecule – PECAM 1) a CD34 (antigenu na povrchu hemopoetických a endoteliálních kmenových buněk). Strategie léčby EHE plic není jednoznačná a existují různá doporučení stran optimálního léčebného postupu. Někteří autoři dokonce doporučují asymptomatické formy neléčit. Terapeutickou volbou u solitárních nebo několika izolovaných lézí je resekce. Zkouší se imunosupresivní léčba kortikoidy nebo azathioprinem. Radioterapie se opakovaně ukázala v léčbě EHE neúčinnou a používá se jen jako analgetická paliace u kostních metastáz. U mnohočetných forem se zkoušela léčba různými cytostatiky v monoterapii nebo kombinaci. Použity byly carboplatina, cisplatin, etoposid, paclitaxel, doxorubicin, ifosfamid, dakarbazin, gemcitabin, docetaxel, 5-fluorouracil, mitomycin C, vincristin, tegafur, ale efekt léčby je nejistý. Větší očekávání jsou vkládána do biologické terapie EHE pomocí interferonu, bevacizumab, inhibitorů tyrozinikinázy (apatinib, pazopanib). Prognóza nemoci a její průběh jsou ve většině případů nepředvídatelné. Doba přežití se dle různých údajů v literatuře pohybuje od několika měsíců do 28 let. Pětileté přežití je okolo 60 %. Většina pacientů umírá na respirační selhání. Ve sdělení popisujeme kazistiku našich dvou pacientek, mladých žen, u kterých byl diagnostikován a následně léčen epithelioidní hemangioendoteliom.

## XX/163. SARKOMY JSOU NÁDORY RARITNÍ

ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Zhoubné nádory pojivových tkání (sarkomy kostí a měkkých tkání) tvoří společně necelě 1 % všech nově diagnostikovaných nádorů. Je nutné na ně především myslet, neboť základním předpokladem úspěchu je včasná a kvalitní diagnostika a optimálně naplánovaná léčba na pracovišti, kde mají zkušenosti s léčbou tohoto typu nádoru. Na území ČR je nově diagnostikováno kolem 440 měkkotkáňových a kolem 100 případů kostních sarkomů ročně. Mohou vyrůstat v jakékoliv lokalizaci a ve všech věkových skupinách. Jejich biologické chování je obtížně predikovatelné. Chirurgická léčba jako jediná má v léčbě sarkomů kurativní potenciál. Ve většině případů je pro další osud pacienta stěžejní právě první chirurgický počín. Léčba zářením se používá v indikovaných případech ke zvýšení lokální kontroly nádoru (před/po operaci), má nezastupitelnou roli při léčbě paliativní. Vyjma rhabdomyosarkomu, Ewingova sarkomu a vysoce maligních osteogenních sarkomů není u ostatních subtypů (70 subtypů dle poslední WHO klasifikace) postavení systémové léčby v perioperačním období jasně definováno, tato je však metodou volby v případech chirurgicky neřešitelného relapsu nemoci. Léčba sarkomů by měla být centralizována, protože „s kvantitou roste kvalita“. Nezbytná je spolupráce s psychologem, neboť tolerance léčby pacientem je výrazně zhoršena doprovodnými symptomy (bolesti, slabost, ztráta mobility, event. končetiny), které oslabují jeho adaptační potenciál. Léčba pacientů se sarkomy je psychicky velmi náročná jak pro pacienta a jeho blízké okolí, tak pro lékaře i ošetřující personál.

## XX/233. SARKOMY – REALITA V PRAXI

ONDRŮŠEK Š., TOMÁŠ T., PAZOUREK L., MAHDAL M.

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

Autoři prezentují své zkušenosti s diagnostikou léčbou převážně končetinových sarkomů v rámci Univerzitního onkologického centra. Podtrhují význam správné a včasné diagnostiky těchto relativně vzácných nádorů, základy správného operačního řešení, nutnost multioborové spolupráce a nezbytnou návaznost onkologické, radiační a event. i medikamentózní léčby. Kládou důraz na dostatečnou radikalitu již primární operace a event. časnou reoperaci s dosažením R0 resekce. Vzhledem k rizikům lokální recidivy a event. metastatického rozsevu je nezbytnou podmínkou dobrých výsledků také nutnost kontinuálního sledování pacientů, nejlépe pak opět na specializovaném pracovišti. Srovnávají výsledky u pacientů se sarkomy, primárně operovaných na spádových chirurgických a ortopedických pracovištích s těmi, kteří byli primárně operováni na I. ortopedické klinice ve FN USA. Doporučují koncentrovat léčbu sarkomů do specializovaných center, která svým personálním a přístrojovým vybavením umožňují dosahovat co možná nejlepších výsledků.

## XX/234. DIAGNOSTIKA A LÉČBA MĚKKOTKÁŇOVÝCH SARKOMŮ V MOÚ – TEORIE VERSUS REALITA

ŠIMŮNEK R.<sup>1</sup>, ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D.<sup>2</sup>, ŠEFR R.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno

MOÚ je součástí KOC Brno, v rámci kterého úzce spolupracuje s FN u sv. Anny v Brně a FN Brno. V rámci diagnostiky a léčby sarkomů zde pracují tři společné mezioborové indikační komise s úzkou návazností a jasně daným rozdělením pole působnosti. Komise pro muskuloskeletální tumory

při Ortopedické klinice FN u sv. Anny řeší ložiskové léze skeletu a měkkotkáňové léze v oblasti končetin a končetinových pletenců. Komise pro měkkotkáňové sarkomy v MOÚ pak měkkotkáňové sarkomy v oblasti trupu. Spondylochirurgická komise v MOÚ pak léčí pacienty s postižením v oblasti páteře ve spolupráci s Ortopedickou klinikou FN Brno. Ročně přichází k léčbě do KOC Brno kolem 170 nových pacientů s měkkotkáňovými sarkomy vč. GIST a asi 30 pacientů s kostními sarkomy. Především v oblasti sarkomů měkkých tkání však vidíme situaci jako nadále neuspokojivou, neboť > 40 % pacientů je stále primárně diagnostikováno a léčeno mimo specializovaná pracoviště KOC na menších, často i ambulantních pracovištích. Do MOÚ pak přicházejí tito pacienti až po neradikálních resekcích sarkomů, reresekcích či pacienti předlčení systémovou léčbou a ozáření, vč. těch s masivní generalizací. Dle našich zkušeností jen centralizace léčby vzácných nádorů, kterými sarkomy bezesporu jsou, může zlepšit prognózu tohoto onemocnění.

## XX/235. MODERNÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ SARKOMŮ

KOMÍNEK J., ŠLAMPA P., PAVLÍKOVÁ L., SLÁVIK M.

Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

**Východiska:** Radioterapie (RT) je dnes jednou ze standardních modalit v léčbě onkologických onemocnění, sarkomy měkkých či pojivových tkání nevyjímaje. Moderní metody aplikace záření umožňují vysoce konformní ozáření i velmi členitých objemů. Vysoká geometrická podobnost cílového objemu a povrchu křivky příslušné izodózy (zpravidla 95 % předepsané dávky) je výhodná při RT všude tam, kde jsou v blízkosti ozařovaného objemu orgány a struktury, jejichž buňky jsou radiosenzitivní, resp. jsou vůči záření citlivější než buňky léčeného tumoru. Při relativně nízké radiosenzitivitě většiny typů sarkomů je potřebné ozáření velkou dávkou, obvykle nad 60 Gy, což je dávka schopná vyvolat velmi závažné projevy toxicity ve většině orgánů. Užití vysoce konformních technik je tedy pro dostatečně radikální, a přitom bezpečnou, léčbu zářením zásadní. Při léčbě sarkomů končetin v blízkosti cílového objemu se obvykle nenachází životně důležité struktury, ale je nutné zajistit radioprotekci nervově cévních svazků. Další využití moderních RT postupů je při léčbě metastatických ložisek, zvl. stereotaktické metody (ložiska v plicích, játrech, mozku, skeletu aj.). Podmínkou cílené RT je moderní technika Image-Guided Radiation Therapy (IGRT), kdy je při každé frakci CT vyšetřením ověřována poloha cílového objemu. IGRT má samozřejmě využití i při normofrakcionované RT tam, kde chceme dosáhnout co nejvyšší přesnosti při aplikaci záření do cílového objemu. Vysoce konformní techniky mají své uplatnění u RT objemných retroperitoneálních sarkomů. V těchto případech je nezbytné šetření orgánů GIT, příp. ledvin, sleziny, slinivky a jater. Moderní RT techniky a postupy jsou dnes již nedílnou součástí léčby sarkomů všech typů, ať již jako adjuvantní nebo v současnosti propagovaná neoadjuvantní léčebná modalita. **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je seznámit odbornou veřejnost s metodami a možnostmi moderní RT při léčbě sarkomů ať již jako nádorů měkkých tkání nebo pohybového aparátu.

## XX/236. SARKOMY OČIMA PATOLOGA – DIAGNOSTICKÁ ÚSKALÍ

ZAMBO I.

I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Sarkomy měkkých tkání a kostí jsou vzácné a vysoce heterogenní tumory. Jejich diagnostika může být velmi obtížná a vyžaduje úzkou mezioborovou spolupráci. Histopatologické vyšetření je nezastupitelné. Pro stanovení správné diagnózy jsou nezbytné kvalitní vstupní informace a odběr reprezentativního vzorku nádorové tkáně. Z hlediska výtěžnosti informací na našem pracovišti výrazně preferujeme probatorní excizi (v případě objemných lézí i z více míst) nad punkční biopsii. Pomocí imunohistochemie, speciálního barvení a molekulárně genetických metod lze diagnózu mezenchymálních tumorů stále více zpřesňovat. Výsledky doplňkových vyšetření však mohou být zavádějící, zejména pokud jsou hodnoceny izolovaně, bez ohledu na histologický obraz a klinický nále. Přesná klasifikace sarkomů má pro pacienta zásadní význam, umožňuje zvolit správný terapeutický postup, snižuje procento mutilujících zákroků a ve výsledku zlepšuje prognózu pacienta.

## XX/237. SARKOMY MĚKKÝCH TKÁNÍ – SYSTÉMOVÁ TERAPIE

KOPEČKOVÁ K.

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Sarkomy měkkých tkání (SMT) jsou velmi heterogenní skupinou nemocí. V současné době je patologie popisována > 70 různých histologických podtypů. Každý podtyp představuje často specifickou chorobu lišící se svým biologickým chováním a citlivostí k chemoterapii a radioterapii. SMT patří mezi vzácné nádory, představující asi 1 % všech maligních onemocněních dospělých. Často se na tuto diagnózu nepomýšlí a nemocní přicházejí v pokročilém stadiu. Každý nemocný s měkkotkáňovou rezistencí > 5 cm má být odeslán do centra, které se specializuje na léčbu těchto vzácných malignit. Ve stadiu lokalizovaného onemocnění je diagnostikována asi polovina nemocných, kteří mají díky možnosti radikálního chirurgického výkonu naději na dlouhodobé dosažení kompletní remise i vyléčení. Vliv adjuvantní chemoterapie na celkové přežití v neselektované skupině nemocných nebyl prokázán. Adjuvantní systémová léčba proto není standardem léčby sarkomů. Lze o ní uvažovat individuálně na základě přítomnosti rizikových faktorů. Indikaci neoadjuvantní chemoterapie zvažujeme především v případě lokálně pokročilých hraničně operabilních chemosenzitivních sarkomů s cílem umožnění radikálního chirurgického výkonu a končetinu šetřící zákrok. Na základě randomizované studie zůstává standardem 1. linie léčby metastatické choroby doxorubicin v monoterapii. Kombinace s ifosfamidem neprokázala zlepšení efektu léčby. V roce 2016 byla registrována monoklonální protilátka olaratumab v kombinaci s doxorubicinem pro 1. linii léčby, na základě dat o prodloužení přežití téměř o 1 rok. Pro 2. linii se zvažuje podání ifosfamidů či u leiomyosarkomů a liposarkomů pro léčbu trabectedinem, který je možno podat i ve 3. linii. Leiomyosarkomy se jeví jako méně citlivé k ifosfamidům, možností léčby je monoterapie gemcitabinem či v kombinaci s taxany, u liposarkomů se jeví jako účinná kombinace gemcitabinu s dakarbazinem. Pazopanib je registrován pro předlčené nemocné s non-

adipózními sarkomy. Eribulin, syntetický derivát halichondrinu B izolovaný z mořské houby, působící inhibicí mikrotubulů je registrován pro refrakterní liposarkomy a leiomyosarkomy.

## XX/238. MANAGMENT DIAGNOSTIKY A LÉČBY GIST

KOCÁKOVÁ I.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Gastrointestinální stromální nádory (GIST) jsou nejčastější mezenchymální nádory zažívacího traktu s roční incidencí zhruba 15 případů na milion osob. Nejčastěji se setkáváme s GIST žaludku a tenkého střeva. Vzácnější lokalizací je pak jícen, tlusté střevo, pankreas, rektum, mezenterium a omentum. Zásadní význam v molekulární patogenезi GIST má průkaz onkogenní aktivující mutace receptorových tyrozinkináz KIT a PDGFRA. Onkologie GIST je nemyslitelná bez mezioborové kooperace. Na léčbě nemocných se podílejí diagnostici z oblasti zobrazovacích metod, endoskopisté, patologové, molekulární biologové, odborníci chirurgických oborů, kliničtí a radiační onkologové, rovněž psychologové, sociální pracovníci a lékaři specializovaní na paliativní medicínu. Chirurgické řešení u této diagnózy zůstává stále jedinou suverénní metodou léčby, ale pouze u řešitelných nálezů. Protinádorová chemoterapie používaná v ČR pro lokálně pokročilé a/nebo metastatické onemocnění až do roku 2003 neovlivnila celkové přežití nemocných, které se pohybovalo v řádu několika málo měsíců. Po dlouhých a těžkých letech pokusů a omylů přišel vzácný okamžik – vznik nového léku. Touto „superstar“ byla malá molekula – imatinib (Glivec). Jeho účinnost a bezpečnost byla prověřena klinickými studiemi jak v 1. linii léčby metastatického onemocnění (léčebný benefit až u 84 % nemocných), tak v adjuvantní léčbě po resekci GIST vysokého rizika. U pacientů s primární či sekundární rezistencí na imatinib prokázal účinnost multikinázový inhibitor sunitinib (Sutent) v 2. linii a regorafenib (Stivarga) ve 3. linii léčby GIST, kde má v této indikaci od 1. března 2018 v ČR stanovenou úhradu. Důležité je v terénní praxi na GIST myslet, správně toto onemocnění diagnostikovat a zabezpečit specializovanou péči pro všechny nemocné ve vybraných komplexních onkologických centrech. Vyhodnocení výsledků diagnostiky GIST a cílené léčby imatinibem, sunitinibem a regorafenib máme v ČR na velmi profesní úrovni díky klinickému registru ReGISTeR. Zásadní je setkávání odborníků pro vytváření společných algoritmů diagnostických a léčebných postupů, navázání spolupráce a výměnu zkušeností.

## XX/239. KOSTNÍ SARKOMY Z POHLEDU ONKOLOGA

ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Primární kostní nádory jsou skutečně raritní, tvoří asi 0,3 % všech nově diagnostikovaných malignit. Je nutné na ně především myslet, neboť základním předpokladem úspěchu je včasná a kvalitní diagnostika a léčba na pracovišti s největšími zkušenostmi. Je známo > 20 subtypů kostních sarkomů. Metodou volby níže maligních kostních sarkomů je chirurgická léčba, léčba zářením je metodou doplňkovou. Léčba vysoce maligních osteogenních sarkomů u Ewingova sarkomu je multimodální. Jde o nádory agresivní, časně metastazující. Přidání kombinovaných chemoterapeutických režimů k lokální léčbě změnilo významně prognózu pacientů. Nadále nepříznivá prognóza zůstává u pacientů s primárně metastatickou chorobou, u pacientů relabujících v průběhu léčby či časně po jejím ukončení. Nejistá je prognóza pacientů s nedostatečnou odezvou na předoperační systémovou léčbu. Léčba relabujících vysoce maligních kostních sarkomů je obtížná. Léčebný přístup je přísně individuální v závislosti na PFS, lokalizaci, celkovém stavu a předlčení. Centralizace diagnostiky a léčby těchto nádorů v souladu s mezinárodními doporučeními se jeví jedinou cestou ke zlepšení léčebných výsledků. Nelze jen čekat na zázračnou molekulu, která by mohla prognózu sarkomových pacientů zásadně změnit.

## XX/240. SARKOMY TVRDÝCH TKÁNÍ OBLIČEJE

FOLTÁN R., VLACHOPULOS V., MACHOŇ V., HOLAKOVSKÝ J., LEVOROVÁ J., ŠIPOŠ M.

Stomatologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Sarkomy tvrdých tkání obličejů jsou velmi raritní nálezy, na klinice maxilofaciální chirurgie VFN jsme v letech 2008–2017 chirurgicky ošetřili celkem 11 pacientů s diagnostikovaným osteosarkomem a chondrosarkomem obličejových kostí (8 mužů a 3 ženy). Nejčastější lokalizace tumoru v oblasti hlavy a krku byla dolní čelist (83 %), ostatní jako maxila a infratemporální jáma byly ojedinělé. Histologicky se jednalo o osteosarkom low-grade (55,5 %) a high-grade (54,5 %). Osteoblastická forma (44 %), forma smíšená (osteofibroblastická) (23 %), fibroblastická forma (22 %) a forma chondroblastická (11 %). Chondrosarkomy byly ve dvou případech low-grade. Z oblasti čelistního kloubu vznikl chondrosarkom na podkladě synoviální chondromatózy, u které se uvažuje, zdali není v oblasti TMK prekancerózou. Pouze 3 pacienti podstoupili neoadjuvantní léčbu, u zbylých 9 jsme primárně provedli resekci tumoru s cílem maximální radikality. Jen u 1 pacienta jsme nepostupovali tímto způsobem pro jeho lokální pokročilost. Vzniklý rozsáhlý poresekční defekt dolní čelisti a přilehlých měkkých tkání jsme ve 4 případech řešili primární rekonstrukcí volným tkáňovým lalokem, jindy jsme volili pouze užití rekonstrukční dlahy a kostního štěpu, nebo jsme ponechali defekt bez rekonstrukce a rekonstrukční výkon odložili do doby, kdy bude onemocnění v dlouhodobé remisi. Selektivní krční disekce oblasti I–III (supraomohyoidní) jsme standardně neprováděli pro negativní výsledek zobrazovacích vyšetřovacích metod (SONO, CT, PET CT). U některých pacientů jsme provedli diagnostickou exstirpaci spádové zvětšené sentinelové krční uzliny či více uzlin nebo maximálně exstirpaci submandibulárního lože, kdy byly uzliny peroperačně suspektní z infiltrace nádorem. Patologem vyšetřené lymfatické krční uzliny však byly v těchto případech vždy negativní (p N0). U osteosarkomu neoadjuvantní CHT podstoupili 3 pacienti, u kterých tumor vyrůstal z kosti a infiltroval okolní měkké tkáně. Neoadjuvantní RT nebyla indikována. Adjuvantní léčba (CHT nebo CHRT) byla užitá v případech nedostatečné radikality chirurgického výkonu nebo po resekci již recidivujícího nádoru. U chondrosarkomu jsme přistupovali primárně vždy k chirurgické léčbě. V jednom případě, kdy tumor z kloubní hlavičky mandibuly prorůstal do infratemporální jámy a očnice bylo užit adjuvantní CHRT, bez výrazného klinicky zřetelného léčebného efektu. V prezentaci budeme diskutovat léčebné výsledky i možné kontroverzní otázky, které vyplývají z rozdílného biologického chování sarkomů tvrdých tkání obličejů na rozdíl od ostatního skeletu.

**XX/242. CHIRURGICKÉ ŘEŠENÍ SARKOMŮ PÁTEŘE**

GROSMAN R., CIENCIALA J.

Ortopedická klinika LF MU a FN Brno

Sarkomy jsou nádory pojivové a mezenchymální tkáně. Jsou poměrně vzácné, zahrnují < 1 % všech zhoubných onemocnění, přičemž sarkomy páteře tvoří pouze < 5 % ze všech sarkomů. I přesto je nezbytné s nimi počítat zvláště u mladších pacientů nebo při negativní onkologické anamnéze. Základem léčby sarkomů je léčba chirurgická. Radikální R0 resekci s okrajem min. 2 mm zdravé tkáně nemůžeme u nádorů páteře, které naléhají na durální vak nebo velké cévy, nikdy dosáhnout. Přesto se v dnešní době můžeme při použití en block spondylectomie této radikalitě přiblížit a snížit tak riziko lokální recidivy. Druhou možností jsou paliativní debulking operace, které tumor zmenší, umožní lepší kontrolu pomocí radioterapie nebo chemoterapie a zároveň v oblasti páteře mohou oddálit vznik neurologického postižení. Soubor Ortopedické kliniky LF MU a FN Brno tvoří 76 pacientů operovaných pro sarkom páteře během 25 let (průměrný věk 52 let, 20× chondrosarkom, 19× chordom, 15× osteosarkom, 7× MPSNT, 6× Ewingův sarkom, 9× ostatní sarkomy, 45× debulking, 31× vertebratomy). Vzhledem k malému počtu pacientů je nezbytný individuální přístup a důsledné plánování léčby jak operační, tak i onkologické a radiační. Proto by pacienti s podezřením na primární tumor páteře měli projít mezioborovou komisí, kde bude navrhnout plán vyšetření a následné léčby dříve, než podstoupí jakýkoli chirurgický výkon vč. biopsie. Pokud není progresse neurologického postižení, měla by vždy být na prvním místě biopsie a ne paliativní dekomprese s následnou diagnózou, protože ve většině případů máme pouze jeden pokus o radikální operaci.

**XX/243. PROTONOVÁ RADIOTERAPIE U DĚTSKÝCH PACIENTŮ S CHORDOMY – PROVEDITELNOST, TOXICITA A LÉČEBNÉ VÝSLEDKY – ZKUŠENOSTI PTC PRAHA**ONDROVÁ B.<sup>1</sup>, VINAČKA Š.<sup>1</sup>, KUBEŠ J.<sup>1</sup>, VONDRÁČEK V.<sup>1</sup>, SUMERAUER D.<sup>2</sup>, CYPROVÁ S.<sup>2</sup>, NAVRÁTIL M.<sup>1</sup><sup>1</sup> Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha, <sup>2</sup> Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Cílem prezentace je zhodnocení proveditelnosti, toxicity a vyhodnocení léčebných výsledků dětských pacientů s chordomy léčených v PTC protonovou radiotherapií technikou IMPT (intensity modulated proton therapy). **Soubor pacientů a metody:** V době od února 2014 do prosince 2017 bylo v PTC léčeno 6 dětských pacientů s chordomy. Medián věku v době primární terapie byl 10,5 roku (range 5–15 let), 3 muži (50 %), 3 ženy (50 %). Všichni pacienti měli tumory lokalizované intrakraniálně. Celkem 5 pacientů podstoupilo chirurgický výkon, který byl hodnocen jako neradikální, u 1 pacienta operace (ani ve smyslu biopsie) provedena nebyla (inoperabilní nález s typickým nálezem radiologickým). Radioterapie byla provedena protonovým svazkem technikou IMPT. Předepsaná dávka byla vyjádřena v Gy (relativní biologická účinnost – RBE), s užitým konverzním faktorem 1,1 zohledňujícím rozdílnou biologickou efektivitu protonů ve srovnání s fotony. Předepsaná dávka byla u všech pacientů 74 Gy (RBE), s jednotlivou denní dávkou na frakci 2,0 Gy (RBE). Klinická kontrola pacienta (celkový stav, toxicita radioterapie) byla prováděna 1× týdně, příp. dle potřeby. Medián follow-up je 27,7 měsíce (range 0–42). Toxicita akutní i pozdní byla hodnocena dle RTOG, změny CNS dle NCI CTCAE. **Výsledky:** Plánovaná dávka byla dodržena u 5 pacientů, u 1 pacientky byla radioterapie pro progresi plicních metastáz se zhoršením celkového stavu ukončena při dávce 22 Gy (RBE) v 11 frakcích. U žádného pacienta nedošlo k přerušení léčby na základě nežádoucích událostí souvisejících s léčbou. Akutní toxicita byla max. stupně 1 (kožní, CNS, oko, ucho, sliznice), léčba tedy velmi dobře tolerována. Pozdní toxicita je také vzhledem k aplikované dávce i lokalizaci velmi nízká – nejčastěji pozorujeme radiologické známky radiační nekrózy CNS (u 2 pacientů G2, 1 pacient G1 dle NCI CTCAE). U 1 pacientky došlo k rozvoji amaurózy 30 měsíců po radioterapii. Progresi nebo recidivu jsme zaznamenali u 3 pacientů. U 1 pacientky již v průběhu radioterapie (progresse plicních metastáz), u 2 pacientů lokální progresse 23 a 31 měsíců po ukončení radioterapie. Jedna pacientka zemřela na progresi metastáz, 5 pacientů žije. **Závěr:** Protonová radioterapie technikou IMPT je pro dětské pacienty s chordomy bezpečnou technikou s nízkou mírou akutní i pozdní toxicity. Lokální kontrola i toxicita v našem souboru odpovídá publikované literatuře, byť malý počet pacientů zatím neumožňuje podrobnější statistické zpracování.

**XX/244. ILP – IZOLOVANÁ PERFUZE KONČETIN – CHIRURGICKÁ TECHNIKA A PEROPERAČNÍ MONITORING**ŠPAČEK M.<sup>1</sup>, MITÁŠ P.<sup>1</sup>, VOČKA M.<sup>2</sup>, LACINA L.<sup>3</sup>, HODKOVÁ G.<sup>1</sup>, TRNKA J.<sup>4</sup>, KRAJSOVÁ I.<sup>3</sup>, PETRUŽELKA L.<sup>2</sup>, MATĚJOVSKÝ Z.<sup>5</sup>, LINDNER J.<sup>1</sup><sup>1</sup> II. chirurgická klinika kardiologické chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze, <sup>2</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, <sup>3</sup> Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, <sup>4</sup> Ústav nukleární medicíny, 1. LF UK a VFN v Praze, <sup>5</sup> Ortopedická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

**Úvod:** Izolovaná perfuze končetin s použitím TNF- $\alpha$  a melfalanu (TM-ILP), v kombinaci s následnou kompletní resekci tumoru, je efektivní metoda léčby u nemocných s primárně chirurgicky neresekovatelným sarkomem měkkých tkání končetin, spojená se zachránou končetiny až v 70 % případů. Metoda ILP je indikována též u části nemocných s maligním melanomem (MM) končetin, s četnými intrazitními metastázami, kteří současně nemají metastázy vzdálené. **Materiál a metody:** Na II. chirurgické klinice kardiologické chirurgie VFN jsme zahájili program ILP v roce 2009, následně od roku 2011 s možností použití TNF- $\alpha$ . Z celkového počtu 63 ILP bylo 10 výkonů na horní končetině, 53 bylo provedeno pro nález na dolní končetině. V 11 případech jsme použili TNF- $\alpha$  spolu s melfalanem, v ostatních případech byla indikována ILP pouze v kombinaci hypertermie a melfalanu (v naprosté většině případů u pacientů s MM). Peroperační monitoring s pomocí perkardiálního snímání radioaktivity Tc značeného albuminu používáme standardně u TM-ILP. **Výsledky:** Z hlediska peroperační bezpečnosti pacientů ve smyslu monitorace úniku perfuzátu do systémové cirkulace, jsme doposud nemuseli přistoupit k předčasnému ukončení ILP. Standardní únik perfuzátu do systémové cirkulace se obvykle pohybuje mezi 1 a 2 %. Mezi časné chirurgické komplikace po výkonu patří erytém a otok končetiny, někdy déle přetrvávající hyperpigmentace. Jedenkrát si léčba vyžádala fasciotomii předního bércevého prostoru. U dvou pacientů došlo ke dřevovému útlumu, který se podařilo bez následků zvládnout. **Závěr:** Hypertermická ILP s použitím kombinace TNF- $\alpha$  a melfalanu je významnou pomocí v léčbě lokálně neresekovatelných nebo obtížně resekovatelných sarkomů měkkých tkání končetin. Metoda umožňuje s vysokou četností dosáhnout lokální kontroly nádoru a u většiny nemocných zabránit mutilující resekci nebo amputaci končetiny. Výhodou metody v neoadjuvantním režimu je možnost prakticky současné systémové chemoterapie, bez nutnosti jejího časového odkladu. ILP je bezpečná metoda léčby také u nemocných s lokálně pokročilým MM končetiny, u nichž dosahuje objektivních léčebných odpovědí a nízké lokální i systémové toxicity. Kombinace TNF- $\alpha$  s melfalanem zajišťuje lepší

léčebnou odpověď než použití samotného melfalanu i v této indikaci. Hypertermická ILP by měla být prováděna ve specializovaných centrech s funkčním mezioborovým týmem.

## XX/245. LIPOSARKOM ŽALUDKU – 5LETÝ FOLLOW-UP PO PROXIMÁLNÍ GASTREKTOMII

LOCHMAN P.<sup>1</sup>, REJCHRT S.<sup>2</sup>, LEŠKO M.<sup>3</sup>, PÁRAL J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové, <sup>2</sup> II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové,

<sup>3</sup> Chirurgická klinika LF UK a FN Hradec Králové

**Popis případu:** Žena (48 let) byla od roku 2004 pravidelně gastrokopicky sledována pro submukózní nádor žaludku těsně pod kardií. V listopadu 2011 došlo ke klinické manifestaci nádoru – meléna a anémie s hodnotou hemoglobinu 75 g/l. Na provedeném CT břicha byl popsán hypoechogenní subkardiálně uložený nádor žaludku velikosti 70 × 50 × 55 mm, který vycházel z jeho zadní stěny. V prosinci 2011 byla provedena endoskopická resekce 3/4 nádoru „piecemeal“ technikou, histologicky byl popsán lipom. Po 6 týdnech došlo k recidivě krvácení do zažívacího traktu při evidentním zvětšení zbytkového nádoru a pacientka byla indikována k chirurgickému řešení. Laparoskopicky byla z gastrotomie provedena staplerová resekce nádoru, histologicky byl prokázán dobře diferencovaný liposarkom, resekce byla hodnocena jako R1. S odstupem 2 měsíců pacientka podstoupila proximální resekci žaludku s ezofagogastroanastomózou, v resekátu již nebyl nádor zastížen. V pooperačním období bylo nutné opakovaně provést balónovou a bužiovou dilataci pyloru a nakonec i endoskopickou pyloromyotomii v listopadu 2015 pro přetrvávající poruchu evakuace žaludečního pahýlu. Pacientka byla až do listopadu 2016 doplňkově živena enterálně pro nedostatečný perorální příjem s pokračující ztrátou tělesné hmotnosti. Pět let po operaci byla bez známek recidivy nádoru a bez somatických obtíží. Při porovnání s předoperačním stavem došlo k výraznému poklesu tělesné hmotnosti a BMI (58 vs. 47 kg, resp. BMI 20,1 vs. 16,3). Laboratorní hodnoty nicméně neprokázaly malnutrici a nutriční parametry byly dokonce lepší než před operací (celková bílkovina 67,3 vs. 73,2 g/l; albumin 38,2 vs. 52,3 g/l). Hladina hemoglobinu při kontrole po 5 letech činila 133 g/l.

*Práce byla podpořena dlouhodobým záměrem rozvoje organizace FVZ UO (DZRO Klinické obory 2016–2020).*

## XX/322. PREDIKTIVNÍ VÝZNAM MYOD1 MUTACE U RHABDOMYOSARKOMU

ODINTSOV I.<sup>1</sup>, KRŠKOVÁ L.<sup>1</sup>, VÍCHA A.<sup>2</sup>, JENČOVÁ P.<sup>2</sup>, KODET R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha, <sup>2</sup> Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

**Východiska:** Rhabdomyosarkom (RMS) je nejčastější maligní nádor měkkých tkání dětského věku. Prediktivní molekulární diagnostika hraje významnou roli v klinické onkologii těchto nádorů. Výrazný vliv na prognózu pacientů je popsán u mutace L122R MYOD1 genu, která je spojována s agresivním chováním a vysokou mortalitou sklerotizujících/vřetenobuněčných rhabdomyosarkomů. **Cíl:** Naším cílem bylo stanovit prevalenci mutace MYOD1 L122R u českých pacientů s RMS a její korelaci s prognózou a molekulárními změnami na krátkém raménku chromozomu 11. **Materiál a metody:** Vyšetřili jsme 79 pacientů s embryonálním RMS, 53 nemocných s alveolárním RMS a 2 pacienty s pleomorfním RMS. Genomickou DNA jsme izolovali z parafinových nebo zmražených vzorků. Mutace genu MYOD1 byla vyšetřena pomocí mutačně specifické PCR a Sangerova sekvenování. Pomocí analýzy mikrosatelitních lokusů jsme zjišťovali ztrátu heterozygoty (LOH) v oblasti 11p15. Analýzu uniparentální disomie (UPD) u pacientů s průkazem mutace L122R jsme provedli pomocí metody MLPA. **Výsledky:** Mutaci v genu MYOD1 L122R jsme prokázali u 3 pacientů s vřetenobuněčným (dříve embryonálním) RMS a 2 pacientů s fúzně-negativním alveolárním rhabdomyosarkomem (3× heterozygotní mutace a 2× homozygotní). Vyšetření LOH prokázalo ztrátu heterozygoty v oblasti 11p15 u všech pacientů s mutací. Po dovyšetření metodou MLPA jsme zjistili v této oblasti ztrátu maternální alely v oblasti 11p15.5 u 2 pacientů a uniparentální disomii u 2 pacientů (v jednom případě heterozygotní mutace L122R, nezasahovala LOH až do oblasti MYOD1, v druhém případě heterozygotní mutace nebyl výsledek zcela jednoznačně interpretovatelný). Výsledky byly následně korelovány s analýzou SNP array. Jeden pacient nebyl vzhledem ke kvalitě vzorku vyšetřen. Onemocnění mělo nepříznivý průběh u všech pacientů s mutačně pozitivním vřetenobuněčným RMS s úmrtím 2, 3 a 8 let od diagnózy. Jeden pacient s mutačně pozitivním alveolárním RMS přežil 9 let po diagnóze a ztratil se ze sledování. Poslední pacient je v průběhu léčby. **Závěr:** Mutace MYOD1 genu je významným negativním prognostickým faktorem vřetenobuněčného/sklerotizujícího RMS. Popsali jsme také první případy fúzně-negativního alveolárního RMS s mutací MYOD1 L122R. Význam mutace v této skupině není možné zatím určit z důvodu malého počtu případů.

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

# XXI. Nádory hlavy a krku

## XXI/74. IMUNOTERAPIE U NÁDORŮ HLAVY A KRKU

VRÁNA D.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

**Východiska:** Imunoterapie u nádorů hlavy a krku představuje slibnou modalitu léčby, a to jednak s ohledem na vysokou mutační nálož těchto nádorů a zejména omezené možnosti současné systémové léčby u pacientů s recidivujícím či metastazujícím onemocněním nevhodným pro lokoregionální léčbu. **Cíl:** Cílem této prezentace je shrnout současné postavení imunoterapie v léčbě spinocelulárních nádorů hlavy a krku. **Přehled:** Imunoterapie zažívá v posledních letech renesanci a celé řady malignit. V rámci této modality prakticky nejlepší klinicky smysluplné výsledky představují u nádorů hlavy a krku checkpoint inhibitory. Adoptivní imunoterapie zatím nepřinesla přesvědčivé výsledky. Cílená léčba monoklonálními protilátkami a jejich možné ovlivnění imunitního systému (ADCC) přesahuje rámec tohoto sdělení. Prvotní studie fáze I s pembrolizumabem (MK-3475-012/KEYNOTE-012) ukázaly povzbudivé výsledky s 18% podílem objektivních odpovědí (25 vs. 14 %/HPV pozitivní vs. negativní). Podobné výsledky přinesla studie fáze II (MK-3475-055/KEYNOTE-055) s 16 % objektivních odpovědí (bez ohledu na PD-L1 či HPV status). Checkpoint inhibitory tedy prokázaly efektivitu u rekurentních nádorů hlavy a krku progredující na předchozí systémové léčbě. Následná studie fáze III (MK-3475-040/KEYNOTE-040) přinesla prodloužení mediánu celkového přežití (OS) (8,4 vs. 7,1 měsíce), který je závislý na expresi PD-L1 (8,7 měsíce při expresi PD-L1 nad 1 % a 11,6 měsíce při expresi nad 50 %). Podobně studie fáze III s nivolumabem (CheckMate 141) potvrdila smysluplnou efektivitu nivolumabu u předléčených pacientů s prodloužením mediánu OS z 5,1 na 7,7 měsíce. Nežádoucí účinky byly zvládnutelné a podobné jako u jiných malignit ve studiích s checkpoint inhibitory. V současné chvíli probíhají další studie, které by měly ověřit možnost posunutí imunoterapie checkpoint inhibitory do 1. linie paliativní léčby – pembrolizumab (NCT02358031). Současně jsou testovány další molekuly jako durvalumab (NCT02997332), tremelimumab (NCT03019003) atd. Jinou možnou indikací imunoterapie u nádorů hlavy a krku je lokoregionální léčba. Jsou testovány v neoadjuvantním nivolumab/ipilimumab (NCT02919683, NCT03247712), konkomitantním a/nebo adjuvantním režimu – ipilimumab (NCT01860430), pembrolizumab (NCT02841748, NCT0264109, NCT02759575, NCT02777385), nivolumab (NCT03355560). Kromě systémového podání jsou zkoušeny i možnosti intratumorální aplikace – ipilimumab (NCT02812524) a řada zajímavých kombinací imunoterapie s např. nab-paklitaxelem (NCT03107182), klopidoogrem (NCT03245489) atd. **Závěr:** Imunoterapie představuje slibnou modalitu léčby nádorů oblasti hlavy a krku spojující dobrou efektivitu a přijatelnou toxicitu léčby.

## XXI/76. NEDOSTATEK ZINKU JAKO SAMOSTATNÝ KANCEROGENNÍ FAKTOR PRO OBLAST SLIZNIC POLYKACÍCH CEST A JEHO VÝSKYT V SOUVISLOSTI S NADMĚRNÝM PITÍM ALKOHOLU

NEUWIRTHOVÁ J., GÁL B., URBÁNKOVÁ P., SMILEK P.

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

Jak známo, karcinomy polykacích cest jsou spojeny zejména s užíváním alkoholu a kouřením. Vedle toho bylo prokázáno, že alkoholici mají v séru významně snížené hladiny zinku, neboť alkohol nejenže zhoršuje jeho absorpci, ale také podporuje jeho vylučování ledvinami. Předchozí experimentální studie prokázaly, že při nedostatku zinku dochází k urychlenému vzniku a maligním zvrátům prekanceróz i k vyšší incidenci a recidivám karcinomů v oblasti sliznic jazyka a jícnu, a tedy k horší prognóze onemocnění. Deficit zinku indukuje prozánětlivé a pronádorové prostředí se změnami v genové expresi s nekontrolovatelným buněčným dělením v lokalitě polykacích cest. Vedle toho dochází i k oslabení celkové protinádorové imunity. Suplementace zinku u pacientů s jeho nedostatkem působí naopak protinádorově tím, že v mikroprostředí karcinomů tlumí nadměrnou prozánětlivou aktivaci, inhibuje proliferaci, podporuje proces apoptózy nádorových buněk, ale je i antioxidantem, stabilizuje strukturu DNA a v neposlední řadě se významně podílí na fungování protinádorové imunity. Zinek se dle dosavadních preklinických i klinických studií projevil jako významný chemopreventivní prvek, specifický pro oblast polykacích cest, kde má své ojedinělé působení ve srovnání s jinými orgány. Cílem naší studie bylo proto odhalit výskyt nedostatku zinku u karcinomů ORL oblastí, a odpovědět si na otázku, jestli v našich podmínkách souvisí nedostatek tohoto stopového prvku primárně s množstvím přijatého alkoholu či vzniká až sekundárně v následku malnutrice. Dosud bylo na naší klinice zhodnoceno 48 pacientů s karcinomy dutiny ústní, hltanu a hrtanu na základě anamnestických údajů a krevních testů (hladiny stopových prvků, jaterní enzymy, zánětlivé markery, nutriční stav). Prokázali jsme, že výskyt nedostatku zinku je v našich podmínkách častým jevem, a že koreluje s dávkou přijatého alkoholu. V dalším sledování pacientů po léčbě se chceme zaměřit i na jeho prognostický význam. Závěrem lze konstatovat, že histologické nálezy při deficitu zinku, experimenty na zvířatech i klinické studie na lidech podporují důležitost suplementace zinku u pacientů s karcinomy polykacích cest a současnou anamnézou abúzu alkoholu. Nelze sice předpokládat, že u jedinců, kteří mají sérové hladiny zinku v normě, by tato suplementace mohla zvýraznit jeho protinádorové působení, avšak u zinek deficitních jedinců může mít významný klinický přínos jak během léčby, tak i v následné prevenci recidiv karcinomů polykacích cest.

## XXI/79. ZHOUBNÉ NÁDORY SLINNÝCH ŽLÁZ

HALÁMKOVÁ J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Zhoubné nádory slinných žláz jsou morfoloicky a klinicky různorodou skupinou novotvarů. Jedná se o vzácné nádory s celkovým výskytem v západním světě přibližně 2,5–3,0/100 000 obyvatel ročně, v ČR 0,53/100 000. Maligní novotvary slinných žláz představují > 0,5 % všech malignit a přibližně 3–5 % všech nádorů hlavy a krku. Jejich incidence stoupá po 50. roce věku s maximem kolem 70 let. Etiologicky je vznik karcinomu slinných žláz vázán často na expozici ionizujícího záření, zvýšené riziko mají i profese zabývající se výrobou pryžových výrobků, těžbou či prací s azbestem nebo některými druhy

zpracování dřeva. Z novotvarů slinných žláz je > 50 % benigních a asi 70–80 % pochází z průušní žlázy. Nejčastějším místem menších nádorů slinných žláz je patro. Četnost maligních lézí se mění podle lokalizace. Přibližně 20–25 % maligních tumorů se nachází v parotidě, 35–40 % v submandibulárních slinných žlázách, maligních je dále 50 % nádorů patra a > 90 % nádorů sublinguálních žláz. Histologicky představují nádory slinné žlázy jednu z nejheterogennějších skupin. Je popsáno téměř 40 histologických typů epiteliálních nádorů slinných žláz. Malé nádory slinných žláz s nízkým stupněm malignity v raném stadiu jsou obvykle léčitelné pouze adekvátní chirurgickou resekci. Prognóza je lepší, pokud se nádor nachází v hlavní slinné žláze, v průušní žláze je prognóza nejpriznivější, dále následuje submandibulární žláza. Nejméně prognosticky příznivým místem jsou sublinguální a menší slinné žlázy. Velké objemné nádory nebo nádory vysokého stupně mají horší prognózu a měly by být léčeny nejlépe chirurgickou resekci v kombinaci s pooperační radiační terapií. Prognóza závisí také na dalších charakteristikách, jako jsou – lokalita tumoru, histologie, stupeň, rozsah primárního nádoru či postižení dalších struktur (nervus facialis, fixace kůže, postižení lymfatických uzlin, kosti nebo vznik vzdálených metastáz). Komplikace chirurgické léčby novotvarů parotidy zahrnují dysfunkci lícního nervu a Freyův syndrom. Neresekovatelné nebo rekurentní nádory mohou reagovat na chemoterapii. Chemoterapie s použitím doxorubicinu, cisplatinu, cyklofosfamidu, taxanů, vionorelbinu, mitoxantronu a fluorouracilu samostatně nebo v různých kombinacích je však spojena s malou mírou odpovědi, která se pohybuje kolem 5–22 %, medián celkového přežití je 14–25 měsíců při léčbě monoterapií, při kombináční léčbě 8–67 měsíců. Při pozitivitě androgenních receptorů lze využít antiandrogenní terapie. Zkouší se i cílená léčba, zatím na malých souborech pacientů.

## XXI/80. PARAPHARYNGEÁLNÍ NÁDORY

PEJČOCH R., ŠTEFFL M.

Oddělení ORL, FN Brno; Ambulance otorinolaryngologie, MOÚ, Brno

Nádory parapharyngu jsou vzácné nádory v oblasti hlavy a krku, které jsou komplikované zejména anatomickými dispozicemi, komplikujícími diagnostiku i léčbu. Kraniální stěnu tvoří baze lební, dorzálně je fascie pterygobazilární, laterální hranicí je musculus pterygoideus medialis, fascie a ramus mandibulae, mediální hranicí je faryngobazilární fascie a její pokračování. Obsahem parapharyngeálního prostoru jsou velké cévy (ACE, ACI, VJI, IX–XII. hlavový nerv, paraganglia, lymfatické uzliny, vazivo a hluboký list gl. parotis). Nádory v této oblasti tvoří z velké části benigní a maligní nádory slinných žláz, méně často neurogenní nádory a zřídka pak i lymfomy a metastázy, či jiné raritní nádory. V diagnostice hraje nejdůležitější roli MRI, ale nezastupitelné jsou někdy i CT, angiografie či PET vyšetření. Primární léčebnou modalitou je chirurgická léčba s přístupem transorální, transcervikální (transparotickým) nebo transmandibulárním. U inoperabilních nádorů je metodou volby radioterapie.

## XXI/82. ZHOUBNÉ NÁDORY NOSU A PARANAZÁLNÍCH DUTIN

GÁL B.<sup>1</sup>, STUPKA I.<sup>2</sup>, HLOŽEK J.<sup>1</sup>, URBÁNKOVÁ P.<sup>1</sup>, HANÁK J.<sup>1</sup>, SMILEK P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně, <sup>2</sup>Klinika plastické a estetické chirurgie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

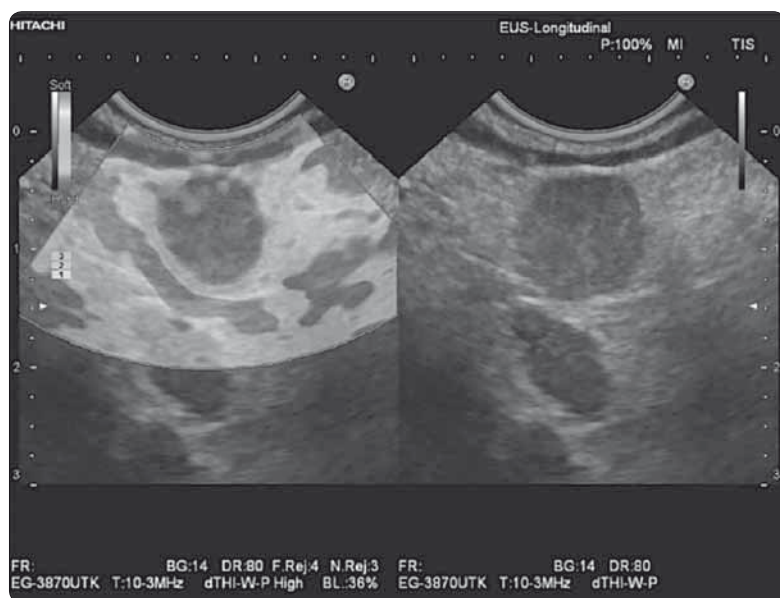
Zhoubné nádory nosu a paranazálních dutin (PND) jsou vzácnou skupinu nádorů představující přibližně 3 % maligních nádorů hlavy a krku. Naprostá většina nádorů postihuje čelistní a ethmoidální dutiny, vzácně jsou primárně lokalizovány ve sfenoidální a čelní dutině. Přibližně 1/2 malignit nosu a PND jsou spinocelulární karcinomy nebo mukoeptidermoidní karcinomy. Sinonazální malignity jsou často asymptotické nebo se neliší od příznaků běžných zánětlivých onemocnění. Průměrná doba od nástupu příznaků po stanovení diagnózy je cca 8 měsíců a většina karcinomů je diagnostikována v pokročilém stadiu. Při podezření na neoplazii nosu a PND je základem důkladné endoskopické vyšetření dutiny nosní a nosohltanu s odběrem materiálu k histologickému vyšetření. Standardem je provedení vyšetření CT ke stanovení rozsahu a šíření nádorového procesu. MRI je indikována u pokročilých nádorů a umožňuje preciznější posouzení šíření nádoru do očníce, měkkých tkání obličejce, pleny mozkové a intrakrania. Regionální lymfatické metastázy jsou v časných stadiích vzácné. Primární spádovou oblast lymfatické drenáže představují retrofaryngeální uzliny, periparotické uzliny a uzliny krční oblasti I–III. Pro časné nádorové stadia karcinomů nosu a PND je zlatým standardem chirurgická léčba. Pooperační RT je indikována při zvýšeném riziku lokoregionální recidivy (pozitivní okraje, angio- a perineurální invaze atd.). Pro lokálně pokročilá stadia je u operabilních karcinomů indikována primární chirurgická léčba s adjuvantní RT/RCHT. Radioterapie nebo radiochemoterapie jako primární modalita je obecně indikována u neoperabilních tumorů a u pacientů, kteří nemohou podstoupit chirurgickou léčbu. Volba endoskopického, zevního či kombinovaného přístupu, závisí na lokalizaci a rozsahu nádoru. Nedílnou součástí léčby je rekonstrukční a protetické řešení pooperačních defektů s ohledem na kosmetické a funkční hledisko a zejména na kvalitu života pacienta. Prezentace autorského kolektivu brněnské ORL kliniky shrnuje zkušenosti pracovníků s diagnosticko-terapeutickým algoritmem sinonazálních maligních tumorů a komentovanými kazuistikami se zaměřuje především na indikace, přístupy a výsledky chirurgické léčby.

## XXI/282. MOŽNOSTI VYUŽITÍ ELASTOGRAFIE PŘI DIAGNOSTICE NÁDORŮ HLAVY A KRKU

BINDASOVÁ J.<sup>1</sup>, ŠTEFFL M.<sup>1</sup>, PEJČOCH R.<sup>1</sup>, ROKYTOVÁ L.<sup>1</sup>, HEP A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení ORL, FN Brno, <sup>2</sup>Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

**Cíl:** Cílem mého posteru má být ukázka možností využití elastografie a elastografií navigované FNAC (FNAB) při diagnostice tumoru hlavy a krku. UZ vyšetření s elastografií je běžným vyšetřením u všech pacientů s rezistencí na krku na našem pracovišti, u kterých v rámci onkologického stagingu pátráme po původním nádoru, blízkých a vzdálených metastázách a u pacientů s podezřením na lymfoproliferativní onemocnění. **Metody:** Vlastní práce je retrospektivní studie na souboru pacientů s patologickými formacemi na krku, kterých jsme před plánovaným diagnostickým či již sanačním výkonem vyšetřili elastografem. U velké části jsme pomocí určení místa největší tuhosti v kPa odebrali vzorek tenkou jehlou a porovnali ho s definitivní histologií. **Výsledky:** V letech 2016 a 2017 jsme vyšetřili na UZ přístroji s elastografií 97 pacientů s lymfadenopatií na krku. U 90 pacientů máme histologicky potvrzenou diagnózu ve valné většině ve shodě s elasticitou dle UZ vyšetření. Z celkového počtu vyšetřených má normální nález dle elastografie a pak i histologicky potvrzenou benigní lymfadenopatii 48 pacientů. Metastáza zhoubného onemocnění byla verifikována u 22 pacientů v korelaci se zvýšenou tuhostí dle elastografie. Lymfoproliferativní onemocnění mělo 13 pacientů, z nich 10 bez zvýšené tuhosti a 3 pacienti s patologickou hodnotou ve SWE modu. O 7 pacientech nemáme



po našem vyšetření další informace. **Závěr:** Elastografie je neinvazivní metoda, založená na diagnostickém ultrazvuku, zobrazující elastické vlastnosti biologických tkání. Metoda je obdobou palpačního vyšetření tkání, kdy je nahmataná tuhost ve tkáních obvykle znakem nějaké nemoci nebo zdravotní komplikace abnormalitami tkání. Kvalita obrazu a jeho analýza závisí na znalostech a zkušenostech lékaře. Jistou nevýhodou je také měření a zobrazení elasticity pouze ve směru UZ paprsku. UZ vyšetření vč. elastografie napomáhá ORL specialistům k diagnostice a plánování operačních výkonů u suspektních nálezů. Slouží rovněž jako dobrá pomocná zobrazovací metoda u dispenzarizovaných onkologických pacientů.

*Literatura: [1] Bhatia KS et al. Ultrasound Med Biol 2012; 38(2): 195–201. Erratum in: Ultrasound Med Biol 2012; 38(10): 1849. [2] Choi YJ et al. Ultrasound Med Biol 2013; 39(6): 935–940.*

### XXI/283. MIKRORNA V PREDIKCI ODPOVĚDI NA RADIOTERAPII U PACIENTŮ S NÁDORY HLAVY A KRKU – PILOTNÍ STUDIE

AHMAD P.<sup>1</sup>, SLÁVIK M.<sup>2</sup>, ŠÁNA J.<sup>1</sup>, HERMANOVÁ M.<sup>3</sup>, ŠLAMPA P.<sup>2</sup>, SMILEK P.<sup>4</sup>, KAZDA T.<sup>1,2</sup>, SLABÝ O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, <sup>2</sup> Klinika radiční onkologie LF MU a MOÚ, Brno, <sup>3</sup> I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, <sup>4</sup> Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně

**Východiska:** V léčbě ORL malignit hraje významnou roli radioterapie. Její účinek je často limitován radiorezistencí některých nádorů. Důležitou roli v procesech souvisejících s radiorezistencí hrají mikroRNA (miRNA), jejichž hlavní funkcí je posttranskripční regulace genové exprese. Cílem této práce je stanovit profil miRNA umožňující predikovat odpověď na léčbu ionizujícím zářením u pacientů s nádory hlavy a krku. **Materiál a metody:** Do retrospektivní analýzy byli zařazeni pacienti se spinocelulárními karcinomy ORL oblasti léčení definitivní radioterapií (někteří v konkomitanci se systémovou léčbou). Pacienti byli rozděleni do dvou skupin dle délky trvání léčebné odpovědi – krátká (n = 22; medián 5,1 měsíce (min. 1,3; max. 18,6)) vs. dlouhá (n = 21; 60,4 měsíce (min. 46,8; max. 98,8)) doba do lokální recidivy/progrese onemocnění. Globální profilování exprese miRNA bylo provedeno pomocí čipové technologie společnosti Affymetrix (GeneChip miRNA 4.0 Array). **Výsledky:** Analýza globálních expresních profilů odhalila 24 miRNA, které byly asociovány s časem do lokální recidivy/ progrese onemocnění (loco-regional control – LRC), všechny miRNA byly up regulované u pacientů s krátkou LRC (p < 0,05), 12 miRNA bylo rozdílných mezi skupinami na hladině významnosti p < 0,025 a 4 miRNA na hladině p < 0,01. **Závěr:** Tkáňové miRNA se jeví jako možné biomarkery v predikci léčebné odpovědi na léčbu ionizujícím zářením u nádorů oblasti hlavy a krku.

*Tato studie byla vypracována s grantovou podporou Ministerstva zdravotnictví ČR, grant č. 15-31627A.*

### XXI/285. DNA REPARACE BUNĚČNÝCH KULTUR KARCINOMŮ HLAVY A KRKU PO OZÁŘENÍ

HORÁKOVÁ Z.<sup>1</sup>, FALK M.<sup>2</sup>, FALCOVÁ I.<sup>2</sup>, MASAŘÍK M.<sup>3</sup>, GUMULEC J.<sup>3</sup>, BINKOVÁ H.<sup>1</sup>, DEPEŠ D.<sup>2</sup>, KOPEČNÁ O.<sup>2</sup>, GÁL B.<sup>1</sup>, KOSTŘICA R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně, <sup>2</sup> Biofyzikální ústav AV ČR, v. v. i., Brno,

<sup>3</sup> Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno

**Východiska:** Nádory hlavy a krku se vyznačují agresivním růstem s vysokou mortalitou i morbiditou. Radikální chirurgická léčba mnohdy představuje značnou mutilaci pacienta, a proto je stále preferovanější konzervativní nechirurgická terapie (radio/chemoterapie), ovšem s rizikem, že pouze cca 50 % nádorů lze hodnotit jako dostatečně radiosenzitivní. Prozatím není k dispozici žádný indikátor stanovení radiosenzitivity před léčbou. Tento problém reflektuje probíhající studie s hlavní otázkou stanovení radiosenzitivity, resp. radiorezistence nádoru *in vitro* před zahájením terapie. **Metody:** Z biotických vzorků nádoru a přílehlých sliznic pacientů s karcinomem horního aerodigestivního traktu jsou připravovány buněčné kultury, na kterých se provádí hodnocení histopatologických i molekulárně genetických parametrů a srovnání jejich DNA poškození (DNA double strand break) a reparační kapacity po ozáření *in vitro*. **Výsledky:** Byly připraveny buněčné kultury z odebraných tkání z různých typů buněk – (normální fibroblasty, tumor-asociované fibroblasty a nádorové buňky, vč. smíšených kultur). Srovnávány byly poškození a dynamika reparace DNA po aplikaci gamma ozáření *in vitro*, a to vzájemně u stejných buněk z různých typů nádorů, u různých typů buněk izolovaných ze stejného nádoru a u buněčných kultur smíšených, kde vícero typů buněk izolovaných z téhož nádoru bylo kultivováno buď separovaně nebo společně. Zajímavý je především významný rozdíl v reparační kapacitě, potvrzený u smíšených kultur, poukazující na vliv nádorového buněčného mikroprostředí. **Závěr:** Podařilo se připravit buněčné primokultury několika typů kultivované přímo z biopsií odebraných z nádorů pacienta. Cílem studia byla heterogenita karcinomů v kontextu jejich radiosenzitivity/radiorezistence, radiační poškození buněčné DNA, reparační procesy, odhalení principu variability na molekulární, resp. buněčné úrovni nádorového mikroprostředí.

*Literatura: [1] Falk M et al. Eur Phys J D 2017; 71(9): 241.*

*Podpora projektu: GACR 16-12454S a AZV 16-29835.*



## XXII. Nádory plic, průdušek a pleury

### XXII/33. JE PŘEDOPERAČNÍ CT/MRI VYŠETŘENÍ DOSTATEČNOU INFORMACÍ PRO STANOVENÍ OPERABILITY CENTRÁLNÍCH PLICNÍCH NÁDORŮ?

RINDOŠ R., JANÍK M.

Klinika hrudníkové chirurgie SZU a UN Bratislava

Autoři ve své prezentaci poukazují na několika konkrétních případech, kde jsou limity standardně používaných zobrazovacích vyšetření při stanovování operability/resekability centrálních plicních nádorů a snaží se jednotlivými kazuistikami oslovit indikující lékaře – pneumology, onkology, internisty a event. jiné odbornosti, aby jim přesvědčivě ukázali, že konečné slovo v takovýchto případech má a musí mít při posuzování resekability centrálních plicních nádorů zkušený hrudní chirurg. Jednoznačným přínosem je proto fungování interdisciplinárního týmu, kde se posuzování jednotlivých případů účastní kromě zkušeného hrudního chirurga i indikující lékař/i, pneumolog, onkolog, rentgenolog, event. i anesteziolog. Jen tak můžeme v současnosti dosáhnout zvýšení operability plicních nádorů, které vzhledem k prognóze neléčených plicních malignit quoad vitam et sanationem je nanejvýš žádoucí. Chirurgická léčba plicních malignit je dnes totiž stále rozhodující modalitou v léčebném procesu, která může dát šanci na přežití této smrtelné nemoci více nemocným.

### XXII/34. LÉČBA BEVACIZUMABEM S KARBOPLATINOU A PERORÁLNÍM VINORELBINEM U PACIENTŮ S NSCLC NA KLINICE NEMOCÍ PLICNÍCH A TBC LF MU A FN BRNO

SKŘIČKOVÁ J.<sup>1</sup>, TOMÍŠKOVÁ M.<sup>1</sup>, JAKUBÍKOVÁ L.<sup>1</sup>, ŠPELDOVÁ J.<sup>1</sup>, KADLEC B.<sup>1</sup>, VENCLÍČEK O.<sup>1</sup>, ŠATÁNKOVÁ M.<sup>1</sup>, BENEJOVÁ A.<sup>1</sup>, CHLOUPKOVÁ R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, <sup>2</sup> Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Angiogeneze hraje významnou úlohu v řadě stadií růstu a progresu všech typů solidních nádorů. Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) je klíčovým mediátorem angiogeneze, stimuluje růst endotelií. Inhibitorem VEGFR je bevacizumab. Jedná se o humanizovanou monoklonální rekombinantní protilátku proti VEGF. Klinickou studií fáze II bylo potvrzeno, že přidání bevacizumabu ke konvenční chemoterapii (karboplatina + paklitaxel) vedlo ke zvýšení odpovědi o 10 % a k prodloužení času do progresu o 3 měsíce u nemocných s pokročilým NSCLC. Klinická studie fáze III E4599, do které bylo zařazeno 878 nemocných s NSCLC klinického stadia IIIB a IV, potvrdila, že přidání bevacizumabu ke konvenční chemoterapii prodlužuje medián přežití. Ve skupině nemocných léčených kombinací paklitaxel + karboplatina byl 10,2 měsíce a ve skupině léčených kombinací paklitaxel + karboplatina + bevacizumab 12,5 měsíce. Další studie fáze III AVAIL potvrdila, že PFS bylo u léčených bevacizumabem v porovnání s placebem signifikantně delší střední délka PFS 6,7 vs 6,1 měsíce. Bevacizumab přidávaný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě 1. linie nemocných s neresekabilním místně pokročilým a/nebo metastatickým NSCLC jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk. Pokud bylo při léčbě kombinací chemoterapie s bevacizumabem dosaženo kontroly onemocnění, podává se bevacizumab do progresu i po ukončení systémové chemoterapie. V ČR je podání bevacizumabu možné při dodržení výše uvedených indikací od 1. 3. 2010 a je vázáno na vybraná pracoviště KOC. Na Klinice nemocí plicních a TBC FN Brno a LF MU bylo bevacizumabem v kombinaci s karboplatinou a perorálním vinorelbinem k 1. 10. 2017 léčeno 52 nemocných. Medián věku byl u 64 let, u všech nemocných se jednalo o adenokarcinom, převažovalo klinické stadium IV (n = 47), PS byl 0–1, počet mužů byl vyšší než počet žen (29 a 23 let). PR bylo dosaženo u 14 nemocných a SD u 27 nemocných. Medián času do progresu je zatím 6,7 měsíce a medián přežití je zatím 19,7 měsíce, což je lepší výsledek než v registračních studiích. Také snášenlivost léčby je velmi dobrá. Bez nežádoucích účinků stupně 3 a výše bylo 45 léčených nemocných.

### XXII/35. METRONOMICKÁ CHEMOTERAPIE KARCINOMU PLIC

HAVEL L.

Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Karcinom plic je v ČR ve výskytu na prvním místě mezi zhoubnými nádory u mužů a na prvním místě v příčinách úmrtí na zhoubné nádory. Jedná se tedy o velmi závažný zdravotní i socioekonomický problém. Asi polovina nemocných je iniciálně diagnostikována v metastatickém stadiu a velká část nemocných iniciálně diagnostikována v nižších stadiích relabuje. Chemoterapie byla od 80. let minulého století hlavní a jedinou možností systémové léčby karcinomu plic. Léčba pokročilého NSCLC se v posledních letech významně proměnila. Po roce 2000 byly zavedeny do klinické praxe EGFR a ALK cílené léčby. Jejich použití je vázáno na průkaz příslušné genetické abnormality, takže se týká 10–13 % všech nemocných. V posledních 3 letech jsme pak svědky nástupu imunoterapie, její masové použití je ale omezené, zejména z finančních důvodů. Přes všechny tyto pokroky ale chemoterapie založená na platině zůstává doposud modalitou, kterou je léčeno zdaleka nejvíce nemocných. Její použití se neomezuje pouze na metastatickou chorobu. V adjuvantním podání prokazatelně zlepšuje přežívání radikálně operovaných nemocných, u inoperabilní lokoregionálně pokročilé nemoci je kombinace chemoterapie a radioterapie základní léčba. I když se zdálo, že možnosti chemoterapie dosáhly svého vrcholu, přece jen se otevřel prostor k další evoluci. Toto je patrné zejména v nástupu konceptu udržovací léčby a změnou dávkovacích schémat. Na tento koncept, původně zahájený pemetrexedem, úspěšně navázal vinorelbin, který navíc přinesl možnost perorálního podávání. Možnost perorálního podávání učinila z vinorelbínu optimální lék pro metronomickou léčbu. Metronomická léčba spočívá v nepřetržitém podávání nízkých dávek cytostatik, kdy se kromě vlastního cytostatického efektu uplatňuje i efekt antiangiogenní a imunomodulační. Snášenlivost cytostatik v metronomickém režimu je obecně velmi dobrá a metronomická léčba tak představuje terapeutickou šanci i pro nemocné, kteří jsou z důvodu horšího stavu výkonosti či orgánových dysfunkcí neúnosní pro konvenčně dávkovanou chemoterapii, a v důsledku toho třeba nejsou léčeni vůbec. Doposud se metronomická léčba uplatňuje zejména u karcinomu prsu. Nicméně u karcinomu plic jsou doposud dostupná data velmi nadějná. V prezentaci budou shrnuta aktuální data o metronomické léčbě karcinomu plic.

**XXII/38. MALIGNÍ MEZOTELIOM PLEURY**

KOLEK V.

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Maligní mezoteliom pleury je nejčastější primární nádor pohrudnice s vysokou agresivitou. Jeho nejčastější příčinou je kontakt s azbestem a výskyt zatím stoupá, přestože je práce s azbestem v evropských zemích již zakázána. Azbest se v ČR přestal průmyslově používat, ročně však vzniká asi 40 nových onemocnění, výskyt stoupá hlavně u mužů. Diagnostika se opírá především o imunohistochemické vyšetření vzorku nádoru. Zatím není k dispozici ideální sérový biomarker s diferenciálně diagnostickým nebo prognostickým významem. V poslední době se používají solubilní peptidy podobné mezotelinu (SMRP), jako je mezotelin, osteopontin nebo solubilní megakaryocyty potencující faktor (MPF). Základní léčbou je v posledních 10 letech chemoterapie kombinací cisplatinu – pemetrexed. Operační přístup je limitován vhodným výběrem nemocných a dostatečnými zkušenostmi pracoviště. Provádí se extrapleurální pneumonektomie nebo rozšířená pleurektomie. Ani kombinovaná léčba s adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapií, či radioterapií však příliš neprodloužila přežití v randomizovaných studiích. Perspektivní se jevílo použití chemoterapie s bevacizumabem, ale ani tato studie nezměnila klinickou praxi. V současné době se očekávají výsledky studie fáze III s nintedanibem a léky z oblasti imunoterapie.

**XXII/39. EPITELIÁLNÍ NÁDORY THYMU**

SEDLÁČKOVÁ E.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Epiteliální nádory thymu jsou relativně vzácné nádory, které se vyskytují zvláště ve středním věku. Histopatologicky je to heterogenní skupina nádorů, z nichž některé často bývají spojeny s projevy autoimunních chorob. Faktory zevního prostředí ani imunodeprese na jejich vznik nemají vliv. Patologická klasifikace z roku 2014 je dělí na dvě základní skupiny – thymomy a karcinomy thymu. Pro staging se v praxi osvědčilo dělení do 4 stadií podle japonských autorů Masaoka a Kogy. Žádný z nádorů thymu nelze označit jako benigní, i když prognóza lepších histologických typů a nižších stadií onemocnění je výborná. Prognózu i ve vyšších stadiích může příznivě ovlivnit dosažení R0 resekce nádoru, naopak prognózu i málo pokročilých stadií nepříznivě ovlivňuje přítomnost příp. přidruženého autoimunního onemocnění. Prognóza karcinomu thymu se blíží prognóze plicních karcinomů. V terapii se u primárně resekabilních thymomů uplatní chirurgie s event. následnou radioterapií mediastina. U primárně inoperabilních nádorů je na místě chemoterapie platinovými režimy s následnou operací nebo definitivní radioterapií. U karcinomu thymu se uplatní i konkomitantní chemoradioterapie. Standardy biologické léčby zatím pro tuto skupinu nádorů neexistují, off label se připošoují použití somatostatinných analog, pokud má nádor somatostatinné receptory, a podle studií fáze II i sunitinib a everolimus. Celoživotní dispensarizace nemocných je nutná vzhledem k četnějšímu výskytu sekundárních malignit a možnosti výskytu přidruženého autoimunního onemocnění i v pozdější fázi.

**XXII/41. NEMALOBUNEČNÝ KARCINOM S PŘESTAVBOU ALK A ROS**

PEŠEK M.

Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň

**Úvod:** Biologicky cílená terapie přináší významný benefit v délce a na kvalitě života nemocným s pokročilými nemalobuněčnými karcinomy plic (NSCLC), které nesou cílenou léčbou ovlivnitelné řídicí mutace. Kromě karcinomů s mutacemi genu EGFR sem patří i nádory s přestavbou genů ALK a ROS1. Fúze genů EML-4 ALK byla objevena u NSCLC v roce 2007). ALK genová přestavba se prokazuje u 3–7 % všech NSCLC, nejčastěji u mladých nekuřáků s adenokarcinomem. ALK+ nádory mají horší prognózu, častěji metastazují do mozku. Karcinomy plic s přestavbou ROS1 byly poprvé popsány také v roce 2007, jejich výskyt u neselektovaných adenokarcinomů plic je nízký (0,6–2 %). Postihuje častěji ženy, nekuřáky nebo lehké kuřáky, metastázy do mozku jsou méně časté, nádor mívá často lepidický růst, bývá TTF1+, ROS1+ však mohou být i jiné podtypy adenokarcinomu, charakteristickým prvkem bývají buňky tvaru pečetiho prstenu. Současný výskyt dalších řídicích mutací (EGFR, KRAS) je u obou skupin těchto nádorů poměrně vzácný. Autor uvádí v přehledu diagnostické postupy s využitím imunohistochemie, FISH a metod sekvenování příští generace při průkazu zlomů a přestavby genů ALK a ROS1 a při určování jejich fúzních partnerů, fúzních transkriptů a variant přestavby partnerských genů. V terapii NSCLC s přestavbami genu ALK se v současnosti využívají inhibitory tyrozinkinázy krizotinib, ceritinib a alectinib, ve fázi zkoušení jsou preparáty brigatinib, lorlatinib a entrectinib. Autor uvádí výsledky klinických studií PROFILE, ASCEND a ALEX a současná doporučení indikací těchto preparátů podle zahraničních i českých guidelines. V léčbě pokročilých a metastazujících karcinomů plic s translokací genu ROS1 se v současné době využívá krizotinib. Dle výsledků studie PROFILE 1001 je při této léčbě udáván medián trvání odpovědi až 23,2 měsíce. V současné době jsou u indikaci cílené léčby těchto karcinomů zatím v rámci klinických studií zkoumány i preparáty ceritinib a entrectinib. **Závěr:** NSCLC s přestavbami genů ALK a ROS1 patří mezi nádory, jejichž prognózu lze i v pokročilých stadiích onemocnění významně zlepšit cílenou léčbou inhibitory tyrozinkinázy více generací, v systémové terapii lze s výhodou využít i chemoterapii s využitím pemetrexedu, a v případech oligometastatické progresy také stereotaktickou radioterapii. Správná a rychlá diagnostika těchto onemocnění je proto v zájmu jak pacientů, tak i lékařů zaměřených na terapii karcinomů plic.

**XXII/42. NEMALOBUNĚČNÝ KARCINOM PLIC S MUTACEMI EGFR**

SKŘIČKOVÁ J.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR, ErbB1, HER1) patří do rodiny proteinů ErbB, kterou tvoří čtyři strukturálně příbuzné receptory – jedná se o ErbB1 až ErbB4. EGFR je monomer, umístěný v buněčné membráně. Skládá se z extracelulární, transmembránové a intracelulární domény. Pokud dojde k navázání ligandu (EGF a TGF- $\alpha$ ), dojde ke konformační změně, která způsobí homo- a heterodimerizaci receptorů. Dimerický EGFR se stává katalyticky aktivním a je schopen fosforylovat velký počet tyrozinných konců molekul. Díky aktivaci tyrozinkinázové aktivity je spuštěna signální dráha

směrem do buněčného jádra. Důsledkem aktivace EGFR je nadměrná proliferace, angiogeneze a invazivita nádorové buňky, zvýšení její schopnosti metastazovat a inhibovat apoptózu. Aktivační mutace genu EGFR se vyskytují asi u 40 % pacientů s NSCLC v asijské populaci a asi u 10–15 % v kavkazské populaci. Tyto mutace se vyskytují na exonech 18–21, které kódují kinázovou aktivitu receptoru. Nejčastějšími mutacemi jsou delece na exonu 19 (delece 746–750) a bodová mutace na exonu 21 (L858R). Mutace genu pro EGFR jsou častější u Asiátů, žen a u adenokarcinomů. Pro léčbu pokročilého NSCLC s těmito mutacemi jsou v ČR indikovány inhibitory tyrozinkinázy (TKI) první a druhé generace tohoto receptoru (afatinib, erlotinib, gefitinib). V ČR se standardně vyšetřuje přítomnost mutací EGFR u adenokarcinomů, NSCLC spíše adenokarcinomů, adenoskvamózního karcinomu a blíže nespecifikovaných NSCLC. Použití EGFR-TKI v 1. linii vede k signifikantnímu prodloužení doby do progresu a zvýšení objektivní odpovědi oproti standardní chemoterapii. Avšak přes iniciační odpověď a dlouhotrvající remise se u většiny pacientů léčených EGFR-TKI vyvíjí cca za 12 měsíců rezistence, což vede k progresi onemocnění. Mutace T790M je nejčastější příčinou (až v 60 %) získané rezistence k EGFR-TKI. Tato mutace se nachází na exonu 20 genu EGFR a vede k záměně threoninu za methionin na pozici 790 kinázové domény receptoru. K překonání rezistence byl vyvinut osimertinib a účinnost byla prokázána i u rociletinibu, nazartinibu a avitinibu (EGFR-TKI třetí generace). I v průběhu léčby EGFR-TKI třetí generace se vyvíjí rezistence. Bodová mutace C797S v exonu 20 byla identifikována jako nejčastější příčina rezistence na TKI třetí generace. V našem sdělení se budeme věnovat výsledkům léčby EGFR-TKI první, druhé i třetí generace.

## XXII/145. HYPOKALCEMIE U PACIENTA S BRONCHOGENNÍM KARCINOMEM – KAZUISTIKA

KUDĚLOVÁ J.

Oddělení klinické farmacie, Nemocnice na Bulovce, Praha

**Východiska:** Porucha homeostázy kalcemie patří k častým komplikacím u onkologicky nemocných, zejména u pacientů s metastatickým postižením kostí. Nerovnováha kostního metabolismu pak může vést k hyperkalcemii nebo k méně běžnější hypokalcemii. Stav hypokalcemie je spojován s určitými typy nádorů, které produkují faktory stimulující osteoblasty, s antiresorpční terapií kostních metastáz či s toxickými účinky chemoterapeutické léčby. Další příčiny hypokalcemie zahrnují snížený příjem vápníku, nedostatek vitamínu D, abnormální hladiny hořčiku nebo fosfátu nebo nedostatečné hladiny parathormonu. Do kompletního výčtu příčin se také řadí zdánlivá hypokalcemie při hypoalbuminemii. **Popis případu:** V edukativní kazuistice bude prezentován 78letý pacient s karcinodem plic, hospitalizován z důvodu celkového zhoršení stavu, hlavně zvracení, dehydratace a dušnost. V laboratorních výsledcích dominovala významná hypokalcemie (1,24 mmol/l, albumin 35,0 g/l) a hypomagnezemie. Chronická medikace pacienta se nijak zásadně nepodílela na existující poruše vnitřního prostředí. Navzdory zahájené substituci intravenózním roztokem obsahujícím kalcium a magnézium, neprobíhala substituční léčba s adekvátní odezvou. Následně bylo doplněno vyšetření o hladinu metabolitu vitamínu D, které prokázalo jeho výrazný deficit. Dle laboratorních výsledků jsme během hospitalizace provedli potřebnou úpravu substituční léčby a navrhli vhodnou variantu k propuštění pacienta do hospicové péče. **Závěr:** Hypokalcemie je komplikací onkologického onemocnění. Na jejím vzniku se může podílet mnoho faktorů. Při diferenciálně-diagnostické rozvaze je na místě pomýšlet i na nedostatek vitamínu D. Formou kazuistiky bude nastíněn správný management hypokalcemie a možnosti její substituce jak parenterálními, tak perorálními formami.

## XXII/287. VYŠŠÍ POČET KOPIÍ EGFR JE NEZÁVISLÝM PREDIKTOREM ODPOVĚDI NA ADJUVANTNÍ TERAPII U RESEKOVANÝCH NEMALOBUNĚČNÝCH KARCINOMŮ PLIC

KOUDELÁKOVÁ V.<sup>1</sup>, TROJANEC R.<sup>1</sup>, DRÁBEK J.<sup>1</sup>, STRÁNSKÁ J.<sup>1</sup>, SMIČKOVÁ P.<sup>2</sup>, KOUŘILOVÁ P.<sup>1</sup>, GRYGÁRKOVÁ I.<sup>2</sup>, KOLEK V.<sup>2</sup>, ŠKARDA J.<sup>3</sup>, HAJDÚCH M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci, <sup>2</sup> Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc,

<sup>3</sup> Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

**Východiska:** Karcinom plic je celosvětově nejčastější příčina úmrtí na nádorové onemocnění, přičemž nemalobuněčné plicní karcinomy (NSCLC) jsou diagnostikovány až u 85 % plicních nádorů. U klinických stadií IA/B je doporučována pouze chirurgická resekce tumoru, zatímco u stadií II–IIIa je po chirurgické resekci doporučena adjuvantní terapie založená na platině. Přestože je v současné době u NSCLC známa celá řada alterací, neexistují validované biomarkery, které by pomohly určit odpověď na adjuvantní terapii. Cílem studie bylo objasnit roli známých onkogenů při predikci odpovědi na adjuvantní terapii. **Materiál a metody:** Parafrinové řezy byly získány od 198 pacientů s NSCLC se stadii I–IIIa, z nichž 48 pacientů se stadii IA/IB bylo léčeno pouze chirurgickou resekci nádoru. Adjuvantní chemoterapii založenou na platině bylo po resekci tumoru léčeno 150 pacientů se stadii IB–IIIa. Fluorescenční *in situ* hybridizace byla použita pro stanovení počtu kopií genů EGFR, MYC, MET a FGFR1, chromozomů 7 a 8 a počtu kopií a přestaveb genů ALK a ROS1. Současně byly vyšetřeny mutace genů EGFR, KRAS a BRAF pomocí Cobas EGFR Mutation Testu (Roche), TheraScreen: KRAS Mutation kitu (Qiagen) a BRAF p.Val600Glu kitu (IntellMed). **Výsledky:** Ve skupině 150 pacientů léčených adjuvantní chemoterapií byl nalezen vysoký počet kopií genu EGFR prediktorem špatné odpovědi (OS;  $p = 0,00001$ ) a (DFS;  $p = 0,0001$ ) v univariátní analýze. Podobné výsledky poskytla multivariátní analýza adjustovaná na věk a stadium – OS ( $p = 0,001$ ) a DFS ( $p = 0,0004$ ). Ve skupině 48 pacientů léčených pouze operačně nebyla nalezena žádná korelace testovaných markerů s klinicko-patologickými daty. **Závěr:** Vysoký počet kopií EGFR byl shledán nezávislým prediktorem odpovědi u pacientů s NSCLC léčených adjuvantní terapií založené na platině.

*Práce byla podpořena grantovými projekty NPU LO1304 and TE02000058.*

## XXII/288. DETEKCE MUTACÍ KORELUJÍCÍCH S REZISTENCÍ K TKI GENU EGFR U PACIENTŮ S NEMALOBUNĚČNÝM KARCINOMEM PLIC – DOSAVADNÍ ZKUŠENOSTI FN BRNO

BAJEROVÁ M.<sup>1</sup>, ROBEŠOVÁ B.<sup>2</sup>, MAZALOVÁ L.<sup>2</sup>, SKŘIČKOVÁ J.<sup>3</sup>, TOMÍŠKOVÁ M.<sup>3</sup>, DVOŘÁKOVÁ D.<sup>1</sup>, JEŽÍŠKOVÁ I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, <sup>2</sup> FN Brno, <sup>3</sup> Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

**Východiska:** Přítomnost různých typů somatických mutací v genu pro epidermální růstový receptor (EGFR) ovlivňuje u pacientů s NSCLC vnímavost nádoru k účinku tyrozinkinázových inhibitorů (TKI). Kromě aktivačních mutací, spojovaných s preferenční odpovědí na léčbu TKI (především delece

v exonu 19 a mutace L858R v exonu 21), lze u části pacientů detekovat mutace korelující s rezistencí vůči TKI (mutace T790M nebo inserce v exonu 20). Mutace vedoucí k rezistenci vůči TKI mohou být u pacientů s NSCLC detekovány v době diagnózy onemocnění nebo až v průběhu na léčbě TKI. Znalost mutačního spektra genu EGFR v době zahájení léčby i v době progresu či recidivy nádorového onemocnění je důležitým faktorem pro nastavení vhodné nádorové terapie. Cílem práce bylo analyzovat mutační status aberací zodpovědných za rezistenci k TKI v genu EGFR, především u párových vzorků z období záchytu a progresu/recidivy onemocnění pacientů s NSCLC. **Materiál a metody:** Mutační status genu EGFR byl ve FN Brno v období 2011–2017 vyšetřen u skupiny celkem 1 188 pacientů s NSCLC. Vyšetřována byla fixovaná nádorová tkáň (FFPE) nebo cytologické nátěry po histologické confirmaci. DNA byla izolována pomocí DNA Sample Preparation Kit (Roche). Vlastní mutační analýza genu EGFR byla provedena pomocí Cobas® EGFR mutation test (Roche) a EGFR XL StripAssay® (ViennaLab). **Výsledky:** V uvedeném období bylo ve FN Brno identifikováno celkem 125/1 188 (10,5 %) pacientů s mutací v genu EGFR. Z celkového počtu 125 EGFR pozitivních pacientů byla mutace T790M v době diagnózy onemocnění detekována u 2 (1,6 %) pacientů a inserce v exonu 20 u 6 (4,8 %) pacientů. U 48/1 188 testovaných pacientů byly k dispozici párové vzorky ze záchytu i progresu onemocnění. U celkem 9/48 (18,8 %) pacientů byla detekována rezistentní mutace T790M, u 1/48 (2,1 %) byla zachycena inserce v exonu 20. Ve 2/9 případů záchytu mutace T790M byla tato identifikována už ve vstupním diagnostickém vzorku, zatímco u zbylých 7/9 případů byla mutace T790M detekována až v období progresu. U žádného z párových vzorků nebyla inserce v exonu 20 detekována nově v období progresu onemocnění. **Závěr:** V testovaném souboru pacientů byly identifikovány mutace T790M – nejčastěji detekovaná mutace spjatá s rezistencí vůči TKI u pacientů s NSCLC, i méně často se vyskytující inserce v exonu 20. Byly identifikovány případy, kde k rozvoji klonu s mutací T790M došlo pravděpodobně až v souvislosti s léčbou TKI. Analýza mutačního stavu genu EGFR přispěla k zefektivnění strategie léčby pacientů s NSCLC.

## XXII/360. NOVÉ MOŽNOSTI LÉČBY NEMOCNÝCH S ALK+ NSCLC

KOLEK V.

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Prognóza nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) byla velmi nepříznivá a medián celkového přežití překročil 1 rok až začátkem tohoto tisíciletí, a to ještě jen u některých typů nádoru. Naději na další prodloužení života představuje výzkum biologických vlastností nádoru a hledání nových cílových struktur ovlivnitelných léčbou. Jednou z cest je ovlivnění signální dráhy ALK (anaplastická lymfomová kináza). Translokace genu EML4-ALK představuje sice poměrně malou, avšak klinicky zajímavou skupinu onemocnění NSCLC, s častějším výskytem v mladším věku, u žen, nekuřáků, histologicky se obvykle jedná o adenokarcinom. Během 10 let od objevu genetické alterace EML4-ALK došlo k prudkému vývoji v oblasti léčby ALK+ NSCLC. V současné době je pro klinické použití k dispozici již několik generací inhibitorů ALK a výzkum dalších probíhá. Omezení použití ALK inhibitorů první generace souvisí jednak s nedostatečnou prostupností do CNS a dále vznikem rezistence, k níž po určité době dochází. Obvyklá doba do progresu je 1 rok. Mechanizmy vzniku rezistence byly do jisté míry popsány a úzce souvisí s biologickými vlastnostmi nádoru. Jednou z možností, jak překonat popsané bariéry, je použití inhibitoru vyšší generace. V ČR jsou zatím schváleny tři zástupci skupiny ALK inhibitorů – krizotinib, ceritinib a alektinib. Současná data popisující přežití bez progresu u ALK inhibitoru druhé generace alektinibu významně převyšují dosavadní zkušenosti s konvenční terapií a staví tak inhibici ALK do 1. linie léčby ALK+ NSCLC. Reálně v klinické praxi lze zatím použít pouze krizotinib, který je z prostředků zdravotního pojištění hrazen pouze po selhání předchozí chemoterapie. Ceritinib je také registrován pro léčbu v 1. i 2. linii (po selhání krizotinibu), ale zatím nezískal úhradu. Podobně alektinib je registrován v 1. i 2. linii (po selhání krizotinibu) a úhrada se také teprve očekává. Je třeba zabývat se otázkou, jaká bude v budoucnosti optimální sekvence léčby ALK inhibitory. Dalo by se předpokládat, že jeden z účinnějších inhibitorů ALK vyšší generace bude používán jako lék volby v 1. linii léčby pacientů s pokročilým ALK+ NSCLC a následná léčba bude volena s ohledem na dynamiku biologických charakteristik nádoru a klinický stav pacienta.

# XXIII. Gynekologická onkologie

## XXIII/60. MELANOM VULVY

CHOVANEC J., NÁLEŽINSKÁ M., JELENEK G.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Melanomy vulvy patří mezi extrémně raritní nádory – jejich incidence se odhaduje na 0,19/100 000 žen. Většina je diagnostikována již v pokročilých stádiích. Melanomy vulvy mohou patřit ke kterémukoli ze čtyř typů kožních melanomů – melanom typu lentigo maligna (MLM), povrchově se šířící, nodulární a akrolentiginózní. Pořadí četnosti je však opačné než v jiných oblastech kůže – nejčastější je MLM, následován nodulárním typem. Povrchově se šířící melanom je zastoupen nejméně. Předpokládá se, že MLM je méně než jiné typy melanomu závislý na poškození DNA slunečním UV zářením. Rizikové faktory melanomu dělíme na geneticky podmíněné (výskyt melanomu v rodinné či osobní anamnéze, xeroderma pigmentosum) a faktory zevního prostředí (UV záření, návštěvy solária, první „spálení“ sluncem v mladém věku). Ke stanovení časné diagnózy a sledování pigmentových projevů v čase se využívá prosté nebo digitální dermatoskopie. Spolehlivou diagnostickou metodu při podezřelém nálezu (asymetrie, nehomogenní barva, průměr > 5 mm, změna obrazu v čase) představuje biopsie léze. Průkaz metastáz v regionálních lymfatických uzlinách patří mezi nejdůležitější prognostické faktory. Jejich přítomnost v inguinálních uzlinách snižuje vyhlídky na dlouhodobé přežití o polovinu. Mezi další významné prognostické faktory patří velikost primárního tumoru (klasifikace dle Breslowa, Clarka a AJCC), přítomnost ulcerací, angiolymfatická invaze, počet mitóz, neobvyklé histologické typy, intenzita růstu event. spontánní regrese tumoru. Primární léčbou melanomu vulvy je chirurgický výkon. Do určité tloušťky tumoru je dostačující široká excize s dostatečně velkým okrajem do zdravé tkáně, u pokročilejších nádorů se k radikální excizi připojuje detekce sentinelové uzliny. Dle jejího výsledku pak inguinofemorální lymfadenektomie. Radikální vulvektomii provádíme vyjimečně. V současnosti pozorujeme odklon od radikálních výkonů. Rozhodující pro velikost bezpečnostních lemů je tloušťka nádoru. Pro Tis melanomy je doporučen ochranný lem 0,5 cm, pro melanomy s tloušťkou do 1 mm je to 1 cm a pro melanomy nad 2 mm má být ochranný lem 2 cm. Užití radioterapie, chemoterapie a imunoterapie je rezervováno pro tumory, které nelze chirurgicky řešit, dále pro pokročilá stadia nemoci. Proč je prognóza melanomu vulvy horší než v jiných lokalizacích? Je to z důvodu pozdní diagnostiky pokročilého onemocnění starých žen s absencí preventivních gynekologických vyšetření, podceněním symptomů, netypického lokálního nálezu a zvláštnostmi dané anatomické lokalizace s bohatým krevním a lymfatickým zásobením.

## XXIII/61. TROFOBLASTICKÁ NEMOC – VÝHODY CENTRALIZACE

TURÝNA R., FEYREISL J., ŠAFÁŘ P., UTRACKÁ E.

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

Ve svém sdělení autoři z Centra pro trofoblastickou nemoc (CTN) v Ústavu pro péči o matku a dítě (ÚPMD) přibližují problematiku diagnostiky, léčby a dispenzarizace trofoblastické nemoci (TN). Hodnotí současnou situaci a začlenění CTN do sítě evropských center, která jsou zastřešena členstvím v EOTTD (European Organisation for Treatment of trophoblastic Diseases). V přednášce vysvětlují problematiku nové klasifikace TN, její staging a začlenění současných guidelines do českého prostředí. V prezentaci je rovněž zmiňován historický vývoj CTN s jejím zakladatelem doc. Zavadilem, který stál v čele v letech 1955–2010. Autoři zdůrazňují nutnost vytvoření národního registru pro CTN a principy konziliární činnosti vč. ustanovení referenčního patologa pro CTN. Na vlastním materiálu za posledních 12 let demonstrují léčebné postupy u maligní trofoblastické nemoci.

## XXIII/62. GRANULOZOCELULÁRNÍ TUMOR OVARIA – KONTROVERZE MANAGEMENTU LÉČBY

FERANEC R.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Granulozocelulární tumor ovaria je raritní neepiteliární tumor, představující 3–5 % zhoubných nádorů vaječníku. Vyznačuje se pomalým růstem. Rozlišujeme juvenilní a adultní typ (95 %). Většina granulozových nádorů produkuje estrogény, jenž způsobují specifickou symptomatologii. Základní léčebnou modalitou je chirurgický výkon. Rozsah chirurgického stagingu není dosud jednotně stanoven. Není také jednoznačně definován prognostický význam pánevní a retroperitoneální lymfadenektomie. Role adjuvantní chemoterapie založené na platině nebyla u časných stadií onemocnění rovněž jasně prokázána. Využití radioterapie je méně frekventní. Problematikou může být řešení platinové rezistentní tumorů. Pro granulozocelulární nádory jsou typické pozdní relapsy, často po 10–20 letech. Nalok se jedná o vzácný tumor je v rámci managementu diagnostiky a léčby nutná důsledná centralizace.

## XXIII/63. SVĚTLOBUNĚČNÝ ADENOKARCINOM VAJEČNÍKU – SOUHRN SOUDOBÝCH POZNATKŮ

NÁLEŽINSKÁ M., CHOVANEC J.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Světlobuněčný karcinom vaječníku (OCCC) představuje přibližně 5–25 % ze všech epitelových karcinomů ovaria v závislosti na studované populaci (nápadně vysoká incidence je u žen asijského původu, resp. u Japonky). Jako samostatný histopatologický typ je uznán WHO od roku 1973 a má nechvalnou pověst karcinomu s obecně špatnou prognózou. Obvykle je diagnostikován jako pánevní tumorózní masa. V klinickém stadiu I/II je zachyceno 57–81 % onemocnění.

Bývá více asociovaný s trombembolickými komplikacemi a s paraneoplastickou hyperkalcémií než ostatní epitelové maligní tumory vaječniku. Pro diagnosticko-terapeutický protokol platí obecná pravidla – kompletní chirurgický staging a adjuvantní chemoterapie. Z revidovaných klinických studií vyplývá, že OCCC klinického stadia IA a IB (nádor omezený na vaječník/vaječnky, neprorůstající na povrch s negativní laváží), má naopak lepší výsledky celkového přežívání (DSS = 87 %) než pacientky identického klinického stadia, ale s diagnózou high-grade serózní ovariální karcinom (DSS = 67 %). Klinická stadia IC a vyšší mají naopak horší výsledky uvedených parametrů, a to vzhledem k chemorezistenci OCCC (odpověď na chemoterapii u serózních epitelových ovariálních nádorů je cca 70 %, u OCCC 18–56 %). Na základě podobných morfologických a molekulárně biologických charakteristik proběhly klinické studie fáze III s kinázovými inhibitory v adjuvantní léčbě. Recidivy, resp. progresse OCCC mají obecně špatnou prognózu plynoucí z chemorezistence. Od roku 2010 existuje mezinárodní pracovní skupina pro OCCC. Získání přesných epidemiologických dat a stanovení závazných diagnosticko-terapeutických protokolů pro OCCC se očekává od nadnárodní spolupráce v rámci platformy EURACAN (Rare Adult CACcer) založené na základě výzvy EU v roce 2016.

### XXIII/64. KARCINOM VULVY – STANDARDNÍ TERAPIE A RARITNÍ ZÁCHYTY

JELENEK G., CHOVANEC J.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Karcinom vulvy patří mezi málo časté gynekologické nádory s incidencí kolem 3–4 %. Ženy s vulvárním karcinomem mají vyšší riziko vzniku cervikální nebo vaginální léze. Ženy léčené pro HSIL vulvární léze nebo pro vulvární karcinom mají 8–11% riziko HG cervikální nebo vaginální cytologie. Vyšetření sentinelové uzliny je standardem u primárního vulvárního karcinomu při nádoru o velikosti < 4 cm, hloubce invaze > 1 mm a unifokálním postižením. Zvětšené uzliny zhodnocujeme aspirační cytologií (FNAC) k vyloučení postižení uzlin v dané lokalizaci. U rekurentního lokálního vulvárního karcinomu je léčba závislá od předešlé detekce sentinelové uzliny, ingvino-femorální disekce a absolvované radioterapie. Opakovaná detekce sentinelové uzliny u lokální recurence nádoru je žádanou, ale zatím ne plně akceptovanou metodou. Terapie recurence karcinomu v inguinách je závislá od rozsahu postižení, přítomnosti vzdálených metastáz a předešlé terapie. U vzdálených metastáz je k individuálnímu zvážení systémová (paliativní) terapie.

### XXIII/65. LOKÁLNÍ REKURENCE KARCINOMU VULVY PŘI DOSAŽENÍ VOLNÝCH RESEKČNÍCH OKRAJŮ PŘI PRIMÁRNÍM OPERAČNÍM VÝKONU – ANALÝZA PROGNOSTICKÝCH FAKTORŮ

MINÁŘ L.

Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

**Východiska:** Zhodnotit rizikové faktory lokální recurence invazivního spinocelulárního karcinomu vulvy při volném resekčním okraji při primární operaci. **Soubor pacientů a metody:** Retrospektivní analýza souboru 47 pacientek, které podstoupily kompletní chirurgický staging, tj. lokální výkon na vulvě v kombinaci s inguinofemorální lymfadenektomií, v Onkogynekologickém centru FN Brno v období 2007–2014. Při primární diagnóze bylo 24 pacientek ve stadiu IB, 3 pacientky ve stadiu II a 20 pacientek s metastatickým postižením regionálních uzlin zastupovalo stadium III dle FIGO. Lokální recidivou bylo postiženo 13 pacientek, všechny podstoupily adjuvantní radioterapii na oblast vulvy po primární operaci. Klinické a histopatologické prognostické faktory (velikost tumoru, rozsah resekčního okraje, hloubka invaze, invaze do krevních a lymfatických cév, lateralizace léze, metastatické postižení inguinofemorálních uzlin a stadium nemoci dle FIGO) byly analyzovány ve vztahu k riziku lokální recurence tumoru. Základní statistické hodnocení bylo provedeno Coxovou regresní analýzou. **Výsledky:** Studie zhodnotila všech sedm analyzovaných prognostických faktorů jako statisticky významné pro riziko lokální recidivy (pouze v případě lateralizace léze se jednalo o hraniční statistickou významnost při  $p < 0,05$ ). Nejvyšší riziko lokální recidivy je asociováno s hloubkou invaze > 5 mm (HR 12,42; 95% CI 3,44–44,84) a s přítomností invaze do krevních a lymfatických cév (HR 10,83; 95% CI 3,87–30,28). Rovněž byla nalezena statisticky významná diference v riziku lokální recurence mezi skupinami pacientek s volným resekčním okrajem < 8 vs. > 8 mm (HR 4,91; 95% CI 1,73–13,93;  $p = 0,003$ ). **Závěr:** Volný resekční okraj > 8 mm představuje klíčový prognostický faktor lokální recurence, který může být ovlivněn onkogynekologickým operátorem. Zásadním faktorem ovlivňujícím prognózu pacientek zůstává záchyt nemoci v časném stadiu. Vzhledem k výsledkům naší studie je třeba věnovat adekvátní pozornost zvýšení efektivity adjuvantní léčby u pacientek s vysokým rizikem při zachování současného trendu méně radikální lokoregionální resekce v indikovaných případech.

### XXIII/66. POKROČILÝ MALIGNÍ GERMINÁLNÍ TUMOR OVARIA DIAGNOSTIKOVANÝ V POZDNÍ POSTMENOPAUIZE

BEDNAŘÍKOVÁ M.<sup>1</sup>, WEINBERGER V.<sup>2</sup>, MINÁŘ L.<sup>2</sup>, JANDÁKOVÁ E.<sup>3</sup>, MIHULOVÁ I.<sup>4</sup>, FELSINGER M.<sup>2</sup>, BEDNAŘÍK O.<sup>1</sup>, BRANČÍKOVÁ D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, <sup>2</sup> Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno,

<sup>3</sup> Ústav patologie, LF MU a FN Brno, <sup>4</sup> Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

**Úvod:** Germinální tumory jsou vzácné, tvoří cca 3 % všech zhoubných nádorů ovarií a většina vykazuje benigní biologické chování. Nejčastějším zástupcem maligních nádorů jsou dysgerminom a yolk sack tumor, vzácnější jsou embryonální karcinom a choriokarcinom. Na rozdíl od epitelových nádorů ovaria jsou germinální tumory typické výskytem v mladém věku (do 30 let). Ve FN Brno byl v období 1. 1. 2013 až 31. 12. 2016 diagnostikován maligní germinální tumor u 5 žen, z toho ve 4 případech typicky ve věku 23–30 let. Prezentujeme případ pacientky, u níž byl pokročilý germinální tumor diagnostikován v pozdní menopauze. **Popis případu:** Žena (77 let) bez závažných interkurencí byla odeslána do FN Brno s 3týdenní anamnézou bolesti břicha. Na základě výsledků vstupních vyšetření byla pro podezření na adnexální tumor odeslána k došetření do Onkogynekologického centra FN Brno. Stagingovými vyšetřeními byla potvrzena diagnóza pánevního tumoru nejspíše ovariálního origa. Dne 31. 3. 2016 pacientka podstoupila probatorní laparotomii s kryo vyšetřením.

Peroperačně byl hlášen tumor ze zárodečných buněk nebo atypický endometrioidní borderline tumor. Byla provedena operace v rozsahu hysterektomie, bilaterální adnexektomie, infrakolické omentektomie, appendektomie, lymfadenektomie malé pánve, parciální deperitonealizace pánve a snesení ložisek v oblasti pánve a horního břicha. Definitivní histologie byla uzavřena jako smíšený tumor ovaria – dominantní yolk sack tumor a minoritní endometrioidní karcinom s metastázami yolk sack tumoru na peritoneu a seróze sigmoidu, FIGO stadium IIIB. Pooperačně byla indikována při dobrém celkovém stavu a absenci závažných komorbidit adjuvantní chemoterapie v režimu EP, který byl modifikován s ohledem na věk pacientky. Celkem absolvovala pacientka 3 série s uspokojivou tolerancí při maximální podpůrné péči a dále byla převedena do dispenzární péče. V současnosti, tj. 2 roky od stanovení diagnózy, trvá remise onemocnění a pacientka nemá žádné pozdní nežádoucí účinky z absolvované terapie. **Závěr:** Germinální tumory ovaria v postmenopauzálním věku jsou velmi raritní, nicméně námi prezentovaná kazuistika dokládá, že i u pacientek ve vyšším věku, které jsou v dobré fyzické kondici a bez závažných interkurencí, není nutné významně modifikovat standardní terapeutická doporučení.

## XXIII/77. NOVINKY VE VAKCINACI PROTI HPV, VÝZNAM VAKCINACE U MUŽŮ

MOUKOVÁ L.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Profylaktický účinek vakcín proti lidským papilomavirům (human papillomavirus – HPV) je v dnešní době nezpochybnitelný. Jsou založeny na tvorbě paměťových buněk a protilátek proti předložené struktuře (virus like particles). V současné době jsou v ČR k dispozici tři neživé rekombinantní profylaktické vakcíny – SILGARD (Gardasil) – proti typu HPV 6, 11, 16, 18, CERVARIX – proti typu HPV 16, 18 a GARDASIL9 – proti typu HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. U jedinců, kteří ještě nezahájili sexuální život, může vakcinace zajistit při dobrém imunitním systému až 100% ochranu proti typům HPV, které dané vakcíny zahrnují. I sexuálně aktivní populace získává z vakcinace benefit. K HPV asociovaným onemocněním patří benigní sexuální přenosné bradavice (condylomata accuminata), z malignit se v určitém procentu HPV podílí na prekancerózách a karcinomech děložního hrdla, na análních karcinomech, dále na karcinomech pochvy a zevního genitálu, karcinomech penisu a orofaryngeálních tumorů. Významnou novinkou je vakcinace u chlapců ve věku od 13 do 14 let v rámci celoplošného očkování všemi třemi dostupnými vakcínami. Taktéž studie prokázaly efekt ve vakcinaci mužů v rámci prevence karcinomu anu dle SPC kvadrivalentní či nonavalentní vakcíny. **Závěr:** Význam vakcinace proti HPV infekci u mužů je zejména v zabránění šíření sexuálně přenosných kondylomat, v prevenci análních karcinomů, které nejsou pouze záležitostí homosexuálních mužů. Ty mohou vznikat na podkladě análních fissur, prasklých hemeroidů při HPV pozitivě v heterosexuálním páru v rámci pettingu. V současné době nejsou preventivní prohlídky anu hrazené pojišťovnou. Vakcinace mužů je zásadní i pro dívky a ženy, které nemohou být z důvodu poruchy imunitního systému očkovány. „HPV čistí“ sexuální partneři jsou pro ně zárukou snížení rizika vzniku HPV asociovaných karcinomů.

## XXIII/164. VZÁCNÉ GYNEKOLOGICKÉ NÁDORY – PŘEHLEDOVÉ SDĚLENÍ

NÁLEŽINSKÁ M., CHOVAŇEC J.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Sdělení je strukturováno jako přehled vzácných gynekologických malignit formou komentovaných kazuistik. Pro vzácné gynekologické tumory platí stejné obecné charakteristiky, jako pro ostatní vzácné solidní zhoubné nádory dospělých. Incidence je nižší než 6 nově diagnostikovaných případů na 100 000 žen ročně, což prakticky znamená, že > 50 % gynekologických malignit spadá do kategorie raritních onemocnění. Tyto nádory mají obvykle horší výsledky celkového přežívání, resp. doby do recidivy onemocnění. Důvody pro tato konstatování jsou následující – 1. dochází k časovému prodlužení z důvodů apelu na přesnou histopatologickou diagnózu často s nutností druhého, resp. třetího čtení; 2. pacientky bývají inadektivně léčeny (inadektivně operovány) z důvodů omezených klinických zkušeností s daným onemocněním; 3. je významně redukována možnost designovat prospektivní klinické studie. Tyto zmíněné aspekty vedoucí k suboptimálním léčebným výsledkům se staly výzvou k založení mezinárodní platformy EURACAN (Rare Adult Cancer). Ambicí této nadnárodní pracovní skupiny je shromáždit validní epidemiologická data a především pak ustanovit závazné diagnosticko-terapeutických guidelines.

## XXIII/307. PACIENTKA S KARCINOMEM VULVY PO GENITÁLNÍCH KONDYLOMATECH

MOUKOVÁ L.<sup>1</sup>, FABIAN P.<sup>2</sup>, ŠLAMPA P.<sup>3</sup>, CHOVAŇEC J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Žena (nar. 1952), v osobní anamnéze léčená hypertenze, 2 děti, žila s manželem. Od roku 2003 měla opakovaně prováděné excize vulvy a pochvy pro recidivující condylomata accuminata s leukoplakii. V březnu 2004 bylo přistoupeno k provedení simplexní vulvektomie (Prostějov). Následně v prosinci 2005 opětovná resekce kondylomat neovulvy (Prostějov). V březnu 2006 byla pacientka referována k další léčbě do MOÚ. V dubnu 2006 resekce kondylomat vulvy a pochvy s histologickým nálezem těžké dysplazie pochvy a povrchově invazivním diferencovaným spinocelulárním Ca vulvy verukózního typu – klasifikace pT3 pNX pM0. V období červen–červenec 2006 pacientka absolvovala adjuvantní radioterapii. V listopadu 2006 vznik lokální recidivy s následnou revulvektomií, s částečnou resekci perinea a uvolněním infiltrace rekta. V histologickém nálezem popis G1-invazivního rohovějícího spinocelulárního Ca, v okrajích mírná až střední dysplazie vulvy. V lednu 2007 pooperační vznik rektovaginální fistulace s následnou plastikou. Průběh léčby byl komplikován inkontinencí stolice a opětovným vznikem fistul. Dle PET bylo v červnu 2007 prokázáno ložisko v pánvi a pravé inkuině. V červnu 2007 revize dutiny děložní, sigmoideostomie, excize tumoru pochvy. Histologicky byl diagnostikován G1-postradiační fibrosarkom. V červenci 2007 došlo k masivnímu krvácení z tumoru a s následnou embolizací ilických cév. V září 2007 pacientka zemřela vzhledem k agresivně tumoru a vyčerpaným možnostem léčby. **Závěr:** Chronické dráždění sliznice zevního genitálu a současné HPV asociované recidivy sexuálně přenosných kondylomat mohou vést až k rozvoji spinocelulárního karcinomu. HPV typ 6 a 11 se podílí na etiopatogenezi genitoanálních bradavic, jejichž incidence je kolem 200–400/100 000 obyvatel. Vznik postradiačního fibrosarkomu po léčbě karcinomu vulvy je velmi raritní.

### XXIII/310. ANALÝZA TRANSKRIPČNEJ AKTIVITY ANGIOGÉNNYCH FAKTOROV PRI INTRAUTERÍNNÝCH PATOLÓGIÁCH

BIŠČÁKOVÁ Z.<sup>1</sup>, RABAJDOVÁ M.<sup>1</sup>, URDZÍK P.<sup>2</sup>, MAREKOVÁ M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav lekárskej a klinickej biochémie LF UPJŠ v Košiciach, <sup>2</sup> Gynekologicko-pôrodnická klinika LF UPJŠ v Košiciach

**Úvod:** Početné nejasnosti týkajúce sa endometriózy potencuje jej schopnosť progresie do endometriózou asociovaných karcinómov (EAOC). Otázka, ktoré ložiská endometriózy majú tendenciu progresie do karcinómu ostáva neobjasnená. Endometrióza sa vyznačuje implantáciou a úspešnou adaptáciou endometriálneho tkaniva v panvovej oblasti. Vyskytuje sa u 7–10 % žien v reprodukčnom veku a postihuje až polovicu všetkých neplodných žien. Táto prekanceróza komplikuje tehotenstvo a môže viesť k infertilite. Klinický obraz žien s endometriózou sa môže významne meniť. Príčina endometriózy je stále nejasná, zohľadňuje sa úloha v genetickej predispozícii, kde sa endometrióza vyskytuje u žien s pozitívnou rodinnou anamnézou. Nedávne vedecké práce uvažujú o kombinácii pro- a anti-angiogénnych faktorov, ktoré hrajú dôležitú úlohu pri angiogenéze počas vývoja endometriózy. Vaskulárny endotelový faktor (VEGF) a placentárny rastový faktor (PlGF) patria do skupiny pro-angiogénnych faktorov. Skupina anti-angiogénnych markerov zahŕňa rozpustný FMS podobný tyrozínkináza 1 (sFlt-1) a rozpustný endoglin (sEng). Dodnes neexistuje spoľahlivý marker vývoja a progresie endometriózy zo séra pacientov, a preto sa zdá, že použitie molekulových metód je jednou z možných perspektívnych ciest pri získavaní nových informácií o etiológii endometriózy. **Ciele:** Cieľom predkladanej práce bola detekcia zmien expresie mRNA hladín pri špecifických pro- a anti-angiogénnych faktoroch v krvi pacientiek v rôznych štádiách endometriózy v porovnaní s kontrolnou skupinou. **Metódy:** Experimentálna skupina (n = 10) pozostávala z pacientov v rôznych štádiách endometriózy – frozen pelvis (FP), endometriózou uterosakrálnych ligament (ESUL) a peritoneálnou endometriózou (PE). Expresia vybraných génov bola detegovaná pomocou qRT-PCR a výsledky boli porovnané s kontrolnou skupinou (n = 10). **Výsledky:** Hladina expresie mRNA pre endoglin bola o 273 % vyššia u pacientov s frozen pelvis a o 126 % u pacientov s peritoneálnou endometriózou v porovnaní s kontrolnou skupinou. Rovnako bola pozorovaná overexpresia mRNA Flt-1 génu u pacientiek s ESUL v porovnaní s kontrolnou skupinou. Expresia mRNA Plgf-1 génu bola znížená o 46 % u pacientov s PE a o 79 % znížená pri pacientoch s ESUL. **Záver:** Detekcia špecifických markerov na molekulovej úrovni môže napomôcť pri vývoji nových diagnostických aplikácií, využiteľných nielen v diagnostike ale aj pri sledovaní liečby pacientiek s endometriózou.

*Táto práca bola podporovaná z projektu VEGA 1/0873/16.*

### XXIII/311. DLOUHOLETÉ PŘEŽITÍ U PACIENTKY S KARCINOMEM OVARIA

GUŇKA A., POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.

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

Pacientce (45 let) byl v únoru 2010 diagnostikován z probatorní laparotomie G3 Ca ovaria, ER+ 5–10 %, PR+ 1–5 %, Ki-67 80 %, CA 125 4022. CT MP, břicha s metastázami jater, FIGO IV. KI 90 %. Byla indikována 1. linie paliativní CHT CBDCA + paklitaxel. Během CHT došlo k regresi TUM, po 6. sérii CA 125 37. CT dokládá vymizení metastáz jater a regresi nálezu v MP, provedena radikální operace. Histologie – nízké diferencovaný až dediferencovaný Ca, metastázy na omentu, bránici, v LU, pooperační staging pT3pN1(10/47)M0, G3-4. Poté 3 série adjuvantní CHT CBDCA + paklitaxel. CHT s hematologickou toxicitou, neutropenie i přes aplikaci RF. Dosaženo CR, i dle PET/CT v listopadu 2010, TUM negativní, dále disp. Po 14 měsících od ukončení CHT elevace v TUM CA 125, na CT drobný útvar na kličce střední a LU u pravostranných ilik. V únoru 2012 LPSK – extirpace LU, stripping bránice. Na pooperačním CT se nově objevují suspektní metastázy jater, mezenteria u žaludku a močového měchýře, paraaortální a mezenterální LU. Cyto redukční výkon byl proveden v dubnu 2012, poté PET/CT, kde je viditelná regrese nálezu a zbytková nemoc s minimálním vychytáváním FTD, TUM negativní, doporučena disp. V srpnu 2012 PET/CT nález stacionární, ale dochází k progresi TUM, zahájení reindukční CHT CBDCA + paklitaxel. Po 2. sérii TUM negativní, celkem 4 série a poté CHT ukončena i vzhledem k hematologické toxicitě. Dosaženo CR i dle PET/CT, disp. V září 2013 elevace TUM, PET/CT s nálezem dvou ložisek u sleziny, od září CHT CBDCA + Caelyx, prof. RF. Celkem 6 sérií CHT do prosince 2013, TUM negativní, dále disp. V září 2014 dochází k elevaci TUM, nález na PET/CT v dutině břišní, podávána CHT CBDCA, 4 série s efektem TUM negativní. V červenci 2015 nález v TUM, PET/CT, od srpna CHT Caelyx s redukcí pro předléčenost, celkem 6 sérií, TUM negativní – ukončeno v lednu 2016 a pacientka byla dále sledována. PET/CT vyšetření v březnu 2016 s regresi nálezu, vyčkáno do května 2016, kdy opět dochází k progresi TUM, na PET/CT v ložisku ve slezině, rozhodnuto o HT tamoxifenem, zahájení od července 2016. Účinek trvá až do září 2016, opět PD, proto dochází k reindukci CBDCA s efektem TUM negativní. Po 5. sérii od ledna 2017 – chemoprázdny. V dubnu 2017 dochází k progresi, nově se objevují metastázy i v LU krku, mediastinu, reindukce CBDCA, od 5. série pro klinickou progresi eskalace o paklitaxel. Po 8. sérii CHT SD, trvá do února 2018, kdy dochází ke klinické progresi a je zahájena další linie CHT Gemzar/weekly. V únoru 2018 byla pacientka hospitalizována pro bolesti břicha, zvracení, na CT i dle pasáže GIT stenóza D2–3 duodena. Byla provedena paliativní spojková operace. Pacientka již 7 rokem žije s primárně generalizovaným karcinomem ovaria. Díky individualizovanému přístupu reflektujícím jak rozsah tumoru, tak toxicitu léčby a přání pacientky se dařilo držet onemocnění zcela asymptomatické. Správně zvolený algoritmus léčby a spolupráce s pacientem může vést nejen ke zmírnění, ale i k prodloužení života pacienta i s takto nepříznivým vstupním stadiem onemocnění.



# XXIV. Uroonkologie

## XXIV/84. KARCINOM PROSTATY – NEMOC PLNÁ PŘEKVAPENÍ

FÍNEK J.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

V roce 2015 onemocnělo v ČR 7 049 mužů prostatickým karcinomem a 1 140 na toto onemocnění zemřelo. Stoupající incidenční křivka se pomálu v posledních letech oplošťuje, úmrtnost zvolna klesá. Názory, zda plošný screening populace starší 50 let postavený na vyšetření prostatického antigenu sníží úmrtnost, se hystericky liší. Od naprosté adorace tohoto programu, po naprosté zavržení. Názory, že by muži měli být informováni nejenom o možnosti vstupu do screeningu, ale i o riziku, které vstup do screeningu znamená (overdiagnosis a overtreatment), vyžaduje od samotných mužů vzít do svých rukou odpovědnost za své zdraví, záležitost v ČR tak nepopulární. U nemocných, časně diagnostikovaných s nádory nízkého Gleason skóre, se místo seriózní rozvahy nad rizikovitostí jejich onemocnění po vyšetření PHI (prostate health index) pro rozhodnutí mezi radikálním chirurgickým výkonem nebo aktivním sledováním skloňuje heslo protony, které je chápáno jako synonymum zdraví. Léčba je mnohdy aplikována u nemocných, kteří se vzhledem ke svému věku a komorbiditám ani nemohou dožít jejího benefitu. U nemocných s hormonálně senzitivním onemocněním a vysokou nádorovou zátěží prokazují svoji efektivitu ARTA v kombinaci s androgenní blokádou, kdy se pak po úspěšném zahájení terapie snižuje rozsah našeho armamentária po ztrátě hormonální senzitivity a vzniku kastročtě-refraktérního onemocnění. V tomto stadiu vystupují u naivních nemocných do popředí ARTA v prechemoindikaci, chemoterapie zůstává léčbou agresivní, účinnou, ovšem s mnohdy časově limitovaným efektem a horší tolerancí v této věkové skupině nemocných. Objevuje se řada dalších experimentálních systémových terapeutických možností. Imunoterapie zprvu překvapivě zcela selhává, aby se objevily první pozitivní zprávy z využití anti-PD-L1. Ra223 představuje u nemocných s kostním postižením s vyloučením viscerálních metastáz a kastročtě-rezistentním onemocněním účinnou léčbu bez ohledu na postavení mezi ostatními systémovými postupy, ovšem významně limitovanou výkonnostním stavem pacientů.

## XXIV/85. MRI DIAGNOSTIKA KARCINOMU PROSTATY – PI-RADS VERZE 2 A 3

HANZLÍKOVÁ P., PAVLOSEK T.

Sagena s.r.o., Frýdek-Místek

**Cíl:** Cílem našeho sdělení je posluchače seznámit se změnami skórovacího systému PI-RADSv2 na verzi PI-RADSv3 s demonstrací praktické aplikace na souboru pacientů biotovaných metodou MRI navigované biopsie. **Materiál a metodika:** Vyšetření MRI na přístroji MR 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 PI-RADS klasifikace, jejich vývoj a současný stav verze 3. Představujeme možnosti MRI zobrazení vč. technických limitací MRI scanneru a možnosti vyšetření bez endorektální cívky. Aplikujeme revidovaný skórovací systém na soubor námi biotovaných pacientů, předkládáme zjištěné změny v hodnocení, v následném přístupu ke sledování a provedení či opakování MRI navigované biopsie. Nastihujeme vizi možného zjednodušení MRI vyšetření prostaty sloužícího k aktivnímu vyhledávání podezřelých lézí. **Závěr:** Nová revize PI-RADS skórovacího systému mění pohled na následnou MRI navigovanou biopsii prostaty zejména u pacientů s nálezem hraničním – stupeň 3.

## XXIV/86. RADIOTERAPIE KARCINOMU PROSTATY – FOTONY NEBO PROTONY?

ODRÁŽKA K.

Onkologické a radiologické centrum Multiscan Pardubice

Radioterapie a radikální prostatektomie jsou v současnosti dvě základní metody kurativní léčby lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty. K ozařování prostaty je vhodná jak zevní radioterapie, tak intersticiální brachyterapie. Moderní zevní fotonová radioterapie karcinomu prostaty využívá konformních technik, především pohybové radioterapie s objemově modulovanou intenzitou (VMAT), a navigace obrazem (IGRT). Takto lze aplikovat eskalovanou a dostatečně účinnou dávku záření do oblasti prostaty při dodržení tolerančních limitů na okolní zdravé tkáně. Protonová radioterapie má oproti fotonové radioterapii výhodu v tom, že maximum své energie deponuje v určité hloubce těla (Braggův peak) a potom dávka prudce klesá k nule. Pozice Braggova peaku závisí především na energii protonového svazku. Nevýhody protonů v porovnání s fotony jsou fyzikální a radiobiologické. Významnou fyzikální nevýhodou protonů je nejistota v lokalizaci Braggova peaku v řádu několika mm, která je způsobena především nehomogenností tkání a pohybem orgánů v průběhu léčby. Relativní biologická účinnost protonů vůči fotonům je přibližně 1,1. Radiobiologická nejistota spočívá v tom, že na konci Braggova peaku a těsně za ním může relativní biologická účinnost stoupat až o desítky procent. Při porovnání ozařovacích plánů je patrné šetření tkání se střední a nižší dávkou u protonů, a naopak vyšší přesnost a reprodukovatelnost v oblasti vysoké dávky u fotonů. Randomizovaná studie porovnávající fotonovou a protonovou radioterapii karcinomu prostaty není k dispozici. Máme pouze dvě randomizované studie kombinující fotonový a protonový svazek – fotony plus boost fotony konvenční dávkou vs. fotony plus boost protony eskalovanou dávkou, resp. fotony plus boost protony konvenční dávkou vs. fotony plus boost protony eskalovanou dávkou. V přímém porovnání fotonů a protonů jsme odkázáni na retrospektivní srovnání výsledků, což je vždy spojeno se zkrácením dat. Porovnání protonové terapie s využitím pasivního rozptylu a s aktivním skenováním ukázalo, že klinické výsledky obou metod jsou srovnatelné. Protonová radioterapie karcinomu prostaty nemá prokazatelné klinické výhody v porovnání s fotonovou radioterapií. V současné době probíhá v USA randomizovaná studie fotony vs. protony u karcinomu prostaty s nízkým a středním rizikem. Dokud nebudeme znát dlouhodobé výsledky, nelze tvrdit, že protony jsou lepší než fotony a naopak. Takové tvrzení odporuje principům medicíny založené na důkazech.

## XXIV/87. SENIOŘI A LÉČBA ARTA PREPARÁTY U METASTATICKÉHO KASTRAČNĚ-REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY V BĚŽNÉ PRAXI

KATOLICKÁ J., VRTKOVÁ J., ROTNÁGLOVÁ S., SVOBODOVÁ S., NOVÁK R., FILIPENSKÝ P.

Komplexní onkologické centrum, FN u sv. Anny v Brně

Karcinom prostaty je nejčastější nádorové onemocnění mužů. Vzhledem k tomu, že průměrný věk určení diagnózy je 66 let, mnoho pacientů vyžaduje celkové zhodnocení stavu a léčba bývá přizpůsobena individuálnímu okolnostem. Zaměřili jsme se na účinnost a toleranci léčby ARTA preparáty u mužů ve věku 65 let a starších, léčených na onkologicko-chirurgickém oddělení FN u sv. Anny v Brně. Od listopadu 2014 do února 2018 jsme léčili 104 nemocných ARTA preparáty, v pre-chemo indikaci abirateron acetátem s prednisonem 50 mužů s PS 0–1 ve věku 65–87 let (průměr 67 let), nad 75 let 14 nemocných. V post-chemoindikaci enzalutamidem 48 nemocných s PS 0–2 ve věku 65–91 let (průměr 71 let), > 75 let 15 nemocných. Všichni léčení měli metastatickou chorobu po selhání kastročnické terapie. Po podání abirateron acetátu bylo dosaženo poklesu PSA u 94 %, > 50% pokles PSA byl dosažen u 76 %. Objektivních odpovědí, dle RTG vyšetřovacích metod, bylo SD u 56 %, PR u 12 %, CR dosaženo nebylo. Délku trvání nejlepší radiologické odpovědi lze prozatím vysledovat u 18 léčených po dobu 16,5 měsíce. Z nežádoucích účinků jsme zaznamenali anémii G 2 u 6 %, zvracení G 1/2 u 4 %, hypertenzi G 2 u 2 %, FISI u 2 %, obštipaci G 1 u 4 %, průjmů G 1 u 4 %, vertigo u 4 %, potíže související s mineralokortikoidními změnami u 2 % léčených. Po selhání léčby byli nemocní následně v 18 % léčení docetaxelem. Po podání enzalutamidu, po předchozí léčbě docetaxelem a cabazitaxelem, bylo dosaženo poklesu PSA u 73,1 %, > 50% pokles PSA byl dosažen u 62,5 %. Z objektivních odpovědí bylo SD u 54,1 %, PR u 8,3 %, CR u 2 %. Délku trvání nejlepší radiologické odpovědi lze prozatím vysledovat u 37 léčených po dobu 9,5 měsíce. Z nežádoucích účinků jsme zaznamenali anémii G 2 u 12,5 %, neutropenii G 1/2 u 4 %, únavu, slabost G1/2 u 25 %, hypokalemii u 6 %, akutní infarkt myokardu u 2 % léčených. SRE jako důvod ukončení terapie enzalutamidem v postchemoindikaci byla patologická fraktura obratle u 4 %. Celkové přežití od stanovení metastatické choroby u 25 nemocných léčených enzalutamidem bylo v průměru 76 měsíců, tj. 6,3 roku. Oba ARTA preparáty, jak abirateron acetát v kombinaci s prednisonem, tak enzalutamid prokázali, že jejich podání u pacientů vyšší věkové kategorie v běžné ambulantní praxi je doprovázeno dobrou účinností a tolerancí. V souladu doporučeními SIOG pro léčbu karcinomu prostaty je vhodné seniory léčit podle individuálního zdravotního stavu a nikoli podle chronologického věku.

## XXIV/88. DVOULETÁ ZKUŠENOST S ABIRATERONEM U PACIENTŮ S KASTRAČNĚ-REZISTENTNÍM KARCINOMEM PROSTATY – INDIKACE PŘED PODÁNÍM CHEMOTERAPIE

RICHTER I.<sup>1,2</sup> DVOŘÁK J.<sup>2</sup>, BARTOŠ J.<sup>3</sup>

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

<sup>3</sup> Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

**Východiska:** Karcinom prostaty patří mezi nejčastější malignity u mužů. U části pacientů dochází k rozvoji metastatického kastročnickě-rezistentního karcinomu prostaty (mCRPC), pro který je charakteristická progresse, i přes kastročnické hodnoty testosteronu. V posledních letech dochází k významnému rozšíření léčebných možností tohoto onemocnění. Důležité postavení v léčbě mCRPC představuje tzv. ARTA terapie (androgen receptor targeted agents), kam patří i abirateron. Možnost podání je jednak po předchozí léčbě docetaxelem, ale od roku 2016 i před podáním chemoterapie. Na Onkologickém oddělení Krajské nemocnice Liberec, indikujeme podání abirateronu u pacientů s mCRPC v prechemoindikaci od února 2016. Cílem příspěvku je zhodnocení účinnosti a bezpečnosti této léčby při 2leté zkušenosti. **Pacienti a metody:** Od února 2016 do února 2018 jsme léčili celkem 33 pacientů s mCRPC abirateronem v indikaci před podáním chemoterapie. Abirateron byl podáván ve standardní dávce 1 000 mg/den společně s kortikoidy. Hodnotili jsme léčebné výsledky – přežití bez známek progresse, celkové přežití, vliv nezávislých faktorů na léčebné výsledky a bezpečnost terapie. Využita byla statistika pomocí KM analýzy a regresní analýza. **Výsledek:** Budou prezentovány v rámci přednášky konference.

## XXIV/90. TERMOCHEMOTERAPIE U NEINVAZIVNÍCH NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

MATOUŠKOVÁ M.<sup>1,2</sup>, KRÁLOVÁ V.<sup>1</sup>, ŠOURKOVÁ D.<sup>1</sup>, VESELÁ E.<sup>1</sup>

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

Nádory močového měchýře patří k častým uroonkologickým onemocněním mužské i ženské populace. Obvykle vycházejí z urotelu. Téměř 75 % všech uroteliálních nádorů měchýře jsou neinvazivní nádory (NMIBC). NMIBC charakterizuje vysoká pravděpodobnost vzniku recidiv a schopnost progresse do invazivních forem. Nezbytností pravidelných kontrol a opakovanými chirurgickými výkony zatěžují dlouhodobě zdravotní systém. Zatímco u LG nádorů vystačíme po TUR se sledováním, u pacientů se středním a vysokým rizikem následuje chemoterapie nebo imunoprofylaxe. U HR NMIBC by měla být léčbou volby imunoprofylaxe BCG vakcínou. Celosvětový nedostatek BCG vakcín vedl k hledání alternativních postupů. Předkládáme soubor 7 nemocných s HR neinvazivními tumory močového měchýře, léčených v letech 2016–2017. Soubor 6 mužů a 1 ženy s průměrným věkem 62 let (42 a 73 let). U žádného z nemocných se nejednalo o primozácht. Mitomycin C aplikován pomocí termosystému HIVEC (hyperthermic Intra-VESical chemotherapy). Combat systém je uzavřený zevní systém, který ohřívá roztok MMC na 43°C. Ten při konstantním tlaku recirkuluje pomocí katetru (16 F) močovým měchýřem s průtokem 200 ml/s. MMC v dávce 40 mg je instailován ve standardním ročním režimu. Pacienti jsou kontrolováni zobrazovacími a endoskopickými metodami ve 3měsíčních intervalech. Během sledování v průběhu instilační léčby jsme nezjistili recidivu u žádného z nemocných, u 1 nemocné 20 měsíců po TUR, histologicky LG tumoru. Léčba je dobře snášena, pouze 1 nemocný měl větší imperace a úniky kolem zavedeného katetru. Hematurie ani dysurie nebyly významné a dobře ovlivnitelné farmakoterapií. Začlenění termochemoterapie do algoritmu léčby NMIBC rozšiřuje armamentárium možností léčby u HR nádorů a současně přináší alternativu obtížně dostupné imunoterapie. Léčba je dobře tolerována, je nezbytná atraumatická katetrizace měchýře. Se zkušeností personálu se zkracuje doba přípravy systému k použití. Nevýhodou je vysoká cena katetru, relativní pak časová náročnost procedury, po kterou nemocný zůstává na stacionáři. Naše zkušenosti jsou omezené. Ovšem na podkladě výstupů z klinických studií je doporučena v Guidelines EAU termochemoterapie jako bezpečná a efektivní možnost léčby pacientů se středním a HR NMIBC. Pro pacienty s papilárními tumory se zdá stejně efektivní jako BCG.

### XXIV/303. ZKUŠENOSTI S LÉČBOU AXITINIBEM U PACIENTŮ VE 2. LINII MRCC

RICHTER I.<sup>1,2</sup>, DVOŘÁK J.<sup>2</sup>, BARTOŠ J.<sup>1</sup>

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

**Východiska:** Metastatický renální karcinom (mRCC) je rezistentní ke konvenční chemoterapii. Od roku 2000 dochází k hlubšímu pochopení biologie RCC a rozvoji cílené léčby s inhibicí angiogeneze. Jedním z novějších představitelů léčby 2. linie mRCC je axitinib, který řadíme mezi selektivní inhibitory tyrozinkinázových receptorů receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR). Cílem článku je prezentovat vlastní zkušenost tohoto léku v klinické praxi. **Pacienti a metody:** Od dubna 2014 do července 2017 jsme léčili celkem 17 pacientů axitinibem (13 mužů, 4 ženy) s mRCC. Všichni pacienti byli v 1. linii předléčení sunitinibem. Axitinib byl podáván v dávce 10 mg/den. Léčebnou odpověď jsme hodnotili pomocí RECIST 1.1 kritérií. V rámci statistického hodnocení jsme definovali – celkové přežití (OS) a přežití bez známek progresu (PFS). Výpočet OS a PFS byl podle Kaplan-Meirovy (KM) analýzy. Dále jsme analyzovali vliv faktorů (délka předchozí léčby sunitinibem, celkový stav podle ECOG, primární generalizace, vliv toxicity léčby) na léčebné výsledky podle KM analýzy s využitím log-rank testu. **Výsledky:** Toxicita stupně 3–4 se vyskytla v 47,1 % případů a jednalo se výhradně o nehematologické nežádoucí účinky. Medián PFS činil 10,5 měsíce (95% CI 3,5–13,8). Medián OS činil 10,63 měsíce (95% CI 6,07–28,43). Při hodnocení vlivu jednotlivých faktorů na PFS a OS jsme pozorovali statisticky významné prodloužení PFS u pacientů s výskytem arteriální hypertenze (14,9 vs. 9,6 měsíce;  $p = 0,048$ ). **Závěr:** Naše analýza prokázala dobrou účinnost i závažné nežádoucí účinky u pacientů s mRCC léčených axitinibem v rámci našeho centra.

### XXIV/304. MIKRORNA JAKO BIOMARKERY ODPOVĚDI NA LÉČBU SUNITINIBEM U PACIENTŮ S METASTATICKÝM KARCINOMEM LEDVIN – PILOTNÍ STUDIE

KOVÁČOVÁ J.<sup>1</sup>, JURÁČEK J.<sup>1</sup>, POPRACH A.<sup>2</sup>, BÜCHLER T.<sup>3</sup>, KOPECKÝ J.<sup>4</sup>, FIALA O.<sup>5</sup>, SVOBODA M.<sup>2</sup>, LOJOVÁ M.<sup>1</sup>, SLABÝ O.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, <sup>2</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, <sup>4</sup> Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, <sup>5</sup> Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

**Východiska:** Karcinom ledviny tvoří 2–3 % všech zhoubných nádorů. Léčba metastatické formy tohoto onemocnění se opírá zejména o tyrozinkinázové inhibitory (TKI). Pro efektivní indikaci TKI je nevyhnutelná předpověď léčebné odpovědi pacientů. Cílem této práce proto bylo nezávislé ověření výsledků dosud publikovaných studií zabývajících se prediktivním potenciálem mikroRNA (miRNA). **Materiál a metody:** Zvolili jsme sedm nejvýznamnějších kandidátních miRNA a analyzovali jsme jejich expresi u 44 pacientů rozdělených do skupiny se špatnou a dobrou odpovědí na léčbu sunitinibem, rozdělených podle délky období do progresu. Vzorky nádorové tkáně jsme analyzovali metodou kvantitativní PCR za použití specifických sond TaqMan pro testované miRNA. **Výsledky:** Potvrdili jsme, že dvě miRNA jsou odlišně exprimovány u pacientů odpovídajících a neodpovídajících na léčbu sunitinibem. Ostatní analyzované miRNA neměly prediktivní potenciál. **Závěr:** Z dosud studovaných miRNA se nám podařilo potvrdit prediktivní potenciál u dvou studovaných miRNA.

### XXIV/305. PRVNÍ ZKUŠENOSTI SE ZOBRAZENÍM NÁDORŮ PROSTATY POMOCÍ PET/CT A PET/MRI S VYUŽITÍM LIGANDU PROSTATICKEHO MEMBRÁNOVÉHO ANTIGENU 68GA-PSMA-11

FERDA J.<sup>1</sup>, FERDOVÁ E.<sup>1</sup>, BAXA J.<sup>1</sup>, BÍLKOVÁ Z.<sup>1</sup>, FÍNEK J.<sup>2</sup>, VOKURKA S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň, <sup>2</sup> Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

**Východiska:** 68-galium označený ligand (68Ga) prostatického specifického membránového antigenu (PSMA) ve formě Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ga-68)-(HBED-CC) (68Ga-PSMA-11) je novým radiofarmakem, které se cíleně váže na PSMA s vysokou afinitou. Zobrazení s PSMA ligandy značenými 68-galium pomocí PET/CT a PET/MRI představují progresivní linii diagnostického zobrazení karcinomu prostaty, které je zaměřeno na nejvyšší diagnostickou efektivitu, zvýšenou přesnost a při zachování nízké radiační dávky pro nemocné i ošetřujícího personálu. Použití této metody, umožňuje dle literatury zlepšit diagnostiku metastáz z důvodu snížení falešně pozitivních nálezů vznikajících při použití PET zobrazení s 18F-fluorometylcholinem, a to zejména u postižení skeletu a při odlišení aktivovaných mízních uzlin od uzlin infiltrovaných metastázami. Dosud nebyly v literatuře popsány vedlejší nebo nežádoucí účinky 68Ga-PSMA-11, proto se jedná s vysokou pravděpodobností o bezpečný způsob zobrazení. **Soubor pacientů a metody:** Otevřená nerandomizovaná jednoramenná studie ve fázi II klinického zkoušení, protokol EudraCT No. 2017-004128-32. Radiofarmakum ve formě sterilního roztoku 68Ga-PSMA-11 v dávce 1,5 MBq/kg i.v. Při PET/MRI současně gadoliniová kontrastní látka – gadobutrol v dávce 0,1 mmol Gd/kg (Gadovist), při vyšetření PET/CT pak 80 ml jodové kontrastní látky iopromid (Ultravist®). Pacienti s verifikovaným nebo velmi suspektním karcinodem prostaty. **Výsledky:** V období leden–březen 2018 bylo zatím vyšetřeno 12 pacientů PET/CT a 13 PET/MR z celkového plánovaného počtu 200 vyšetření. Nedošlo k signifikantním abnormalitám kontrolních laboratorní krevního obrazu, biochemie a klinického stavu, krom jednoho případu klinicky nevýznamného zhoršení renálních funkcí o 10 %. Radiační zátěž je srovnatelná s jinak konvenční metodikou s použitím 18F-fluorometylcholinnu. Individuální případy pacientů umožňující prakticky přímé srovnání s předchozím vyšetřením scintigrafie skeletu nebo zobrazení s 18F-fluorometylcholinem dokládají vyšší senzitivitu a specifitu nového zobrazování. **Závěr:** První zkušenosti s 68-galium-PSMA PET/CT a PET/MRI potvrzují možnost nové, bezpečné, senzitivnější a specifitější hybridní metodiky zobrazovacího vyšetření u pacientů s karcinodem prostaty. Význam pro klinickou praxi je předmětem dalšího sledování.

### XXIV/306. IGRT KARCINOMU PROSTATY – 6LETÉ VÝSLEDKY

ODRÁŽKA K.

Onkologické a radiologické centrum Multiscan Pardubice

**Východiska:** Vyhodnotili jsme chronickou toxicitu adaptivní, obrazem navigované radioterapie s modulovanou intenzitou (adaptivní IG-IMRT) u pacientů s lokalizovaným karcinodem prostaty. **Soubor pacientů a metody:** Adaptivní IG-IMRT bylo léčeno 202 pacientů s karcinodem prostaty T1–3 cN0/pN0 M0.

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

### XXIV/363. ATEZOLIZUMAB V LÉČBĚ UROTELIÁLNÍCH NÁDORŮ

MATOUŠKOVÁ M.<sup>1,2</sup>, BÜCHLER T.<sup>2</sup>, ŽITŇANSKÁ L.<sup>2</sup>, SKÁLOVÁ J.<sup>2</sup>

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

Přechodný epitel (urotel) vystylá od kalichů ledvin přes pánevku, močodov, močový měchýř i část močové trubice. Nádorová onemocnění měchýře, především neinvazivní nádory, jsou relativně častá a zatěžují zdravotní systém i nemocné častými recidivami. Postižení horních močových cest jsou významně nižší, uretry raritní. Uroteliální nádory představují > 95 % všech nádorů močového měchýře a vývodných cest močových. Téměř 25 % nádorů z urotelu léčíme jako pokročilá nebo metastatická stadia. Jejich prognóza je špatná. Paliativní léčba spočívá především v podání chemoterapie na bázi platiny. V roce 2017 byla schválena pro mUC regulačními agenturami imunoterapie u nemocných po selhání cDDP nebo pro platinu nevhodných. Předkládáme soubor 10 nemocných s metastatickým karcinomem z urotelu, předléčených cDDP, kteří podstoupili léčbu atezolizumabem. Léčili jsme 9 mužů a 1 ženu, 7 tumorů měchýře, 3 s tumorem horních cest močových. Atezolizumab je monoklonální protilátka proti PD-L1 proteinu. Podává se každé 3 týdny v dávce 1 200 mg i.v. v krátké infuzi. Sledování po třech cyklech laboratorně a CT scanem. Soubor nemocných s  $\varphi$  56,6 (39; 82) roku – 9 mužů, 1 žena. Léčba byla ukončena pro progresi. U většiny pacientů zjištěna progresie na CT při hodnocení podle RECIST kritérií, u 2 pacientů navíc i klinické zhoršení stavu. Medián odpovědi dosáhl šesti aplikací, 1 nemocný přesáhl dvanáct cyklů. Zemřeli 3 nemocní. Léčba je dobře tolerována. Nežádoucí účinky jsou minimální, neprokázali jsme tyreotoxicitu ani kardiotoxicitu. Podání imunoterapie u nemocných s mUC rozšiřuje možnosti léčby o odlišnou modalitu. Významná je u nemocných po selhání režimu s cDDP nebo pro nemocné nevhodné pro její podání všech výkonnostních stavů. V současné době zatím však bez úhrady ze zdravotního pojištění.

### XXIV/367. PODÁNÍ ARTA V 1. LINII LÉČBY METASTATICKÉHO KARCINOMU PROSTATY

MATOUŠKOVÁ M.<sup>1,2</sup>, KRÁLOVÁ V.<sup>1</sup>, BÜCHLER T.<sup>2</sup>, DONÁTOVÁ Z.<sup>2</sup>

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

Karcinom prostaty (CRPC) prochází v průběhu léčby rozličným stavem hormonální závislosti. V době diagnózy jsou onemocnění prakticky všechna hormonálně senzitivní, u nově diagnostikovaných metastatických onemocnění si zachovává citlivost > 80 % nádorů. Při androgenní supresi dochází k selekci nádorových buněk vůči hormonální léčbě buněk rezistentních, kdy onemocnění přes kastroční hladiny testosteronu progreduje. V posledních letech byla zvýšena snaha najít nové možnosti, jak ovlivnit onemocnění spojené s jinak infaustní prognózou. Do léčebných schémat byla začleněna chemoterapie, pak ARTA v post-chemo, později i pre-chemo podání, BMA, vč. 223Radia a imunoterapie. V současné době sledujeme posun některých režimů do oblasti hormonálně senzitivního onemocnění. Předkládáme zkušenosti s podáním ARTA (enzalutamidu a abirateron acetátu) pacientům s mCRPC, jako primární modalitou léčby. Hodnotíme nemocné, u kterých byla zahájena léčba v letech 2015–2017. Soubor 42 mužů s průměrným věkem 66 let (53; 77). Všichni nemocní měli kostní postižení, 11 viscerální postižení (PULM, HEP, LYM). Symptomy onemocnění byly nevelké, nevyžadovaly analgetika s výjimkou NSA. Celkem 39 mužů hodnotíme jako PS0–1, pouze 3 PS2. ARTA byla u 31 mužů ENZA, u 11 AA. Hodnocení podle klinického stavu, laboratorních hodnot a zobrazovacích metod. Hladina bolesti při dobré odpovědi nezhoršena. Hladiny PSA kolísají, obecně nejsou jejich výkyvy považovány za významné a nemají vztah k trvání medikace, jejich významný nárůst je spojen s progresí onemocnění. Při progresi na zobrazovacích metodách (USG, CT, scinti) byla léčba ukončena. Medián doby podání dosud dosáhl 21 měsíců. Část pacientů má léčbu neukončenou. Celkem 9 pacientů je na léčbě déle než 26 měsíců. Nežádoucí účinky jsou nevelké, zvládnutelné běžnou farmakoterapií. mCRPC byl spojen s nepříznivou prognózou. V současné době se zařazením nových přípravků alespoň u části nemocných docílíme dlouhé odpovědi na léčbu při zachování kvalitního života. Rozšíření ADT o ARTA je u responderů spojeno s dobrou odpovědí, která umožní oddálit pacienty od obávané chemoterapie. Do budoucna přinese možné zlepšení kombinace ARTA k vytvoření tzv. androgenní anihilace nebo její kombinace s imunoterapií a anti-PD-L1/PD-1.

# XXV. Neuroendokrinní a endokrinní nádory

## XXV/37. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY PLIC

TOMÍŠKOVÁ M., JAKUBÍKOVÁ L., ŠPELDOVÁ J., KADLEC B., SKŘIČKOVÁ J.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Neuroendokrinní nádory (neuroendocrine neoplazma – NEN) plic představují heterogenní skupinu nádorů, které se nacházejí v plicích. Plicní lokalizace se podílí asi 25 % na všech neuroendokrinních nádorech. Incidence plicních NEN se pohybuje dle posledních údajů v databázi SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Result, USA) okolo 1,35 případů. Podle starší terminologie, která vychází z embryonálního vývoje orgánů, patří neuroendokrinní nádory plic do skupiny tzv. foregut nádorů pocházejících z předního střeva. NEN se mohou vyskytovat kdekoliv v plicní tkáni, tvoří heterogenní skupinu nádorů od dobře diferencovaných plicních karcinoidů až po velmi agresivní níže diferencované velkobuněčné (LCNEC) a malobuněčné (SCLC) karcinomy. Podle toho, zda jsou schopny vyvolávat klinicky manifestní endokrinní projevy, dělíme je na funkčně aktivní a neaktivní. Diagnostika se opírá o patomorfologickou diagnostiku s imunohistochemickým vyšetřením a průkazem neuroendokrinní diferenciace. Nádory se mezi sebou liší nejen lokalizací, biologickým chováním, ale i klinickým obrazem, způsobem diagnostiky a léčebnými přístupy. Od typického karcinoidu přes atypický karcinoid k níže diferencovaným karcinomům (LCNEC a SCLC) se zvyšuje agresivita nádoru, roste citlivost k chemoterapii, ale zhoršuje se přežívání nemocných. V rámci edukační přednášky budou i probány nové léčebné možnosti především dobře a středně diferencovaných neuroendokrinních nádorů.

## XXV/68. NET VATERSKÉ PAPILY JAKO SOUČÁST RECKLINGHAUSENOVY CHOROBY – KAZUISTIKA

KUNOVSKÝ L.<sup>1,2</sup>, KALA Z.<sup>1</sup>, POTRUSIL M.<sup>1</sup>, EID M.<sup>2</sup>, ANDRAŠINA T.<sup>3</sup>, CHOVANCOVÁ M.<sup>4</sup>, DOLINA J.<sup>2</sup>, MORAVČÍK P.<sup>1</sup>, PROCHÁZKA V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, <sup>2</sup>Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, <sup>3</sup>Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno,

<sup>4</sup>Ústav patologie, LF MU a FN Brno

**Úvod:** Neuroendokrinní tumory Vaterské papily (ANET) jsou velmi vzácné neoplazie, čítající max. 1 % všech gastrointestinálních neuroendokrinních tumorů a současně < 2 % všech periampulárních malignit. Raritnost této diagnózy potvrzuje skutečnost, že v odborné literatuře byly doposud prezentovány pouze velmi malé soubory pacientů čítající < 150 případů celosvětově. Typickým klinickým projevem ANET je nebolestivý ikterus, event. vážná bolest břicha. Hemipankreatoduodenektomie je indikována ve všech případech ANET > 2 cm anebo při podezření na neuroendokrinní karcinom. U infiltrační < 2 cm, nebo v případě závažných komorbidit zvažujeme endoskopickou lokální resekci, nebo chirurgickou ampulektomii. **Popis případu:** Muž (59 let) s chronickou pankreatitidou, ampulomem Vaterské papily a feochromocytomem pravé nadledviny byl po provedení laparoskopické adrenalectomie dle rozhodnutí Onkologické indikační komise FN Brno doporučen k resekcímu výkonu v rozsahu hemipankreatoduodenektomie. Histopatologickým vyšetřením resektátu byla potvrzena diagnóza NET G1 s invazí do stěny duodena a vedlejším nálezem byl GIST duodena a proximálního jejunu. S ohledem na rodinnou a osobní diagnózu bylo doporučeno genetické testování s verifikací mutačních genů způsobujících neurofibromatózu von Recklinghausen. Definitivním došetřováním tak byla prokázána nádorová triplicita. Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku dalších malignit (např. nádorů CNS, hamartomů duhovky, leukemií atd.) je v plánu dlouhodobá onkologická surveillance pacienta. **Závěr:** Prezentujeme zcela raritní případ pacienta s nádorovou triplicitou – ampulom Vaterské papily, feochromocytom pravé nadledviny a GIST duodena a proximálního jejunu při Recklinghausenově chorobě.

## XXV/78. RADIOTHERANOSTIKA DIFERENCOVANÝCH KARCINOMŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

BOLČÁK K., KOUDELKOVÁ D., ZOUHAR D.

Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice Blansko

131I (radiojod – RJ) je smíšený beta a gama zářič s T/2 fyz. 8,02 dne, vyrábí se v jaderném reaktoru a je všeobecně dostupný a levný. Je prvním z radioizotopů, který je používán jako tzv. radiotheranostikum. Jod 131I syntetizovali poprvé Glenn Seaborg a Jack Livingood v roce 1938 na Kalifornské univerzitě v Berkeley. První terapeutickou aplikaci RJ uskutečnil Saul Hertz a Arthur Roberts v Massachusetts General Hospital za účelem léčby hypertyreózy v roce 1941. Později se RJ začal používat na terapii karcinomů štítné žlázy. Více než 70 let používaný RJ zachránil milióny životů a zlepšil kvalitu života milionům pacientů. Karcinomy štítné žlázy vykazují za posledních 20 let nádor s největším nárůstem incidence vůbec, v ČR bylo v roce 2015 diagnostikováno 1 143 nových případů. Nejčastěji se vyskytující karcinomy štítné žlázy jsou diferencované karcinomy štítné žlázy (differentiated thyroid gland carcinomas – DTC) papilární, folikulární a karcinomy z Hürthleho buněk. RJ má v jejich diagnostice a terapii nezastupitelnou roli. Předpokladem její účinnosti je zachování nádorových buněk a akumulace RJ. V současnosti používaný diagnosticko-terapeutický algoritmus s použitím RJ se u DTC různě měnil a modifikoval. V současnosti také neexistuje všeobecný konsenzus v guidelineech jeho použití. Účelem terapie s RJ je – 1. thyreoablace, tj. systematická aplikace RJ za účelem selektivního ozáření zbytků thyreoidální tkáně a DTC mikroskopických rozměrů nebo jiných neresekovatelných nebo neúplně resekovatelných částí DTC; 2. adjuvantní terapie (3,7–535 GBq) – léčba neznámých mikroMTS ložisek DTC a prevence lokální recidivy a odstranění neznámých ložisek DTC; 3. terapie zaměřena na odstranění lokální recidivy a/nebo známých MTS s využitím vyšší aplikované aktivity (7,4 GBq) s možností opakované aplikace RJ (obvykle celkově max. 20 GBq). ONM Nemocnice Blansko poskytuje diagnostiku a terapii RJ pro pacienty JMK. Přehled léčebných aplikací RJ v období let 1998–2017, celkem 2 123. Přednáška je doplněna kazuistikami pacientů léčených RJ.

**XXV/161. VZÁCNÉ NÁDORY ENDOKRINNÍHO SYSTÉMU**STARÝ K.<sup>1</sup>, MUNTEANU H.<sup>1</sup>, DASTYCH M.<sup>1</sup>, NOVOTNÝ I.<sup>2</sup><sup>1</sup> Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, <sup>2</sup> Gastroenterologické oddělení, MOÚ, Brno

Nádory endokrinního systému mohou mít velmi pestrými symptomatologií. K základní charakteristice endokrinních tkání patří produkce hormonů – biologicky aktivních látek, které, jsou-li nádorem produkovány v nadbytku, jsou zodpovědné za často typickou symptomatologii. Biochemická diagnostika se opírá o vyšetření hladin těchto specifických markerů. Jejich hladina často kolísá, produkce nádorem má pulzující charakter, a navíc jsou to hormony tělu vlastní a jejich zvýšené hladiny vidáme u řady jiných onemocnění, účinkem léčiv a jiných často i relativně fyziologických změn (fyzická zátěž, stres aj.). Markery nespecifické nemají typickou biologickou aktivitu. Jejich zvýšené hladiny mohou signalizovat přítomnost nádoru a v takovém případě je velmi cenné stanovení hladin k posouzení případné progresy tumoru a léčebné odpovědi. Nabídka biochemických laboratorí k analýze zejména specifických markerů je velmi omezená. Preamalytická fáze navíc často velmi významně ovlivňuje výslednou hodnotu. Biochemické laboratoře, které se této problematice věnují, musí těsně spolupracovat s klinikami a zpětně reagovat na definitivní diagnostické závěry. Mezi vzácné nádory endokrinního systému patří zejména nádory neuroendokrinní (NEN). V onkologii mají všechny NEN určitou společnou charakteristiku. Mohou se projevovat účinkem biologicky aktivních peptidů, jak je uvedeno výše, a také vlastnostmi obecně onkologickými. Řada z nich se chová neagresivně, nezhoubá, trvá velmi dlouho, než se klinicky projeví. Díky specifické receptorové výbavě využíváme často k jejich zobrazení metod nukleární medicíny. Stejně tak léčba těchto nádorů často využívá jejich receptorovou výbavu, a to zejména v situacích, kdy je nádor chirurgicky neřešitelný. Péče o pacienty s NEN je multioborová. Péče je soustředěna do center, která mají zájem všech potřebných odborností a mají s diagnostikou a léčbou NEN zkušenosti. Problematice NEN se v ČR věnuje Kooperativní skupina pro neuroendokrinní nádory (KSPNN). Tato pracovní skupina kromě četných edukativních aktivit spravuje registr NEN a spolupracuje velmi těsně s evropskou skupinou pro NEN. Data z českého registru byla jako první zařazena do společného registru ENETS. Aktivitu pracovní skupiny pro NEN lze sledovat na [www.neuroendokrinni-nadory.cz](http://www.neuroendokrinni-nadory.cz).

**XXV/266. LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ**

BENCSIKOVÁ B.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Řada neuroendokrinních tumorů (NET) nevykazuje sekreční aktivitu anebo produkuje látky, které rutinně nestanovujeme. Navíc produkce některých hormonů může být epizodická a jejich hladina ve chvíli odběru může být nízká. Proto je věnována pozornost nespecifickým neuroendokrinním markerům (jako je chromogranin A), nezávislých na biologické aktivitě NET. Markery se dělí dle jejich lokalizace v buněčných strukturách na granulórní a cytoplazmatické. Lze je prokázat imunohistochemicky v tkáních či je lze detekovat v krvi jako cirkulující markery. Z hlediska diagnostiky NET se dělí na specifické a nespecifické. Specifické markery se vztahují k detekci konkrétního, specifického NET. Chromogranin A (CgA) je spolehlivý marker u NET, jehož přesnost závisí více na rozsahu nádorového postižení než na jeho sekreční aktivitě. Sérové a plazmatické hladiny odráží velikost celkové nádorové hmoty a u midgut NET bývají nezávislým prognostickým ukazatelem. U střevních NET má výše hladiny CgA prediktivní význam. Klinický užitek CgA je prokazován i u nefunkčních neoplazií, u nichž jiné markery nejsou k dispozici. Hodnoty CgA ovlivňují léky (inhibitory protonové pumpy, kortikoidy), další nemoci (chronická atrofická gastritida, renální selhání, zánětlivé onemocnění střev, srdeční selhání, hypergastrinémie). Neuron specifická enoláza (NSE) je exprimována neuroendokrinními buňkami a nádory. Nebyl prokázán vztah mezi rozsahem nádoru a zvýšením hladiny NSE, na rozdíl od CgA. Elevace NSE se objevuje při porušení integrity buněčné membrány. Zvýšení NSE lze proto očekávat spíše u agresivnějších, rychleji rostoucích a méně diferencovaných forem NET, např. u malobuněčného karcinomu. Byla prokázána asociace mezi hladinami NSE a rozsahem nekrózy tumoru. Stanovení 5-HIOK (kyseliny 5-hydroxyindolové) – 5-HIOK je katabolit serotoninu vznikající v ledvinách, stanovuje se z moči analýzou 24hodinové exkrece po dodržení dietních opatření – vyloučení banánů, avokáda, oříšků, rajčat, čokolády, sýrů. Nové potenciální markery – stanovení mikroRNA, cirkulujících nádorových buněk (CTC), ctDNA, NETest. Cílem nových biomarkerů je dosažení lepších diagnostických a prognostických informací.

**XXV/301. TYMICKÝ KARCINOID**

CAHAJLOVÁ R., ČERNÁ M.

Nemocnice Ružinov, UN Bratislava

**Východiska:** Tymický karcinoid patří z embryologického hlediska k tzv. foregut nádorům, čiže tumorům pocházejícím z předního čreva. Ide o raritní nádor s incidencí cca 0,02/100 000 obyvatelů. Dominantně se vyskytuje u mužů ve věku průměrně 50–60 let. Vzhledem na nešpecifické příznaky jako sú kašel nebo dyskomfort na hrudníku může zůstat dlouho asymptomatický. Charakterizuje ho lokálně invazivní rast, výskyt paraneoplastických syndromů a vysoké riziko recidiv po radikálním operačním zákroku. V porovnání s plicným karcinoidem má horší prognózu. Základním pilierom liečby je radikálny chirurgický zákrok a management inoperabilného ochorenia sa opiera o poznatky z liečby pľúcneho karcinoidu. Na základe prípadov dvoch pacientov s atypickým tymickým karcinoidom by som chcela predstaviť aktuálne možnosti liečby tohto zriedkavého ochorenia. **Popis prípadu:** Prvým pacientom je 44-ročný muž s lokálne pokročilým, atypickým karcinoidom týmu, ktorý iniciálne absolvoval neoadjuvantnú chemoterapiu v snahe o dosiahnutie operability nálezů. Nedostatočný efekt a toxicita liečby viedli k jej ukončeniu. Zahájená bola aplikácia somatostatínového analógu, následne bol chorý akceptovaný k liečbe rádionuklidmi (PRRT). Po troch podaniach PRRT sme pozorovali parciálny efekt v zmysle zníženia metabolickej aktivity tumoru. Po 5 mesiacoch od liečby však PET CT popisuje miernu veľkostnú aj metabolickú progresiu tumoru. Ďalšia progresia nálezů bola popísaná o pol roka. Pre riziko rozvoja syndrómu hornej dutej žily bol pacient indikovaný k paliatívnej rádioterapii, do úvahy t. č. pripadá liečba mTOR inhibítorom. Druhým pacientom je 42-ročný muž, od roku 2009 3x reoperovaný pre recidívu ochorenia. Po prvej reoperácii bola podaná aj adjuvantná chemoterapia. Rok a pol od poslednej reoperácie PET CT popisuje ďalšiu recidívu, pri pozitívne Octreoscanu pacient zahájil liečbu somatostatínovým analógom. **Záver:** Základnými pilierom liečby tymického karcinoidu je radikálny operačný výkon. Napriek tomu je pre túto diagnózu charakteristické vysoké percento recidív. V inoperabilnom štádiu okrem chemoterapie a rádioterapie vieme ochorenie ovplyvniť liečbou somatostatínovými liekmi, rádionuklidmi a mTOR inhibítormi.

**XXV/302. KLINICKOPATOLOGICKÉ CHARAKTERISTIKY GASTROENTEROPANKREATICKÝCH NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ (GEP-NEN) EVIDOVANÝCH V ČESKÉM NEN REGISTRU V LETECH 2009–2016**BARKMANOVÁ J.<sup>1</sup>, SEDLÁČKOVÁ E.<sup>1</sup>, NOVÁK J.<sup>2</sup>, MANDYS V.<sup>3</sup><sup>1</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, <sup>2</sup> Úsek Národního onkologického registru, MOÚ, Brno,<sup>3</sup> Ústav patologie, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory (GEP-NEN) představují skupinu sice vzácnějších, ale klinicky významných nádorových onemocnění. V posledních letech bylo publikováno více prací z různých zemí uvádějících údaje o incidenci a četnosti výskytu NEN v jednotlivých úsecích trávicího ústrojí. Výsledky těchto prací ukazují na významné regionální rozdíly jak v incidenci, tak v primární lokalizaci NEN. Cílem naší práce bylo analyzovat základní údaje o spektru typů GEP-NEN v českém registru NEN a o jejich klinickopatologických charakteristikách. Do tohoto registru přispívá celkem 29 onkologických center z celého území ČR. Analyzovali jsme základní informace o pacientech, histologických typech NEN, jejich primární lokalizaci a stadiu. Soubor 1 060 nemocných sestávající z 562 žen a 498 mužů byl získán z registru NEN z období říjen 2009 až červen 2016. Nádory byly ve 25 % případů lokalizovány v pankreatu, 19 % nádorů bylo v apendixu, 16 % v ileu, 14 % v žaludku, 11 % v tlustém střevě, 10 % v rektu, 3 % v duodenu a 2 % v jejunu. Ve všech uvedených lokalizacích se nejčastěji vyskytoval neuroendokrinní tumor (NET) – v 84 %. Neuroendokrinní karcinomy (NEC) byly zjištěny u 13 % nemocných, jejich častější výskyt byl v pankreatu (56 % všech NEC). Smíšené adenoneuroendokrinní karcinomy (MANEC) byly zaznamenány jen ojedinele, pouze ve 3 % případů. Analýza údajů o progresi nádorů (stagingu) ukázala převahu méně pokročilých nádorů (stadium I a II) u nemocných s G1 NET primárně lokalizovanými v žaludku, duodenu, apendixu a rektu. Naproti tomu NET G1 lokalizované v jejunu, ileu, tlustém střevě a pankreatu vykazovaly převážně vyšší stupeň progresse (stadium III a IV). U hormonálně aktivních pankreatických nádorů převažoval nižší stupeň progresse (stadium I a II). Převážná většina NEC vykazovala výraznou progresi (stadium III a IV). Naše práce podává přehlednou informaci o typech NEN zavedených do českého registru NEN a o klinickopatologických charakteristikách těchto nádorů v jednotlivých primárních lokalizacích. Zároveň je i příspěvkem do diskuze týkající se regionálních rozdílů v incidenci a frekvenci NEN v trávicím traktu a ukazuje na význam nádorových registrů i z hlediska klinické praxe.

*Práce byla podpořena výzkumným projektem PROGRES Q 28 (Onkologie) Univerzity Karlovy.*

# XXVI. Nádory nervového systému

## XXVI/12. NOVINKY VE STANDARDECH ČOS U NÁDORŮ CNS

LAKOMÝ R.<sup>1</sup>, KAZDA T.<sup>2,3</sup>, POPRACH A.<sup>1</sup>, POSPÍŠIL P.<sup>2</sup>, ŠLAMP A P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

**Východiska:** Poznatky z oblasti molekulární diagnostiky a cytogenetiky se staly nedílnou součástí nové WHO klasifikace nádorů CNS z roku 2016 (4. revidované vydání). Díky molekulárně-genetickým změnám jsme dnes schopni lépe rozčlenit gliální nádory mozku do skupin s podobným biologickým chováním a předpokládanou odpovědí na léčbu. V součinnosti s výsledky z proběhlých klinických studií lze pacientům v řadě případů nabídnout optimálnější léčebné postupy. Problematická může být situace u diagnóz, jejichž léčba je založena na studiích, vyžadujících dlouhodobé sledování, jako např. u low-grade gliomů. Závěry ze studií, u nichž byla léčba zahájena před > 10 lety, jsou pak v době modernějších diagnostických a léčebných metod často zpochybňovány. Jasnou interpretaci výsledků navíc komplikuje nemožnost nového čtení histologických preparátů s doplněním moderních molekulárně-genetických analýz (absence nádorových tkání). **Cíl:** Shrnutí aktuálních doporučených postupů u gliálních nádorů mozku (oligodendrogliomy a astrocytomy) založených na recentních EANO guidelineech z roku 2017. V přednášce budou prezentovány výsledky z klíčových klinických studií s největším dopadem na běžnou klinickou praxi. **Závěr:** Základem úspěšné léčby gliomů je multimodální přístup s využitím nejnovějších poznatků z oblasti diagnostiky a léčby. Další posun v léčbě gliomů lze očekávat se zavedením personalizované medicíny (cílená léčba a moderní imunoterapie) založené na podrobné molekulárně-genetické analýze nádorové tkáně.

## XXVI/13. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ KLINICKÉ STUDIE TÝKAJÍCÍ SE MOZKOVÝCH NÁDORŮ PUBLIKOVANÉ V ROCE 2017

POSPÍŠIL P.<sup>1</sup>, KAZDA T.<sup>1</sup>, LAKOMÝ R.<sup>2</sup>, ŠLAMP A P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

**Východiska:** V přednášce budou prezentovány a diskutovány nejdůležitější klinické studie zabývající se nádory mozku publikované v roce 2017. **Cíl:** V případě high-grade gliomů nutno zmínit především studii EF-14. Jedná se o randomizovanou studii fáze III 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. Medián OS (od ukončení konkomitantní chemoradioterapie) byl 20,9 měsíců 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 0,63; 95% CI 0,52–0,76; p = 0,0006). Léčba touto metodou bude blíže diskutována v jiné přednášce v rámci Brněnských onkologických dnů 2018. Další diskutovanou studií bude ACT-IV (rindopepimut trial), studie fáze III testující vliv rindopepimutu (vakcinoterapie cílená na nově diagnostikované EGFRvIII mutované glioblastomy), do které byly vkládány velké naděje. Bohužel, jedná se o další negativní studii, medián OS (randomizace opět po ukončení chemoradioterapie) byl v rameni s rindopepimutem 20,1 vs. 20,0 měsíce v rameni kontrolním. Okrajově pak bude zmíněna další negativní studie testující roli bevacizumabu u progredujícího glioblastomu (EORTC 26101: lomustin ± bevacizumab). V loňském roce byly publikovány dvě významné studie zabývající se adjuvantní radioterapií po resekcí mozkových metastáz. Jedná se o potenciálně „praxi měnící“ výsledky. Studie NCCTG N107C srovnává stereotaktickou radiochirurgii (SRS) na oblast poreseční kavity vs. celomozkové ozáření (WBRT). Společným primárním cílem bylo hodnocení kvality života (lepší u SRS) a OS (stejně v obou ramenech). Druhá studie srovnávala adjuvantní SRS s pooperačním sledováním bez radioterapie. Primárním cílem bylo hodnocení lokální kontroly (statisticky významně lepší u SRS – 72 % bez rekurence ve 12 měsících vs. 43 % u sledování). Byla publikována také doporučení stran praktických aspektů stereotaktické radioterapie (stanovení cílových objemů), nicméně další studie jsou nutné k upřesnění nejvhodnějšího postupu (předoperační vs. pooperační SRS, jednorázová vs. frakcionovaná stereotaktická radioterapie) i s ohledem na hodnocení leptomeningeálních recidiv. **Závěr:** V roce 2017 bylo publikováno 5 různých EANO guidelines (dostupné na <https://www.eano.eu>).

## XXVI/15. ADULTNÍ H3K27M MUTOVANÝ GLIÓM

RYCHLÝ B.<sup>1</sup>, POVINEC P.<sup>2</sup>, BELAN V.<sup>3</sup>, KALINA P.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Cytopathos spol. s r.o., Bratislava, <sup>2</sup> BIONT, a.s., Bratislava, <sup>3</sup> Dr. MAGNET s.r.o., Bratislava, <sup>4</sup> II. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava

Autori práce popisují kazuistiku 39-ročného muže, který začal mať v roku 2016 kolapsové stavy a epileptické záchvaty. MRI v říjnu 2016 znázornilo tumorózne ložisko v pravom talame hodnotené ako možný LGG. Opakované MRI v květnu 2017 ukázalo veľkostnú progresiu ložiska vo všetkých smeroch a prirubnutie hyperintenzívnejšej zóny v T2 a FLAIR, ale bez zvýšenia perfúzie v mieste ložiskového sytenia. Rozmery tumoru v axiálnej rovine boli 28 × 18 mm. MET-PET bolo popisované ako hyperviable ložisko, pravdepodobne prechod LGG do HGG. V máji 2017 bola vykonaná stereotaktická biopsia ložiska. Peroperačný rez bol hodnotený ako gliový tumor grade 2–3. Fixovaný materiál bol štandardne spracovaný. V histologickom obraze bol zachytený stredne celulárny gliový tumor, cytomorfológicky so zastúpením astrocytových aj oligodendrogliových elementov s mitózami, proliferačnou frakciou 30 %, bez nekroz, ale s ložiskom vaskulárnej proliferácie. Tumor bol IDH negatívny, ATRX a P53 pozitívny, MGMT promótor vykazoval metyláciu. Mutačne špecifická protilátka H3K27M bola intenzívne pozitívna prakticky vo všetkých jadrách nádorových buniek. Geneticky bola dokázaná mutácia K27M H3.3 exónu 1 (Sanger sekvenácia), na základe čoho bola stanovená diagnóza adultného H3K27M mutovaného gliómu, WHO grade 4. Pacient dostal štandardnú liečbu na glioblastóm a exitoval v lednu 2018. H3K27M mutovaný glióm je nová jednotka vo WHO klasifikácii mozgových nádorov z roku 2016. Jeho genetickým podkladom je onkogénna mutácia na pozícii K27 génu kódujúcej históny – H3F3A, HIST1H3B a HIST1H3C. Typický ide o difúzne stredočiarové detské gliómy s predominantne astrocytovou histológiou. Predstavujú najagresívnejšie mozgové nádory s priradeným 4. stupňom malignity, nezávisle na prítomnosti klasických histomorfológických znakov agresivity gliómov (mitózy, nekrozy, vaskulárna proliferácia). Príslušnú mutáciu je možné dokázať imunohistochemicky, ale optimálne je použitie



genetických metod. Občas sa H3K27M mutácia zachytí aj v nádoroch dospelých pacientov, mimo hlbokých stredočiarových štruktúr a v histomorfologicky heterogénnych nádoroch. Biologická povaha H3K27M mutovaných gliómov mimo kontext detských stredočiarových nádorov je sporná a široko sa diskutuje v literatúre.

## XXVI/16. TESTOVÁNÍ IDH1/2 U DIFUZNÍCH GLIOMŮ – RETROSPEKTIVNÍ IMUNOHISTOCHEMICKÁ A MUTAČNÍ ANALÝZA, CHARAKTERIZACE NOVÝCH MUTACÍ

EHRMANN J.<sup>1</sup>, HOUDOVÁ MEGOVÁ M.<sup>2</sup>, TUČKOVÁ L.<sup>1</sup>, KALITA O.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc, <sup>2</sup>Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomouc,

<sup>3</sup>Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

Na základě doporučení z literatury a z WHO klasifikace nádorů CNS z roku 2016 [1] bylo ze souboru 97 pacientů s gliálními nádory operovaných na Neurochirurgické klinice LF UP a FN Olomouc mezi lety 2011–2013 vybráno 35 pacientů mladších 55 let, kteří vykazovali imunohistochemickou negativitu exprese IDH1 (R132H). U těchto případů byla retrospektivně provedena další charakterizace genu IDH1/2. Soubor 35 IDH1 imunohistochemicky negativních pacientů byl tvořen 20 glioblastomy, 7 anaplastickými astrocytomy, 5 difúzními astrocytomy, 1 oligoastrocytomem a 2 anaplastickými oligoastrocytomy. Mutace genu IDH1 (R132Hmut) byla v této skupině prokázána u 4 glioblastomů, 6 anaplastických astrocytomů, 4 difúzních astrocytomů a 1 anaplastického oligoastrocytomu. Pomocí metody CADMA (Competitive Amplification of Differentially Melting Amplicons) PCR [2] byla dále provedena pilotní analýza dalších dvou nejčastějších nekanonických mutací genu IDH1/2 a to R132C a R172K. Mutace genu IDH1 R132C byla prokázána u 1 anaplastického astrocytomu a mutace IDH2 R172K u 1 difúzního astrocytomu. Tyto nově odhalené nekanonické mutace genu IDH1/2 mohou ve skupině imunohistochemicky IDH1/2 negativních mladších pacientů selektovat nové kandidáty pro léčbu dle platných guidelines. Vzhledem k povzbudivému výsledku pilotní analýzy bude následně přikročeno k analýze všech IDH1/2 mutací u IHC IDH1-wt pacientů pomocí next generation sequencing na platformě Illumina, MiSeq. Retrospektivní analýzu bude následovat i analýza prospektivní.

Literatura: [1] Dewitt JC et al. *Neuro Oncol* 2017; 19(12): 1640–1650. [2] Houdová Megová M et al. *Klin Onkol* 2017; 30(5): 361–371.

## XXVI/17. GLIOBLASTOM S PRIMITIVNÍ NEURONÁLNÍ KOMPONENTOU – KAZUISTIKA A NEOBVYKLÝ MOLEKULÁRNÍ PROFIL NÁDORU U DLOUHODOBĚ PŘEŽÍVAJÍCÍ PACIENTKY

JIRÁSEK T.<sup>1</sup>, EMMEROVÁ R.<sup>2</sup>, LUXEMBURGOVÁ J.<sup>3</sup>, ŠVAJDLER M.<sup>4</sup>, BRABEC R.<sup>5</sup>, BENEŠ V.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Oddělení patologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s., <sup>2</sup>Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s., <sup>3</sup>Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice Jablonec nad Nisou, p.o., <sup>4</sup>CGB laboratoř a.s., Plzeň, <sup>5</sup>Neurocentrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

**Východiska:** High-grade gliomy představují nádory, charakterizované zpravidla nepříznivým klinickým chováním, spojeným s jejich rychlou progresí a časným recidivováním a špatnou odpovědí na léčbu, velmi často končící infaustně. Zkušenosti s dlouhodobě přežívajícími high-grade gliomy a jejich analýza jsou proto významným zdrojem informací o těchto nádorech. Identifikace prognostických znaků spojených s dlouhodobým přežíváním umožňuje prospektivně modifikovat a individualizovat léčebný přístup k takovým pacientům. Histologická typizace, molekulární profil nádoru a radikalita chirurgického výkonu takové znaky nepochybně představují. **Popis případu:** Předkládáme případ ženy, narozené v roce 1965, která do té doby vážněji nestonala, a u které se v roce 2009 poměrně rychle rozvinul obraz postižení oblasti pravé mozkové hemisféry, s vyjádřenou parézou levé horní i dolní končetiny, nauzeou a drobnými výpadky kognitivních funkcí. Dle vyšetření MRI byla u pacientky zastižena cystická tumorózní expanze velikosti 7 × 5 × 6 cm vysoko parietálně vpravo, za centrální krajinou, se solidní složkou 4 × 4 × 1,5 cm při laterální stěně. Etiologicky byla zvažována velmi suspektně možnost glioblastomu či metastázy nádoru z jiné primární lokality. Expanze tlačila zprava na thalamus a mesencephalon, výrazně utlačovala zadní část pravé postranní komory. Při operačním výkonu se podařilo radikálně odstranit solidní část tumoru, odstraněna nebyla pouze část stěny cysty. Pacientka podstoupila radioterapii fotony na lineárním urychlovači s konkomitantní chemoterapií temozolomidem. Histologicky byl nádor v roce 2009 definitivně hodnocen jako různé diferencovaný glioblastom s ložisky malobuněčné komponenty, zvažovaná možnost gliomu s ložisky PNET nebyla dále potvrzena. Pacientka je od roku 2009 sledována v neuroonkologické poradně, kromě drobných, farmakoterapií léčených, epileptických paroxysmů a nestabilitě při chůzi se těší dobré fyzické i psychické kondici, žije dlouhodobě bez známek progresu základního onemocnění. V roce 2017 bylo přistoupeno k revizi histologického nálezu a doplnění molekulárního profilu nádoru na původním materiálu z roku 2009, přičemž byl zastižen glioblastom s primitivní neuronální komponentou, s mutací R132H v genu IDH1. **Závěr:** Prezentujeme kazuistiku dlouhodobě přežívající pacientky s radikálně resekováným IDH mutovaným glioblastomem s primitivní neuronální komponentou. Radikalita resekce současně spojená s mutacemi IDH genu velice pravděpodobně představují prognosticky příznivé faktory u high-grade gliových nádorů CNS.

## XXVI/18. ALEKTINIB V LÉČBĚ METASTÁZ MOZKU U BRONCHOGENNÍCH KARCINOMŮ ALK+

ŠLAMPA P.

Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Mnohočetné mozkové metastázy patří mezi prognosticky velmi nepříznivé faktory maligního onemocnění. Chirurgicky jsou těžko léčitelné, snad v individuálních případech jen částečně, kdy exstirpace nejzávažnějšího ložiska je doplňována paliativní radioterapií zpravidla celé mozkovny. Moderní ozařovací přístroje dokážou cíleně ozářit více ložisek najednou (3–6 lézí) metodou stereotaktické radioterapie, event. i s doplněním ozářit celé mozkovny (simultánní boost). Pro NSCLC ALK+ (jen 2–5 % pacientů s NSCLC) je typický vysoký výskyt metastatického postižení CNS až u 35 % pacientů v době diagnózy, z toho u cca 50 % pacientů se nachází v mozku ≥ 4 ložisek. Studie ALEX na souboru 303 pacientů s NSCLC s nálezem ALK+ prokázala významné snížení incidence mozkového postižení při aplikaci perorálního přípravku alektinibu (Alecensa®) proti jiným cíleným preparátům (krizotinib). Riziko postižení CNS při aplikaci alektinibu bylo o 49 % nižší než u krizotinibu. Alektinib prokázal prodloužení PFS na dobu > 2 roky. Standardy NCCN uvádí preparát Alecensa® jako preferovanou léčbu 1. linie pacientů s NSCLC ALK+ Přípravek má výborné výsledky i v případě léčby mozkových ložisek, míra celkové remise ve studii ALEX byla 45 %. Tento výsledek je pro onkology a pro pacienty s mozkovými metastázami velmi povzbudivý.

**XXVI/19. ZKUŠENOSTI S APLIKACÍ TTF – OPTUNE**

VYMAZAL J.

Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Tumor-treating fields (TTF), komerčním jménem Optune<sup>TM</sup> je schválenou antimitotickou léčbou pro pacienty s nově diagnostikovaným či rekurentním glioblastomem v EU, USA i dalších zemích. Systém používá střídavá elektrická pole nízké intenzity, střední frekvence neboli „pole léčící nádory“ (tumor treating fields), která mají potenciál selektivně zničit či pozastavit růst rychle se dělících buněk glioblastomu, a to zabráněním vzniku mitotického vřetenka a rozpadem buněčné membrány během cytokinézy. Spolupůsobení těchto dvou procesů, které jsou specifické pouze pro dělící se buňky, může vést k apoptóze. Pole jsou aplikována podle individuálního plánu pacientova mozku, v závislosti na uložení nádoru podle posledního vyšetření magnetické rezonance. Aplikace je prováděna sadou elektrod, které jsou neinvazivně uloženy na pacientově hlavě. V prezentaci jsou představeny výsledky klinických studií i následných klinických aplikací této metody. Rovněž jsou prezentovány kazuistiky 4 pacientů z původní pilotní studie 20 nemocných, provedené v Nemocnici Na Homolce, kteří byli prvními pacienty na světě léčenými touto metodou a po léčbě TTF z let 2004–2006 jsou ve výborném klinickém stavu.

**XXVI/21. IDENTIFICATION OF MENINGIOMA PATIENTS IN HIGH-RISK OF TUMOR RECURRENCE USING MICRORNA PROFILING**SROVNAL J.<sup>1</sup>, BALÍK V.<sup>1</sup>, SLAVÍK H.<sup>1</sup>, HOUDOVÁ MEGOVÁ M.<sup>1</sup>, ŠTAFFOVÁ K.<sup>1</sup>, VRBKOVÁ J.<sup>1</sup>, HRABÁLEK L.<sup>2</sup>, VAVERKA M.<sup>2</sup>, HAJDÚCH M.<sup>3</sup><sup>1</sup> Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci, <sup>2</sup> Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc,<sup>3</sup> Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci

**Introduction:** Meningioma represents one of the most common intracranial tumors. They are generally thought to progress from low- to high-grade lesions and relapse. However, the molecular mechanisms underlying their pathogenesis remains to be elucidated. Identification of meningioma patients with higher risk of recurrence may have significant impact for future clinical management. **Methods and patients:** Formalin-fixed paraffin embedded tumor samples were obtained from 45 meningioma patients (15 recurrent patients, 30 patients without recurrence) 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 RNA was purified from FFPE samples after pathological verification using miRNeasyMini kit (QIAGEN). Microarray analysis was performed using the MiRNA 4.0 Array and FlashTag<sup>TM</sup> Biotin HSR(Affymetrix). Affymetrix CEL files have been read with read. celfiles function from oligo package and preprocessed with rma function (Bioconductor). The expression dataset was analyzed with Wilcoxon exact two-sample test (exactRankTestsR package) in order to discover significantly altered miRNAs. **Results:** We revealed different miRNA profiles in primary meningioma tumors that will relapse in comparison with non-recurrent tumors. A total of 54 differentially expressed miRNAs were identified in meningioma patients at high risk of recurrence. High-risk patients had significantly higher expression of miR-572 and miR-320c, and lower expression of miR-140 and miR-16-5p. Sixteen candidate miRNAs (including miR-107, miR-16-5p, miR-320c, miR-371b-5p and miR-15a-5p) were chosen for further qPCR validation on independent dataset. Moreover, miRNA expression levels were also compared in paired samples (primary and recurrent tumors) of 15 meningioma patients. However, only small differences in miRNA expression were detected. **Conclusion:** We have found different miRNA profiles in meningioma patients identifying patients in high risk of recurrence. Sixteen candidate miRNAs (including miR-107, miR-16-5p, miR-320c, miR-371b-5p and miR-15a-5p) were further validated.

*This work was financially supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. 15-29021A, IGA UP LF 2018\_005, NPU LO1304 and NCMG LM2015091.*

**XXVI/22. RADIOTERAPIE MALIGNÍCH MENINGEOMŮ TECHNIKOU IMPT**

VINAKURAU S., ONDROVÁ B., KUBEŠ J., VÍTEK P., KVĚCH J., HAAS A., SLÁVIKOVÁ S., PASZTOROVÁ A., KASÁČOVÁ G., DĚDEČKOVÁ K.

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

Maligní meningeomy (atypické (stupně 2) a anaplastické (stupně 3)) patří k onemocněním s vysokou mírou rekurence po chirurgické léčbě a radioterapii. Svým expanzivním a infiltrativním charakterem růstu komplikují aplikaci dostatečně rozsáhlého chirurgického nebo radioterapeutického výkonu. Optimální celková dávka adjuvantní a radikální radioterapie není v současné době přesně stanovena, ale je zároveň prokázáno, že výsledky frakcionované radioterapie dávkou optimální pro benigní meningeomy 50–54 Gy nepřinášejí významný benefit. U pokročilých technik radioterapie dávkou 60 Gy nabízí až 50–60% lokální kontrolu ve 3 letech. Elevace dávky nad 60 Gy umožňuje zlepšení lokální kontroly, ale zvyšuje riziko postradiační nekrózy mozku. Protonová terapie umožňuje navýšení dávky na oblast nádoru s lokální kontrolou ve 3 letech nad 70 % s redukcí objemu zdravé mozkové tkáně vystavené vysoké dávce ozařování a dosažení maximálního léčebného benefitu pro pacienta.

**XXVI/26. STRATEGIE LÉČBY DIFUZNÍCH LOW-GRADE GLIOMŮ (LGG) V KONTEXTU EANO DOPORUČENÍ 2017 (KAZUISTIKY)**KALITA O.<sup>1</sup>, VAVERKA M.<sup>1</sup>, HRABÁLEK L.<sup>1</sup>, VRÁNA D.<sup>2</sup>, HOUDOVÁ MEGOVÁ M.<sup>3</sup>, HOK P.<sup>1</sup>, TUČKOVÁ L.<sup>4</sup>, KOLÁŘ Z.<sup>4</sup>, EHRMANN J.<sup>4</sup>, ČECHÁČKOVÁ M.<sup>5</sup>, HALA M.<sup>1</sup>, TROJANEC R.<sup>3</sup><sup>1</sup> Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, <sup>2</sup> Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, <sup>3</sup> Ústav molekulární a translační medicíny,LF UP v Olomouci, <sup>4</sup> Laboratoř molekulární patologie, Oddělení patologie LF UP a FN Olomouc, <sup>5</sup> Oddělení klinické logopedie, FN Olomouc

Nová WHO klasifikace nitrolebních nádorů z roku 2016 zavedla, do klasifikačního systému gliomů, genetické biomarkery (IDH, 1p/19q, MGMT, ATRX, TERT). Cílem této inkorporace bylo zlepšit soulad mezi zařazením nádoru a prognózou pacientů. Dalším cílem bylo přiřadit správnou léčebnou strategii

definované podskupině gliomů. Pokrok v diagnosticko-terapeutických prostředcích u difúzních LGG (WHO grade 2) výrazně prodloužil „life expectancy“ pacientů, a proto zde hraje velkou roli otázka přijatelné kvality života na co nejdéle dobu. Mezi základní terapeutické postupy u LGG patří maximálně bezpečná resekce gliomů. Tato premisa vychází z obecně přijímané Jakolovi studie (2012). Watch-and-wait strategie lze akceptovat jen ve vybraných případech. Největší kontroverze se týkají následné onkologické léčby. Týká se to především radioterapie, která kompromituje plasticitu mozkové tkáně po operaci, a u které se typicky objevují pozdní vedlejší následky. Další otázkou je indikace k solo chemoterapie. Mezi klinické markery u LGG, které by nám měly usnadnit rozhodnutí pro léčebnou strategii patří věk ( $\leq 40-45$  let), přítomnost epileptických záchvatů, radikalita resekce/velikost rezidua, či předoperační velikost nádoru ( $\geq 6-7$  cm). Stran genetických biomarkerů je důležité zhodnocení statusu IDH, 1p/19q, pro chemoterapii MGMT statusu. Otázka „timing“ následné onkologické terapie souvisí s posouzením předpokládaného PFS vs. kvality života. Uvedené strategie budou demonstrovány na čtyřech kazuistikách.

## XXVI/27. VYHODNOCENÍ SOUBORU DLOUHODOBĚ PŘEŽÍVAJÍCÍCH PACIENTŮ S MULTIFORMNÍM GLIOBLASTOMEM V NOC ÚSTÍ NAD LABEM

MALUCELLI A.<sup>1</sup>, BARTOŠ R.<sup>1</sup>, SAMEŠ M.<sup>1</sup>, ŠMEJKALOVÁ-MUSILOVÁ D.<sup>2</sup>, TŘEBICKÝ F.<sup>3</sup>, ŠIMONOVÁ G.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Neurochirurgická klinika UJEP a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z, Krajská zdravotní, a.s., <sup>2</sup> Onkologie, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z, Krajská zdravotní, a.s., <sup>3</sup> Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha, <sup>4</sup> Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha

U 12 pacientů s diagnózou multiformního glioblastomu stupně 4, zachycených cestou retrospektivního ambulantního sledování (databáze založena v roce 2016), jsme zjistili dobu celkového přežití (OS) delší než 2 roky. Prozatímní průměrná doba OS souboru je 54 měsíců, tzn.  $> 4,5$  roku (25–108 měsíců). Jedná se o 5 žen a 7 mužů, v současné době 8 z nich žije bez známek recidivy, u 4 tumor zprogreboval či již zemřeli (3 resp. 1). V případě 8 pacientů v současné době bez recidivy je průměrná doba přežití 69 měsíců (3–9 let). Hodnotíme výsledky histologie, proliferační index a cytogenetiku, ale zejména terapeutický postup u pacientů s dobrou léčebnou odpovědí – použití radioterapie, stereotaktické radiochirurgie, Tumour Treating Fields, použitý režim a dávkování chemoterapie a počet a indikaci reoperací v případě recidivy.

## XXVI/121. IMUNOTERAPIE U PACIENTŮ S MOZKOVÝMI METASTÁZAMI

KOPECKÝ J.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Metastatické postižení mozku představuje významný negativní prognostický faktor pro celkové přežití. Incidence mozkových metastáz se na základě dat z autopsie a klinických studií pohybuje v rozmezí 8–15 %. Mezi nejčastější nádory s metastázami do mozku patří nádory plic, maligní melanom, karcinom ledviny či prsu. Terapie mozkových metastáz je postavena na multidisciplinárním přístupu, kdy hlavními modalitami jsou chirurgie či stereotaktická chirurgie, radioterapie a v omezené míře systémová terapie. S úspěchy dosaženými imunoterapií u extrakraniálního postižení se dostala tato modalita do popředí zájmu i pro léčbu mozkových metastáz. Limitací pro účinnost systémové terapie v mozku je přítomnost hematoencefalické bariéry. Na druhou stranu se předpokládá, že samotná přítomnost metastáz je příčinou pro oslabení této bariéry. Propustnost této bariéry se u různých pacientů liší, a dokonce se liší v rámci jednotlivých metastatických lézí u stejného pacienta. Výhodou pro imunoterapii může být skutečnost, že nepůsobí přímo na nádorové buňky, ale že vedou v konečném důsledku k aktivaci T lymfocytů, které se krví následně mohou dostat i přes hematoencefalickou bariéru do místa metastázy. Dalším předpokladem, proč imunoterapie může být účinná i v případě mozkového postižení, je skutečnost, že mozkové metastázy jsou spoluvytvářeny zánětlivým mikroprostředím. Vzhledem k tomu, že pacienti s metastatickým postižením mozku, jsou často vylučováni z klinických studií, jsou důkazy pro účinnost checkpoint inhibitorů při léčbě mozkových metastáz z velké části omezeny na retrospektivní analýzy, především pak pro ipilimumab. Ukazuje se však, že použitím anti-PD-1 protilátky, a především pak dvojkombinací anti-CTLA-4 s anti-PD-1, je možno dosáhnout zlepšení léčebných výsledků. Tyto studie či analýzy mají společné to, že lepší výsledky bylo dosaženo u pacientů s velikostně menšími metastázami, s asymptomatickým onemocněním a u pacientů bez nutnosti kortikoterapie. Důležitým faktorem pro výsledný efekt imunoterapie je i fakt, zda pacient byl ozařován. Retrospektivní analýzy ukazují, že právě kombinování radioterapie s imunoterapií může mít vliv na konečný výsledek léčby. Přičemž nejlepšími výsledky bylo v rámci retrospektivních analýz pozorováno buď u sekvence radioterapie s následnou imunoterapií, či kombinací. Teprve čas a výsledky v současné době probíhajících klinických studií s pacienty s mozkovými metastázami ukáže, jaké postavení bude mít u těchto pacientů imunoterapie.

## XXVI/276. GENOVÉ ABERACE U GLIOBLASTOMU MULTIFORME IDH WILD TYPE

ŠPORIKOVÁ Z.<sup>1</sup>, KALITA O.<sup>2</sup>, HOUDOVÁ MEGOVÁ M.<sup>1</sup>, HAJDÚCH M.<sup>1</sup>, TROJANEC R.<sup>1</sup>, TUČKOVÁ L.<sup>3</sup>, VRBKOVÁ J.<sup>1</sup>

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

**Úvod:** Glioblastom multiforme (GBM) je nejčastější letální malignita centrálního nervového systému. I přes prokázaný benefit kombinace chirurgické resekce a chemoradioterapie (tzv. Stuppův režim) je glioblastom charakterizován rychlou progresí, pouze  $< 10$  % pacientů přežije 5 let a mortalita je prakticky 100%. I přes veškerou snahu definovat prognosticko-prediktivní biomarkery, není molekulárně cytogenetická podstata tohoto onemocnění doposud zcela objasněna. Nejčastějšími genetickými alteracemi je overexprese EGFR, mutace v PTEN a ztráta chromozomu 10. Všeobecně genetické biomarkery pomáhají definovat populaci pacientů, kteří by mohli profitovat z personalizované terapie specifickými léčivy. **Cíl:** Cílem bylo nalézt cytogenetické markery, které by mohly specifikovat predikci a prognózu pacientů léčených ve FNOL v období červen 2006 až červen 2014, kterým byl

indikován primární GBM IDH wild type. **Metodika:** Byla provedena FISH analýza na FFPE tkáních byly použity fluorescenčně značené sondy LSI 1p36.3, LSI 1q25.2, LSI 9p21.3, LSI 19q13, LSI EGFR, LSI CEP7, LSI MDM2, LSI 10p11.1, LSI BCR, LSI 22q12.2, LSI CCND1, LSI TP53, LSI RB1, LSI 13q12.11. Byla provedena CADMA PCR pro detekci IDH1 a IDH2 mutací. Tyto výsledky byly porovnány se získanými klinickými daty. Data byla zpracována pomocí R Statistical Software, Version 3.2.1 a dále byly vypočteny hodnoty cut off pro každou sledovanou oblast. **Výsledky:** Věk, pohlaví, Karnofského skóre, TP53, CCND1 a chemoterapie korelují s přežitím pacientů. U skupiny pacientů léčených chemoradioterapií bylo pomocí Coxova regresního modelu pro přežití zjištěno, že vyšší počet kopií TP53 a CCND1 má pozitivní vliv na přežití bez progresu a celkové přežití. **Závěr:** Studie potvrdila vliv některých klinických faktorů (věk, Karnofského skóre, terapie, kouření) a cytogenetických aberací v TP53, CCND1, MDM2 a 10p11 na přežití pacientů s GBM IDH wild type.

Podpořeno by IGA\_LF\_2018\_005.

## XXVI/278. ADC MAPY VE VZTAHU K PERITUMORÓZNÍ BUNĚČNÉ INFILTRACI U GLIOBLASTOMU

SOLÁR P.<sup>1</sup>, MACKERLE Z.<sup>1</sup>, VALEKOVÁ H.<sup>1</sup>, SVOBODA D.<sup>2</sup>, HERMANOVÁ M.<sup>3</sup>, HENDRYCH M.<sup>3</sup>, JANČÁLEK R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, <sup>2</sup> Centrum analýzy biomedicínského obrazu, Katedra počítačové grafiky a designu, FIT MU, Brno, <sup>3</sup> I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

**Východiska:** Glioblastoma multiforme (GBM) patří mezi nejagresivnější, difúzně rostoucí primární mozkové nádory. V naší předchozí pilotní prospektivní studii jsme prokázali histopatologické znaky peritumorózního edému korespondující s invazivní zónou GBM a signifikantně zvýšený počet nádorových buněk, šířících se do okolní mozkové tkáně. Cílem navazující prezentované studie je popis vztahu mezi číselnými hodnotami ADC map (Apparent Diffusion Coefficient) odvozenými od difúzně váženého zobrazení (DWI) na MRI a buněčnosti v peritumorózním mozkovém edému. **Soubor pacientů a metody:** Pacienti s GBM indikováni k operační léčbě podstoupili předoperační vyšetření mozku MRI vč. difúzně váženého zobrazení. Ze získaných dat byl proveden výpočet ADC hodnot (mm<sup>2</sup>/s) a sestaveny ADC mapy. Pro lepší vizualizaci byly hodnoty ADC map odlišeny barevným škálováním ve spolupráci s Centrem analýzy biomedicínského obrazu FIT Masarykovy univerzity. Bioptické vzorky peritumorózní mozkové tkáně (tj. MRI hypersignální oblast na T2 vážených obrazech bez přítomnosti enhancementu na T1 vážených obrazech po podání kontrastní látky) byly odebrány v průběhu operace nebo pomocí stereotaktické biopsie. Zpracování a vyhodnocení odebraných vzorků proběhlo ve spolupráci s I. patologicko-anatomickým ústavem FN u sv. Anny v Brně. **Výsledky:** Výsledky naší pilotní studie poukazují na klesající trend číselných hodnot ADC map v místech zvýšené infiltrace nádorových buněk v oblasti peritumorózního edému, tedy v oblasti invazivní zóny GBM. **Diskuze a závěr:** Prvním krokem v léčbě GBM je radiologicky definována totální resekce (gross total resection), která je zaměřená na resekci postkontrastně se sytící komponenty nádoru (oblast se syčením na T1 vážených obrazech po podání kontrastní látky) zobrazené na magnetické rezonanci. Infiltrace nádorovými buňkami přesahuje sytící se komponentu nádoru a zasahuje do edému obklopujícího nádor, který bývá často místem lokální recidivy/progrese. V současné době je velice málo známo o nádorové infiltraci peritumorózní mozkové tkáně a jejím vlivu na diseminaci a progresi GBM. Znalost prostorového rozložení nádorových buněk nám může pomoci určit oblasti GBM se zvýšenou agresivitou a pravděpodobností recidivy/progrese onemocnění. Využití získaných znalostí topografického rozložení hustoty nádorových buněk může značně přispět k optimalizaci adjuvantní léčby a ovlivnit tak prognózu pacientů s GBM.

Práce byla podpořena grantovým projektem MUNI/A/1252/2017 a grantem MŠMT ČR LM2015062.

## XXVI/280. SELEKTIVNÍ BIOPSIE GLIÁLŇNÍCH TUMORŮ MOZKU

HENDRYCH M.<sup>1</sup>, VALEKOVÁ H.<sup>2</sup>, JANČÁLEK R.<sup>2</sup>, HERMANOVÁ M.<sup>1</sup>, MUSILOVÁ B.<sup>3</sup>, SOLÁR P.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, <sup>2</sup> Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, <sup>3</sup> Lékařská fakulta MU, Brno, <sup>4</sup> I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

I přes intenzivní výzkum a zavádění nových terapeutických postupů se prognóza pacientů s diagnózou gliálních tumorů mozku, především nejčastěji se vyskytujícího glioblastomu, podstatně nelepší. Nejaktuálnější výzkumné práce sdílejí názor, že jedním z nejvýznamnějších prediktorů prognózy u pacientů je rozsah resekce nádoru. Kompletní resekce gliálního nádoru dosáhnout nelze pro nepravidelný tvar, infiltrativní růst a difúzní charakter gliomů, kdy nádorové buňky lze zaznamenat i několik centimetrů od nádoru v makroskopicky zdravě vyhlížející tkáni. Radiologicky definovaná „totální resekce“ dle MRI zobrazení nevede ke kompletnímu odstranění nádorových buněk z mozkové tkáně, a právě na tyto se cílí adjuvantní onkologická terapie. Úskalím adjuvantní léčby je vysoká heterogenita gliálních tumorů. Obrovská variabilita zastoupených mutací je pozorována nejen mezi jednotlivými tumory, ale také v rámci jednoho tumoru. I tohle je jedním z důvodů, proč cílená molekulární terapie na poli gliálních nádorů doposud nezaznamenala větších úspěchů. Cílem naší výzkumné práce bylo zmapovat oblast za hranicemi resekční linie tumoru na úrovni celulární i subcelulární a popsat biologickou heterogenitu reziduálního onemocnění v peritumorózní zóně gliomů. Takto definovanou histomorfologii gliomů jsme poté korelovali s nálezem na konvenční MRI. Prozatím bylo do studie zařazeno 18 pacientů, u kterých jsme typizované na základě MRI zobrazení odebrali vzorky mozkové tkáně z oblasti postkontrastního syčení na T1WI (považované za vlastní tumorózní tkáň), hyperintenzity v T2WI (považované za peritumorózní zónu tumoru, zónu nádorové infiltrace) a tkáně z MRI negativní oblasti v přístupové operační cestě. Ve vzorcích byla následně imunohistochemicky vyšetřena přítomnost nestinu (marker tumorózních, stromálních a cévních kmenových buněk), CD31 (endoteliální marker), Ki67 (proliferací index) a EGFRvIII (mutovaný receptor epidermálního růstového faktoru, potenciální terč cílené terapie). Analýza pilotních dat potvrzuje signifikantní rozdíl mezi vlastnostmi nádorových buněk v centru tumoru a v jeho invazivní zóně. Naše pilotní data dokumentují biologickou heterogenitu gliálních neoplazií v centru nádoru a peritumorózní oblasti odpovídající invazivní zóně gliomu. Tyto poznatky můžou pomoci porozumět patogenezě gliomů, jejich rezistenci na léčbu a přispět tak k lepšímu zacílení následné onkologické terapie a tím k lepší prognóze pacientů s gliální neoplazií.

Tato práce byla podpořena grantovým projektem MUNI/A/1252/2017 a grantem MŠMT ČR LM2015062.

**XXVI/281. VYUŽITÍ MOLEKULÁRNĚ-GENETICKÝCH METOD V DIAGNOSTICE PRIMÁRNÍCH NÁDORŮ CNS**

MĚCH R.<sup>1</sup>, URBANOVSKÁ I.<sup>1</sup>, UVÍROVÁ M.<sup>1</sup>, ŠIMOVÁ J.<sup>1</sup>, ŽEBRÁKOVÁ I.<sup>1</sup>, JANÁČKOVÁ I.<sup>1</sup>, ŽMOLÍKOVÁ J.<sup>1</sup>, PITRONOVÁ S.<sup>1</sup>, LIPINA R.<sup>2</sup>, DVOŘÁČKOVÁ J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> CGB laboratoř a.s., Ostrava, <sup>2</sup> Neurochirurgická klinika LF UO a FN Ostrava, <sup>3</sup> Ústav patologie, LF OU a FN Ostrava

**Výhodiska:** Primární nádory centrální nervové soustavy (CNS) zahrnují soubor velmi různorodých neoplazií, charakteristických svou vlastní biologii, prognózou a potenciální léčbou. Mezi nejčastější primární nádory CNS patří gliomy, které reprezentují až kolem 80 % maligních nádorů mozku. Důležitým diagnostickým a prognostickým faktorem, a v současnosti důležitým prvkem WHO klasifikace u gliomů, je mutační status IDH1/2 genů. Dále je také nutné hledat markery, které mají primárně prediktivní charakter. Významným prediktivním markerem je metylační status promotoru DNA reparačního proteinu MGMT. Metylace promotoru MGMT genu způsobuje snížení aktivity enzymu a tím zvyšuje terapeutickou odpověď na alkylační chemoterapeutikum temozolomid. **Soubor pacientů a metody:** Na Neurochirurgické klinice FN Ostrava bylo odebráno 162 vzorků nádorové tkáně biopsií nebo chirurgickou resekci gliomu. Ze vzorků nativní tkáně byla v naší laboratoři vyizolována DNA. Pro analýzu mutací v IDH1/2 genech byla použita metoda SNaPshot assay – metoda extenze primeru. Pro stanovení metylačního statusu promotoru MGMT genu byly využity metody metyl specifické nested PCR (nested MS PCR) a PCR v reálném čase. Stanovení metylačního statusu promotoru MGMT genu pomocí těchto metod předcházela chemická modifikace bisulfidem sodným – tzv. bisulfítace. **Výsledky:** Bylo analyzováno 162 vzorků nádorové tkáně odebrané pacientům s diagnózou primárního nádoru CNS. Z tohoto souboru bylo 140 vzorků histopatologicky označeno jako high-grade (HG) gliom a 22 vzorků označeno jako low-grade (LG) gliom. V době diagnózy byl medián věku všech pacientů 60 let (rozmezí 22–91 let). Celkem 61 % všech vyšetřovaných byli muži. Mutace v IDH1 genu byla detekována u 44/162 (27,2 %) pacientů, metylace promotoru MGMT byla detekována u 90/162 (55,6 %) pacientů. Mutace v IDH2 genu nebyly detekovány. Pacienti s HG gliomem a mutací v IDH1 genu měli medián celkového přežití (OS) o 6 měsíců delší než pacienti bez mutace. V rámci celého souboru, čítajícího jak HG, tak LG gliomy, byl rozdíl v mediánu OS ještě výraznější, a to 25 měsíců. Statisticky významný rozdíl při srovnání pacientů s mutací genu IDH a bez mutace, u obou sledovaných skupin, však nebyl prokázán ( $p = 0,659$ , resp.  $0,975$ ). **Závěr:** V analyzovaném souboru jsme sledovali souvislost mutace IDH1 genu s délkou OS u pacientů s primárním gliomem, statisticky významný rozdíl však nebyl prokázán. Methylace promotoru MGMT genu neměla na délku OS u sledované skupiny pacientů s HG gliomem žádný statisticky významný vliv.

# XXVII. Hematoonkologie

## XXVII/192. LÉČBA HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT POMOCÍ CART LYMFOCYTŮ.

OTÁHAL P.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha; 1. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Významné úspěchy v oblasti nádorové imunoterapie, kterých bylo dosaženo v nedávné době úspěšně doplňují zavedené léčebné metody hematologických malignit. Tyto nové metody jsou založené na použití geneticky modifikovaných T lymfocytů, které exprimují chimerický antigenní receptor (CAR), čímž se přesměruje specifita T lymfocytů na povrchové antigeny přítomné na nádorových buňkách. CART rozpoznávající antigen CD19 se úspěšně používají k léčbě B lymfocytárních lymfoproliferačních onemocnění a testují se pro velký počet jiných nádorových onemocnění. V Ústavu hematologie a krevní transfuze VFN probíhá řadu let projekt vývoje a výroby CART lymfocytů a plánuje se zahájení klinického testování. Tématem přednášky bude představení plánované klinické studie a shrnutí současných poznatků v této oblasti.

## XXVII/336. ANALÝZA MIRNA U EXTRAMEDULÁRNÍHO RELAPSU MNOHOČETNÉHO MYELOMU

GREGOROVÁ J.<sup>1</sup>, VRÁBEL D.<sup>1</sup>, RADOVÁ L.<sup>2</sup>, GABLO N.<sup>2</sup>, ALMÁŠI M.<sup>3</sup>, ŠTORK M.<sup>4</sup>, SLABÝ O.<sup>2</sup>, POUR L.<sup>4</sup>, MINAŘÍK J.<sup>5</sup>, ŠEVČÍKOVÁ S.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, <sup>2</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno,

<sup>3</sup> Oddělení klinické hematologie, LF MU a FN Brno, <sup>4</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, <sup>5</sup> Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, <sup>6</sup> Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno

**Východiska:** Mnohočetný myelom (MM) je druhé nejčastější hematoonkologické onemocnění. Přežití pacientů se výrazně zlepšilo zavedením nových léků do klinické praxe, nicméně přežívání pacientů je negativně ovlivněno tzv. extramedulárním relapsem (EM), který je způsoben ztrátou závislosti plazmatických buněk na mikroprostředí kostní dřeně a jejich vycestováním mimo kostní dřeň. Podstata a příčina tohoto procesu nejsou v současnosti objasněny. MikroRNA (miRNA) jsou krátké, nekódující molekuly RNA, které se podílejí na mnoha fyziologických, ale i patologických procesech. Jejich význam i u patogeneze MM byly prokázány několika studiemi. Předpokládáme, že se podílejí i na rozvoji EM. Cílem byla analýza rozdílné exprese miRNA mezi skupinou MM pacientů a EM pacientů. **Materiál a metody:** Pomocí sekvenování nové generace (NGS) bylo analyzováno 39 vzorků plazmatických buněk z kostní dřeně pacientů s MM při diagnóze a 9 vzorků plazmatických buněk z kostní dřeně nemocných s EM. **Výsledky:** Celkem bylo sekvenováno 2 278 miRNA, ale do analýzy bylo vzato 658 miRNA, které byly exprimovány u všech vzorků a měly nejméně 20 čtení. Expresní data byla generována pomocí Chimira tool z FASTQ dat. Všechny sekvence byly mapovány pomocí miRBase v20. Další analýzy byly provedeny s použitím R/Bioconductor package. Po normalizaci exprese byl použit Bayesův postup. Hodnoty p byly adjustovány s použitím Benjamini-Hochberg metody. Analýza prokázala, že existuje 10 miRNA ( $p < 0,0005$ ), které jsou statisticky signifikantně exprimovány u EM vs. MM pacientů – miR-26a-5p, miR-26b-5p, miR-30e-5p, miR-424-3p, miR-503-5p, miR-767-5p, miR-105-5p, miR-5695-5p, miR-450b-5p, miR-92b-3p. Tyto miRNA budou dále ověřeny metodou qPCR na větším souboru souboru pacientů s MM a EM. **Závěr:** Naše pilotní studie ukázala, že existují rozdílné exprimované miRNA mezi skupinou pacientů s MM a EM.

*Tato práce byla podpořena grantem MZ ČR AZV 17-29343A.*

## XXVII/338. PH-LIKE GENOVÉ ABERACE U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S PH-NEGATIVNÍ ALL V ČESKÉ REPUBLICE

VRZALOVÁ Z.<sup>1,2</sup>, JELÍNKOVÁ H.<sup>2</sup>, HRABOVSKÝ Š.<sup>3</sup>, ŠÁLEK C.<sup>4</sup>, HORÁČEK J.<sup>5</sup>, KUBRIČANOVÁ ŽALIOVÁ M.<sup>6</sup>, SLÁVIKOVÁ M.<sup>1,2</sup>, POSPÍŠILOVÁ Š.<sup>1,2</sup>, DOUBEK M.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, <sup>2</sup> Centrum molekulární biologie a genové terapie,

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, <sup>3</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno,

<sup>4</sup> Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, <sup>5</sup> IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové,

<sup>6</sup> Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

**Východiska:** Ph-like akutní lymfoblastická leukemie (Ph-like ALL) je vysoce riziková podskupina B-prekurzorových ALL, jejíž profil získaný genovou expresí je obdobný jako u BCR/ABL1-pozitivních ALL, ale bez přítomného fúzního genu BCR/ABL1. Ph-like ALL je diagnostikována u cca 20 % dospělých B-ALL pacientů a vyznačuje se nepříznivou prognózou a krátkou dobou přežití. Genové aberace detekované u těchto pacientů mají vliv zejména na poruchy signálních drah JAK/STAT, Ras, Ikaros a ABL. Byly nalezeny různé jednonukleotidové varianty (SNV), fúzní geny, ale také větší přestavby zahrnující delece či duplikace různého rozsahu (CNV). Cílem této studie bylo detekovat pomocí molekulárně genetických metod časté rizikové aberace popsané u Ph-like ALL u vybrané skupiny dospělých pacientů v ČR. **Materiál a metody:** Molekulárně genetické vyšetření bylo provedeno u 73 dospělých pacientů s B-prekurzorovou ALL ze vzorků periferní krve nebo kostní dřeně na úrovni DNA a RNA. Mutační analýza byla zaměřena na „hot spot“ oblast JAK2 genu, průkaz fúzního genu P2RY8-CRLF2 a detekci delece IKZF1 genu, popř. dalších CNV. Současně byla u všech pacientů sledována hodnota minimální reziduální nemoci (MRD) před prvním konsolidačním cyklem (11. týden). Genomová analýza byla provedena pomocí PCR, real-time PCR, Sangerova sekvenování, NGS a MLPA. **Výsledky:** Vyšetřovaná kohorta pacientů byla zastoupena mladými dospělými (46,6 %; věk 15–39 let), dospělými (35,6 %; věk 40–59 let) a staršími osobami (17,8 %; věk 60–75 let). Genové aberace byly identifikovány u 35,6 % pacientů. Pětiletá doba OS pro pacienty s genovými aberacemi a bez aberací představovala 12 a 21 %

a 3letá doba OS 36 a 49 %. Přibližně u třetiny pacientů byly také zjištěny CNV v různých genech, přičemž delece IKZF1 genu se vyskytovaly nejčastěji (17,8 %). Přítomnost fúzního genu P2RY8/CRLF2 byla identifikována u 16,4 % pacientů. Patogenní varianta (p.(Arg683Ser)) v genu JAK2 byla nalezena u 1 pacienta (1,6 %), který byl současně nositelem delece IKZF1, PAX5 a CDKN2A/2B genu. Dosažení MRD negativity u pacientů s Ph-like aberacemi bylo prognosticky příznivé pro dobu OS, ale ne signifikantně významné. **Závěr:** Naše pilotní studie charakterizuje zastoupení vybraných genových aberací popsanych u Ph-like ALL dospělých pacientů. V návaznosti na tuto studii byla diagnostika genových aberací zavedena do rutinní hematologické praxe pro jejich případné využití v cílené terapii.

*Práce byla podpořena grantovými projekty TAČR TE02000058, LM2015064 a LM2015091.*

## XXVII/339. BIOINFORMATICKÁ PLATFORMA PRO RUTINNÍ VYUŽITÍ V DIAGNOSTICE PACIENTŮ S CHRONICKOU LYMFOCYTÁRNÍ LEUKÉMIÍ

REIGL T.<sup>1</sup>, STRÁNSKÁ K.<sup>2</sup>, PÁL K.<sup>1</sup>, BYSTRÝ V.<sup>1</sup>, KREJČÍ A.<sup>1</sup>, POSPÍŠILOVÁ Š.<sup>2</sup>, DARZENTAS N.<sup>1</sup>, PLEVOVÁ K.<sup>2</sup>

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

**Východiska:** Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je velmi heterogenní hematoonkologické onemocnění s různorodým klinickým průběhem. Významným prognostickým znakem CLL je mutační status imunoglobulinových (IG) přestaveb, který je u pacientů rutinně vyšetřován a dělí je na dvě prognosticky odlišné skupiny. Mezi pacienty lze navíc rozpoznat skupiny (subsety) sdílející téměř identické (stereotypní) sekvencní motivy IG receptorů. Vysoká klinická i biologická homogenita v rámci jednotlivých subsetů umožňuje přesnější stratifikaci pacientů. Pro usnadnění rutinní diagnostiky CLL bylo naším cílem vyvinout robustní bioinformatickou platformu pro zpracování dat, jejich analýzu, interpretaci a snadné vydávání laboratorních výsledků. **Metody:** Hlavní součástí naší platformy se skládají z nástrojů, které jsme vytvořili v rámci projektu Antigen Receptor Research Tool/ARResT (bat.infspire.org/arrest) a jsou integrovány do uživatelského prostředí ARResT/Interrogate – 1. analýza chromatogramů ze Sangerova sekvenování interaktivní vizualizací genomePD/GLASS; 2. automatická anotace sekvencí IG přestaveb pomocí IMG/V-QUEST; 3. určení příslušného CLL subsetu nástrojem ARResT/AssignSubsets a možnost přímé konzultace subsetů s databází ARResT/Subsets; 4. správa a anotace uložených sekvencí. Uživatel má možnost srovnat nově analyzovanou sekvenci vč. volitelných biomedicínských informací v kontextu všech uložených sekvencí v lokální databázi. Pro všechny anotované sekvence nebo skupiny sekvencí je možné vygenerovat strukturovanou, uživatelem definovanou klinickou zprávu. **Výsledky:** Vytvořili jsme prototyp platformy CLLpedia, který je v současné době integrován ve FN Brno. CLLpedia spojuje původně samostatně fungující nástroje pro analýzu IG sekvencí do jediné platformy s jednotným uživatelským prostředím a snadným použitím. Uživatel může pomocí naší platformy analyzovat jak jednotlivé sekvence ze Sangerova sekvenování, tak data ze sekvenování nové generace. V systému lze přímo generovat standardizovanou zprávu s výsledky vyšetření pro jednotlivé pacienty. **Závěr:** Rutinní diagnostika vyžaduje využívání robustních a standardizovaných postupů. Proto je v adekvátních krocích žádoucí zavedení automatizace kvůli zamezení chybám způsobeným lidským faktorem a pro ulehčení repetitivní práce. Naše bioinformatická platforma výrazně usnadňuje zpracování laboratorních vyšetření díky interaktivní analýze jednotlivých sekvencí a možnosti automaticky vytvářet výsledkové zprávy.

*Podpořeno projekty MZ ČR AZV 16-34272A a RVO 65269705.*

## XXVII/340. DETEKCE MINORITNÍCH KLONŮ OLIGOKLONÁLNÍ CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE S VYUŽITÍM METOD SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACE

STRÁNSKÁ K.<sup>1,2</sup>, PLEVOVÁ K.<sup>1,2</sup>, SKUHROVÁ FRANCOVÁ H.<sup>1</sup>, BIKOS V.<sup>2</sup>, JELÍNKOVÁ H.<sup>1</sup>, ZAPLETALOVÁ E.<sup>1</sup>, REIGL T.<sup>2</sup>, DARZENTAS N.<sup>2,3</sup>, DOUBEK M.<sup>1,2</sup>, POSPÍŠILOVÁ Š.<sup>1,2</sup>

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

<sup>3</sup>University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Německo

**Východiska:** U chronické lymfocytární leukemie (CLL) mohou být až ve 25 % případů zachyceny vícečetné produktivní přestavby lokusu pro těžký řetězec imunoglobulinu (IGH). Jejich klinický význam je v současné době velmi diskutovaným tématem. Na úrovni jednotlivých buněk jsme prokázali, že každá produktivní přestavba IGH patří samostatnému buněčnému klonu. Navíc bylo pozorováno, že poměr koexistujících klonů se může v průběhu nemoci měnit, a dokonce může dojít k převládnutí původně minoritní populace. Naším cílem bylo otestovat schopnost metod vysokokapacitního sekvenování IGH (IG NGS) zachytit minoritní klony ve víceklonálních případech CLL. **Materiál a metody:** Celkem jsme vyšetřili 21 vzorků od 14 pacientů s víceklonální CLL (7 pacientů bylo vyšetřeno opakovaně). Soustředili jsme se na případy s diskrepantními výsledky různých metod a na případy s výraznou změnou v poměru klonů v průběhu nemoci. Vzorky byly vyšetřeny pomocí IG NGS z DNA a/nebo RNA. Získané výsledky byly porovnány s výsledky standardního Sangerova sekvenování a s výsledky analýzy jednotlivých buněk (SCA). **Výsledky:** Z celkového počtu 21 vzorků bylo 19 vyšetřeno metodou DNA IG NGS, 9 metodou RNA IG NGS a 7 vzorků oběma metodami. Medián počtu čtení u DNA IG NGS byl 5 610 (1 885–13 461), medián počtu sekvenovaných molekul u RNA IG NGS byl 4 521 (1 670–21 975). DNA i RNA IG NGS potvrdily všechny minoritní klony, které byly nekonzistentně detekovány buď Sangerovým sekvenováním, nebo SCA, avšak ne oběma metodami zároveň. Zatímco poměry klonů z DNA IG NGS vesměs odpovídaly výsledkům SCA, klonální poměry z RNA IG NGS často vykazovaly výrazné rozdíly, pravděpodobně kvůli nerovnoměrné expresi IGH mezi klony. Ve 4 případech sledovaných opakovaně, došlo v čase k vymizení klonu. Metodou DNA IG NGS jsme potvrdili jeho přítomnost v počátečním vzorku, zatímco v následném vzorku nebyl detekován. Ve 4 případech přibyl nový klon v průběhu onemocnění, ve 2 z nich jsme metodou DNA IG NGS toto pozorování potvrdili, ve zbylých případech metoda klon nezachytila v žádném ze vzorků. Metodou DNA IG NGS byly zachyceny tři nové klony; všechny byly potvrzeny buď jejich detekcí v následném vzorku, nebo metodou RNA IG NGS. **Závěr:** Detekce minoritních klonů u víceklonální CLL je problematická a senzitivita různých metod je významně rozdílná. Výběr adekvátní metody je stěžejním krokem pro další studium klinického významu minoritních klonů.

*Práce byla podpořena projekty AZV-MZČR 15-30015A, 16-34272A, CEITEC2020 LQ1601 a MUNI/A/0968/2017.*

**XXVII/341. SEKUNDÁRNÍ MALIGNITY U SOUBORU PACIENTŮ S HODGKINOVÝM LYMFOMEM LÉČENÝCH V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU**PETRÁKOVÁ K.<sup>1</sup>, VYSKOČIL J.<sup>2</sup>, GRELL P.<sup>1</sup>, SOUMAROVÁ R.<sup>3</sup>, NOVÁK J.<sup>4</sup>, BURKOŇ P.<sup>5</sup>, KRÁL Z.<sup>6</sup>, KAZDA T.<sup>5</sup>, VYZULA R.<sup>1</sup><sup>1</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> FN Královské Vinohrady, Praha,<sup>4</sup> Úsek Národního onkologického registru, MOÚ, Brno, <sup>5</sup> Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, <sup>6</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**Výhodisko:** Pacienti s Hodgkinovým lymfomem (HL), kteří byli léčeni radioterapií (RT) jsou ve vyšším riziku sekundární malignity (SM). Dosud nejsou jasná doporučení pro sledování těchto pacientů po léčbě. Jedná se o retrospektivní konsekutivní soubor pacientů s HL, kteří byli léčeni v MOÚ v letech 1953–1996. **Pacienti a metody:** Do studie byli konsekutivně zařazeni pacienti s HL, kteří byli léčeni v MOÚ v letech 1953–1996 s mediánem sledování 12 let. Standardizovaný poměr incidence (standardized incidence ratio – SIR) a absolutní přídavné riziko (absolute excess risk – AER) SM v důsledku RT byly kalkulovány s přihlédnutím k – 1. odstupu od diagnózy HL; 2. typu léčby; 3. lokalizaci ozářeného pole. **Výsledky:** Celkem 871 pacientů (491 mužů; medián věku 34 let) bylo léčeno samotnou chemoterapií (36 %), samotnou RT (40 %), nebo kombinovanou léčbou (24 %). V souboru jsme pozorovali 154 SM se signifikantně vyšším SIR = 2,9 a AER = 80,8 pro všechny malignity. Celkem 71 úmrtí bylo v důsledku SM (15 % všech úmrtí, 8 % celého souboru). Nejčastěji pozorovanými SM byl karcinom plic (17,5 % všech malignit, SIR = 3,2), karcinom prsu (15,6 %, SIR = 4,4) a hematologické malignity (non-Hodgkinský lymfom SIR = 13; leukemie SIR = 5,8). Nejčastějšími SM v období > 25 let po léčbě byl karcinom štítné žlázy (SIR = 14,7) a karcinom prsu (SIR = 10,6), obě malignity jsou i nejčastějšími SM v důsledku léčby radioterapií. Nejvyšší AER pro SM v ozářeném poli měl karcinom prsu (AER = 46,9) a kolorektální karcinom (AER = 22,8) a karcinom plic (AER = 17). **Závěr:** Pacienti s HL mají vyšší riziko vzniku SC, které je nejvyšší u pacientů léčených RT. Na základě pozorovaných SC jsme u těchto pacientů navrhli speciální doporučení pro sledování vhodné pro běžnou klinickou praxi v ČR. Systém doporučení zohledňuje pohlaví, léčebnou modalitu a lokalizaci ozářeného pole.



# XXVIII. Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých

## XXVIII/59. GERMINÁLNÍ NÁDORY OVARIÍ Z POHLEDU DĚTSKÉHO ONKOLOGA

BAJČIOVÁ V.<sup>1</sup>, JEŽOVÁ M.<sup>2</sup>, TŮMA J.<sup>3</sup>, BARTOŠOVÁ R.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, <sup>2</sup> Biopoptická stanice PDM, Ústav patologie, FN Brno,

<sup>3</sup> Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie LF MU a FN Brno

**Úvod:** Germinální nádory (GCT) ovarií tvoří heterogenní skupinu nádorů různých histologických typů a biologického chování, u generace pod 20 let věku představují 75 % ovariálních nádorů a jsou nejčastějším gynekologickým nádorem vůbec. Histologický typ a biologické charakteristiky GCT jsou věkově specifické. Výskyt je nejčastěji sporadický nebo může být asociován s hereditární predispozicí. Mezi nejčastější klinické příznaky patří nespecifické bolesti břicha a hmatná/viditelná nádorová masa, 10–15 % nádorů ovarií se projeví náhlou příhodou břišní. GCT ovarií patří mezi kurabilní typy nádorů, dlouhodobě přežívá > 95 % dívek. Dětské nádory ovarií a jejich management se v mnoha ohledech liší od dospělé gynekologie. **Metody:** Retrospektivní analýza dívek s GCT ovarií léčených v období 1998–2008. Analyzovali jsme dívky dle věku, typu nádoru, hereditární predispozice, rozsahu nemoci, rizikové skupiny a hodnotili dlouhodobé přežití. Rovněž jsme vyhodnocovali kvalitu života a pozdní následky (organová toxicita, fertilita). **Výsledky:** V průběhu 20 let bylo diagnostikováno 94 dívek s nádorem ovaria. Z nich 66 tvořily GCT (70 %), 17 stromální (18 %) a 10 epiteliální nádory (10,6 %). U 14 dívek byla potvrzena genetická predispozice (11× gonadální dysgeneze (9× čistá forma, 2× mozaika s Turnerovým syndromem), 1× CAIS, 1× čistá forma Turnerova syndromu, 1× Downův syndrom). Celkem 12 dívek mělo nádor bilaterální. U 4 dívek byl GCT asociován s vrozenou vývojovou vadou. Celkem 21 GCT bylo maligních, 45 GCT bylo benigních. Pět dívek mělo iniciálně metastatický nádor, 61 lokalizovaný nádor. Z maligních GCT dominoval dysgerminom a smíšený GCT. Všechny dívky s unilaterální adnexectomií, u kterých byla indikována chemoterapie, měly zahájenou ochranu gonád Dipherellinem. Dlouhodobě přežívá 78 dívek (medián FU 11 let), 14 dívek se ztratilo z FU. Pět dívek porodilo zdravé děti (2× IVF). Zemřeli pouze 2 dívky s maligním GCT asociovaným s gonadální dysgenézí, obě zemřely na sekundární malignitu. Z pozdních následků dominují poruchy sluchu a nefropatie. **Závěr:** GCT ovarií u premenarchálních dívek jsou onemocněním vzácným, jejich výskyt významně stoupá v období dospívání. Jde o nádory ve vysokém procentu kurabilní. V léčbě kromě zvládnutí nádoru dominuje ochrana fertility a snížení rizika pozdních následků. I přes dosažené úspěchy vyvstávají u GCT ovarií další otázky (porozumění biologie a molekulárních změn v etiopatogeneze GCT, možnosti použití biologické léčby a redukce chemoterapie). Interdisciplinární spolupráce je proto nevyhnutelná.

## XXVIII/124. MOŽNOSTI A LIMITACE IMUNOTERAPIE U NÁDORŮ DĚTSKÉHO VĚKU

BAJČIOVÁ V., ŠTĚRBA J.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

**Úvod:** V současnosti lze standardní léčbou (operací, chemoterapií a radioterapií) vyléčit > 85 % onkologicky nemocných dětí. Limitujícím faktorem zůstává její těžká akutní toxicita a časté pozdní následky. Zavedení imunoterapie (IT) do léčby zhoubných onemocnění v dětském věku má ve srovnání s onkologií dospělého věku zpoždění několik let, s výjimkou transplantace kmenových buněk hematopoézy. Tento časový skluz je způsoben především rozdílnými, tzv. dětskými typy nádorů, jejich nízkou incidencí v populaci a vysokou efektivitou standardní onkologické léčby. Z pohledu nádorové imunologie se dětské typy nádorů liší od nádorů dospělého věku ve více ohledech – exprese MHC I u dětských nádorů je variabilní, pediatrické nádory mají nižší mutační nálož a nižší frekvenci bodových somatických mutací, antigenní heterogenita dětských nádorů je při nízké genetické nestabilitě nižší. Jedním z hlavních rozdílů mezi dospělými a pediatrickými typy nádorů je typ nádorového mikroprostředí, typ nádor infiltrujících buněk a limitované informace o expresi PD-1/PD-L1. **Metody:** Předkládáme interim analýzu 18 pacientů s rekurentním/vysoce rizikovým nádorem léčených IT (anti-PD-L1) v období 2012–2018. IT byla použita ve 2.–5. linii léčby. U všech byla vyšetřena exprese PD-L1, MIS a mutační nálož. Věk v čase IT byl 3–20 let (medián 9 let). Spektrum diagnóz je široké (NHL, sarkomy měkkých tkání i kostí, ependymom, glioblastom, hepatoblastom, HCC, RCC, NSCLC, LCH). Téměř u všech pacientů byla IT kombinovaná s jinou léčbou (biologickou, chemoterapií nebo protinádorovou vakcínou). Celkem 16 pacientů bylo léčeno nivolumabem, 2 pembrolizumabem, 1 pacient s metastatickým melanomem byl léčen sekvenčně ipilimumabem a pembrolizumabem. **Výsledky:** U 6 dětí byla dosažena kompletní remise, částečná odpověď/stabilizace stavu u 6 dětí a progresse u 6 dětí, z nichž 3 děti zemřely. Toxicita byla dokumentována u 6 dětí – 3× tyreoiditida stupeň 1, 2× trombocytopenie stupeň 1 a 1× průjem stupeň 1. **Závěr:** Imunoterapie je slibnou léčebnou modalitou pro děti a dospívající s rekurentními nádory vysokého rizika s potenciálem zlepšit nejen celkové přežívání, ale i kvalitu života. Mezi faktory elimitující efekt imunoterapie patří heterogenita cílových antigenů a nepoměr mezi objemem nádoru a relativním nedostatkem efektorových buněk v nádoru. Problémem imunoterapie v dětské onkologii zůstává nízký výskyt dětských rekurentních nádorů, vysoká efektivita standardní léčby, věková bariéra při zavádění nových léků a limitovaný počet dětských klinických studií.

## XXVIII/277. IMUNOTERAPIE JAKO SOUČÁST INDIVIDUALIZOVANÉ LÉČBY GLIOBLASTOMU U ADOLESCENTA SE SYNDROMEM KONSTITUČNÍHO DEFICITU V „MISMATCH REPAIR“ OPRAVNÉM SYSTÉMU

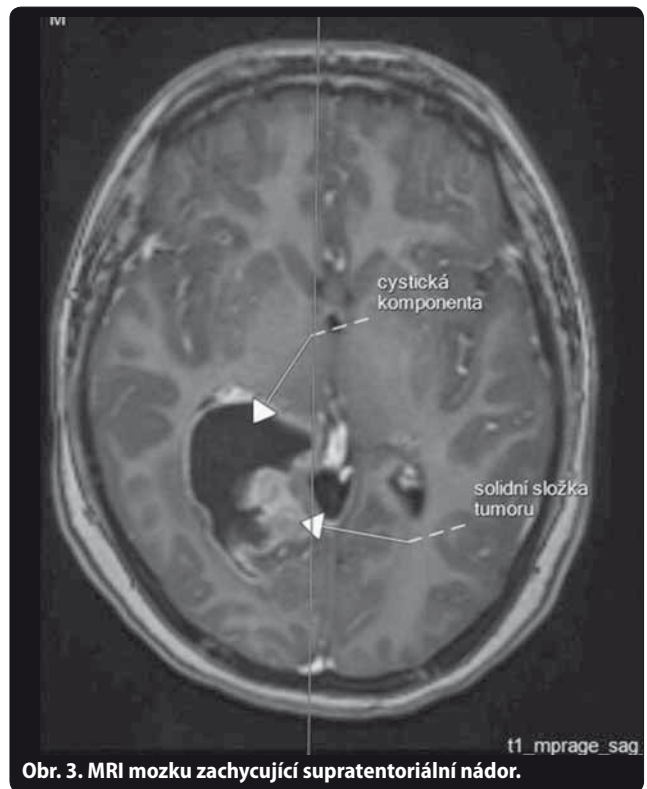
PAVELKA Z.<sup>1</sup>, BAJČIOVÁ V.<sup>1</sup>, ŠTĚRBA J.<sup>1</sup>, MÚDRY P.<sup>1</sup>, JEŽOVÁ M.<sup>2</sup>, NOSKOVÁ H.<sup>3</sup>, SLABÝ O.<sup>3</sup>, SOUČKOVÁ L.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, <sup>2</sup> Patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN Brno,

<sup>3</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, <sup>4</sup> Farmakologický ústav, LF MU, Brno

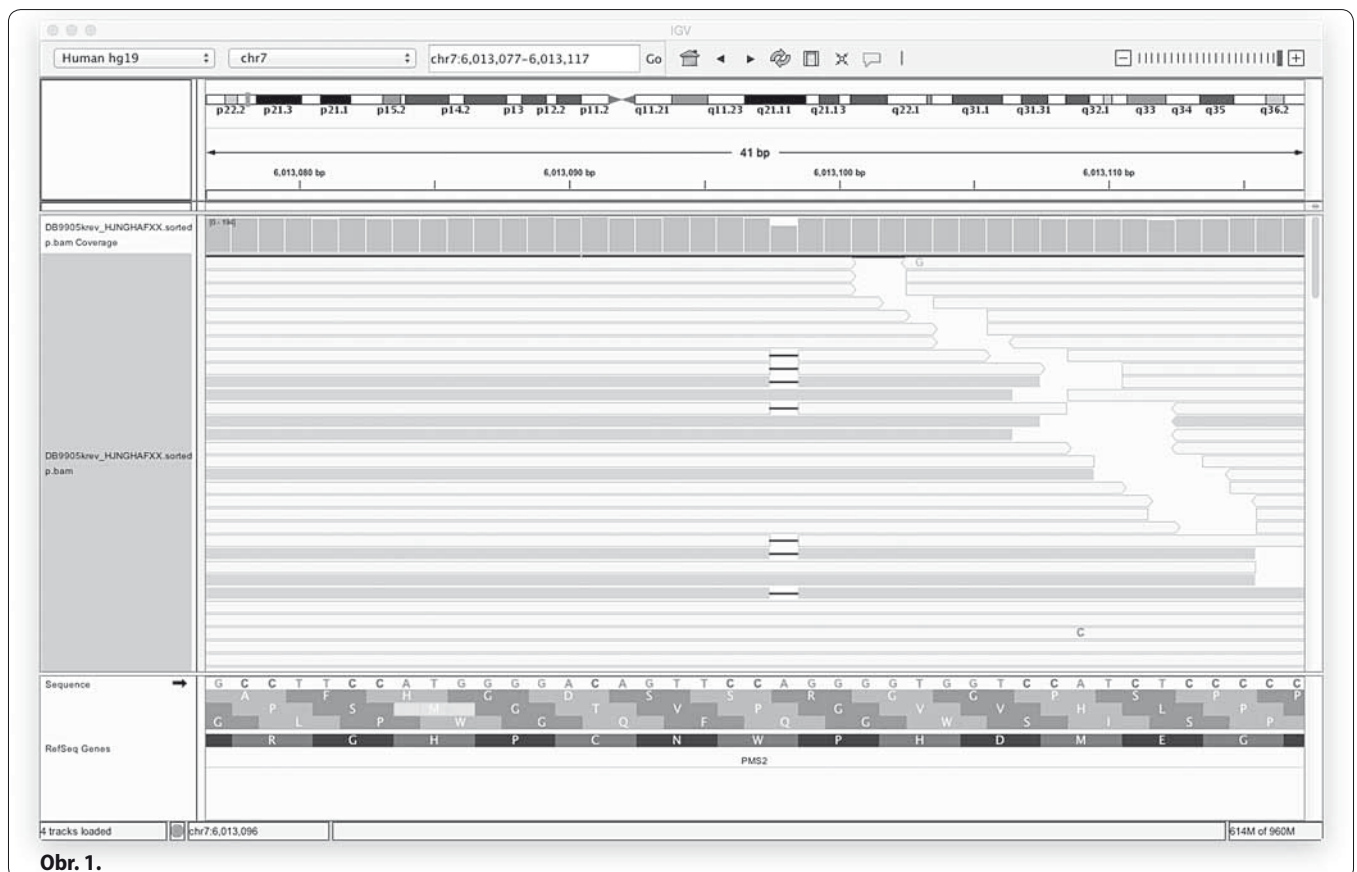
**Východiska:** Pro jedince s konstitučním deficitem v MMR (mismatch repair) opravném systému (constitutional mismatch repair-deficiency syndrome – CMMR-D) je typický časný výskyt karcinomu tlustého střeva, hematologických malignit a nádorů mozku (vč. glioblastomu). Pro glioblastom u pacientů

s CMMR-D je typická vysoká mutační nálož; a proto jsou kandidáty léčby checkpoint inhibitory. **Popis případu:** Chlapec byl ve věku 14 let léčen pro bifokální invazivní adenokarcinom kolon hemikolektomií a dvanácti adjuvantními cykly FOLFOX (kompletní remise, EFS 4 roky). Adultní typ nádoru u adolescenta byl důvodem pro genetické vyšetření. Metodou Whole Exome Sequencing (WES) byly u pacienta nalezeny mutace c.2T>A/p.M1K a c.2521delT/p.Trp841Glyfs genu PMS2 v heterozygotním stavu a potvrzen bíalelický CMMR-D (obr. 1 a 2). Ověření nálezu bylo provedeno pomocí PCR následované Sangerovým sekvenováním. Rodinná studie prokázala nález heterozygotní mutace c.2T>A/p.M1K u otce probanda, nález heterozygotních mutací c.2T>A/p.M1K a c.2521delT/p.Trp841Glyfs genu PMS2 u bratra probanda (ročník 2007) a heterozygotní mutace c.2521delT/p.Trp841Glyfs genu PMS2 u matky probanda, nejedná se tedy o nové, ale zděděné mutace. Pacient byl sledován, v únoru 2017 nejprve celotělové a následně cílené MRI mozku (obr. 3) zachytilo supratentoriální tumor vpravo, následovala subtotální resekce. **Histopatologie:** Glioblastom s přítomností extenzivní primitivní neuronální komponenty. Analýza somatického exomu tumoru prokázala vysokou mutační nálož (175 mutací/Mb) – hypermutovaný stav. Z tkáně tumoru byl připraven lyzát, proběhla leukaferéza a po příslušné laboratorní fázi byla získána autologní vakcína dendritických buněk produkujících IL-12 (akademická studie LF MU Brno KDO\_DC1311). **Adjuvantní terapie:** Lokální radioterapie (59,4 Gy) + konkomitantní TMZ 90 mg/m<sup>2</sup>/den. Dále individuální terapie na základě biologického profilu tumoru – imunoterapie – vakcinace autologní DC vakcinou (celkem 5x) + nivolumab 3 mg/kg iv. á 14 dní + TMZ v metronomickém dávkování 20 mg/m<sup>2</sup>/den (21 dní „on“, 7 dní „off“ opakovaně) + valproát. Kontrolní FLT-PET/MRI mozku v říjnu 2017 a březnu 2018 prokázalo regresi rezidua tumoru i satelitního ložiska. **Závěr:** Průkaz vysoké mutační nálož v glioblastomu pacienta s CMMR-D může být podkladem léčebné odpovědi na imunoterapii vč. nivolumabu.

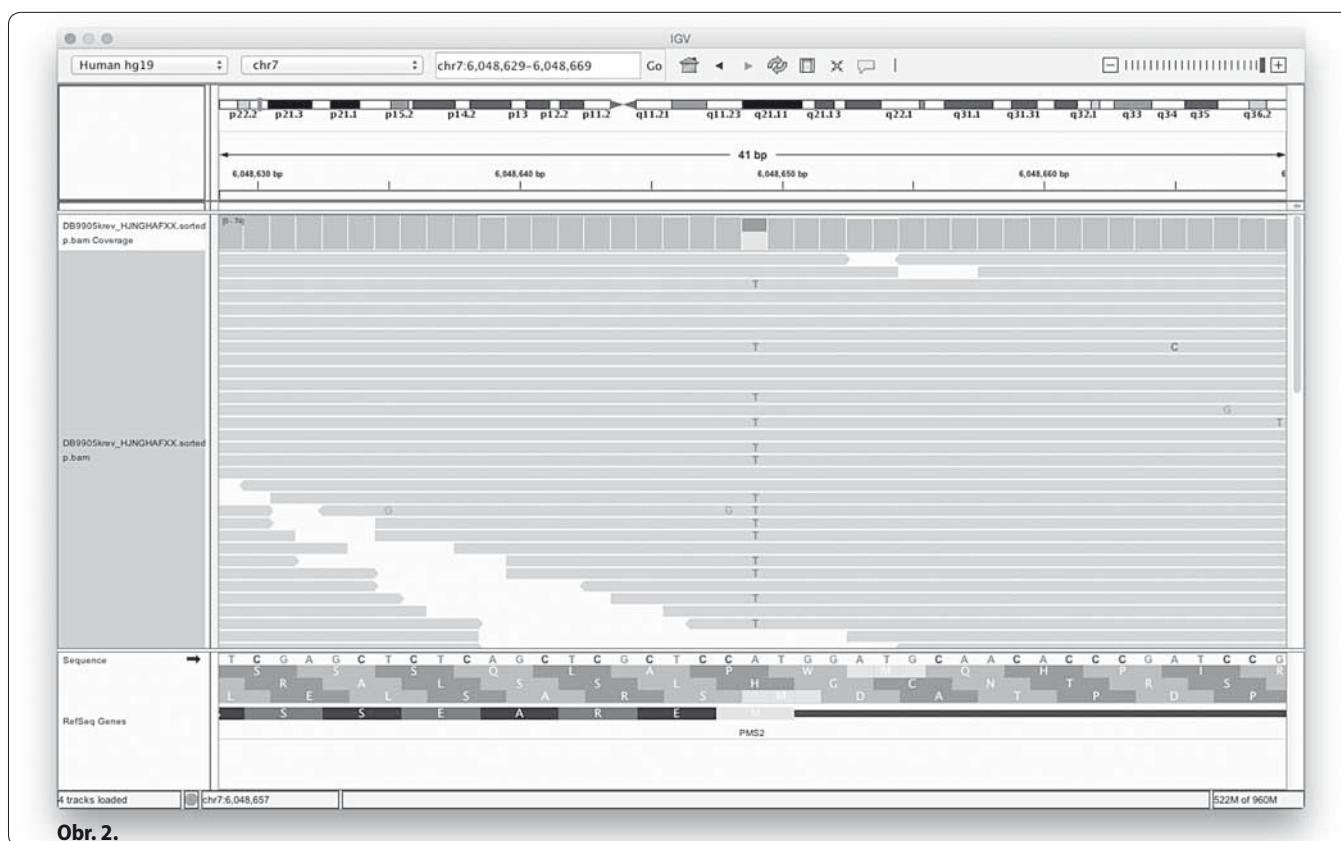


Obr. 3. MRI mozku zachycující supratentoriální nádor.

Práce byla podpořena grantovým projektem AZV 16-33209A (Sekvenování nové generace a expresivní profilování jako diagnostický podklad pro návrhy individualizovaných léčebných plánů pro děti se solidními nádory).



Obr. 1.



Obr. 2.

### XXVIII/323. SOX2 JE MARKER NÁDOROVÝCH KMENOVÝCH BUNĚK U EMBRYONÁLNÍHO RABDOMYOSARKOMU

VYMAZAL O.<sup>1</sup>, ŠKODA J.<sup>1,2</sup>, NERADIL J.<sup>1,2</sup>, ŠTĚRBA J.<sup>2,3</sup>, VESELSKÁ R.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Laboratoř nádorové biologie, Ústav experimentální biologie, PřF MU, Brno, <sup>2</sup> ICRC – Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně,

<sup>3</sup> Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

**Východiska:** Rbdomyosarkom (RMS) je nejčastější sarkom měkkých tkání u dětí. Jeho embryonální podtyp (eRMS) představuje 70 % všech případů RMS a je spojen s příznivější prognózou. Přesto asi u třetiny pacientů s eRMS dochází k relapsu a následnému úmrtí, nejčastěji na následky metastatického onemocnění. Podobně jako u dalších solidních nádorů je rekurence a progresse RMS připisována přítomnosti nádorových kmenových buněk (CSCs). Naše předchozí studie prokázala, že exprese transkripčního faktoru SOX2 u pediatrických sarkomů koreluje s tumorigenicitou *in vivo*, a tedy fenotypem CSCs. Na rozdíl od 2 buněčných linií odvozených od alveolárního RMS, pouze linie NSTS 11 derivovaná z eRMS vykazovala vysokou míru exprese SOX2 a tvořila nádory v NSG myších. Tato práce se proto zaměřuje na analýzu tumorigenicity a exprese faktorů pluripotence s cílem ověřit předchozí výsledky na souboru linií derivovaných z eRMS. **Materiál a metody:** Expresse faktorů pluripotence (SOX2, Oct4, Nanog, a c-Myc) byla hodnocena v rámci 5 eRMS linií – 4 linie odvozené z primárních eRMS (NSTS-11, NSTS-34, NSTS-35 a NSTS 46) a 1 sbírková linie (RD). Přítomnost buněk s fenotypem CSCs byla u jednotlivých linií analyzována pomocí testu tumorigenicity *in vivo*, kdy suspenze buněk ( $1 \times 10^6$ ) byla injikována subkutánně do tří NSG myší. Test tvorby kolonií byl využit jako pomocný funkční test CSCs *in vitro*. Expresse faktorů pluripotence byla hodnocena na úrovni proteinu (imunofluorescence, Western blot) i mRNA (qRT PCR). Jako pozitivní kontrola exprese faktorů pluripotence byla využita linie NTERA-2 odvozená z embryonálního karcinomu. **Výsledky:** Na základě testu tumorigenicity *in vivo*, který je stěžejním průkazem přítomnosti CSCs, byly pouze 2 z 5 testovaných eRMS linií identifikovány jako tumorigenní – NSTS-11 a RD. Imunofluorescenční analýza prokázala u všech zkoumaných linií alespoň nízkou hladinu exprese c-Myc, Oct4 i SOX2. Pouze protein Nanog nebyl detekován v jádrech buněk žádné z eRMS linií. Tyto výsledky byly dále potvrzeny pomocí Western blotu. Porovnáním úrovně exprese zkoumaných proteinů bylo zjištěno, že pouze SOX2 je shodně exprimován ve vysoké míře u tumorigenních linií NSTS-11 a RD, přičemž u ostatních linií je jeho exprese nízká. **Závěr:** Úroveň exprese SOX2 koreluje s tumorigenicitou eRMS, což poukazuje na stěžejní úlohu tohoto faktoru pluripotence v tumorigenezi eRMS. V návaznosti na naše předchozí výsledky navrhujeme SOX2 jako specifický marker CSCs u RMS.

### XXVIII/324. TERAPEUTICKÝ POTENCIÁL NOVÝCH THIOSEMICARBAZÓNŮ V BUNKÁCH RABDOMYOSARKÓMU

LADUNGOVÁ A.<sup>1</sup>, CHLAPEK P.<sup>1,2</sup>, CHOVANOVÁ S.<sup>3</sup>, RICHARDSON D.<sup>4</sup>, VESELSKÁ R.<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> Laboratoř nádorové biologie, Ústav experimentální biologie, PřF MU, Brno, <sup>2</sup> ICRC – Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně,

<sup>3</sup> Molecular Pharmacology and Pathology Program, Dept. of Pathology and Bosch Inst., University of Sydney, Sydney, Australia,

<sup>4</sup> Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

**Východiská:** Terapie rbdomyosarkómu, ale aj mnohých iných nádorových ochorení, je často sprevádzaná rezistenciou k použitým liekom. Sľubnú stratégiu ako zefektívniť terapiu nielen preklenutím rezistencie u takýchto ochorení ponúkajú chelátory železa – nová generácia thiosemicarbazónov. Tie sú schopné zacieliť

metabolismus železa, který je v nádorových bunkách akcelerovaný. Chelátory ovplyvňujú mnoho signálnych dráh a v lyzozómoch sa uplatňujú naviazaním iónov železa a medi do vlastnej štruktúry za tvorby redoxne aktívnych komplexov. Tieto komplexy generujú reaktívne formy kyslíka a ich pôsobením dochádza k permeabilizácii lyzozomálnej membrány a uvoľneniu lyzozomotropnej látky. Práve takto, ale aj iným mechanizmom za použitia nelyzozomotropných látok, na ktoré práca poukazuje, možno zefektívniť terapiu nádorových ochorení. **Materiál a metódy:** Štúdie kombinovaného účinku liekov boli vykonané na zbierkovej raddomyosarkómovej línii RD a patientskej línii NSTS11. Z novej generácie thiosemicarbazónov bol použitý DpC (di-2-pyridylketon-4-cyclohexyl-4-methyl-3-thiosemicarbazón) a Dp44mT (di-2-pyridylketon-4,4-dimethyl-3-thiosemicarbazón) v kombinácii s nasledujúcimi chemoterapeutikami – vinblastin (inhibitor polymerizácie tubulínov), celecoxib (inhibitor cyklooxygenázy 2), etoposid (inhibitor topoizomerázy 2) a temozolomid (alkylačné činidlo). Bunková viabilita bola analyzovaná pomocou MTT testu, potom nasledovalo vyhodnotenie kombinovaného účinku Chou Talalay metódou. Potenciálny vplyv kombinovaného účinku na morfológiu bunkových organel bol analyzovaný priamym fluorescenčným značením. **Výsledky:** Výsledky práce potvrdzujú očakávaný synergický efekt chelátorov s vinblastinom vzhľadom k jeho lyzozomotropnému charakteru na raddomyosarkómovej línii, v ktorej táto synergia doposiaľ nebola popísaná. Okrem toho bol preukázaný aj synergický efekt chelátoru s celecoxibom, kde sa lyzozomálne vychytávanie lieku nepredpokladá a práve len v tejto kombinácii chelátoru s celecoxibom bolo pozorované aj zhukovanie mitochondrií v oblasti jadra bunky. **Záver:** Účinok nových thiosemicarbazónov predstavuje veľký potenciál nielen samostatne, ale predovšetkým v kombinácii s klinicky overenými chemoterapeutikami. Chelátory môžu navyšovať účinok nielen lyzozomotropných, ale aj iných, nelyzozomotropných chemoterapeutík. Práve tieto vlastnosti chelátorov prispievajú k navýšeniu efektivity liečby nádorových ochorení.

*Podporené projektami 17-33104A Agentúry pre zdravotnícky výskum ČR, LQ1605 Národného programu udržiteľnosti II (MŠMT) a projektom Špecifického výskumu MUNI/A/0824/2017.*

## XXVIII/326. CELOEXOMOVÉ SEKVENOVÁNÍ A EXPRESNÍ PROFILOVÁNÍ JAKO DIAGNOSTICKÝ PODKLAD PRO TVORBU INDIVIDUALIZOVANÝCH LÉČEBNÝCH PLÁNŮ PRO DĚTI SE SOLIDNÍMI NÁDORY

NOSKOVÁ H.<sup>1</sup>, ADAMCOVÁ S.<sup>1</sup>, PÁL K.<sup>1</sup>, KYR M.<sup>2</sup>, GRIONI A.<sup>1</sup>, MARTINČEKOVÁ A.<sup>2</sup>, KNOFLÍČKOVÁ D.<sup>1</sup>, ŠTĚRBA J.<sup>2</sup>, SLABÝ O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, <sup>2</sup> Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

**Východiska:** Výzkum nových léčebných postupů v onkologii je dnes motivován především snahou o vývoj a registraci nových léků pro onemocnění dospělého věku. Mechanismus jejich působení je však u většiny tzv. cílených léků relevantní i pro nádory u dětí. Nezbytnou podmínkou pro efektivní terapii je především porozumění biologii nádoru a jeho adekvátní molekulárně biologická charakterizace. Spolu s histopatologickým nálezem představují klíčový krok ve výběru „správné terapie pro správného pacienta“. Cílem naší studie je ověření vhodnosti využití celoexomového sekvenování a expresního profilování jako diagnostického podkladu pro tvorbu individualizovaných léčebných plánů pro děti s vysoce rizikovými solidními nádory. **Materiál a metody:** U dětských pacientů s vysoce rizikovými solidními nádory bylo provedeno celoexomové sekvenování (WES), RNA sekvenování (fúzní geny) a transkriptomové profilování. WES byl proveden za použití kytu TruSeq DNA Exome, kazety NextSeq 500/550 Mid Output a přístroje NextSeq (Illumina). Vstupním materiálem byla DNA z periferní krve a DNA ze vzorku tumoru. Analyzován byl tedy germinální i somatický exom. Detekce fúzí byla provedena pomocí TruSight RNA Pan-Cancer (Illumina). Transkriptomové profilování bylo provedeno za použití Affymetrix GeneChip Human Gene 1.0. ST Array (ThermoFisher Scientific). Ze všech analýz byly vypracovány podrobné protokoly a výsledky diskutovány v rámci multioborového indikačního panelu. **Výsledky:** Od ledna 2017 do února 2018 byl WES proveden u 60 pacientů, u 48 z nich bylo také provedeno transkriptomové profilování. U 21 pacientů (35 %) byla nalezena terapeuticky cílitelná (actionable) mutace s popsanou onkogenní, či nádorově supresorovou funkcí. U 9 pacientů s tumory CNS byla navíc detekována prognostická mutace. U 1 pacienta s glioblastomem odhalil WES dvě zárodečné mutace v genu PMS2 způsobující bíalelický mismatch repair deficienci syndrom. Spolu se zjištěním extrémně vysoké mutační nálože oba výsledky potvrdily nasazení imunoterapie. Klinicky významná genové fúze byla detekována u 11 pacientů z 26 vyšetřovaných (42 %). Úspěšně vyhodnocená transkriptomová data podpořila možné funkční dopady identifikovaných mutací ve významných genech. Na základě této molekulární charakterizace byl celkem u 20 dětí vytvořen individualizovaný léčebný plán. **Závěr:** Naše data prokazují, že molekulární diagnostika založená na WES a transkriptomovém profilování je cenným nástrojem pro plánování individualizované terapie v dětské onkologii.

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

# XIX. Varia

## (ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)

### XIX/56. ALTERNATIVNÍ, KOMPLEMENTÁRNÍ A INTEGRATIVNÍ MEDICÍNA Z POHLEDU ONKOLOGA – 2. ČÁST

HALÁMKOVÁ J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

V posledních letech sledujeme nebývalý zájem o alternativní a komplementární přístupy v léčbě onkologicky nemocných. Tak dochází k prolínání jednotlivých přístupů u konkrétních pacientů, o kterých často ošetřující lékaři ani nemusí být informováni. Vztah vzájemných kombinací standardních medicínských přístupů a alternativních postupů nebyl u řady z nich vůbec zkoumán, u některých se dokonce prokázal dopad na zvýšení toxicity či snížení efektivity standardní medicínské terapie. Je jisté, že onkologicky nemocní pacienti se často nechtějí spokojit pouze s důvěrou ve své ošetřující lékaře, ale chtějí vzít své zdraví do vlastních rukou. Tato snaha o kontrolu onemocnění vlastními silami může někdy vést až k fatálním následkům. Se vzrůstajícím zájmem o alternativní medicínu se i klasická západní medicína musí zabývat užíváním těchto metod pacienty nejrozličnějších medicínských specializací. Jednoznačně je třeba od sebe odlišit 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 příp. možná rizika současného využití při standardní terapii. Jedná se převážně o fytotherapeutika, potravinové doplňky, dietní opatření, tzv. mind-body techniky, meditace, akupunkturu a dalších přístupy, některé z nich však prokázaly ve standardních klinických zkoušeních svůj efekt. Je jisté, že řada těchto postupů a přípravků nemůže konkurovat efektivitě standardních léčebných procesů, nicméně u některých byl prokázán vliv na kvalitu života pacienta. Společnost pro integrativní onkologii vydala v roce 2017 nová doporučení týkající se komplementární léčby založené na důkazech, která byla publikována v časopise CA: A Cancer Journal for Clinicians, a která budou předmětem sdělení. Onkologičtí pacienti budou alternativní metody při péči o své zdraví vždy vyhledávat a budou je užívat buď s námi, lékaři, nebo bez nás. S informovaným lékařem je však tato cesta pro pacienta významně bezpečnější a efektivnější.

### XIX/330. MIKROANGIOPATICKÁ HEMOLYTICKÁ ANÉMIE CHARAKTERU TROMBOTICKÉ TROMBOCYTOPENICKÉ PURPURY U PACIENTA S PRIMÁRNĚ DISEMINOVANÝM ADENOKARCINOMEM NEJASNÉHO ORIGA – KAZUISTIKA

MAZUR R., ŠMARDOVÁ L., SEMERÁD L., KRÁL Z., ŽMIJÁKOVÁ A., SOUČKOVÁ M., BRANČIKOVÁ D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**Východiska:** Mikroangiopatická hemolytická anémie je vzácný, nikoliv však raritní stav, který doprovází celou řadu onemocnění a má různé formy. Mezi jednu z nich se řadí trombotická trombocytopenická purpura (TTP). Onemocnění se projevuje pentádou příznaků (horečky, hemolytická anémie se schistocyty, trombocytopenie s krvácivými projevy, neurologická symptomatologie, poškození ledvin). Odlišení od podobných syndromů (HUS, aHUS) je možné díky charakteristickému deficitu ADAMTS13 proteinu pod 5 %. Příčin vzniku onemocnění může být celá řada. Rozlišujeme hereditární, idiopatickou a sekundární formu. Sekundární zahrnuje asi 40 % všech TTP. Patří sem hlavně poléková, TTP v těhotenství a s tumorem asociovaná. Terapie idiopatické TTP zahrnuje plazmaferézu a souběžné podávání kortikoidů. Při recidivě je na zvláště akcentace imunosuprese (rituximab, vinkristin, cyklofosamid) se splenektomií. U sekundární s tumorem asociovanou TTP je jedinou možnou léčbou terapie základního onemocnění, plazmaferéza má nejistý účinek. **Popis případu:** Nemocný je 48letý muž s první epizodou TTP v 38 letech. Po sérii výměnných plazmaferéz a kortikoterapií podstoupil následně laparoskopickou splenektomii a následovala dlouhodobá remise onemocnění. Ve 48 letech byl pacient došetřován pro bolesti v oblasti epigastria, na celotrupovém CT bylo zjištěno disseminované nádorové onemocnění. Souběžně klinicky petechie na dolních končetinách, laboratorně relaps TTP (schistocyty 91/1 000 buněk, LD 18 ukat/l, bilirubin 49 umol/l, hemoglobin 95 g/l, trombocyty  $30 \times 10^9/l$ , aktivita ADAMTS-13 0 %). Protilátky v plazmě nedetekovány, plazmaferéza proto neprovedena, zahájeny kortikoidy a substituce ČMP. Po stabilizaci laboratorních parametrů indikována diagnostická laparoskopie s odběrem vzorků z dutiny břišní, histologicky přítomny metastázy adenokarcinomu nejasného origa. Zahájena chemoterapie carboplatina + paklitaxel + sorafenib s ústupem laboratorních známek hemolýzy, krevní parametry se postupně normalizují (po třetím cyklu hemoglobin 120 g/l, trombocyty  $250 \times 10^9/l$ ). Restagingové CT trupu po 3 měsících s regresí nálezů o 30 %, po 6 měsících SD dle RECIST kritérií. Pacient je po 9 měsících od stanovení diagnózy v dobrém klinickém stavu, dochází na ambulanci a pokračuje v léčbě. **Závěr:** V kazuistice prezentujeme vzácný případ pacienta s idiopatickou TTP, jejíž recidiva byla spojena s disseminovaným tumorem nejasného origa. Přítomnost hematologických komplikací u solidních tumorů obecně zhoršuje prognózu přežití, rychlá diagnostika a mezioborová spolupráce však může vést k prodloužení kvalitního života pacientů.

### XIX/331. KAZUISTIKA HYPOCHONDRICKÉHO SYNDROMU U RODINNÝCH PŘÍSLUŠNÍKŮ ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

BUCHTOVÁ V.

MOÚ, Brno

**Východiska:** Přesvědčení o přítomnosti závažné choroby, aniž by byla potvrzena lékařem opakovanými vyšetřeními, odpovídá hypochondrickému syndromu. Ten je součástí spektra úzkostných poruch. V ambulanci se můžeme setkat s pacientkou, která se objednává na vlastní žádost, jelikož má symptomy, kterým nerozumí a přikládá je onkologickému onemocnění. Ohroženou skupinou pacientů, kteří vykazují symptomy četných tělesných příznaků,

a které misinterpretovali a dohledali na internetu pod označením „rakovina“ jsou zvláště ti, jejichž rodinní příslušníci jsou nebo byli léčeni na onkologii. **Popis:** První pomoc v léčbě hypochondrického syndromu v podobě Lexaurinu od obvodního lékaře nesnižuje nutkavost opakovat ujištění se o příznacích v různých zdrojích. Nakonec vyhledává pacientka specializovaná pracoviště. Onkolog, který se potká s takovým případem, zadává nová diagnostická a četná kontrolní vyšetření, aby nepodcenil riziko výskytu onemocnění, avšak posiluje tím jen do té doby neopodstatněné obavy. Pokud lékař po vyloučení přítomnosti choroby volí postupy, které vznikají na popud pacienta, který jakoby přebírá domnělou kontrolu, je vhodné se doptat na psychické projevy, jako jsou vtíravé obavy o sebe a druhé, přítomnost strachů, minulého či současného náročného období, které na první pohled nekoresponduje se somatickými příznaky. Pacient je nevidí jako související a je tedy vhodné zadat psychologické konzilium, které etiologii projevů objasní. Psychologické vyšetření je zacíleno na diferenciální diagnostiku úzkostných příznaků (obsahuje zmapování osobní anamnézy, psychopatologický popis, vyšetření nálady, osobnosti, intelektu, vč. zvládání zátěže). Při potvrzení je léčba zaměřena primárně na systematickou psychoterapii (uplatňují se kognitivně behaviorální přístupy, psychoedukace, nácviková psychoterapie), rychlé řešení nabízí serotonergní preparáty. **Závěr:** Prezentuji kazuistiku pacientky s neopodstatnělou obavou z rakoviny i přes negativní nálezy. Ukazují na ní psychologické činitele, spolupodílející se na klinickém obraze pacientky, jako jsou depresivní příznaky, negativní sebeobraz, nevyzrálá osobnost, subnormní intelekt, zjednodušené kognitivní fungování, omezené aktuální copingové strategie, vč. dlouhodobé kapacity zvládání zátěže. To bylo u pacientky spolupodmíněno chronickou krizovou situací – doprovázením rodinného příslušníka léčbou, paliativním stavem a přítomností latentní zátěže s tím spojené. Předcházet dekompenzacím rodinných příslušníků našich pacientů můžeme věnováním pozornosti celé rodině, která je vystavena vysokému riziku psychické dezorganizace.

# XXX. Vývoj nových léčiv, farmakoeconomika, klinická farmacie v onkologii

## XXX/193. REGULACE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ PRO MODERNÍ TERAPIE

HAUNEROVÁ I.

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha

Legislativa a regulace léčivých přípravků pro moderní terapie (LPMT) musí reagovat na rychle se vyvíjející výzkum, nové poznatky a změny v přístupu k výrobě. Nové informace je třeba při tvorbě požadavků léčivých přípravků zohlednit. V poslední době tak došlo ke vzniku nového pokynu pro správnou výrobní praxi pro tento typ přípravků (Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products). Na druhou stranu by neměly změny v pravidlech tvořit překážky pro vývoj LPMT, jejichž uvedení na trh a dostupnost pro pacienty je žádoucí. Mezi vyvíjenými léčivými přípravky pro moderní terapii je onkologie nejvíce zastoupenou terapeutickou skupinou. Znalost legislativy a požadavků regulačních autorit je zásadní pro úspěšné dovedení přípravku až do fáze registrace. Klíčové je již zařazení daného produktu do správné kategorie (somato-buněčná terapie, genová terapie, nebo tkáňové inženýrství). Následně je v nabídce několik typů procedur a schémat, jež lze v průběhu vývoje od preklinického testování, přes klinické hodnocení až po registrační fázi využívat. Jako příklad lze uvést certifikaci dat, několik úrovní konzultací, program PRIME (Priority Medicines), udělení statutu léku pro vzácná onemocnění apod. Klinická hodnocení jsou v současné době posuzována na národní úrovni, registrace je naopak možná pouze centralizovanou procedurou na úrovni Evropské lékové agentury (EMA). V určitých fázích vývoje je výhodnější kontaktovat tedy národní (SÚKL), jindy zas evropskou (EMA) regulační autoritu.

## XXX/194. KLINICKÉ VÝZVY PŘI VÝVOJI IMUNOMODULAČNÍCH LÁTEK ANEB JAK SNÍŽIT RIZIKO FATALIT PŘI FIRST-IN-MAN PODÁNÍ VE STUDIÍCH FÁZE I?

ŠTASTNÝ M.<sup>1</sup>, OBERMANNOVÁ R.<sup>2</sup>, JAKUBÍKOVÁ L.<sup>3</sup>, RYŠKA A.<sup>4</sup>, TICHÝ K.<sup>5</sup>, DEMLOVÁ R.<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> Medicínské oddělení, Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Praha, <sup>2</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, <sup>4</sup> Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové, <sup>5</sup> Farmakovigilanční oddělení, Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Praha,

<sup>6</sup> Farmakologický ústav, LF MU, Brno, <sup>7</sup> Oddělení klinických hodnocení, MOÚ, Brno

**Východiska:** V posledních 10 letech se objevují stovky studií, které testují nové molekuly podporující vlastní imunitní systém pacienta v boji s nádory. V řadě těchto studií dochází k tzv. first-in-man podání, které je spojeno s určitým rizikem vzniku nepředvídatelné toxicity. Používané *in vitro* a *in vivo* studie, preklinické testy či studie toxicity na zvířatech nemusí vždy odrážet situaci, ke které může docházet při prvním podání nové látky pacientům. V porovnání s cytotoxickými látkami je navíc situace při podání imunomodulačních látek daleko složitější. Imunitní reakce je extrémně komplexní a existují výrazné rozdíly v imunitním systému lidí a zvířat používaných v preklinickém výzkumu (myši, prasata, primáti) [1]. **Cíl:** V rámci přednášky bude diskutováno několik případů klinických zkoušek, kdy selhaly predikční hodnoty standardních preklinických testů. Je známo, že imunitní systém lze aktivovat buď antagonistickými protilátkami proti inhibičním receptorům nebo agonistickými protilátkami proti stimulačním receptorům. I přes podobnost obou přístupů se ukázal zcela rozdílný výsledek při vývoji protilátky aktivující „aktivační“ (kostimulační) receptor CD28 a protilátky inhibující „inhibiční“ receptor CTLA-4 či PD-1/PD-L1. V případě protilátky proti CD28 nepředpovídaly preklinické testy toxicitu, a přesto došlo ve studii fáze I k život ohrožující reakci u šesti zdravých dobrovolníků, ačkoli byla podávána dávka 500× nižší než u primátů [2]. Podobně zajímavá zjištění se objevila ve studiích s protinádorovou vakcínou proti MAGE-A3. Zatímco podání peptidových vakcín nebývá spojeno s výraznou toxicitou, použití buněčné terapie s vysoce afinními T buňkami vyvolalo fatální reakci u prvních dvou pacientů, kterým byla terapie podána. Následný translační výzkum prokázal tzv. molekulární mimikry, které nebylo možné predikovat z *in vitro* pokusů či z preklinických zkoušek [3]. Problémy, které vypluly na povrch především při testech anti-CD28 protilátky, změnily některá pravidla pro testování biologických molekul [4,5]. Po těchto změnách se snížilo riziko nepředvídatelné toxicity pro pacienty. Navíc se při vývoji nových molekul stává součástí registračních povinností a jejich postregistračního sledování tzv. Plán na řízení bezpečnostních rizik, jehož cílem je rizikům toxicity předcházet nebo je snižovat. **Literatura:** [1] Bailey et al. *Vet Immunol Immunopathol* 2013; 152(1–2): 13. [2] Suntharalingam G et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 1018. [3] Linette et al. *Blood* 2013; 122(6): 863. [4] Milton MN et al. *Toxicol Pathol* 2009; 37: 363. [5] Stebbings et al. *Curr Opin Biotechnol* 20(6): 673–677.

## XXX/328. INOVATIVNÍ DESIGNY KLINICKÝCH HODNOCENÍ V ONKOLOGICKÉM VÝZKUMU

HEJNOVÁ R., DEMLOVÁ R.

Oddělení klinických hodnocení, MOÚ, Brno

Díky novým možnostem diagnostiky a novým přístupům k onkologické léčbě (především zaměřením na cílenou léčbu a léčbu založenou na imunologii) se v posledních letech v onkologii stále více prosazuje personalizovaná léčba a individuální přístup k pacientům. Přesto jsou za zlatý standard evidence-based medicine (EBM) stále považována randomizovaná klinická hodnocení fáze III, která nejsou schopna zvyšující se personalizaci onkologie zohlednit, to se promítá i do regulace a registrace léčivých přípravků, které potom v praxi nejsou schopny dostát očekávání založenému na registračních klinických hodnoceních. Do praxe EBM se zavádí nové designy klinických hodnocení, nastavené na míru nejenom potřebám vývoje léčiv, klinických expertů, ale především samotných pacientů. V současnosti se ve světě začínají prosazovat designy založené na genotypizaci pacientů (genotype-driven clinical trials), kam se řadí studie založené na určení molekulárních biomarkerů, „umbrella trial“, „basket trial“. Dále také designy založené na individuálních parametrech pacienta nebo na analýze odpovědi pacienta ve studii (decisions analysis based design), zastoupené adaptivními designy, „risk based allocation design“ a studiemi pracujícími se změnami dávky u jednoho pacienta – „single arm dose finding studies“ a „continual reassessment method“. A vzhledem k cílové populaci personalizované léčby (individuální pacient) také vznikají inovativní designy klinických hodnocení pro malé populace, např. N-of-1 klinické hodnocení.

# XXXI. Základní a aplikovaný výzkum v onkologii

## XXXI/14. FIBROBLASTOVÝ AKTIVAČNÍ PROTEIN V GLIOMECH A MOZKOVÝCH METASTÁZÁCH – BIOLOGIE A CÍLENÍ

ŠEDO A., BUŠEK P., BALÁŽIOVÁ E., ZUBAL M., SROMOVA L., MATEU R., VÝMOLA P., HILŠER M., VANÍČKOVÁ Z., KŘEPELA E.

Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. LF UK v Praze

**Východiska:** Fibroblastový aktivační protein (FAP, seprasa) je membránová proteáza charakteristicky exprimována v embryonálních tkáních, místech tkáňové přestavby a v řadě nádorů různého původu. Cílem našich studií je určení významu FAP a FAP pozitivních stromálních buněk při rozvoji primárních a sekundárních mozkových nádorů a posoudit potenciál FAP jako možného léčebného cíle. **Materiál a metody:** Spektrum molekulárně-biologických analytických, buněčně biologických a experimentálních zobrazovacích metod bylo využito pro studium bioptického materiálu a *in vitro* a *in vivo* myších modelů. **Výsledky:** Zvýšenou expresi FAP jsme prokázali v nádorových i stromálních buňkách glioblastomů (GBM) (WHO stupeň 4). Pozorovali jsme možnou roli transformujícího růstového faktoru b 1 (TGF b 1) jakožto pozitivního regulátoru exprese FAP v buňkách GBM a prokázali jsme, že FAP exprimující stromální elementy mohou ovlivňovat migraci gliomových a endotelových buněk. Naše výsledky dále poukázaly na vysokou přítomnost FAP exprimujících stromálních buněk u sekundárních mozkových nádorů. V současné době testujeme originální PET proby a HMPA polymerní nosiče konjugované s vysoce specifickým inhibítorem (anti-FAP iBodies), které mají umožnit vizualizaci a léčebné zacílení této proteázy v mozkových nádorech. **Závěry:** Ačkoliv role FAP v glioblastomu zůstává nejasná, jeho omezená exprese v nenádorové tkáni nabízí možnost selektivního zacílení nádorového mikroprostředí mozkových nádorů.

*Práce byla podpořena grantovým projektem AZV 15-31379A, Progres Q28/1LFUK a LM2015064 EATRIS-CZ.*

## XXXI/191. IMUNOMONITORING PACIENTŮ LÉČENÝCH PROTINÁDOROVOU VAKCÍNOU Z DENDRITICKÝCH BUNĚK

FĚDOROVÁ L., JANOVSKÁ E., WAGNEROVÁ A., MAZALOVÁ B.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Aktivní protinádorová imunoterapie má za úkol stimulovat a zacílit imunitní systém proti nádorovým buňkám, prostřednictvím specifických s nádorem asociovaných antigenů. Vyvinuli jsme plně personalizovanou vakcínu z dendritických buněk, vyrobenou z autologních monocytů diferencovaných *ex vivo*. Výroba a podávání vakcíny probíhá v rámci klinické studie s názvem „Kombinovaná protinádorová terapie s *ex vivo* manipulovanými dendritickými buňkami produkujícími interleukin-12 u dětských, adolescentních a mladých dospělých pacientů s progredujícími, relabujícími nebo primárně metastatickými malignitami vysokého rizika“, klinické hodnocení somatobuněčného léčivého přípravku fáze I (EudraCT number: 2014-003388-39). Dendritické buňky jsou kultivovány *ex vivo* z vlastních monocytů pacienta, odebraných během leukaferézy. Diferenciace a maturace probíhá *in vitro* za přítomnosti nádorového lysátu, obsahujícího nádorové antigeny. Lysát je vyroben ze vzorku nádorové tkáně, odebrané pacientovi během operace. Vyrobená vakcína se aplikuje intradermálně do místa nejbližší spádové lymfatické oblasti nádoru ve 3týdenních intervalech. Během podávání vakcíny probíhá klinický a laboratorní monitoring pacientů. Laboratorní vyšetření zahrnují jednak rutinní základní biochemická vyšetření a vyšetření krevního obrazu (hemoglobin, celkový počet leukocytů, diferenciální bílý krevní obraz atd.) i speciální vyšetření periferní krve na průtokovém cytometru. Jedná se o vyšetření specifických buněčných subpopulací na základě exprese povrchových znaků, např. NK buňky (natural killers), MDSC (myeloid-derived suppressor cells), lymfocytárních subpopulací (T regulační lymfocyty, gammadelta T lymfocyty, efektorové T lymfocyty) atd. Můžeme sledovat zastoupení a jejich změny v čase v průběhu léčby. Dále provádíme u všech pacientů funkční vyšetření stimulace autologních T lymfocytů dendritickými buňkami pomocí MLR (mixed lymphocyte reaction) před zahájením vakcinace, u vybraných pacientů i v průběhu vakcinace. Imunomonitoring má zásadní význam pro pochopení mechanismu účinku vakcíny a cílené protinádorové léčby a tím i další posun ve směru plně personalizované medicíny.

## XXXI/217. UHLÍKOVÉ NANOTRUBICE PRO CÍLENÝ TRANSPORT PROTINÁDOROVÝCH LÉKŮ

HOSNEDLOVÁ B.<sup>1</sup>, GARGULÁK M.<sup>1</sup>, DOČEKALOVÁ M.<sup>1</sup>, STAŇKOVÁ M.<sup>1</sup>, UHLÍŘOVÁ D.<sup>1</sup>, LÖFFELMANN M.<sup>1</sup>, RUTTKAY-NEDECKÝ B.<sup>1</sup>, KEPINSKÁ M.<sup>2</sup>, FERNANDEZ C.<sup>3</sup>, KIZEK R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrální laboratoře, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, <sup>2</sup>Wroclaw Medical University, Wroclaw, Polsko,

<sup>3</sup>School of Pharmacy and Life Sciences, Robert Gordon University, Aberdeen, United Kingdom

**Východiska:** Předpokládá se, že do roku 2020 se počet nových případů nádorových onemocnění ve světě zvýší na > 15 mil., přičemž počet úmrtí vzroste na 12 mil. Ačkoliv chemoterapeutika jsou považována za nejúčinnější léčbu nádorů, bylo popsáno mnoho vedlejších účinků chemoterapie, jako jsou toxické efekty, poškození zdravých buněk, rekurence nádoru, rezistence na cytostatika, která je významnou překážkou úspěšné chemoterapie. Proto výzkum v oblasti nádorových onemocnění usiluje o vyvinutí léčebných postupů, které by minimalizovaly tyto negativní vedlejší účinky. Cíleně se zaměřuje na využití jedné z nejslibnějších špičkových technologií, jako je nanomedicína. Uhlíkové nanotrubičky (CNTs) přitahují zvýšenou pozornost v biomedicíně díky svým jedinečným optickým a fyzikálně chemickým vlastnostem (velká povrchová plocha, snadná modifikace povrchu aj.). Zvláště jsou atraktivní jako transportéry protinádorových léků. Prostřednictvím vhodné funkcionalizace již byly CNTs použity jako nanonosiče pro celou řadu protirakovinných léků i genů. CNTs mohou také transportovat proteiny a protilátky. Jehlovitý tvar CNTs umožňuje jejich internalizaci do cílových buněk. CNTs překonávají buněčnou membránu endocytózou nebo jinými mechanismy (EPR efekt) a dopraví tak transportovaný lék efektivně do nádorové buňky. S využitím kombinací světelné energie byly CNTs také použity jako mediátory pro fototerminální terapii a fotodynamickou terapii k přímému zničení nádorových buněk bez vážného poškození



normální zdravé tkáni. Pokud se podaří dosáhnout řízeného uvolnění transportovaného léčiva v cílovém místě, stanou se CNTs jedním z nejsilnějších nástrojů dostupných pro léčbu nádorových onemocnění. **Cíl:** Práce si klade za cíl poskytnout přehled o nanomedicinských možnostech personalizovaného přístupu k léčbě nádorových onemocnění za využití uhlíkových nanotubic.

*Práce byla realizována za podpory projektu 260/LPR/2018 Liga proti rakovině Praha a The European Technology Platform for Nanomedicine a ERASMUS+ project.*

### XXXI/218. RASTLINNÉ PRIROZENÉ SUBSTANCIE V MODELI KARCINÓMU PRSNÍKA – ANALÝZA PROTINÁDOROVÉHO ÚČINKU

KUBATKA P.<sup>1</sup>, URAMOVÁ S.<sup>1</sup>, LÍŠKOVÁ A.<sup>2</sup>, KELLO M.<sup>3</sup>, KAJO K.<sup>4</sup>, ŽÚBOR P.<sup>1</sup>, MOJŽIŠ J.<sup>3</sup>, PÉČ M.<sup>1</sup>, ADAMKOV M.<sup>1</sup>, DANKO J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Jesseniova lékařská fakulta UK v Martine, <sup>2</sup> Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre, <sup>3</sup> Lékařská fakulta UPJŠ v Košiciach, <sup>4</sup> Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

**Východiska a ciele:** Viaceré epidemiologické štúdie poukazujú na protinádorové účinky fytochemikálií. Precízne dizajnované predklinické štúdie predstavujú možnosť hlbšej analýzy predpokladaného antineoplastického účinku rastlinných prirodzených substancií. V našej štúdií bol analyzovaný antineoplastický účinok tymiánu, resp. klinčeka, tiež ich mechanizmus účinku v modeli karcinómu prsníka *in vivo* a *in vitro*. **Metódy:** Tymián a klinček boli podávané samiciam potkanov v diéte ve dvoch koncentráciách 0,1 a 1 % počas 15 týždňov po podaní chemokarcinogénu. Po pitve bola uskutočnená histopatologická a imunohistochemická analýza mamárnych karcinómov. Tymián bol navyše testovaný aj v 4T1 terapeutickom modeli karcinómu prsníka použitím samic myší. Paralelne s animálnymi štúdiami prebiehala *in vitro* štúdia použitím MCF-7 buniek. **Výsledky:** Vňať tymiánu významným spôsobom redukovala objem 4T1 mamárnych karcinómov v oboch liečených skupinách u samic myší. Tymián v oboch dávkach významne redukoval index mitotickej aktivity a podiel nekroz v mamárnom nádorovom tkanive *in vivo*. V chemopreventívnej štúdií tymián vo vyššej dávke významne redukoval vznik mamárneho karcinómu u samic potkanov. V druhej štúdií klinček spôsobil dávkovo závislý pokles frekvencie nádorov v oboch liečených skupinách v porovnaní s kontrolou. Analýza buniek karcinómov preukázala proapoptotický, antiangiogénny a antiproliferatívny efekt vyššej dávky klinčeka. Hladiny MDA poklesli v oboch liečených skupinách s klinčekom. Klinček prejavil signifikantný epigenetický efekt v nádoroch (H4K20me3, H4K16ac, metylácia promótoru TIMP3 a RASSF1A). 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 tumorsupresívne účinky tymiánu a klinčeka v modeli karcinómu prsníka.

*Štúdia bola podporená projektom VEGA 1/0108/16.*

### XXXI/219. METABOLICKO-GENOMICKÉ OVPLYVNIENIE PRODUKCIE ROS BUNKAMI MALÍGNEHO MELANÓMU

ŠPAKOVÁ I.<sup>1</sup>, RABAJDOVÁ M.<sup>1</sup>, GRAIER W.<sup>2</sup>, MAREKOVÁ M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav lekárskej a klinickej biochémie, LF UPJŠ v Košiciach, <sup>2</sup> Institute of Molecular Biology and Biochemistry, MedUni Graz

**Východiska:** Reaktívne formy kyslíka (ROS) vznikajú v procese oxidatívnej fosforylácie (OXPHOS) počas tvorby ATP. Hypoxické prostredie a hypoxiou indukované faktory (HIF-1, -2, -3) majú zásadný vplyv na riadenie genomickej a metabolickej odpovede bunky. Sú asociované s mnohými patologickými procesmi, vrátane onkologickej transformácie buniek. Zvýšená regulačná aktivita HIF-1a ovplyvňuje cytozolový a mitochondriálny metabolizmus cez efektívitu substrátovej fosforylácie, účinnosť citrátového cyklu a respiračných komplexov zvyšovaním aktivity tumorogénnych transkripčných faktorov, medzi ktoré radíme aj miR-210. Ovplynvením aktivity HIF-1a a/alebo miR-210 je možné regulovať odpoveď bunky pri hypoxii. **Materiál a metódy:** Metabolicko-genomická odpoveď bunky bola sledovaná na úrovni účinnosti respirácie, zmenami koncentrácie metabolitov a zmenami hladiny ROS pri hypoxii. Štúdia bola uskutočnená na bunkovej línii malígneho melanómu SK-MEL-30 v normohypoxických a pseudohypoxických podmienkach (CoCl<sub>2</sub> × 6H<sub>2</sub>O). Bunky boli ovplyvňované siRNA HIF-1a alebo miR-210. Efektívita OXPHOS bola meraná pomocou Seahorse Assay, mitochondriálna produkcia ROS pomocou Till iMIC imagine systému a zmeny zastúpenia metabolitov produkovaných bunkami NMR 1H metódou. **Výsledky:** Utlmenie HIF-1a alebo miR-210 viedlo k aktivácii mitochondriálneho metabolizmu a zvýšeniu produkcie ROS. Utlmením miR-210 bola efektívita respiračných komplexov výraznejšia u buniek kultivovaných v hypoxickom prostredí s Gln a analogicky narastala aj produkcia ROS. Bol pozorovaný nárast apoptických buniek po aktivácii respiračných komplexov. Medzi bunkami ovplyvňovanými siRNA HIF-1a a miR-210 sa zvýšila koncentrácia glutamátu, myo-inozitolu, karnitínu, nukleotidov a UDP derivátov. **Záver:** Zvýšená produkcia ATP aktiváciu mitochondriálneho metabolizmu posttranskripčným utlmením HIF-1a a miR-210 viedlo k zvýšeniu produkcie ROS. Tento jav vykazoval nárast apoptických buniek, ktoré sú popisované zvýšenou produkciou ROS, ktorý slúži ako „redox messenger“ k aktivácii apoptických procesov. Navýšenie špecifických metabolitov u buniek ovplyvnených siRNA miR-210 odráža výraznú aktiváciu mitochondriálneho metabolizmu v prospech aktivácie apoptických, resp. apoptóze podobných dejov.

*Vypracované s podporou MediPark Košice ITMS: 26220220185 a ITMS2014+: 313011D103; VEGA 1/0873/16.*

### XXXI/220. IDENTIFIKACE VÝZNAMU EXPRESE MT-3 PRO BUŇKY NEUROBLASTOMU

ECKSCHLAGERT.<sup>1</sup>, VÍCHA A.<sup>1</sup>, JENČOVÁ P.<sup>1</sup>, MERLOS RODRIGO MA.<sup>2</sup>, DOSTÁLOVÁ S.<sup>3</sup>, BUCHTELOVÁ H.<sup>3</sup>, STRMISKA V.<sup>3</sup>, MICHALEK P.<sup>3</sup>, HEGER Z.<sup>3</sup>, ADAM V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha, <sup>2</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno,

<sup>3</sup> Ústav chemie a biochemie, Agronomická fakulta Mendelovy univerzity v Brně

**Východiska:** Rezistence nádorových buněk k cytostatikům je způsobena řadou mechanismů, které se často kombinují. Patří k nim redukovaný vstup cytostatika do buňky nebo jeho zvýšený eflux, zvýšená oprava DNA, defekty apoptotických drah, zvýšené odbourávání cytostatika a také zvýšená hladina intracelulárních thiolů glutathionu a metalothioneinů (MT). Bylo popsáno, že vysoká koncentrace thiolových skupin v cytoplasmě váže platinové alkylační deriváty a chemorezistence je způsobena přenosem platiny z cytostatika na MT, které je inaktivují. Protože jsme v našich předchozích studiích prokázali zvýšení hladin MT v rezistentních neuroblastomových (NB) liniích, ale ne v senzitivních liniích po inkubaci s platinovými cytostatiky, zabývali jsme se významem MT-3 pro buňky NB. **Metoda:** Buňky NB linie SiMa transfekované vektorem obsahujícím lidský MT-3 a GFP nebo pouze GFP (kontrola). Expresní microarray Human Cancer 3711 ElectraSense medium density 4 × 2k array slides s 1 609 DNA probami (Custom Array, Bothell, WA, USA), exprese MT-3 a nejvíce exprimovaných genů

validována real-time polymerázová řetězová reakce (RT-PCR). Citlivost k CDDP (cisplatina) – MTT test, vyšetření klonogenicity, průkaz štěpení kaspázy 3 Western blottem a volné kyslíkové radikály fluorescenční mikroskopii po barvení CellROX Deep Red Reagent. Hladiny mRNA MT-3 ve 23 vzorcích vysoce rizikových NB, buňkách normální lidské kůry nadledviny a bovinní nadledviny byly vyšetřeny RT-PCR. **Výsledky:** Expresní microarray prokázala down-regulaci 3 a over-expresi 19 genů u MT-3 transfekovaných NB buněk. Pomocí genomové ontologie bylo zjištěno, že over-exprimované geny řídí onkogeny indukovanou senescencí (CDKN2B a ANAPC5), a zvýšeně exprimované byly i geny glutathion S-transferasy M3, kaspázy 4 a DNAJB6 (chaperon neuronálních proteinů). Prokázali jsme sníženou senzitivitu MT-3 transfekovaných buněk k CDDP (24 hod IC50  $7,48 \pm 0,97$  a  $19,81 \pm 1,2$   $\mu\text{g/ml}$ ), vyšší počet kolonií po inkubaci s CDDP, snížené štěpení kaspázy 3 po inkubaci s CDDP a nižší volné kyslíkové radikály po jejich indukci CDDP. Buňky vysoce rizikových NB exprimovaly MT-3 významně více než nenádorové buňky nadledviny, ale nepodařilo se prokázat jednoznačný vztah k průběhu onemocnění. **Závěr:** Prokázali jsme vztah mezi MT-3 a geny onkogeny indukované senescence a některými dalšími geny významnými pro osud buňky (glutathion S-transferáza M3, kaspáza 4 a DNAJB6) a významný podíl MT-3 na rezistenci k CDDP. Vysoké hladiny MT-3 u vysoce rizikového NB by mohly být jednou z příčin častých recidiv u tohoto nádoru.

*Práce byla podpořena AZV grant 15-28334A.*

### XXXI/221. EXPRESE OPIOIDNÍCH A KANABINOIDNÍCH RECEPTORŮ OVLIVŇUJE PŘEŽITÍ PACIENTŮ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM

VIDLAŘOVÁ M.<sup>1</sup>, SROVNAL J.<sup>1</sup>, BERTA E.<sup>1</sup>, PRÁŠIL P.<sup>2</sup>, PROKOPOVÁ A.<sup>1</sup>, GURSKÁ S.<sup>1</sup>, ŘEHULKOVÁ A.<sup>1</sup>, VRBKOVÁ J.<sup>1</sup>, HAJDÚCH M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci, <sup>2</sup> Landeskrankenhaus Amstetten, Austria

**Úvod:** Kolorektální karcinom (CRC) je jednou z nejčastějších příčin úmrtí na nádorová onemocnění na světě. Pro léčbu bolesti, nevolnosti a vedlejších účinků chemoterapie jsou u pacientů s CRC často používány opioidy a kanabinoidy, které mohou ovlivnit délku jejich přežití. Tyto látky účinkují především prostřednictvím opioidních a kanabinoidních receptorů, jejichž dráhy ovlivňují progresi nádorů a metastázy. V naší studii jsme zjišťovali expresi opioidních receptorů mu (OPRM), kappa (OPRK) a kanabinoidního receptoru 2 (CNR2) v nádorové tkáni pacientů s CRC a analyzovali jsme vztah mezi jejich expresí a přežitím pacientů. **Metody:** Expresí genů OPRM, OPRK a CNR2 byla analyzována u vzorků RNA izolovaných z nádorové tkáně 157 pacientů pomocí real time PCR na přístroji LC1536 (Roche). Pro normalizaci genomové exprese byla použita exprese housekeepingového genu pro b-actinu. Pro každý marker byly spočítány specifické cut-off hodnoty pomocí funkce maxstat v softwaru R, verze 3.3.1. Vztah mezi genomovou expresí zkoumaných genů v nádorové tkáni a přežitím pacientů byl analyzován pomocí Coxovy regrese, Kruskal-Wallis/ANOVA testu a Kaplan-Meierovy metody. **Výsledky:** Vyšetřili jsme expresi genů OPRM, OPRK a CNR2 u 157 pacientů (67 žen a 90 mužů, průměrný věk 68 let), v klinickém stadiu I–III. Celkem 62 (39,5 %) ze 157 CRC pacientů zemřelo v průběhu průměrné doby sledování 109,5 měsíce, 30 (21,4 %) z nich v souvislosti s nádorovým onemocněním a 83,5 % těchto pacientů žilo déle než 5 let. Expresí OPRM byla detekována u 37 % pacientů, 62,3 % bylo pod a 37,7 % nad cut-off hodnotou. Expresí OPRK byla detekována u 28 % pacientů, 76,9 % bylo pod a 23,1 % nad cut-off hodnotou. Expresí posledního z vyšetřovaných markerů CNR2 byla detekována u 53 % pacientů, 74,6 % bylo nad a 25,4 % pod hranici cut-off hodnoty. Zjistili jsme, že pacienti s vyšší expresí OPRM mají signifikantně delší celkové přežití ( $p = 0,012$ ) a pacienti s vyšší expresí OPRK a CNR2 mají signifikantně lepší přežití bez známek nemoci ( $p = 0,026$ , resp.  $p < 0,039$ ) než pacienti s nízkou expresí opioidních, či kanabinoidních receptorů. **Závěr:** Ukazuje se, že nové terapeutické přístupy cílené na OPRM, OPRK a CNR2 by mohly mít léčebný potenciál v léčbě nádorových onemocnění, nicméně vyžadují podrobnější prozkoumání a ověření.

*Práce byla podpořena granty NCLG LM2015091, IGA UP LF 2018\_005 a NPU LO1304.*

### XXXI/222. CIRCULATING TUMOR CELLS AS A PROGNOSTIC TOOL IN PANCREATIC CANCER PATIENTS

ŘEHULKOVÁ A.<sup>1</sup>, SROVNAL J.<sup>1</sup>, VIDLAŘOVÁ M.<sup>1</sup>, PROKOPOVÁ A.<sup>1</sup>, VRBKOVÁ J.<sup>1</sup>, LOVEČEK M.<sup>2</sup>, SKALICKÝ P.<sup>2</sup>, HAJDÚCH M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, <sup>2</sup> Department of Surgery, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc, Czech Republic

**Background:** One of the most discussed public health problem last years is pancreatic cancer (PC) increasing incidence. Furthermore, Czech Republic is the leader in PC morbidity. Despite intensified research in this field, a high mortality rate persists because of its extremely aggressive nature. This fact motivates us to explore the possibility of an advanced disease identification before surgery. Detection of metastatic potential would be valuable for selection of the most effective therapy. There have already been attempts to use circulating tumor cells (CTCs) to diagnose the tumor's metastatic potential, but they have not been successful. **Methods:** Our study included 88 PC patients who undergone radical cancer surgery. Peripheral blood samples were analyzed. Quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction for CEA, EGFR and hTERT mRNA was run on a Rotor Gene 3000 to detect the presence of CTCs. The results were statistically processed using software R. **Results:** Median follow-up period was 17.5 month. During this period 65 (73.9%) patients died. One-year survival was 70.3%. CEA-mRNA positive CTCs had 34.1% of patients, positive – 11.4% and 12.5% of patients were positive for EGFR mRNA and hTERT-mRNA CTCs, resp. We concluded that CTCs presence were independent on other prognostic parameters. Significantly shorter survival rate was found in patients with hTERT-mRNA positive CTCs (HR 1.9). One-year survival of patients with hTERT-mRNA positive CTCs was 45.5% in comparison with 74% of negative patients. The hTERT-positive CTCs presence in peripheral blood is a predictor of reduced survival (HR 2.29;  $p = 0.019$ ) using adjusted survival analyses. **Conclusions:** We conclude that hTERT mRNA is the most useful CTCs marker for disease prediction in our pancreatic cancer cohort. Detection of metastatic potential would be valuable for selection of the most effective therapy.

*The work was supported by grants NCLG LM2015091, IGA UP LF 2018\_005 a NPU LO1304.*

### XXXI/223. AUTOFAGIE NÁDOROVÝCH BUNĚK VE VZTAHU K PROGNÓZE NEMALOBUNĚČNÝCH KARCINOMŮ PLIC

ÜBERALL I., ŠKARDA J., GACHECHILADZE M.

Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

**Východiska:** Autofagie se výraznou měrou podílí na modulaci mikroprostředí nádorů a může mít duální účinek, tj. může vést k přežívání nebo odumírání nádorových buněk. Tato vlastnost se odráží v celkovém chování nádoru jako komplexního systému. Mapování přítomnosti tzv. stone-like struktur (SLS), je

jednou z možných metod, jak charakterizovat autofagickou aktivitu. U většiny nádorů je přítomnost SLS spojena s horší prognózou pacientů. V práci jsme se zaměřili na studium úrovně autofagie (měřeno počtem SLS) u vzorků NSCLC. **Soubor pacientů a metody (klinická práce):** Pomocí IHC jsme u souboru 88 NSCLC detegovali protein LC3, který je zlatým standardem pro monitorování autofagické aktivity v nádorových vzorcích. Preparáty byly nasnímány systémem virtuální mikroskopie Olympus Dot Slide. Získané počty SLS byly korelovány s klinicko-patologickými daty. Skupiny byly srovnávány pomocí Mann-Whitneova a korelační vztahy pomocí Spearmanova testu. Analýza přežití byla stanovena pomocí klasické analýzy Kaplan-Meiera. Prognostický význam prahu počtu SLS byl určen pomocí softwaru Cutoff Finder. **Výsledky:** Na základě výsledků bylo zjištěno, že zvýšené množství LC3 SLS (> 20) bylo spojeno s horším celkovým přežíváním (HR 2,27; p = 0,011) a DSF (HR 2,27; p = 0,003). Statisticky významná korelace zastoupení SLS struktur s klinicko-patologickými daty (gradingem, stagingem a histologickým typem) nebyla prokázána. **Závěr:** Naše studie prokázala, že stanovení počtu SLS má pro pacienty s NSCLC prognostický význam a je proto vhodné se dále studiem autofagie u nádorových onemocnění zabývat.

## XXIX/224. VZÁJEMNÝ VZTAH PD1, CD8<sup>+</sup> TUMOR INFILTRUJÍCÍCH LYMFOCYTŮ A PRIMÁRNÍCH ŘASINEK U SVĚTLOBUNĚČNÉHO KARCINOMU LEDVINY

DVOŘÁK J.<sup>1</sup>, ROSOVÁ B.<sup>2</sup>, FILIPOVÁ A.<sup>3</sup>, DUŠEK L.<sup>4</sup>, HADŽI NIKOLOV D.<sup>5</sup>, RICHTER I.<sup>6</sup>, ROZSYPALOVÁ A.<sup>1</sup>, MELICHAR B.<sup>7</sup>, BÜCHLER T.<sup>1</sup>, ABRAHÁMOVÁ J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, <sup>2</sup> Oddělení patologie a národní referenční laboratoře TSE-CJN, Thomayerova nemocnice, Praha, <sup>3</sup> Katedra radiobiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Hradec Králové, Univerzita obrany Brno,

<sup>4</sup> Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, <sup>5</sup> Oddělení patologie, Oblastní nemocnice Kolín, a.s., <sup>6</sup> Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s., <sup>7</sup> Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

**Východiska:** Primární řasinka (PŘ) je považována za funkční homolog imunologické synapse na základě analogií v architektuře obou struktur. V nádorovém mikroprostředí solidních nádorů se nachází PŘ na fibroblastech asociovaných s nádory. V nádorovém mikroprostředí se vytváří imunologické synapse mezi cytotoxickými CD8<sup>+</sup> tumor infiltrujícími lymfocyty (TIL) a nádorovými buňkami. Zatímco lze přímo zobrazit (a spočítat) PŘ protilátkou proti acetylovanému tubulinu alfa, je v histologickém vzorku obtížné zobrazit ty CD8<sup>+</sup> TIL, které mají polarizovaný centrozom a vytváří tedy imunologickou synapsi. Nejbližší realitě je vyšetřit PD-1 a CD8<sup>+</sup> TIL. Cílem této pilotní studie bylo retrospektivně zmapovat vzájemné vztahy mezi frekvencí výskytu PŘ, PD1 a CD8<sup>+</sup> TIL v histologických vzorcích pacientů se světlobuněčným karcinomem ledviny. **Soubor pacientů a metody:** V histologických vzorcích 95 pacientů (64 mužů a 31 žen) se světlobuněčným karcinomem ledviny byla retrospektivně imunofluorescenčně vyšetřena frekvence výskytu PŘ, imunohistochemicky exprese PD1 a exprese CD8<sup>+</sup> TIL v tumoru. Frekvence výskytu PŘ byla hodnocena jako poměr počtu PŘ a jader buněk. Medián věku činil 64 (37–82) let. Vstupní TNM stadium bylo I u 25 pacientů, stadium II u 13 pacientů, stadium III u 29 pacientů a stadium IV u 28 pacientů. V době hodnocení v březnu 2018 žilo 56 pacientů a 39 pacientů zemřelo. **Výsledky:** Grade dle WHO stupně 1 byl u 24 pacientů, stupně 2 u 29 pacientů, stupně 3 u 15 pacientů a stupně 4 u 17 pacientů. Vaskulární invaze byla přítomna u 35 pacientů. Exprese PD1 byla hodnocena semikvantitativně – negativní (< 5 %) byla u 47 pacientů, (5–25 %) u 31 pacientů, (26–50 %) u 13 pacientů a (51–75 %) u 4 pacientů. Exprese CD8<sup>+</sup> TIL v tumoru byla také hodnocena semikvantitativně – negativní u 1 pacienta, (< 25 %) u 56 pacientů, (26–50 %) u 28 pacientů a (> 50 %) u 10 pacientů. PŘ byly prokázány ve všech vyšetřených karcinomech. **Závěr:** Tato pilotní studie poprvé zmapovala vzájemný vztah PD1 a CD8<sup>+</sup> tumor infiltrujících lymfocytů a PŘ u světlobuněčného karcinomu ledviny.

*Práce byla podpořena MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice – TN, 0064190.*

## XXXI/225. N-GLYKANOVÉ PROFILOVÁNÍ NÁDORŮ PRSU

DOSEDĚLOVÁ L.<sup>1</sup>, ZAHRADNÍKOVÁ M.<sup>1</sup>, LATTOVÁ E.<sup>2</sup>, IHNATOVÁ I.<sup>1,3</sup>, NENUTIL R.<sup>1</sup>, ZDRÁHAL Z.<sup>2</sup>, VALÍK D.<sup>1</sup>, VOJTĚŠEK B.<sup>1</sup>, NOVOTNÝ M.<sup>1,4</sup>, HERNYCHOVÁ L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RECAMO, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, <sup>3</sup> Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí, PŘF MU, Brno, <sup>4</sup> Department of Chemistry, Indiana University, Bloomington

**Východiska:** Rakovina prsu patří mezi nejčastěji diagnostikovaný typ rakoviny u žen v ČR i ve světě. Tento heterogenní typ onemocnění lze rozdělit na základě genové exprese biologických molekulárních markerů do tří hlavních molekulárních subtypů – 1. luminální, 2. HER2 pozitivní a 3. triple negativní. Každý molekulární subtyp je spojen s jiným průběhem a prognózou nádorového onemocnění. Včasná diagnóza spolu s určením molekulárního subtypu tedy představují zásadní předpoklady úspěšné léčby. K rozšíření možností současné diagnostiky rakoviny prsu může přispívat N-glykanové profilování. Typickou změnu glykanového profilu, která doprovází nádorové onemocnění, představuje zvýšení exprese bisektinových a vyšších komplexních glykanů, jenž jsou často polysialylované nebo polyfukosylované. Cílem naší studie bylo detekovat rozdílné N-glykanové struktury v sérech, které by pomohly odlišit jednotlivé molekulární subtypy nádoru prsu a tím zpřesnit diagnostiku. **Materiál a metody:** Analyzovali jsme vzorky sér odebraných před léčbou pacientkám s diagnostikovanou rakovinou prsu. Pacientky byly na základě imunohistochemického vyšetření nádorové tkáně zařazeny do dvou hlavních molekulárních subtypů. Příprava vzorků sér zahrnovala odštěpení N-glykanových struktur od proteinové části enzymem PNGázou F, purifikaci N-glykanů s následnou redukcí a permetylací. Glykanové profily byly měřeny pomocí MALDI-TOF/TOF hmotnostního spektrometru a získané výsledky statisticky zpracovány. **Výsledky:** V rámci studie byly porovnávány N-glykanové profily sér pacientek s diagnostikovaným nádorem prsu patřících do dvou hlavních molekulárních subtypů společně s kontrolními vzorky sér neonkologických pacientů. Séra onkologických pacientek v porovnání s kontrolními vzorky vykazovala specifické komplexní glykanové struktury (např. s hodnotou m/z 4953; 5226; 5327). Dále se také v sérech onkologických pacientek nacházely potenciálně významné N-glykanové struktury, které by mohly sloužit k odlišení jednotlivých molekulárních subtypů. **Závěr:** Získané výsledky budou v další fázi studie rozšířeny o třetí triple negativní molekulární subtyp, čímž získáme kompletní přehled o možnostech využití N-glykanového profilování jako prostředku pro určení molekulárního subtypu nádoru prsu.

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

**XXXI/227. SPOLEČNÉ HODNOCENÍ PROCENTA VOLNÉHO PSA A MOČOVÝCH TRANSKRIPTŮ PŘÍSPÍVÁ KE ZPŘESNĚNÍ INDIKACE BIOPSIE PROSTATY**HUŠKOVÁ Z.<sup>1</sup>, KNILLOVÁ J.<sup>1</sup>, KRÁL M.<sup>2</sup>, KOLÁŘ Z.<sup>1</sup>, BOUCHAL J.<sup>1</sup><sup>1</sup> Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc, <sup>2</sup> Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

**Východiska:** Hlavní výhodou močových biomarkerů je jejich neinvazivní charakter a možnost detekce multifokálního karcinomu prostaty (CaP). V dřívějších studiích se nám podařilo optimalizovat a zavést do klinické praxe multiplexní stanovení PCA3, AMACR, TRPM8 a MSMB. Naším cílem bylo validovat tuto metodu na rozšířeném souboru pacientů a také otestovat další vybrané transkripty a klinické parametry. **Soubor pacientů a metody:** V hlavním souboru 255 mužů s PSA hladinami 2,5–10 ng/ml (112 CaP, 143 BPH) jsme provedli vyšetření již dříve optimalizovaných močových onkomarkerů (PCA3, AMACR, TRPM8 a MSMB s normalizací na KLK3). Bylo také testováno 11 pacientů s CaP s nižšími hladinami PSA a 21 mužů s benigním nálezem na prostatě a vyššími hladinami PSA. V menším souboru (69 CaP a 77 BPH) jsme analyzovali také další vybrané transkripty (CD45, EpCAM, EZH2, Ki67, PA2G4, PSGR, RHOA, TBP). Vždy byla po masáži prostaty odebrána a centrifugována první porce moči a buněčný sediment byl stabilizován v lyzačním pufru. Následně byla provedena izolace RNA, reverzní transkripce a kvantitativní PCR pro vybrané transkripty. Výsledky byly statisticky zpracovány (vč. receiver operating characteristic – ROC analýzy a area under curve – AUC) s ohledem na klinicko-patologické parametry (procento volného PSA, zánět v benigní tkáni, Gleason skóre a stadium nádoru). **Výsledky:** Ve skupině pacientů vyšetřovaných na čtyři optimalizované biomarkery bylo pozorováno, že PCA3, AMACR, TRPM8 a procento volného PSA rozlišují karcinom prostaty od benigní hyperplazie (AUC 0,59; 0,56; 0,60 a 0,66, resp.). Společné hodnocení těchto parametrů vykazovalo AUC 0,73 (senzitivita 69 % při specifitě 63 %). KLK3 silně koreloval s PCA3, AMACR, TRPM8 a MSMB ( $R_s > 0,7$ ). U souboru vzorků analyzovaných na další vybrané markery se vhodnými transkripty pro rozlišení karcinomu od hyperplazie ukázaly být PCA3, TRPM8 a procento volného PSA (AUC 0,64; 0,62 a 0,66, resp.). KLK3 dále silně koreloval s PCA3, AMACR, TRPM8, MSMB a PSGR ( $R_s > 0,6$ ) a CD45 silně korelovalo s transkripty EZH2, RHOA a TBP ( $R_s > 0,7$ ). Silná korelace byla pozorována také mezi RHOA a PA2G4 ( $R_s > 0,8$ ). **Závěr:** Společné hodnocení procenta volného PSA a močových markerů PCA3, AMACR a TRPM8 přispívá ke zpřesnění indikace biopsie prostaty.

**XXXI/228. MOČOVÉ MIKRORNA JAKO POTENCIÁLNÍ BIOMARKERY KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE**JURÁČEK J.<sup>1</sup>, STANIČEK M.<sup>2</sup>, PELTANOVÁ B.<sup>3</sup>, ADAMCOVÁ S.<sup>1</sup>, DOLEŽEL J.<sup>2</sup>, FEDORKO M.<sup>4</sup>, RADOVÁ L.<sup>1</sup>, SLABÝ O.<sup>1</sup><sup>1</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, <sup>2</sup> Oddělení urologické onkologie, MOÚ, Brno, <sup>3</sup> Ústav biochemie, PřF MU, Brno,<sup>4</sup> Urologická klinika LF MU a FN Brno

**Východiska:** V současnosti nejsou klinicky využitelné tumorové markery založené na analýze moči, které by byly dostatečně citlivé a specifické, aby nahradily cystoskopii v detekci karcinomu močového měchýře (bladder cancer – BCA). Jednou z možností jsou močové mikroRNA (miRNA) představující novou skupinu biomarkerů pro časnou a neinvazivní diagnostiku urologických malignit. **Soubor pacientů a metody:** Do studie bylo zařazeno 155 pacientů s BCA a 83 zdravých kontrol. Expresní profily močových miRNA byly identifikovány za použití Affymetrix miRNA microarrays. Kandidátní miRNA byly dále validovány na nezávislé kohortě pacientů pomocí specifických TaqMan assays metodou kvantitativní real-time polymerázové řetězové reakce. **Výsledky:** Globální profilování genové exprese odhalilo panel miRNA, které byly významně rozdílně exprimovány u pacientů s BCA ve srovnání se zdravými kontrolami ( $p < 0,01$ ). V rámci validační fáze byla u tří miRNA potvrzena významně vyšší koncentrace v moči pacientů s BCA v porovnání s kontrolními skupinami ( $p < 0,0001$ ). **Závěr:** Identifikovali jsme miRNA, jejichž hladina je významně zvýšena v moči pacientů s BCA. Naše data ukazují, že močové miRNA mohou sloužit jako senzitivní a specifické biomarkery pro časnou a neinvazivní detekci BCA.

**XXXI/229. VYUŽITÍ MOZKOMÍŠNÍHO MOKU PRO ANALÝZU MIKRORNA**KOPKOVÁ A.<sup>1</sup>, ŠÁNA J.<sup>1,2</sup>, VEČEŘA M.<sup>1</sup>, KNOFLÍČKOVÁ D.<sup>1</sup>, SMRČKA M.<sup>3</sup>, SLABÝ O.<sup>1</sup>, FADRUS P.<sup>3</sup><sup>1</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, <sup>2</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno,<sup>3</sup> Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno

**Východiska:** Deregulované hladiny mikroRNA (miRNA), krátkých nekódujících RNA pojících se s patogenezi mnoha onemocnění, byly pozorovány i v mozkomíšním moku (cerebrospinal fluid – CSF). Analýza miRNA v CSF u pacientů postižených nádory centrální nervové soustavy (CNS) by mohla pomoci vyvinout novou diagnostickou platformu umožňující přesnější diagnostiku. Proto se v naší studii snažíme optimalizovat metodické přístupy sloužící pro detekci miRNA, jako je izolace RNA a výběr vhodné technologie pro globální profilování miRNA v CSF. **Materiál a metody:** V rámci optimalizace izolace RNA z CSF bylo porovnáváno několik komerčně dostupných izolačních kitů s různými modifikacemi v protokolu. Při výběru nevhodnější metody pro vysokokapacitní profilování miRNA byly testovány dva panely založené na kvantitativní polymerázové řetězové reakci a sekvenování nové generace. **Výsledky:** Jako nevhodnější izolační kit byl vyhodnocen Urine miRNA Purification kit (Norgen). Jako nejlepší metoda pro následné vysokokapacitní profilování miRNA v CSF bylo vybráno sekvenování nové generace. **Závěr:** Optimalizovali jsme protokol pro izolaci RNA a vysokokapacitní analýzu miRNA v mozkomíšním moku.

*Tato studie byla vypracována s grantovou podporou Ministerství zdravotnictví České republiky, grant č 15-34553A. Všechna práva vyhrazena.*

**XXXI/270. COLORECTAL CARCINOMA – LINKS BETWEEN MOLECULAR PROFILES AND TISSUE ARCHITECTURE**

POPOVICI V., BUDINSKÁ E.

Masaryk University, Brno

**Background:** Recently a number of gene expression-based signatures have been proposed for patient stratification in colorectal cancer, some of them showing promises for clinical applications. In parallel, digital pathology witnessed spectacular achievements favored by the latest developments in computational methods. Therefore, the joint exploration of histopathology images and gene expression data could now be envisaged with the promise of

discovering new (or improved) biomarkers and unveiling novel connections between transcriptome and tumor morphology. **Methods:** Benefitting from a large colorectal cohort, we proceeded to investigate the correlations between two gene-based classifiers – the BRAF-mutant-like [1] and the molecular subtypes [2] – and the image features extracted from whole-slide scans of tumor sections neighboring the RNA extraction site. The image features were defined in a data-driven manner, unsupervised by expert pathologist, and summarized in “bag of visual features” models. Estimation of hazard ratios was obtained from Cox proportional hazards regression in the absence of any other covariates, while the comparison of survival experiences of different subgroups was assessed by log-rank test (Mantel-Haenszel test). Statistical significance level was chosen to be  $p = 0.05$  and no adjustment for multiple hypotheses testing was performed. **Results:** For both molecular classifiers investigated, significant associations with image features could be identified. The BRAF-like image classifier achieved an AUC = 0.938 (0.903–0.972) for predicting the molecular correspondent, and was significantly associated with both overall survival ( $p = 0.007$ ; HR = 1.81 (1.17–2.81)) and survival after relapse ( $p = 0.010$ ; HR = 1.89 (1.16–3.10)) [3]. The image-based classifier was also able to confidently identify four of the five molecular subtypes [2], with an estimated overall accuracy of the multi-class classifier of ACC = 0.84, a weighted average recall and precision of  $r = 0.85$  and  $p = 0.84$ , resp. [4]. **Conclusions:** For the molecular classifiers considered, strong image-based proxy biomarkers have been identified. The analysis of the image features involved reveals known morphological parameters but also some new tissue architecture characteristics that may be used in further models.

References: [1] Popovici et al. *J Clin Oncol* 2012; 30(12): 1288–1295. [2] Budinska et al. *J Pathol* 2013; 231(1): 63–76. [3] Popovici et al. *Bio Med Res Intl* 2017; 3926498. [4] Popovici et al. *Bioinformatics* 2017; 33(13): 2002–2009.

### XXXI/271. STŘEVNÍ A S NÁDOREM ASOCIOVANÝ MIKROBIOM V KONTEXTU HETEROGENITY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

BUDINSKÁ E.<sup>1</sup>, ZWINSOVÁ B.<sup>2</sup>, BRYCHTOVÁ V.<sup>1</sup>, POPOVICI V.<sup>3</sup>, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.<sup>1</sup>, ŠEFR R.<sup>4,5</sup>, BENCSIKOVÁ B.<sup>6</sup>, NOVOTNÝ A.<sup>7</sup>, VÍDEŇSKÁ P.<sup>3</sup>, NENUTIL R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RECAMO, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> MOÚ, Brno, <sup>3</sup> Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí, PřF MU, Brno, <sup>4</sup> Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, <sup>5</sup> Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno, <sup>6</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, <sup>7</sup> Přírodovědecká fakulta MU, Brno

**Východiska:** Kolorektální karcinom (CRC) je heterogenní onemocnění z hlediska klinické odpovědi na terapii z hlediska prognózy, ale i z hlediska histopatologického, imunitního a molekulárního. Ve snaze přiblížit se personalizované léčbě je CRC studován ze všech těchto pohledů, k nimž se nedávno přidalo také studium střevního mikrobiomu. Většina studií se soustředí pouze na jednu nebo dvě z těchto modalit, cílem naší studie je však podchytit heterogenitu CRC komplexně a definovat molekulárně-histopatologicko-imunitně mikrobiální patofenotypy. Prezentujeme zde první výsledky analýz stolice, stěrů z nádorů a přilehlé zdravé tkáně u prvních 44 pacientů studie, a korelace jejich mikrobiálního složení s klinickými parametry, s histopatologickými parametry nádoru a s imunitní odpovědí. **Metody:** Složení mikrobiomu stolice a stěrů bylo určeno pomocí sekvenace genu pro 16S rRNA. U histopatologických řezů nádorů byla vyhodnocena jejich architektura, budding, mucinózní status, desmoplastická reakce, přítomnost nekrózy a grade nádoru. Dále bylo provedeno imunobarvení řezů na různé populace lymfocytů a dalších imunitních markerů – CD45<sup>+</sup> RO, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, FOXP3, PD-1, PD-L1 a semikvantitativně vyhodnocena jejich přítomnost v nádorovém epitelu nebo ve stromatu. **Výsledky:** Analýza mikrobiomu odhalila asi 70% překryv v bakteriálním složení stolice a stěrů ze sliznice nádorů nebo přilehlé zdravé sliznice. Identifikovali jsme taxa asociované s povrchem nádoru, rody *Fusobacterium*, *Gemella*, *Eisenbergiella*, *Massilia*, *Campylobacter*, *Parvimonas*, *Coprobacter*. Dále jsme našli statisticky významné rozdíly v mikrobiálním složení stěrů mezi jednotlivými lokalizacemi nádoru (např. známé *Fusobacterium* již asociované s CRC nebylo nalezeno u nádorů rektosigmoidea a rekta). Korelace mikrobiomu z nádorových stěrů a histopatologických charakteristik nádoru a imunitních markerů objevila bakteriální taxa asociované s nekrozou (*Butyrivimonas*, *Coprobacter*), angioinvasí (*Ruminococcaceae*, *Erysipelatoclostridium*), přítomnosti CD8<sup>+</sup> lymfocytů v nádorovém epitelu (*Enterobacter*, *Klebsiella*, *Hungatella*, *Ruminococcaceae*) nebo PD1 v nádorovém epitelu (*Pseudomonas*, *Micrococcus*, *Propionibacterium*, *Dysgonomonas*, *Bacillus*, *Marinobacter*, *Psychrobacter* aj.). **Závěr:** Podářilo se nám identifikovat bakterie asociované s klinickými proměnnými jako je např. lokalizace nádoru, ale také s histopatologickými charakteristikami nádoru a imunitní odpovědí.

*Práce byla podpořena projektem AZV 16-31966A.*

### XXXI/272. IDENTIFIKACE MIKROBIOMU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU Z RNASEQ DAT NÁDOROVÉ TKÁNĚ A JEHO KORELACE S KLINICKÝMI PROMĚNNÝMI A MOLEKULÁRNÍMI PODTYPY

ZWINSOVÁ B.<sup>1</sup>, OPPELT J.<sup>2</sup>, VÍDEŇSKÁ P.<sup>3</sup>, BUDINSKÁ E.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Národní centrum pro výzkum biomolekul, PřF MU, Brno, <sup>3</sup> Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí, PřF MU, Brno, <sup>4</sup> RECAMO, MOÚ, Brno

**Východiska:** Kolorektální karcinom (CRC) je velmi heterogenní onemocnění jak z hlediska klinického, tak z hlediska molekulárního a histopatologického. Heterogenita onemocnění se projevuje nejen na fenotypové úrovni, ale i v odpovědi na léčbu a v přežívání pacientů. I přes obrovské úsilí posledních let jsou molekulární prediktivní a prognostické klasifikátory jen nepatrně lepší než standardní klinické faktory. Střevní mikrobiom je v poslední době asociovaný s vývojem CRC a může být chybějícím dílkem v charakteristice heterogenity CRC. Cílem studie bylo identifikovat mikrobiální složení z RNAseq dat nádorové tkáně, korelovat toto složení s dostupnými klinickými proměnnými a porovnat výsledky s nejnovějšími poznatky a s výsledky 16S rRNA mikrobiální analýzy nádorových stěrů z naší studie Střevníom. **Materiál a metody:** Provedli jsme analýzu RNAseq dat nádorové tkáně – 114 pacientů s CRC stadia I–IV ze studie COAD (The Cancer Genome Atlas). Pomocí algoritmu RINS jsme identifikovali bakteriální sekvence z RNAseq dat nádorové tkáně, a taxonomicky je zařadili s pomocí BLAST algoritmu a databáze NCBI. Takto vzniklá data jsme korelovali s dostupnými klinickými proměnnými (lokace výskytu nádoru, stadium, TNM ad.) a molekulárními podtypy CRC (Budinská et al., 2013). **Výsledky:** Ve vzorcích jsme identifikovali 296 bakteriálních druhů patřících do 10 bakteriálních kmenů. Pozorovali jsme potenciální kontaminace (vysoké procento bakterií označených jako nekultivovatelné – 10–30 %). Navzdory tomu jsme byli schopni nalézt bakterie, které jsou v publikacích asociované s CRC (druhy *Porphyromonas gingivalis*, *Escherichia coli* a rody *Streptococcus*, *Enterococcus* a *Clostridium*). U 54 pacientů (47 %) jsme identifikovali bakteriální sekvence patřící do čeledě *Fusobacteriaceae*, jejichž zástupce *Fusobacterium nucleatum* je nejlépe prostudovanou bakterií ve spojení s CRC. Tato bakterie byla pozorovaná nejen ve vzorcích stolice, ale i uvnitř nádoru. Podobně jako u 16S rRNA jsme např. u *Fusobacteriaceae* pozorovali odlišnou abundanci v závislosti na lokalizaci nádoru. Pozorovali jsme výskyt bakterií, které byly u 16S rRNA signifikantně více abundantní ve střezech z nádorů než ve stolici (rod *Campylobacter* a čeleď *Lachnospiraceae*). **Závěr:** Studie prokázala, že s pomocí

vhodných bioinformatických a statistických metod analýzy dat je možné zachytit přítomnost bakteriální rRNA z RNAseq experimentů. Podařilo se nám identifikovat bakterie, které jsou velmi často diskutovány v publikacích věnujících se vlivu mikrobiomu na CRC.

*Práce byla podpořena projektem AZV 16-31966A.*

### XXXI/279. DYSREGULACE DLOUHÝCH NEKÓDUJÍCÍCH RNA U MULTIFORMNÍHO GLIOBLASTOMU A JEJICH STUDIUM S VYUŽITÍM MODERNÍCH MOLEKULÁRNĚ-GENETICKÝCH PŘÍSTUPŮ

VEČEŘA M.<sup>1</sup>, ŠÁNA J.<sup>1</sup>, BŮTOVÁ R.<sup>1</sup>, REGULI Š.<sup>2</sup>, HERMANOVÁ M.<sup>3</sup>, KŘEN L.<sup>4</sup>, LIPINA R.<sup>2</sup>, SMRČKA M.<sup>5</sup>, SLABÝ O.<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, <sup>2</sup> Neurochirurgická klinika LF OU a FN Ostrava, <sup>3</sup> I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN v sv. Anny v Brně, <sup>4</sup> Ústav patologie, LF MU a FN Brno, <sup>5</sup> Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, <sup>6</sup> Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

**Východiska:** Glioblastom (GBM) je nejčastější primární nádor mozku, který je charakterizován nepříznivou prognózou i navzdory veškeré dostupné léčbě. Z tohoto důvodu je vynaloženo mnoho finančních prostředků a úsilí do výzkumu nových prognostických a prediktivních biomarkerů či terapeutických cílů. Dlouhé nekódující RNA (lncRNA) jsou regulátory genové exprese, které hrají významnou roli v patologii GBM, a zdají se proto být vhodnými kandidáty ke studiu. **Materiál a metody:** Naše studie zahrnovala 14 pacientů s GBM a 8 pacientů s intrakraniální epilepsií, kterým byla odebrána mozková tkáň v rámci epileptochirurgických výkonů. rRNA – depletovaná RNA byla použita na sekvenování pomocí přístroje NextSeq 500 (Illumina). Statistickou analýzou bylo vyhodnoceno 24 087 mRNA a 8 414 lncRNA a jejich sekvenčních variant s nenulovým RPKM alespoň v jednom vzorku. Pro mapování sekvencí na referenční genom a součet čtení připadajících na cílovou sekvenci byl použit CLC genomic workbench. Cílené utlumení zvýšené exprese ZFAS1 bylo provedeno pomocí tranzientní transfekce specifických siRNA do stabilních GBM linií (A172, U87MG, T98G). Úspěšnost transfekce byla ověřena prostřednictvím qRT-PCR a vliv na viabilitu pomocí MTT assay. **Výsledky:** Statistickou analýzou bylo objeveno 274 ( $p < 0,01$ ) lncRNA dysregulovaných ve tkáňových vzorcích GBM v porovnání s nenádorovými mozkovými tkáněmi. Sekvenování taktéž odhalilo 489 dysregulovaných mRNA s  $p < 0,001$  a 26 mRNA s  $p < 0,000001$ . Transfekce inhibitoru ZFAS1, jedné z identifikovaných lncRNA, vedla k úspěšnému utlumení hladiny ZFAS1, které ovšem nemělo vliv na snížení míry proliferace buněčných linií. **Závěr:** Popsali jsme významnou dysregulaci lncRNA a mRNA ve tkáních GBM v porovnání s nenádorovou tkání. Dále jsme úspěšně utlumili hladinu ZFAS1, což ovšem nemělo vliv na proliferaci glioblastomových buněk.

### XXXI/284. UPREGULACE MIR-9 U DLAŽDICOBUNĚČNÉHO SINONAZÁLNÍHO KARCINOMU – POTENCIÁLNÍ PROGNOSTICKÝ BIOMARKER

KOVAŘÍKOVÁ H.<sup>1</sup>, BARANOVÁ I.<sup>1</sup>, LACO J.<sup>2</sup>, VOŠMIK M.<sup>3</sup>, DUNDR P.<sup>4</sup>, NĚMEJCOVÁ K.<sup>4</sup>, MICHÁLEK J.<sup>5</sup>, PALIČKA V.<sup>1</sup>, CHMELAŘOVÁ M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a FN Hradec Králové, <sup>2</sup> Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové, <sup>3</sup> Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, <sup>4</sup> Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze, <sup>5</sup> Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

**Východiska:** Sinonazální karcinom (SNC) řadíme do skupiny nádorů hlavy a krku, které vznikají v dutině nosní a vedlejších dutinách nosních, je charakteristický nepříznivou prognózou a komplikovanou diagnózou i léčbou. Karcinom dlaždicového epitelu je nejčastějším typem tohoto onemocnění. Rizikové faktory zahrnují kouření, přítomnost HPV infekce a profesní vystavení specifickým 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. Profily exprese jednotlivých miRNA by mohly být použity jako prognostické biomarkery nejen nádorových onemocnění. **Materiál a metody:** V rámci studie byla analyzována exprese miR-9-5p a miR-9-3p v unikátním souboru vzorků sinonazálního karcinomu fixovaných ve formalínu, zalitých do parafínu. Soubor zahrnoval 46 vzorků dlaždicobuněčných SNC a 17 vzorků kontrolní sinonazální tkáně. Relativní exprese byla určena za použití metody real-time PCR se specifickými TaqMan® Advanced miRNA Assays a data byla vyhodnocena pomocí DDCT analýzy. Jednofaktorová analýza rozptylu a korelační analýza byla použita pro odhalení souvislostí mezi expresí obou miR-9 isomerů a zaznamenanými klinickopatologickými daty. Analýza přežití byla provedena pomocí Kaplan-Meierovy metody doplněné log-rank testem. **Výsledky:** Naše výsledky ukazují statisticky významnou upregulaci jak miR-9-5p, tak miR-9-3p (fold change – 6,80, resp. 3,07) u SNC pacientů. Analýza přežití ukázala souvislost mezi vyšší expresí miR-9-5p a delším přežitím pacientů ( $p = 0,026$ ). Rovněž jsme určili korelaci mezi přítomností regionální recidivy a expresí miR-9-5p. Exprese miR-9-3p korelovala s profesním rizikem ( $p = 0,030$ ), přítomností angioinvasze ( $p = 0,013$ ) a perineurálním šířením ( $p = 0,031$ ). **Závěr:** Naše studie podporuje teorii možného budoucího použití miRNA jako prognostických biomarkerů. Obě dvě izofory miR-9 by mohly mít důležitou roli v patogenezi nádorů sinonazální oblasti. Naše výsledky rovněž podporují hypotézu, že exprese různých izoforem jedné miRNA mohou hrát různé role v patologii nádorů a pro určení exprese miRNA by měly být využívány metody se schopností vyšetřit expresi všech těchto variant.

*Tato studie byla podpořena programem MZ ČR – RVO (UHKK, 00179906), SVV grantem 260 398/2017, programem PROGRES Q40/11 na projektem BBMRI-CZ.: No. EF16 013/0001674.*

### XXXI/286. SIGNIFICANT ROLE OF TUMOR MICRORNAS IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS TREATED WITH INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY

AHMAD P.<sup>1</sup>, ŠÁNA J.<sup>1</sup>, SLÁVIK M.<sup>2</sup>, ŠLAMPÁ P.<sup>2</sup>, SMILEK P.<sup>3</sup>, HERMANOVÁ M.<sup>4</sup>, SLABÝ O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, <sup>2</sup> Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, <sup>3</sup> Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, St. Anne's University Hospital, Brno, <sup>4</sup> Department of Pathological Anatomy, St. Anne's University Hospital, Brno

**Introduction:** Head and neck cancers are the sixth most common cancers worldwide mainly represented by the squamous cell carcinoma (HNSCC). Most important treatment modality in HNSCC is radiotherapy (RT). Closed as well as ongoing clinical trials are evaluating especially potential for reduced-dose RT

in less aggressive radiosensitive HNSCC defined by human papillomavirus (HPV) positivity, with promise of less acute and late toxicity. To this end, variety of different biomarkers with promising predictive value is currently investigated in HNSCC. MicroRNAs (miRNAs) are short endogenous RNAs that post-transcriptionally modulate gene expression. Specific expression patterns of miRNA have been shown to predict prognosis and therapeutic response in cancers including HNSCC. Aim of our study was to identify tumor tissue miRNAs enabling of predict locoregional control (LRC) in HNSCC patients who underwent intensity-modulated RT. **Materials and methods:** We have analyzed global miRNA expression profiles in 43 FFPE tumor biopsies collected from HNSCC patients treated with intensity-modulated RT, who were divided into two groups according to their LRC as follows – short LRC (n = 22; median 5.1 months (min. 1.3, max. 18.6)) vs. long LRC (n = 21; median 60.4 months (min. 46.8, max. 98.8)). This analysis has been performed using the hybridization Affymetrix GeneChip miRNA 4.0 array. Validation of miRNA candidates was performed in independent cohort of 64 HNSCC patients. MicroRNA determination 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:** We identified 24 miRNAs with significantly different expression between both examined groups (p < 0.05; average log (fold change) = 0.42). Based on pre-defined criteria, 12 miRNAs were selected for independent validation, from which miR-421 and miR-1228 were differentially expressed between groups of patients with short and long LRC. Moreover, risk-score based on combination of these 2 miRNAs expression and CD44 status enabled to predict 3-years LRC with 82% sensitivity and 82% specificity (AUC = 0.798). **Conclusion:** Our results suggest that miR-421 and miR-1228 are promising predictive biomarkers in HNSCC patients treated with intensity-modulated RT.

*This work was supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. 15-31627A, by the project MZ CR – RVO (MOU, 00209805); and by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic under the project CEITEC 2020 (LQ1601).*

### XXXI/293. USAGE OF PLASMA MIRNA SIGNATURE FOR IDENTIFICATION OF PANCREATIC CANCER PATIENTS WHO WILL NOT BENEFIT FROM SURGICAL RESECTION

GABLO N.<sup>1</sup>, VENCOVSKÁ E.<sup>1</sup>, MACHÁČKOVÁ T.<sup>1</sup>, PROCHÁZKA V.<sup>2</sup>, HLAVSA J.<sup>2</sup>, KARÁSEK P.<sup>3</sup>, KALA Z.<sup>2</sup>, SLABÝ O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, <sup>2</sup> Department of Surgery, University Hospital Brno,

<sup>3</sup> Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno

**Introduction:** Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) constitutes 90% of pancreatic cancers. PDAC is one of the most aggressive solid malignancies associated with poor prognosis and high mortality rates. Surgical resection remains the only definitive treatment option for patients in early stage of disease. Nevertheless, radical resection is associated with high morbidity rates, therefore there is an urgent need for the development of prognostic assay to indicate patients who will not benefit from surgical resection. miRNAs are often aberrantly expressed and exhibit oncogenic or tumor suppressor functions in PDAC. We assume that these molecules have ability to enable prognostic stratification of PDAC patients. **Materials and methods:** We analyzed preoperative plasma samples of 23 patients with poor prognosis (median OS = 10 months) and 22 patients with good prognosis (median OS = 25 months). cDNA libraries were prepared using CleanTaq Small RNA Library Prep Kit (TriLink). The sequencing analysis were performed by Next 500/550 High Output v2 Kit – 75 cycles using the NextSeq 500 instrument (both Illumina). For miRNA mapping and analysis, an online tool Chimira was used. Obtained data were statistically evaluated using the Bioconductor edgeR and DESeq2 package. **Results:** We found 33 miRNAs to have significantly higher levels in plasma samples of patients with poor prognosis (p < 0.05), and 8 miRNAs have lower levels compared to those with good prognosis (p < 0.05). **Conclusion:** miRNA expression profiles have the potential to provide tumor-specific prognostic information and may be useful in more appropriately selecting patients who will not benefit from surgical resection.

*This work was supported by Ministry of Health of the Czech Republic grant nr. AZV 16-31314A.*

### XXXI/295. UHLÍKOVÝ NANOTRANSPORTÉR DOXORUBICINU PRO ZACÍLENÍ K NÁDORU PANKREATU

GARGULÁK M.<sup>1</sup>, FERREIRA DA SILVA A.<sup>1</sup>, UHLÍŘOVÁ D.<sup>1</sup>, DOČEKALOVÁ M.<sup>1</sup>, STAŇKOVÁ M.<sup>1</sup>, RUTTKAY-NEDECKÝ B.<sup>1</sup>, KEPINSKÁ M.<sup>2</sup>, KIZEK R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centrální laboratoře, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, <sup>2</sup> Wroclaw Medical University, Wroclaw, Polsko

**Východiska:** Karcinom pankreatu patří mezi nejobtížněji léčitelné typy zhoubných nádorů. Kvůli svému anatomickému uložení totiž bývá diagnostikován až ve značně pokročilém stadiu, navíc se jedná velmi agresivní typ. Jeho incidence v populaci razantně roste, a navíc vyniká vysokou mortalitou (90 % diagnostikovaných pacientů se nepřežije déle než 1 rok). Při léčbě nádorů pankreatu se využívají antracyklinová antibiotika, jako je doxorubicin (DOXO). Možnost, jak zvýšit terapeutické okno, představují nanotransportéry. Uhlíkové nanotrubicice (CNTs) jsou nanočástice tvořené atomy uhlíku, jsou charakteristické vysokou stabilitou a velkým specifickým povrchem. Cílem této práce je vyvinout nanotransportérový komplex, který je specifický pro karcinom pankreatu. **Materiál a metody:** Celkem 2 mg uhlíkových nanotrubic (CNTs) byly zoxidovány pomocí směsi kyseliny dusičné a sírové. Následně byl purifikován pomocí centrifugace (16 000 g, 30 min) a 18 MW vody. Následně byl enkapsulován do nanometrické struktury doxorubicin a navázán chitosan (CS) a protilátka (Ab1). SPION Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/Au/NPs byly připraveny termální syntézou a následně byly modifikovány citrátem, CS a protilátkou (Ab2). **Výsledky:** V experimentu byl navržen a následně studován biofyzikálními metodami CNTs nanotransportér antracyklinových antibiotik (MWCNTs/CS/DOXO/Ab1/SPION Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/Au/NPs/CS/Ab2). Zjistili jsme, že velikost obou částí konstrukturu spojených vazbou protilátek je kolem 200 nm. Uvnitř vytvořené nanometrické struktury je elektrostaticky navázán doxorubicin (kolem 25 % aplikované koncentrace DOXO) a jeho množství se zvyšuje s aplikovanou koncentrací (R<sub>2</sub> = 0,99). V následujícím experimentu byl CNTs/DOXO modifikován CS a Ab1. SPION Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/Au/NPs byly obaleny CS sítí a byla navázána Ab2. Vytvořený komplex (MWCNTs/CS/DOXO/Ab1/SPION Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/Au/NPs/CS/Ab2) byl následně potvrzen několika nezávislými metodami (elektrochemicky, biochemicky, fluorescenčně). **Závěr:** Předpokládáme, že nový nanotransportér bude vysoce selektivní k agresivním formám zhoubných nádorů pankreatu a netoxický pro neclívné tkáně.

*Práce byla realizována za podpory projektu NANO LPR 2018 Liga proti rakovině Praha a The European Technology Platform for Nanomedicine a ERASMUS+ project.*

### XXXI/297. MŮŽE ANALÝZA BUNĚČNÉHO LIPIDOMU PŘÍSPĚT K ROZLIŠENÍ NÁDOROVÝCH A NENÁDOROVÝCH BUNĚK TLUSTÉHO STŘEVA?

HOFMANOVÁ J.<sup>1</sup>, SLAVÍK J.<sup>2</sup>, TYLICOVÁ Z.<sup>1,3</sup>, OVESNÁ P.<sup>4</sup>, BOUCHAL J.<sup>5</sup>, KOLÁŘ Z.<sup>5</sup>, EHRMANN J.<sup>5,6</sup>, LEVKOVÁ M.<sup>5</sup>, MACHALA M.<sup>2</sup>, VONDRÁČEK J.<sup>1</sup>, KOZUBÍK A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddělení cytogenetiky, Biofyzikální ústav AV ČR, v. v. i., Brno, <sup>2</sup> Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v. v. i., Brno,

<sup>3</sup> Ústav experimentální biologie, PřF MU, Brno, <sup>4</sup> Ústav biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, <sup>5</sup> Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP v Olomouci, <sup>6</sup> Ústav histologie a embryologie, LF UP v Olomouci

**Východiska:** Rozvoj nádorového onemocnění tlustého střeva je mimo jiné charakterizován abnormalitami v syntéze a metabolismu lipidů, ovlivňujícími energetickou rovnováhu, strukturu a funkci biologických membrán, produkci specifických mediátorů a buněčné signálování. Změny buněčného lipidového profilu a metabolismu (lipidomu) zásadně ovlivňují chování buněk i jejich odpověď na terapii. K lepšímu pochopení problematiky na buněčné a molekulární úrovni jsou využívány permanentní linie epiteliálních buněk tlustého střeva různého stupně nádorového rozvoje. Naše práce vycházela z předpokladu, že detailní analýza lipidomu různých buněčných linií tlustého střeva může odhalit takové rozdíly v množství a profilu specifických tříd/typů lipidů, které se mohou podílet na jejich rozdílné odpovědi k různým podnětům. **Materiál a metody:** Z buněk šesti lidských epiteliálních linií tlustého střeva odvozených z tkáně v různém stupni nádorového rozvoje byly izolovány lipidy a podrobeny LC/MS/S (kapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií) analýze. Bylo stanoveno množství a hmotnostní profily všech tříd fosfolipidů (PL), lysofosfolipidů (lysoPL) a sfingolipidů. Tato data byla matematicky vyhodnocena (shluková a diskriminační analýza) s ohledem na vzájemné srovnání linií a na významné diskriminující typy lipidů. **Výsledky:** Výsledky shlukové analýzy seřadily buněčné linie dle stupně jejich nádorové transformace (normální buňky, adenom, karcinom, lymfatická metastáza). Výsledky diskriminačních analýz odhalily nejvíce rozlišující typy lipidů i odlišnosti v poměru PL : lysoPL. Ukázaly se zejména významné korelace zastoupení a profilu některých specifických tříd lysoPL a sfingolipidů se stupněm nádorové transformace buněk. Podobné přístupy jsou nyní aplikovány při srovnání lipidomu střevních epiteliálních buněk izolovaných z nádorové vs. nenádorové tkáně pacientů s nádory tlustého střeva. **Závěr:** Naše výsledky ukázaly, že a) vybrané buněčné linie jsou vhodným modelem pro lipidomické studie a mohou sloužit jako základ k navazujícímu klinickému výzkumu, b) analýza buněčného lipidomu by mohla přispět k rozlišení nádorových a nenádorových buněk také u klinických vzorků, u nichž by specifické typy lipidů mohly být využity jako biomarkery.

*Práce byla realizována za podpory agentury Aplikovaného zdravotnického výzkumu (AZV) MZ ČR pod grantovým číslem AZV 15-30585A.*

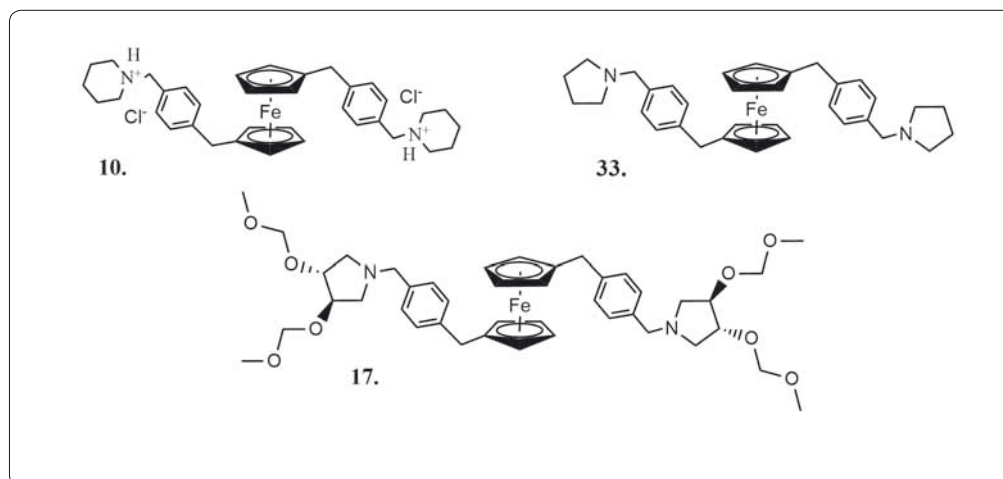
### XXXI/309. VLIV RADIOTERAPIE NA SENZITIZACI RAKOVINNÝCH BUNĚČNÝCH LINIÍ KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA K NOVĚ SYNTETIZOVANÝM ORGANOKOVOVÝM SLOUČENINÁM

SKOUPILOVÁ H.<sup>1,2</sup>, RAK V.<sup>3</sup>, KARBAN J.<sup>4</sup>, PINKAS J.<sup>5</sup>, BARTOŠÍK M.<sup>1</sup>, HRSTKA R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RECAMO, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Národní centrum pro výzkum biomolekul, PřF MU, Brno, <sup>3</sup> Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno,

<sup>4</sup> Ústav chemických procesů AV ČR, v. v. i., Praha, <sup>5</sup> Ústav fyzikální chemie J. Heyrovského AV ČR, v. v. i., Praha

**Úvod:** Celosvětově je karcinom děložního čípku druhým nejčastějším nádorovým onemocněním specifickým u žen. Díky rozšíření cytologického screeningu spolu s očkováním proti nejčastějším HPV virům, došlo k poklesu incidence tohoto typu gynekologické malignity. Přesto na celém světě každoročně téměř polovina z přibližně půl milionu postižených žen na toto onemocnění zemře. Jako léčba první volby je nejčastěji použit chirurgický zákrok. U pokročilých nádorů je pak preferována kurativní radioterapie v kombinaci s chemoterapií (deriváty platiny). Lokálně cílená brachyterapie spolu s chemoterapií vede ke zvýšení účinnosti léčby i celkového přežití pacientek [1]. **Materiál a metody:** Byla testována série derivátů metalocenů, z nichž některé na ovariálních nádorových buňkách vykazovaly lepší účinnost než cisplatina [2,3]. Screening cytotoxicity jednotlivých sloučenin byl prováděn pomocí MTT testů na buněčných liniích odvozených od karcinomu děložního hrdla (CaSki, SiHa, HeLa). U aktivních látek byly provedeny analýzy redoxního stresu s využitím fluorescenční sondy. Dále byly provedeny analýzy buněčného cyklu na vybraných buněčných liniích. Další fází testování byla kombinace cytotoxických látek a ionizujícího záření. Byly opět využity základní MTT testy následované analýzou schopnosti nádorových buněk tvořit kolonie (CFA) a měřením změn v buněčném cyklu. Výsledky z MTT a CFA testů byly hodnoceny v programu CalcuSyn. **Výsledky:** Základním cytotoxickým screeninem bylo vybráno několik sloučenin, ferocenů (obr. 1), které nesly nasycené pěti- a šestičlenné heterocykly obsahující dusík a byly pro testované buňky toxické. U takto vybraných látek se pokročilo na testování v kombinaci s radioterapií. Látky samostatně působily jen drobné změny v rozložení buněčného cyklu, oproti společnému působení látek s radioterapií, kde došlo k zásadnějším změnám. **Závěr:** Naše výsledky prokázaly slibnou protinádorovou aktivitu některých studovaných látek



aktivitu některých studovaných látek v kombinaci s radioterapií a naznačují, že další bližší zkoumání společného působení nových organometalických sloučenin a ionizujícího záření, nejen na buněčných liniích odvozených z cervikálního karcinomu, by v budoucnu mohlo přinést využití i v klinické praxi.

*Literatura: [1] Sturdza A et al. Radiother Oncol 2016; 120(3): 428–433. [2] Bartošík et al. Analyst 2015; 140(17): 5864–5867. [3] Hodík et al. J. Organomet Chem 2017; 846: 141–151.*

*Práce byla podpořena projekty GAČR P206/12/G151 a 17-05838S, MŠMT – NPU I – LO1413 a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).*



**XXXI/312. ZMĚNY V METYLACI PROTOKADHERINŮ U HIGH-GRADE SERÓZNÍHO OVARIÁLNÍHO KARCINOMU**BARANOVÁ I.<sup>1</sup>, KOVAŘÍKOVÁ H.<sup>1</sup>, LACO J.<sup>2</sup>, DVOŘÁK O.<sup>3</sup>, SEDLÁKOVÁ I.<sup>3</sup>, PALIČKA V.<sup>1</sup>, CHMELAŘOVÁ M.<sup>1</sup><sup>1</sup> Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a FN Hradec Králové, <sup>2</sup> Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové,<sup>3</sup> Porodnická a gynekologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

**Východiska:** Ovariální karcinom je vzhledem k vysoké mortalitě, agresivnímu průběhu a absenci časných příznaků jedním z nejzávažnějších problémů onkogynekologie. Vzhledem k tomu, že prozatím neexistuje žádná efektivní metoda pro screening, je většina pacientek diagnostikována až v pokročilých stádiích nemoci, kdy je 5leté přežití < 25 %. Ke vzniku a rozvoji ovariálního karcinomu přispívá mnoho faktorů, mezi jinými i epigenetické změny, z nichž nejvíce prostudovaná je metylace DNA. Změny v metylaci DNA se objevují už v časných fázích karcinogeneze, a proto by mohly být využity jako biomarkery pro screening ovariálního karcinomu. Aberantní DNA metylace protokaderinů byla nalezena u různých nádorových onemocnění, u ovariálního karcinomu zatím nebyla zkoumána. V naší studii jsme se zaměřili na sledování změn v metylaci neklastrovaných protokaderinů skupiny d2 (PCDH8, PCDH10, PCDH17) v nádorové tkáni high-grade serózního ovariálního karcinomu (HGSO) ve srovnání s kontrolní tkání. **Materiál a metody:** Analyzovaný soubor se skládal z 51 pacientek s HGSO a 35 pacientek léčených pro nemaligní diagnózu (např. sestup dělohy s adnexektomií) tvořících kontrolní soubor. Celkový počet 122 vzorků tvořilo 102 řezů z parafinových bločků s formalinem fixovanou tkání (51 nádorů, 35 vzorků nenádorové tkáně z ovárií, 16 kontrolních vzorků z epitelu fimbriálního úseku vejcovodů) a 20 vzorků zmrazené nativní tkáně (10 nádorů, 10 kontrolních vzorků). Pro analýzu metylace byly využity molekulárně biologické metody – masivní paralelní sekvenování a vysokorozlišovací analýza křivek tání. **Výsledky:** Methylace PCDH17 byla detekována u téměř 70 % pacientek s HGSO bez jakéhokoliv metylace ve skupině kontrolních vzorků a byla zjištěna jak v pozdních, tak v počátečních stádiích nádorů. Ostatní vybrané protokaderiny nevykazovaly žádné významné změny v metylaci. Následná analýza genové exprese PCDH17 ukázala sníženou expresi ve všech nádorových vzorcích ve srovnání s kontrolními. Byla zjištěna statisticky významná negativní korelace mezi metylací a úrovní exprese, která naznačuje, že k utlumení exprese může docházet na základě metylace. **Závěr:** Zvýšená metylace PCDH17 pravděpodobně sehrává důležitou roli ve vývoji a progresi HGSO a její další studium představuje potenciální směr při hledání chybějících klinických biomarkerů u ovariálního karcinomu.

*Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906), programem PROGRES Q40/11 a projekty BMMRI\_CZ LM2015089 a CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_013/0001674.*

**XXXI/314. APTAMÉRY – POTENCIÁLNÝ NÁSTROJ PRE CIELENÚ TERAPIU KARCINÓMU PRSNÍKA**POTURNAYOVÁ A.<sup>1</sup>, BURÍKOVÁ M.<sup>2</sup>, BIZÍK J.<sup>2</sup>, HIANIK T.<sup>3</sup><sup>1</sup> Centrum Biovied SAV, Ústav biochemie a genetiky živočichov, Bratislava, <sup>2</sup> Biomedicínske centrum SAV, Ústav experimentálnej onkológie, Bratislava,<sup>3</sup> Katedra jadrovej fyziky a biofyziky, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky UK v Bratislave

Karcinóm prsníka je jednou z najčastejších príčin úmrtí súvisiacich s onkologickým ochorením u žien. V súčasnosti s rozvojom včasnej detekcie, zvýšenej sociálnej informovanosti a druhmi možností liečby sa miera prežitia zlepšila u takmer všetkých typov pacientov s karcinómom prsníka. Avšak u tretiny pacientov dochádza k recidíve v priebehu 5 rokov. Skorá diagnostika a včasná liečba majú prvoradý význam pri prognóze rakoviny prsníka, pretože sa výrazne zvyšujú šance na prežitie. Súčasná diagnostické technológie, vrátane zobrazovania, molekulárnej detekcie a imunohistochemie však majú prirodzené obmedzenia a môžu poskytnúť neisté výsledky. Najčastejšou liečebnou stratégiou je endokrinná terapia, chemoterapia a cieľená terapia s použitím protilátok rozpoznávajúcich biomarkery rakoviny, avšak nie sú vždy úspešné a môžu spôsobiť nepriaznivé účinky a intoleranciu voči liekom. Preto je neustále potrebné vyvinúť nové účinné metódy diagnostiky a terapie rakoviny prsníka. Aptaméry poskytujú potenciálny alternatívny zdroj molekúl pre cieľnú terapiu. Predstavujú funkčnú krátku jednoreťazcovú nekódujúcu RNA alebo DNA, ktorá sa môže špecificky viazať na cieľ s vysokou afinitou *in vitro* a môžu rozpoznať rôzne cieľové molekuly vytvorením sekundárnych štruktúr. V porovnaní s protilátkami majú aptaméry také výhody ako vysokú špecifickosť, afinitu, stabilitu a neimunogenitu. Navyše sa dajú ľahko modifikovať s nízkymi nákladmi na cieľové množstvo rôznych molekúl a preto sa často nazývajú aj ako "chemické protilátky". Vďaka týmto charakteristikám boli v poslednom období rozsiahlo študované v spojení s rôznymi nanomateriálmi v oblasti biologickej detekcie, molekulárnej diagnostiky, bioimagingu, molekulárnej klasifikácie nádorov a dodávaní liekov. V našej práci sme sa zamerali na vývoj biosenzora, ktorého citlivými zložkami boli dva DNA aptaméry, a to HB5 a sgc8c. sgc8c aptamér sa špecificky a s vysokou afinitou viaže na povrchové receptory tyrozín kinázy 7 (PTK7) a HB5 rozpoznáva HER2 receptory na bunkách karcinómu prsníka. Mechanizmy interakcií spomínaných aptamérov s PTK7 alebo HER2 sme testovali pomocou citlivých analyticko-fyzikálnych metód založených na meraní akustických strižných kmitov (TSM) a silovej spektroskopie. Tieto interakcie medzi aptaméromi a sledovanými receptormi HER2+ a HER2- na bunkách boli monitorované v reálnom čase. Naše dosiahnuté výsledky ukazujú, že potenciál aptamérov v spojení s vysokocitlivými metódami sa ukazujú ako sľubná metóda na včasnú diagnostiku onkologických ochorení.

*Práca bola podporená APVV-14-0267.*

**XXXI/316. MOLEKULÁRNÍ MECHANIZMUS ÚČINKU VYBRANÝCH STEROIDNÍCH LÁTEK U BUNĚK ODVOZENÝCH OD KARCINOMU PRSU**VOŇKA P.<sup>1,2</sup>, RÁROVÁ L.<sup>3</sup>, BAZGIER V.<sup>2,3</sup>, BERKA K.<sup>4,5</sup>, STRNAD M.<sup>2</sup>, VALÍK D.<sup>1</sup>, HRSTKA R.<sup>1,2</sup><sup>1</sup> RECAMO, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Laboratoř růstových regulátorů, Centrum regionu Haná pro biotechnologický a zemědělský výzkum, Ústav experimentální botaniky AV ČR, v. v. i. a UP v Olomouci, <sup>3</sup> Oddělení chemické biologie a genetiky, Centrum regionu Haná pro biotechnologický a zemědělský výzkum, UP v Olomouci,<sup>4</sup> Katedra fyzikální chemie, PřF UP v Olomouci, <sup>5</sup> Regionální centrum pokročilých technologií a materiálů, Katedra fyzikální chemie, UP v Olomouci

**Úvod:** Unikátní knihovna obsahující přibližně 8 000 steroidních sloučenin, ke kterým jsou popsány syntetické cesty, byla využita k molekulárnímu dokování s cílem najít vhodné ligandy pro estrogenové receptory (ER). Důvodem je skutečnost, že mnohé z těchto látek mohou vykazovat i protinádorové účinky. V případě karcinomu prsu představují ER klíčový biomarker tohoto onemocnění, neboť jeho přítomnost či nepřítomnost je významně promitá jak do prognózy onemocnění, tak i způsobu léčby. Po navázání ligandu se ER aktivují a dochází ke konformačním změnám, mezi které patří především fosforylace a dimerizace. Poté jsou translokovány do jádra, kde nasedají na tzv. ERE místa (estrogen responsive elements) a spouštějí transkripci cílových genů. ER tedy představují velmi důležitý cíl pro protinádorovou léčbu. **Materiál a metody:** Z knihovny steroidních látek byly pomocí molekulárního dokování vybrány látky,

kteřé potenciálně interagují s ER. Vycházelo se ze struktury ER s estradiolem (PDB: 1ERE), který je jeho přirozeným ligandem. Jejich účinek byl experimentálně posouzen jednak pomocí MTT (3 [4,5 dimethylthiazol-2-yl]-2,5-difenyl tetrazolium bromid) testu a dále pak imunochemicky na buněčných liniích MCF-7, LCC9 a LCC1. Na závěr byl vliv analyzovaných sloučenin na ER stanoven pomocí luciferázového reportérového testu, který je k tomuto účelu vyvíjen. **Výsledky:** Pomocí molekulového dokování bylo z knihovny vybráno 20 látek, které měly nejnižší hodnoty vazebné energie. Výsledky validačních testů naznačily, že především látka MU-5562 má účinky srovnatelné s již známými inhibitory ER, neboť podobně jako tamoxifen stabilizuje ER. Současně dochází jeho působením ke snížení exprese AGR2 a aktivita luciferázy v reportérovém testu byla taktéž velmi nízká podobně jako u komerčních inhibitorů. **Závěr:** Zvolená kombinace výpočetních a experimentálních metod představuje vhodný a rychlý způsob, jak určit, zda daná látka ovlivňuje aktivitu ER. Možnosti uplatnění neleží pouze na poli výzkumném, ale rovněž je možné je využít i v klinické praxi.

### XXXI/325. SYNTETICKÉ PEPTIDY S VYSOKOU AFINITOU VŮČI NOREPINEFRINOVÉMU TRANSPORTÉRU PRO APOFERRITINEM ZPROSTŘEDKOVANOU NANOTERAPII NEUROBLASTOMU

CHAROUSOVÁ M., HADDAD Y., TESAŘOVÁ B., STRMISKA V., HYNEK D., MERLOS RODRIGO M., MILOSAVLJEVIC V., DOSTÁLOVÁ S., ADAM V., HEGER Z.  
Mendelova univerzita v Brně

**Východiska:** Chemoterapie, nejčastější léčba nádorových onemocnění, s sebou nese mnohé negativní vedlejší účinky, které ovlivňují následný život pacienta. Jednou z možností eliminace těchto negativních účinků je uzavření cytotoxického léčiva do nanotransportéru. Pro tento účel byl pro enkapsulaci elipticinu (Eli) vybrán apoferritin (Apo) (biokompatibilní proteinová klec), jehož velikost, schopnost disociovat a znovu asociovat v závislosti na okolním pH a snadná modifikace jeho povrchu cílicími molekulami, jej činí velmi vhodným pro nanomedicínu. Pro aktivní zacílení na buňky neuroblastomu byl vybrán lidský norepinefrinový transportér (hNET). S využitím molekulárního modelování a následného dockingu byly vyselektovány dva peptidy s vysokou afinitou k extracelulární doméně hNET a tyto peptidy byly navázány na povrch Apo. **Materiál a metody:** Byl proveden test stability připravených nanočástic, test enkapsulační výtěžnosti, analyzována velikost a morfologie, dále biokompatibilita a schopnost selektivně cílit neuroblastomové buňky se zvýšenou expresí hNET. **Výsledky:** Enkapsulační výtěžnost Eli byla u ApoElli s anti-hNET peptidem GASNGINAYLC (ApoElli-hNET-A) 63 a 48 % pro ApoElli s anti-hNET peptidem SLWERLAYGIC (ApoElli-hNET-B). Po modifikaci byly identifikovány Apo s typickým tvarem dvacetistěnu. Velikost těchto nanočástic byla 50 nm pro ApoElli-hNET-A a 78 nm pro ApoElli-hNET-B. Zeta potenciál byl pro ApoElli-hNET-A 17 mV a pro ApoElli-hNET-B 18 mV. Toxicita enkapsulovaného Eli byla sledována na neuroblastomových liniích UKF-NB4 a SH-SY5Y. 24IC50 byla 8  $\mu$ M pro volný Eli a ~16  $\mu$ M pro oba typy cíleného Eli. Modifikace peptidy zprostředkovala rychlejší internalizaci a selektivitu vůči buňkám se zvýšenou expresí hNET. **Závěr:** Byly vytvořeny stabilní nanočástice, do kterých byla úspěšně enkapsulována cytotoxická látka Eli. Díky enkapsulaci a cílení na buňky neuroblastomu pomocí anti-hNET peptidů významně klesla hemotoxicita volného Eli a jeho toxicita pro zdravé buňky. Toxicita pro buňky neuroblastomu byla srovnatelná s toxicitou volného elipticinu.

*Práce byla podpořena grantovým projektem GACR 17-12816S, IGA MENDELU IP\_019/2018 a Ligou proti rakovině Praha. M. Ch. a B. T. jsou stipendisty programu Brno Ph.D. Talent – financuje statutární město Brno.*

### XXXI/332. ANALÝZA CELKOVÉHO PŘEŽITÍ PACIENTŮ V ZÁVISLOSTI NA HLADINÁCH VYBRANÝCH AMINOKYSELIN V SÉRU

ŠTĚPKA P.<sup>1</sup>, VŠIANSKÝ V.<sup>2</sup>, RAUDENSKÁ M.<sup>1</sup>, GUMULEC J.<sup>1</sup>, HEGER Z.<sup>3</sup>, HORÁKOVÁ Z.<sup>4</sup>, KOSTŘICA R.<sup>4</sup>, MASAŘÍK M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fyziologický ústav, LF MU, Brno, <sup>2</sup> Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, <sup>3</sup> Ústav chemie a biochemie, Mendelova univerzita v Brně,

<sup>4</sup> Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Analýza aminokyselinového profilu a metabolomiky získává stále větší význam pro diagnostiku a následnou prognózu průběhu nádorových onemocnění, vč. spinocelulárních karcinomů v oblasti hlavy a krku (HNSCC). Během vývoje maligního onemocnění dochází k postupným změnám v metabolismu a mikroprostředí nádorových buněk, které se následně projevují i v tkáních a tělních tekutinách. Různé aminokyselinové profily mohou mít rozdílné vlivy na průběh onemocnění. Určení množství jednotlivých aminokyselin ve vzorcích onkologických pacientů tak představuje potenciální nástroj pro získání informací o celkovém stavu organismu a metabolických potřebách nádoru. V této studii byla zkoumána délka celkového přežití pacienta s ohledem na hodnoty vybraných aminokyselin zjištěných v preoperativním séru. Vzorky byly získávány od pacientů FN u sv. Anny. Ve všech případech se jednalo o vzorky séra mužů s histologicky ověřenými primárními HNSCC nádory. Hladiny jednotlivých aminokyselin ve vzorcích pacientů byly stanoveny pomocí iontové výměnné kapalinové chromatografie (AAA-400, Ingos, Praha, ČR) s pokolonovou derivatizací ninhydrinem. Reakce aminokyselin s ninhydrinem za definovaných podmínek dává vzniknout opticky detekovatelné a kvantifikovatelné Ruhemannově červení, která je měřena ve viditelném spektru s absorbančním maximem při 570 nm. Aminokyselinové profily byly statisticky zhodnoceny pomocí software R (The R Foundation) a se statistickou signifikancí ( $p < 0,05$ ) byla prokázána asociace delší doby celkového přežití se zvýšenými hladinami alaninu a citrulinu v séru. Zkoumáním 163 vzorků tak bylo dokázáno, že lze získat cenné prognostické údaje bez nutnosti invazivní biopsie.

*Práce byla podpořena projekty GA ČR 16-12454S, MZ ČR 16-29835A a MUNI/A/1157/2017.*

### XXXI/337. VLIV EPIGENETICKÝCH MODULÁTORŮ NA EXPRESI GENŮ CDKN2B (P15) A PDLIM4 (RIL) U BUNĚČNÉ LINIE RPMI 8226 ODVOZENÉ OD MNOHOČETNÉHO MYELOMU

LUŽNÁ P.<sup>1</sup>, JANOVSÁ L.<sup>2</sup>, KOLÁŘ Z.<sup>1</sup>, SMEŠNÝ TRTKOVÁ K.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc, <sup>2</sup> Ústav mikrobiologie, LF UP a FN Olomouc

**Východiska:** Látky, které ovlivňují epigenetický status genů, jsou v posledních letech intenzivně studovány, jelikož mají potenciál být využívány v léčbě nádorových onemocnění. U onkologicky nemocných pacientů dochází v jejich genomu k epigenetickým změnám, které mohou ovlivňovat patogenezi

onemocnění. Látka s demetylačními účinky 5-Aza-2'-deoxycytidine, komerčně známá pod názvem decitabine (DAC) je v hematologii dokonce již využívána pro léčbu pacientů s myelodysplastickým syndromem. Studium demetylačního účinku látek ovlivňujících epigenetické mechanismy může přispět k jejich potenciální aplikaci do léčebné praxe. Může se jednat o zcela nová léčiva, která jsou aktuálně ve fázi klinických testování (disulfiram – v praxi prozatím využíván pouze pro léčbu alkoholizmu, suberohydroxamic acid) nebo léčiva, která jsou již pro léčbu některých onkologických onemocnění využívána a mohla by být uplatněna při léčbě dalších typů onemocnění (viz zmíněný decitabine). **Materiál a metody:** Komerčně dostupná myelomová buněčná linie RPMI8226 (CCL155) odvozená od pacienta s mnohočetným myelomem byla ovlivněna dvěma typy látek s demetylačními účinky – DAC (3,75 a 5  $\mu$ M), DSF (0,1, 1 a 2  $\mu$ M) a inhibitorem histonových deacetyláz 10 a 50  $\mu$ M SBHA po dobu 48 hodin. Pro další analýzy byla provedena izolace nukleových kyselin (RNA i DNA) z ovlivněných buněk a buněk kontrolních (DMSO). Izolovaná RNA byla metodou reverzní transkripce přepsána do cDNA a následně byla real-time PCR kvantifikována exprese genů p15 a RIL. U DNA po bisulfitové modifikaci byl metodou pyrosequencingu stanoven metylační status specifických úseků zmíněných genů. **Výsledky:** Analyzované úseky genu p15 nevykazují metylační změny u neovlivněných buněk myelomové linie RPMI8226. Detekovali jsme metylační změny ve sledovaných úsecích genu RIL. Myelomové buňky po 48 hodinovém ovlivnění DAC vykazují změnu metylačního stavu v promotorové oblasti tohoto genu. U buněk ovlivněných SBHA a DSF změna metylačního stavu nebyla detekována, ačkoliv došlo ke zvýšení exprese genu RIL. **Závěr:** Naše studie poukazuje na vliv epigenetických modulatorů, které mohou ovlivňovat expresi tumor-supresorových genů nebo genů účastnících se regulace buněčného cyklu.

*Práce byla podpořena studentským grantem LF\_2017\_021.*

### XXXI/345. RENÁLNÍ DISTRIBUCE MĚDI A PLATINY – MYŠÍ MODEL

POLANSKÁ H.<sup>1</sup>, VLČNOVSKÁ M.<sup>1</sup>, KRATOCHVÍLOVÁ M.<sup>2</sup>, TVRDOŇOVÁ M.<sup>3</sup>, RAUDENSKÁ M.<sup>2</sup>, VIČAR T.<sup>4</sup>, DILLINGEROVÁ V.<sup>3</sup>, KANICKÝ V.<sup>3</sup>, VACULOVÍČ T.<sup>3</sup>, MASAŘÍK M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, <sup>2</sup>Fyziologický ústav, LF MU, Brno, <sup>3</sup>Ústav chemie, PŘF MU, Brno, <sup>4</sup>Ústav biomedicínského inženýrství, FEKT VUT, Brno

Protinádorová léčiva, která jsou modifikacemi platiny, se využívají v boji proti řadě malignit. Zásadním vedlejším účinkem při terapeutickém užívání derivátů platiny je nefrotoxicita. Přesné mechanismy vzniku nefrotoxicity nebyly doposud uspokojivě objasněny. Pro studium vlivu těžkých kovů na ledviny je důležité vědět, jak se hladiny těžkých kovů liší v různých histologických oblastech. V ledvinách můžeme rozlišit vnější oblast kůry a vnitřní oblast dřeviny. Kůra a dřevina přecházejí do ledvinové pánvičky následované nálevkovitým začátkem močovodu. Ledvina je tedy z histologického hlediska velmi heterogenní a obsahuje množství specializovaných buněčných typů. V této studii jsme se zaměřili na distribuci mědi ve zdravých myších ledvinách a distribuci platiny po léčbě cisplatinou. Renální distribuce mědi byla hodnocena u 12 samců myšičí kmene Nu/Nu (stáří 8 týdnů, hmotnost 25–30 g). Cisplatinou byla podávána 9 samcům, a to 2x týdně po dobu 2 týdnů (dávka 2 mg/kg živé hmotnosti). Tento koncept se snaží simulovat chemoterapii u pacientů. Celkový obsah platiny a mědnatých iontů v ledvinách byl měřen metodou ICP-MS (hmotnostní spektrometrie indukčně vázaného plazmatu), jejich distribuce metodou LA-ICP-MS (hmotnostní spektrometrie indukčně vázaného plazmatu s laserovou ablací doplněnou o světelnou mikroskopii řezů barvených hematoxylinem a eozinem). V kůře a dřevině ledvin kontrolních jedinců byla zjištěna vyšší koncentrace mědi (průměrná hodnota 3,35  $\mu$ g/g) oproti ledvině pánvičky a vývodným cestám močovým (průměrná hodnota 1,93  $\mu$ g/g). Koncentrace platiny ve vzorcích ledvin u kontrolních jedinců byla 31,6 nmol/l. U jedinců léčených cisplatinou byla koncentrace platiny v ledvinách zvýšena > 60x;  $p < 0,001$ . Platina vykazovala významně vyšší akumulaci v kůře (2,11  $\mu$ g/g), nižší ve dřevině a ledvině pánvičky, nejnižší pak ve vývodných cestách močových (1,13  $\mu$ g/g).

*Práce byla podpořena projektem GA17-127745.*

### XXXI/346. HALANČÍK FURZERŮV – PILOTNÍ STUDIE VÝSKYTU MALIGNIT VE STÁRNOUCÍ POPULACI

SOUČKOVÁ K.<sup>1</sup>, BLAŽEK R.<sup>2</sup>, HERMANOVÁ M.<sup>3</sup>, POLAČIK M.<sup>2</sup>, BYSTRÝ V.<sup>1</sup>, REICHARD M.<sup>2</sup>, SLABÝ O.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, <sup>2</sup>Ústav biologie obratlovců AV ČR, v. v. i., Brno,

<sup>3</sup>I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, <sup>4</sup>Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Karcinom ledvin je třetí nejčastější příčinou úmrtí na urologické malignity v ČR a z doposud neobjasněných příčin jeho incidence u nás zaujímá první příčky na seznamu sledovaných zemí světa. Hepatocelulární karcinom se řadí ve světovém měřítku na druhé místo v příčinách úmrtí u onkologicky nemocných. Vyznačuje se velkou molekulární a genomickou diverzitou. Halančík furzerův je anuální druh ryby obývající periodické tůně jihovýchodní Afriky, především Mosambiku a Zimbabwe. Vyznačuje se extrémně krátkým životním cyklem a časnou sexuální maturací. Halančíci velmi dobře přežívají v zajetí, přičemž zástupci vysoce imbrední linie GRZ se dožívají max. 6 měsíců. Proces stárnutí člověka a halančíků se v mnoha ohledech podobá. Proto se v posledních letech halančíci stali žádaným experimentálním objektem pro studium procesu stárnutí a se stárnutím souvisejících chorob vč. zvýšeného výskytu nádorových onemocnění. Spontánní, většinou podmíněné malignity jsou u halančíků pozorovány mnohem častěji, než je u ryb běžné. Jedná se především o nádory jater, ledvin, slinivky a pohlavních orgánů. Jejich vznik s největší pravděpodobností souvisí s extrémně krátkým životním cyklem zaměřeným na rychlou reprodukci. V roce 2017 jsme provedli pilotní experiment s populací 300 jedinců imbrední linie GRZ. Cílem experimentu, který trval 20 týdnů, bylo zachytit a charakterizovat změny jaterní a ledvinové tkáně v postupně stárnoucí populaci halančíků. Se 4týdenními odstupy bylo náhodně vybráno vždy 12 jedinců, jejichž orgány byly histo-patologicky posouzeny a archivovány pro pozdější analýzy. Zjistili jsme, že s věkem ryb roste podíl jedinců s prokázanými nádory. Ve věku 14 týdnů mělo tumor jater i ledvin > 50 % ryb. Někteří jedinci měli postižený jen jeden z orgánů, někteří oba. K porovnání zdravé a maligní tkáně halančíka využijeme nejmodernější techniku celogenomového sekvenování. Vytipovali jsme osm dvojic tkání – tkáň orgánu se zastoupením nádoru 20–90 % a svalovinu z téhož jedince, která bude sloužit jako referenční vzorek. Pozornost bude věnována jak onkogenům a genům, které podle dostupné literatury hrají roli v procesu maligní transformace, tak novým kandidátům. Výsledky pilotní studie jsou prvním krokem v řešení projektu, jehož cílem je zachytit a popsat charakteristické změny na úrovni DNA, které provázejí maligní transformaci jater a hlavových ledvin u halančíků.

*Tento výzkum byl finančně podpořen Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR v rámci projektu CEITEC 2020 (LQ1601) a projektem RVO (MOÚ, 00209805).*

**XXXI/347. CIRCULATING TUMOR DNA AS A BIOMARKER FOR CANCER DETECTION – GOLD NANOPARTICLES FOR PCR AMPLIFICATION**FERREIRA DA SILVA A.<sup>1</sup>, KEPINSKA M.<sup>2</sup>, GARGULÁK M.<sup>1</sup>, DOČEKALOVÁ M.<sup>1</sup>, STAŇKOVÁ M.<sup>1</sup>, HOLLENSTEIN M.<sup>3</sup>, UHLÍŘOVÁ D.<sup>1</sup>, FERNANDEZ C.<sup>4</sup>, HOSNEDLOVÁ B.<sup>1</sup>, KIZEK R.<sup>1</sup><sup>1</sup> Central Laboratory, Faculty of Pharmacy, University of veterinary and pharmaceutical sciences Brno, <sup>2</sup> Wroclaw Medical University,<sup>3</sup> Department of Structural Biology and Chemistry, Institut Pasteur, France,<sup>4</sup> School of Pharmacy and Life Sciences, Robert Gordon University, Aberdeen, United Kingdom

**Introduction:** Circulating tumor DNA (ctDNA) is related to cancer development and aggressiveness. Screening of tumor using ctDNA is highly sensitive, suggesting that improving ctDNA blood detection may significantly improve tumor early stage detection. Gold nanoparticle (AuNP)-assisted PCR is a promising technique that adds AuNPs into the conventional PCR system, achieving better gene amplification. In this study, we aimed to optimize AuNP-assisted PCR, using a new AuNP-Oligodeoxynucleotide (ODN, forward primer-(ThiC3)) nanocomposite. **Material and Methods:** Newly synthesized AuNPs-ODN nanocomposites were characterized by UV/VIS spectroscopy, AuNP peroxidase-like activity, SDS-PAGE 25% gel electrophoresis and adsorptive stripping voltammetry with an HMDE applying a negative going linear sweep voltammetry staircase potential scan technique. AuNP-ODN-assisted PCR assays were performed to evaluate potential improvements in SOX21 gene amplification. Results mixing ODNs with AuNPs increased the peroxidase-like activity of AuNPs, proving that AuNP-ODN nanocomposites were successfully obtained via ODN adsorption to the surface of AuNPs. Absorbance data from UV/VIS spectroscopy reinforces this assumption, showing that increasing ODN concentration in the AuNPs-ODN mixture, an increased signal of AuNPs at 527 nm appear. Linear voltammograms of ODN reduction, using both different concentrations of ODN in the nanocomposites and different scan rates (u) were obtained, showing a ip vs. (ODN) and a ip vs. u1/2 linear dependences, resp. A scanning intensity vs. (ODN) calibration curve was achieved using SDS-PAGE gel electrophoresis, allowing further calculation of the concentration of ODN on the surface of the nanocomposites. **Conclusion:** The comparison between AuNP-ODN-assisted, AuNP-assisted and conventional PCR products showed that the conventional and AuNP-assisted PCR can be optimized and tuned by integrating the forward primer with sulfhydryl group on the AuNP surface and using that nanocomposite to perform PCR.

*The work was supported by the H2020 ERASMUS+ and NANO LPR 2017 Liga proti rakovině Praha and international collaboration project of The European Technology Platform for Nanomedicine.*

**XXXI/348. VLIV POVRCHOVĚ AKTIVNÍCH LÁTEK A POLYMERŮ NA STABILITU SUPERPARAMAGNETICKÝCH ČÁSTIC, IMOBILIZACI A UVOLŇOVÁNÍ PROTINÁDOROVÝCH LÉČIV**

ŠKUBALOVÁ Z., BUCHTELOVÁ H., STRMISKA V., KUDR J., DOSTÁLOVÁ S., HYNEK D., RICHTERA L., ADAM V., HEGER Z.

Mendelova univerzita v Brně

**Východiska:** Cílená léčba pomocí magneticky aktivních nosičů se jeví jako velmi slibný druh terapie, který přináší jak výhody pro pacienty, tak nové možnosti pro farmaceutické a medicínské technologie. Transportéry léčiv jsou velmi vhodným způsobem, jak podávat léčiva systémově toxická, vyvolávající závažné vedlejší účinky. Jedním z vhodných materiálů pro cílenou léčbu pomocí magnetického pole je maghemit (g-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), jehož superparamagnetické vlastnosti, biokompatibilita, relativně velký specifický povrch a zvýšená sorpční kapacita jej přímo předurčují k cílené léčbě. Hlavním cílem práce byl návrh a syntéza superparamagnetických částic na bázi g-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> a jejich povrchová modifikace bioaktivními látkami pro zvýšení sorpce a řízení uvolňování léčiva (doxorubicinu (DOX)). Pro modifikaci byly využity – polyvinylpyrrolidon (PVP), chitosan a polyoxyethylensteárat (POES). Připravené struktury byly charakterizovány a testovány pro jejich vliv na nádorové a nenádorové buněčné linie. **Material a metody:** g-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> částice byly modifikací charakterizovány pro potvrzení přítomnosti povrchově aktivních látek. Dále podle výtěžnosti imobilizovaného DOX, stability ve fyziologickém prostředí a screeningu cytotoxicity byly vybrány varianty povrchových úprav s nejhodnějšími vlastnostmi. S těmito vzorky byly provedeny testy biokompatibility (hemotoxicita, genotoxicita) a cytotoxicity na buňkách karcinomu prsu (MDA-MB-213, MDA-MB-468) a nenádorových liniích (HBL-100). Výsledné částice byly charakterizovány pomocí FTIR a TEM. Kinetika uvolňování DOX byla testována v pufrách imitujících intracelulární prostředí, plazmu a kyselé prostředí endozomů či hypoxie. **Výsledek:** Elektronová mikroskopie odhalila sférický tvar a také úspěšnou modifikaci částic. Nejvyšší stability a návratnosti vazby DOX bylo docíleno využitím 0,3125 mg/ml chitosanu. MTT testem byly zjištěny hodnoty 24IC50, kde byla prokázána až 4× vyšší toxicita komplexu než samotný DOX což indikuje synergický efekt částic. Oproti tomu, přítomnost částic nezvyšovala necílovou toxicitu DOX. **Závěr:** Byly vytvořeny stabilní maghemitové částice. Tyto částice byly modifikovány vybranými bioaktivními látkami (PVP a POES a chitosan) pro následnou imobilizaci DOX. Takto vytvořený komplex je stabilní po dlouhou dobu a synergicky zvyšuje účinek DOX *in vitro*.

*Práce byla podpořena grantovým projektem AZV (15-28334A) a AF-IGA-IP-2018-007.*

**XXXI/349. CHITOSANOVÉ NANOTRANSPORTÉRY MODIFIKOVANÉ POVRCHOVĚ AKTIVNÍMI LÁTKAMI PRO CÍLENÝ TRANSPORT ANTRACYKLINOVÝCH ANTIBIOTIK**

SKALIČKOVÁ S., LÖFFELMANN M., GARGULÁK M., DOČEKALOVÁ M., RUTTKAY-NEDECKÝ B., KIZEK R.

Centrální laboratoře, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

**Východiska:** Nanotechnologie jsou progresivně se rozvíjejícím oborem, zasahujícím do všech oblastí lidské činnosti vč. medicíny. Polysacharidové nanomateriály jsou díky svému přírodnímu původu a dobré biokompatibilitě často využívány pro transport léčiv. Jedním z nich je chitosan (CS). Cílem tohoto projektu bylo vytvoření CS modifikovaného nanotransportéru pro cílený transport antracyklinových antibiotik. Jako antibiotikum byl zvolen doxorubicin, který patří mezi nejčastěji užívaná chemoterapeutika při nádorových onemocněních. Avšak jeho nevýhodou je vysoká kardiotoxicita. **Metody:** Celkem 12,5 mg chitosanu bylo rozpuštěno v 5 ml 1% octové kyseliny. Doxorubicin (30 μM) a zinek (0,5 mg/ml) byly přidány k CS roztoku za míchání 30 rpm (3 hod, 24 °C). Po rozpuštění CS byl přidán trifosforečnan sodný (0,25 % w/v) a proběhla inkubace (30 min, 22 °C, 30 rpm). Pro detekci CS nanočástic byl využit ninhydrinový test. Následně byl CS modifikován povrchově aktivní látkou. Fyzikálně chemické charakterizace byly provedeny UV-VIS spektrometrií,

dynamickým rozptylem světla, elektrochemií a elektroforézou. Nanotransportéry byly testovány na nádorové linii MCF-7 za využití elektrochemické detekce. **Výsledky:** Pro biofyzikální stanovení CS nanočástic byla využita spektrofotometrie. Z absorbančních spekter byla patrna dvě maxima komplexu ninhydrin-CS při 408 a 572 nm. Pro sledování efektivity enkapsulace a uvolňování léčiva bylo využito fluorescenčních vlastností doxorubicinu, při excitační vlnové délce 480 nm a emisním maximu 520 nm. Při testování na nádorové linii MCF-7 RTCA metodou byl zjištěn pokles aktivity buněk o 70 %. **Závěr:** Podařilo se připravit chitosanový nanotransportér modifikovaný polyethylenem pro cílený transport doxorubicinu do nádorových tkání.

*Práce byla realizována za podpory projektu IGA 306/2018/FaF VFU Brno.*

### XXXI/350. NANOČASTICE ZLATA A PLATINY AKO NÁSTROJ CIELENEJ TERAPIE NÁDOROVÝCH OCHORENÍ

FERENČÁKOVÁ M.<sup>1</sup>, PORCEL E.<sup>2</sup>, BOLSA-FERRUZ M.<sup>2</sup>, MAREKOVÁ M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav lékařské a klinické biochemie, LF UPJŠ v Košicích, <sup>2</sup> Univerzita Paris Sud, Orsay, France

**Úvod:** Onkologické ochorenia sú v súčasnosti považované za druhé najčastejšie sa vyskytujúce chronické ochorenia vo svete. Viac ako polovica pacientov s onkologickým ochorením je liečená pomocou radiačnej terapie. Súčasný výskum sa aj preto zameriava na kombinovaný efekt hadrónovej terapie s využitím nanočastíc (NPs) ako na jednu z možných stratégií v liečbe nádorov. Na zosilnenie radiačného účinku by mohli byť využité nanočastice zlata (AuNPs) a platiny (PtNPs), ktoré majú schopnosť selektívnej akumulácie v nádorovom tkanive. Na základe ich interakcie v kombinácii s iónmi uhlíka alebo protónmi dochádza priamo v tumorovom tkanive k vzniku reaktívnych foriem kyslíka (ROS) a teda k vyvolaniu toxického efektu. **Materiál a metódy:** AuNPs boli syntetizované skupinou S. Rouxa (Laboratoire de Physico-Chimie des Matériaux Luminescents, Université Claude Bernard Lyon, France). PtNPs boli syntetizované skupinou H. Remitu (Laboratoire de Chimie Physique, Université Paris-Sud, France). Pre účely *in vitro* experimentov bola použitá adherentná bunková línia karcinómu pankreasu BxPC-3, karcinómu krčka maternice HeLa a karcinómu prsníka T-47D. Jednotlivé bunkové línie boli inkubované s AuNPs a PtNPs o koncentracii 0,5 a 1 mM po dobu 1, 6 a 24 hodín. Lokalizácia AuNPs v nádorových bunkách bola sledovaná pomocou konfokálneho mikroskopu LEICA SP5. Analýza *in vitro* proliferácie buniek s NPs prebehla pomocou testu klonogenicity. Potenciálna cytotoxicita AuNPs a PtNPs bola sledovaná pomocou testu MultiTox-Glo Multiplex Assay. **Výsledky:** AuNPs boli u všetkých bunkových línií lokalizované iba v cytoplazme buniek mimo bunkového jadra. Účinok NPs je pravdepodobne spôsobený ich aktiváciou v cytoplazme buniek. V teste klonogenicity v prípade 0,5 a 1 mM koncentrácie AuNPs a PtNPs nebola zaznamenaná významná zmena proliferácie v porovnaní s kontrolnými bunkami, ktoré neboli ošetrené NPs. Prostredníctvom testu MultiTox-Glo Multiplex Assay sa zistilo, že študované koncentrácie 0,5 a 1 mM AuNPs a PtNPs nie sú pre bunky toxické po 1 ani po 6 hodinách inkubácie. **Záver:** Testované AuNPs a PtNPs sa vyznačujú schopnosťou selektívnej akumulácie v nádorových bunkách a v testovaných koncentráciách sa javia ako netoxické pre uvedené bunkové línie. V budúcnosti sú však potrebné ďalšie *in vitro* a *in vivo* štúdie kombinovaných účinkov NPs/iónového žiarenia a štúdie zamerané na lepšie pochopenie mechanizmov účinku týchto NPs v nádorových bunkách.

*Projekt bol podporený grantom VEGA 1/0372/17.*

### XXXI/352. DETEKCE SARKOSINU V MOČI POMOCÍ MODIFIKOVANÝCH SPION NANOČASTIC

DOČEKALOVÁ M., STAŇKOVÁ M., UHLÍŘOVÁ D., RŮŽIČKA J., KIZEK R.

Oddělení výzkumu a vývoje, Prevention Medicals s.r.o., Studénka

**Východiska:** Nádorová diagnostika bude ve vyspělých zemích hrát stále větší roli. SPIONs-Au, čili superparamagnetické zlaté nanočástice oxidu železa jsou v této práci využity jako nosič enzymů, které jsou potřebné v reakci na stanovení aminokyseliny sarkosin. V dnešní době se nanočástice používají pro různé biomedicínské aplikace, kde usnadňují laboratorní diagnostiku. Cílem této práce byla syntéza SPION nanočástic, modifikace chitosanem (CHITO) a enzymy sarkosin oxidáza (SOX) a křenová peroxidáza (HRP) a jejich využití v reakci při detekci sarkosinu. **Materiál a metody:** Pro vytvoření nanočástic modifikovaných enzymy byly použity SPION-Au. V kyselém prostředí pomocí CHITO a tripolyfosfátu (TPP) byly na tyto nanočástice navázány enzymy SOX a HRP. **Výsledky:** Aminokyselina sarkosin, která je obsažena ve vzorku, je rozložena enzymem SOX za vzniku peroxidu vodíku. Reakce je katalyzována enzymem HRP. Za přítomnosti fenolu, 4-AAP a TOPS vzniká barevný produkt, který se měří spektrofotometricky. Získané SPION-Au/CHITO/SOX/HRP NPs byly charakterizovány dostupnými fyzikálně chemickými metodami. Koncentrace SPION-Au/CHITO/SOX/HRP NPs v reakční směsi byla optimalizována, což vedlo ke kalibrační křivce sarkosinu s lineární závislostí v rozmezí 0–100 μM sarkosinu s rovnicí  $y = 0,0006x + 0,0453$ ; korelační koeficient  $r = 0,996$ ; LOD 3,96 a LOQ 11,88. **Závěr:** Jako hlavní metoda stanovení sarkosinu v biologických tekutinách se používá metoda kapalinové chromatografie. Tato technika není zcela vhodná pro rutinní analýzu. K tomuto účelu byla navržena detekce sarkosinu s využitím SPION-Au/CHITO/SOX/HRP NPs. Nanočástice byly modifikovány CHITO, enzymy SOX a HRP. Navržený postup je vhodný pro rychlou identifikaci hladiny sarkosinu u pacientů s nádorem prostaty.

*Práce byla realizována za podpory projektu SARKO\_TEST 165/2015 a The European Technology Platform for Nanomedicine.*

### XXXI/353. VYUŽITÍ GELOVÉ ELEKTROFORÉZY PRO STANOVENÍ SARKOSIN OXIDÁZY NAVÁZANÉ NA NANOKONSTRUKTECH

UHLÍŘOVÁ D.<sup>1</sup>, STAŇKOVÁ M.<sup>1</sup>, DOČEKALOVÁ M.<sup>1</sup>, RŮŽIČKA J.<sup>1</sup>, KIZEK R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddělení výzkumu a vývoje, Prevention Medicals s.r.o., Studénka, <sup>2</sup> Centrální laboratoř, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

**Východiska:** Monomerní sarkosin oxidáza (MSOX) patří mezi nejjednodušší členy nedávno rozpoznané rodiny eukaryotických a prokaryotických enzymů, které katalyzují podobné oxidační reakce s různými sekundárními nebo terciárními aminokyselinami a obsahují kovalentně vázané flaviny. Sarkosin oxidáza je flavoenzym, který se podílí na oxidační demethylaci sarkosinu (N-methylglycin), jeho reakcí s vodou a kyslíkem ho redukuje na glycin, formaldehyd a peroxid vodíku. **Materiál a metody:** Jako standard se používala sarkosin oxidáza z *Bacillus* species. Pro analýzu byl použit elektroforetický zdroj VWR E0322-VWR-230V. Mini vertikální elektroforetický systém byl VWR. Gely byly připraveny z 30% (m/v) akrylamidového zásobního roztoku s 1% (m/v) bisakrylamidem. Složení rozdělovacího gelu bylo následující – 7,5 % (m/v) akrylamid; 0,5 % (m/v) bisakrylamid; 0,1 % SDS (m/v); (0,083 % V); 0,376 M Tris/HCl; pH 8,8. Testované

nanokonstrukty byly ředěny 2 : 1 s PLB max. Podmínky pro elektroforézu byly 120 V; 1,5 hodiny v pufru (24 mM Tris; 0,2 M glycin a 3 mM SDS). **Výsledky:** Na gelovou elektroforézu jsme použili tyto druhy částic – nanočástice SPION, nanočástice SPION modifikované chitosanem, SPION s enzymem sarkosin oxidázou, SPION s enzymem sarkosin oxidázou a křenovou peroxidázou (HRP), SPION s enzymem sarkosin oxidázou, HRP a dithiotreitem dále SPION s enzymem sarkosin oxidázou, HRP a zinkem. Jako poslední typ se zkoušely nanočástice SPION s enzymem sarkosin oxidázou, HRP, dithiotreitem a zinkem. Použily se různé koncentrace dithiotreitolu 1–50 mM a zinku 0,05–1 mg. Po dokončení elektroforézy byl gel obarven pomocí stříbra a následně naskenován a vyhodnocen pomocí ColorTestu v laboratorním systému Qinslab. **Závěr:** Sarkosin oxidáza byla ve formě tetrameru, proto se nám na gelové elektroforéze ukázaly čtyři proužky, které jsme vyhodnocovaly jednotlivě. Jako negativní kontrola se používaly samotné SPION a SPION modifikované chitosanem, kdy se na gelu neobjevil žádný proužek.

*Práce byla realizována za podpory projektu SARKO\_TEST 165/2015 a The European Technology Platform for Nanomedicine.*

### XXXI/354. SARKOSIN A KALMODULINEM ZPROSTŘEDKOVANÁ VÁPŇÍKOVÁ SIGNALIZACE U BUNĚK KARCINOMU PROSTATY

STRMISKA V., MICHÁLEK P., 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. Sarkosin je zapojený do metabolismu enzymů a proteinů spojených s buněčným cyklem a apoptózou, avšak podstata regulačních mechanismů není známa. Cílem této práce bylo validovat předchozí zjištění, že suplementace sarkosinem zvyšuje expresi kalmodulinu v prostatických buňkách a provést funkční analýzy pro identifikaci možných regulačních mechanismů této up-regulace. **Materiál a metody:** Prostatické buněčné linie (PC3, LNCaP a PNT1A) byly stimulovány sarkosinem po dobu 24 hod. Diferenciální exprese kalmodulinu byla potvrzena pomocí 2D-DIGE s následnou identifikací pomocí MALDI-TOF a imunoblotingu. Exprese s kalmodulinem asociovaných kináz byla analyzována pomocí qPCR. Vliv na volný intracelulární vápník (Ca<sup>2+</sup>) byl detekován pomocí vysoce afinitní fluorescenční sondy Fura-2. Funkční analýza (down-regulace) kalmodulinu byla provedena pomocí komerční siRNA. **Výsledky:** Testované buňky prostaty vykazovaly po suplementaci sarkosinem významně ( $p < 0,05$ ) zvýšenou expresi kalmodulinu, což bylo reflektováno snížením hladiny volných Ca<sup>2+</sup> iontů. Po siRNA down-regulaci kalmodulinu aplikací sarkosinu nedocházelo k úbytku Ca<sup>2+</sup> iontů. Při zvýšení exprese kalmodulinu byla také identifikována up-regulace exprese s kalmodulinem asociovaných kináz (CAMKI, CAKMII, CAMKIII, CAMKII). **Závěr:** Sarkosin je zajímavým onkometabolitem nádorů prostaty. Výsledky ukazují, že zvýšená hladina sarkosinu ovlivňuje Ca<sup>2+</sup> signalizaci v buňkách prostaty, což vede ke stimulaci kináz a proliferaci buněk. Osa sarkosin – kalmodulin se tak zdá být důležitým faktorem pro patogenезi karcinomu prostaty.

*Práce byla podpořena grantovým projektem GAČR 16-18917S a interním grantovým projektem AF-IGA-IP-2018/003.*

### XXXI/355. ANALÝZA OBSAHU AMINOKYSELINY SARKOSINU ZA VYUŽITÍ TRINDEROVY REAKCE

STAŇKOVÁ M.<sup>1</sup>, UHLÍŘOVÁ D.<sup>1</sup>, DOČEKALOVÁ M.<sup>1</sup>, MIKELOVÁ R.<sup>1</sup>, RŮŽIČKA J.<sup>1</sup>, KIZEK R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddělení výzkumu a vývoje, Prevention Medicals s.r.o., Studénka, <sup>2</sup> Centrální laboratoře, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

**Východiska:** Karcinom prostaty je nejčastěji vyskytující se zhoubné nádorové onemocnění mužů. Jeho výskyt se geograficky výrazně liší a dále narůstá s věkem. Pro rychlou diagnostiku jsou hledány vhodné nádorové markery. Velmi slibným kandidátem je aminokyselina sarkosin. Cílem této práce je vývoj jednoduché, rychlé a spolehlivé metody pro detekci sarkosinu v biologickém vzorku. **Materiál a metody:** Pro záznam UV-VIS spekter bylo využito jednopaprskového spektrofotometru UV/Vis UV-3100PC. UV-VIS spektrum bylo měřeno po 2 nm, v rozsahu 350–700 nm. Automatizovaná detekce byla provedena na chemickém analyzátoru BS-200 firmy Mindray (China). V termostátovaném prostoru se nacházejí části – na vzorky, kde objem dávkovaného vzorku byl 10 µl, jednorázová kyveta sloužící k smísení vzorků a činidel, optická dráha je 5 mm, objem reakční směsi v kyvetě je 210 µl. Fotometrický detektor byl nastaven na snímání při 546 nm. Analýza byla provedena v umělé moči. **Výsledky:** Sarkosin byl analyzován v prostředí fosfátového pufru o pH 7,0 za využití enzymatické reakční směsi. Reakční kinetická křivka ukazuje strmou, časově závislou reakci (typické spektrum s maximem při 546 nm). Koncentrační závislosti byly striktně lineární ( $r = 0,999$ ). Limit detekce byl 2 µM a limit kvantifikace byl 6 µM (podle ISO metodiky). V následujících experimentech byla provedena analýza sarkosinu v umělé moči. Koncentrační závislosti byly striktně lineární ( $r = 0,999$ ). Limit detekce byl 4 µM a limit kvantifikace byl 14 µM. **Závěr:** Byla navržena originální doposud nepopsaná metodika stanovení pro aminokyseliny sarkosin za využití enzymatické reakce. Získaná data ukazují na potenciál uvedeného metodického přístupu pro analýzu hladiny sarkosinu biologickém vzorku.

*Práce byla realizována za podpory projektu SARKO\_TEST 165/2015 a The European Technology Platform for Nanomedicine.*

### XXXI/356. CÍLENÍ MITOCHONDRIÍ V PROTINÁDOROVÉ TERAPII – PENTAMETHINIOVÉ SOLI SE SUBSTITUOVANÝM CHINOXALINEM JAKO POTENCIÁLNÍ NOVÁ LÉČIVA

KREJČÍŘ R.<sup>1,2</sup>, ZATLOUKALOVÁ P.<sup>1</sup>, MÜLLER P.<sup>1</sup>, KRČOVÁ L.<sup>3,4</sup>, BŘÍZA T.<sup>4</sup>, KRÁL V.<sup>3,4</sup>, VOJTĚŠEK B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RECAMO, MOÚ, Brno, <sup>2</sup> Přírodovědecká fakulta MU, Brno, <sup>3</sup> Ústav analytické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze,

<sup>4</sup> 1. lékařská fakulta UK v Praze

**Východiska:** Polymethiniové soli s bočními benzotiazolovými/indolovými podjednotkami jsou skupinou sloučenin vyznačující se fluorescencí a variabilní cytotoxicitou závislou na konkrétní struktuře molekuly. Z hlediska potenciálního využití v protinádorové terapii je nejzajímavějším zástupcem látka s chinoxalinem substituovaným v mezopozici nazvaná TBMS-47. Tato látka vykazuje selektivní cytotoxicitu vůči nádorovým buněčným liniím a uvnitř buňky se akumuluje v mitochondriích. Vzhledem k mitochondriální afinitě TBMS-47 je pravděpodobné, že mechanismus cytotoxického účinku spočívá v narušení procesů probíhajících v této organelle jako je buněčné dýchání a Krebsův cyklus. Typicky vysoká metabolická aktivita nádorových buněk vyžaduje zvýšené

nároky na energetický metabolismus buňky. Pro některé nádorové typy jsou mitochondriální procesy významným zdrojem energie a také metabolitů potřebných pro růst a proliferaci. Cílem studie bylo objasnění mechanismu cytotoxického působení TBMS-47. **Materiál a metody:** Biologickým modelem byly buněčné linie nádorového a nenádorového původu. Pro stanovení cytotoxicity byla využita metoda resazurin viability assay. Ke stanovení příjmu látky buňkami jsme využili průtokovou cytometrii. Ovlivnění buněčných procesů a signálních drah jsme detekovali imunochemicky stanovením hladiny proteinů. Lokalizace látky v buňce byla detekována fluorescenční mikroskopií. **Výsledky:** Cytometrické měření ukázalo, že příjem TBMS-47 buňkami je závislý na teplotě a dalších faktorech, které naznačují, že látka pro vstup do buněk využívá aktivní nebo zprostředkovaný transport a její příjem je závislý na metabolické aktivitě buňky. Pomocí imunochemických metod se podařilo prokázat přítomnost markerů autofagie a aktivaci kinázy AMPK, která je klíčovým regulátorem buněčného metabolismu po ošetření buněk TBMS-47. Naopak markery apoptotické buněčné smrti detekovány nebyly. **Závěr:** Na základě naměřených dat byl navržen model cytotoxického působení TBMS-47. Podle tohoto modelu dochází působením TBMS-47 k fragmentaci mitochondrií a ztrátě jejich funkce. V důsledku toho se buňka stává závislou na glykolýze jako zdroji energie a vzrůstá její spotřeba glukózy. Po vyčerpání dostupných zdrojů nastává buněčná smrt. Intenzivně metabolizující nádorové buňky látku přijímají ve větší míře a současně mají větší nároky na energii, což je činí citlivějšími.

*Práce byla podpořena grantovým projektem GAČR 17-07822S.*

*Práce byla podpořena dotací z programu Národní program udržitelnosti I – LO (NPU I) Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy (číslo projektu LO1413).*

### XXXI/357. ROLE METALOTHIONEINU U LINIÍ FADU A DETROIT 562 V ODPOVĚDI NA CYTOTOXICKÉ LÁTKY

KRATOCHVÍLOVÁ M.<sup>1</sup>, JELÍNKOVÁ M.<sup>1</sup>, RAUDENSKÁ M.<sup>1</sup>, HEGER Z.<sup>2</sup>, RICHTERA L.<sup>2</sup>, GUMULEC J.<sup>1</sup>, MASAŘÍK M.<sup>1</sup>, NOVÁKOVÁ M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fyziologický ústav, LF MU, Brno, <sup>2</sup>Ústav chemie a biochemie, Mendelova univerzita v Brně

Spinocelulární karcinom v oblasti hlavy a krku má obvykle velmi špatnou prognózu a navíc, díky své anatomické lokalizaci, významně ovlivňuje kvalitu života pacientů. Pro předpověď dalšího rozvoje onemocnění, příp. odpovídavosti na konkrétní léčbu jsou významné snadno stanovitelné markery, které ovšem pro toto konkrétní onemocnění dosud nebyly objeveny. Jedním z potenciálních markerů by mohl být metalothionein, který se významně podílí např. na zvládnání oxidačního stresu v nádorových buňkách, nebo odpovědi na působení cytotoxické látky. V této práci byla stanovena základní odpovídavost dvou vybraných buněčných linií na různé látky a možné zapojení metalothioneinu do těchto procesů. Pro experimenty byly použity buněčné linie FaDu a Detroit 562 reprezentující model spinocelulárního karcinomu oblasti hlavy a krku, konkrétně tumor hypofaryngu a tumor faryngu – metastáza pohlavnice. Obě linie byly ovlivněny dvěma běžně užívanými cytostatiky (cisplatina, docetaxel) a zinečnatými ionty. Citlivost k těmto agens byla stanovena pomocí MTT testu a systému xCelligence. Metalothionein byl stanoven na úrovni RNA pomocí qRT-PCR spolu s dalšími geny a na úrovni proteinu elektrochemicky. Citlivost obou linií k použitým látkám se významně lišila. Zatímco linie FaDu byla více citlivá k zinečnatým iontům, linie Detroit 562 k oběma cytostatikům. Bazální hladina exprese metalothioneinu se u obou linií významně liší a to jak na proteinové, tak na genové úrovni. Tento protein může významně ovlivnit příp. odpověď na cytotoxické agens s obsahem kovových iontů. Jeho exprese byla zvýšena nejrazantněji po treatmentu zinečnatými ionty, naopak po působení cisplatinu a docetaxelu byl pozorován podobný trend, a to snížení hladiny proteinu u obou linií, a také úbytek exprese na úrovni RNA u linie FaDu. Vzhledem k tomu, že na odpovědi ke stresu se může podílet hned několik izoform tohoto proteinu, citlivé stanovení konkrétních typů nebo jejich poměru, by mohlo být významným prognostickým markerem.

*Práce byla podpořena projektem MUNI/A/1157/2017 a GAČR 16-12454S.*

### XXXI/358. KOORDINAČNÍ KOMPLEXY NA BÁZI NIKLU A JEJICH VYUŽITÍ V PROTINÁDOROVÉ TERAPII

TESAŘOVÁ B., CHAROUSOVÁ M., DOSTÁLOVÁ S., KOPEL P., ADAM V., HEGER Z.

Mendelova univerzita v Brně

**Východiska:** Anorganické koordinační komplexy nacházejí celou řadu uplatnění v medicíně [1]. Nikl je kov, který se vyznačuje značnou toxicitou, jež jej předurčuje pro design nových typů terapeutických modalit [2,3]. V práci byly syntetizovány nové Ni(II)-koordinační komplexy, jejichž protinádorová účinnost byla testována na liniích karcinomu prsu (T-47D, MCF-7) a nemaligních buňkách prsního epitelu (HBL-100). **Materiál a metody:** V práci byly syntetizovány Ni-komplexy – 1. [Ni3(pmdien)3(μ-ttc)](ClO4)3, 2. [Ni3(abb)3(H2O)3(μ-ttc)](ClO4)3·3H2O·EtOH a 3. [Ni3(tebb)3(MeOH)3(μ-ttc)](ClO4)3·3H2O. U těchto komplexů byla nejprve stanovena hodnota 24IC50 prostřednictvím MTT testu. Za účelem zjištění mechanismů účinku byly komplexy testovány pro štěpení plazmidové DNA a taky *in vitro* DNA fragmentace pomocí jednobuněčné gelové elektroforézy. **Výsledky:** Po stanovení hodnot 24IC50 byla nejvyšší toxicita zjištěna pro 2. s 24IC50 23,1 μM pro HBL-100, 19,5 μM pro T-47D a 26,4 μM pro MCF-7. Tento komplex rovněž jako jediný způsoboval absolutní štěpení plazmidové DNA. Výrazný toxický efekt byl také pozorován u zbývajících dvou komplexů, 1. s 24IC50, 299,0 μM (T-47D) a 149,0 μM (MCF-7) a 3. s 24IC50 127,7 μM (T-47D) a 99,1 μM (MCF-7). U 2. byla také pozorována výrazná fragmentace DNA, z čehož vyplývá, že předpokládaným mechanismem účinku je interakce komplex-DNA. **Závěr:** Připravené Ni-koordinační komplexy disponují vlastnostmi vhodnými pro potenciální využití v protinádorové terapii. Vzhledem k vysoké toxicitě budou komplexy dále enkapsulovány do nanotransportéru (biokompatibilní koňský L-feritin), který bude aktivně cílen za účelem snížení toxicity pro necílové tkáně.

*Literatura: [1] Cole JT et al. Drug Deliv Transl Res 2015; 5: 295–309. [2] Ammar RA et al. J Mol Struct 2017; 1141: 368–381. [3] El-Bindary AA et al. Journal of Molecular Liquids 2017; 242: 213–228.*

*Práce byla podpořena grantovým projektem GACR 17-12816S, IGA MENDELU IP\_019/2018 a Ligou proti rakovině Praha. B. T. a M. Ch. jsou stipendistkami programu Brno Ph.D. Talent – financuje statutární město Brno.*

### XXXI/359. KOMPLEXNÍ METODICKÝ PŘÍSTUP PRO STUDIUM AKTIVACE HSF1 V NÁDOROVÝCH BUŇKÁCH

MARTINKOVÁ V., ŠIMONČÍK O., TRČKA F., PASTOREK M., ĐURECH M., KŘIVÁNKOVÁ K., VOJTĚŠEK B., MÜLLER P.

RECAMO, MOŮ, Brno

**Východiska:** Udržení proteinové homeostázy je pro buňku klíčovým požadavkem, proto si buňky vytvořily řadu mechanismů zajišťujících kontrolu kvality proteinů. Jednu z důležitých složek této kontroly tvoří molekulární chaperony – heat shock proteiny (Hsp), které hrají významnou roli při skládání nové

syntetizovaných polypeptidových řetězců, zabraňují jejich denaturaci nebo zamezují tvorbě proteinových agregátů. V nádorových buňkách dochází nejen zvýšenou genetickou nestabilitou ke vzniku nestabilních proteinů, často onkoproteinů, na jejichž stabilizaci se podílí Hsp. Vysoká aktivita chaperonů je tak charakteristickou vlastností pokročilých nádorů, která jim umožňuje čelit proteotoxickému stresu. Vzniklý stres vede k aktivaci např. transkripčního programu řízeného heat shock faktorem 1 (HSF1), jehož spuštěním dojde ke zvýšení exprese genů pro chaperony, podjednotky proteazomu, ubikvitinu aj. Tento transkripční program je označován jako heat shock response (HSR). Studium a bližší charakterizace aktivace HSF1 (trimerizace) je proto velice důležitým bodem pro porozumění chování nádorové buňky. Abychom mohli studovat aktivaci HSF1, zavedli jsme na našem pracovišti několik nezávislých metod pro studium trimerizace, struktury a vazby HSF1 na DNA. **Metody:** Ke studiu lokalizace HSF1 a tvorbě jaderných stresových tělísek (NSB) *in vivo* byla připravena stabilní buněčná linie A375 a H1299 exprimující HSF1 fúzaný s červeným fluorescenčním proteinem. Vznik transkripčně aktivní formy HSF1 a jeho trimerizace byly studovány gelovou filtrací a nativní elektroforézou. Rovněž byla charakterizována vazba HSF1 na fluorescenčně označený definovaný úsek DNA (heat shock element – HSE) fluorescenční polarizací. **Výsledky:** Pomocí připravených stabilních nádorových linií A375 a H1299 exprimujících N-mCherry-HSF1 jsme zjistili, že se tvorba NSB po ovlivnění buněk inhibitorem HSP90 mění cyklicky v čase. Dále jsme objevili, že se i v jádře vyskytuje neaktivní monomerní forma HSF1. Pomocí fluorescenční polarizace jsme dále potvrdili schopnost monomeru HSF1 vytvořit po zahřátí funkční trimer, jež je vázán na fluorescenčně označený HSE. **Závěr:** Tato práce představuje souhrn biochemických a molekulárně-biologických metod, kterými jsme na našem pracovišti schopni analyzovat aktivaci HSF1 *in vitro* a *in vivo*. Soubor těchto metod umožňuje rychlou a přesnou analýzu aktivace HSF1 např. při screeningu potenciálních léčiv cílených na dráhu HSR. Zároveň jsme u některých etablovaných metod zefektivnili analýzu připravených vzorků.

*Práce byla podpořena projekty MŠMT–NPU I–LO1413 a GAČR 16–20860S.*

### XXXI/401. FLOW CYTOMETRIC ANALYSIS OF NUCLEOSIDE TRANSPORTERS ACTIVITY IN CHEMORESISTANT PROSTATE CANCER MODEL

DRÁPELA S.<sup>1–3</sup>, FEDR R.<sup>1,3</sup>, KHIRSARIYA P.<sup>3,4</sup>, PARUCH K.<sup>3,4</sup>, SVOBODA M.<sup>5</sup>, SOUČEK K.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Cytokinetics, Institute of Biophysics, Academy of Sciences of the Czech Republic, v. v. i., Brno, Czech Republic, <sup>2</sup>Department of Experimental Biology, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic, <sup>3</sup>International Clinical Research Center, Center for Biomolecular and Cellular Engineering, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic, <sup>4</sup>Department of Chemistry, CZ-Openscreen, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic, <sup>5</sup>Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

**Background:** Nucleoside analogues represent a relevant class of antimetabolites used for Therapy of various types of cancer. However, their effectivity is limited by drug resistance. The nucleoside transport capability of tumour cells is considered to be a determinant of the clinical outcome of treatment regimens using antimetabolites. Due to hydrophilic properties of antimetabolites, their transport across the plasma membrane is mediated by two families of transmembrane proteins, the SLC28 family of cation-linked concentrative nucleoside transporters (hCNTs) and SLC29 family of energy-independent equilibrative nucleoside transporters (hENTs). Loss of functional nucleoside transporters has been associated with reduced efficacy of antimetabolites and their derivatives and treatment failure in diverse malignancies including solid tumours, such as pancreatic adenocarcinoma. **Material and Methods:** The effectivity and kinetics of antimetabolite uptake were analysed using control and docetaxel-resistant PC3 cells. For this purpose, fluorescent nucleoside analogue probe uridine-furane and inhibitor of nucleoside transporters, 5-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine were exploited. Combination of flow cytometry, confocal microscopy and real-time quantitative polymerase chain reaction methodology were used for the analysis. **Results:** Here we utilized flow cytometric assay for analysis of nucleoside transporters activity employing fluorescent nucleoside analogue, uridine-furane. We have determined the long-time kinetics of uridine-furane incorporation and quantified its levels in the parental prostate cancer cell line PC3 and its chemoresistant derivative. Finally, we have shown an association between the activity and mRNA expression of nucleoside transporters and sensitivity to various nucleoside analogues. **Conclusion:** Fluorescent techniques can serve as an effective tool for the detection of nucleoside transporter activity which has the potential for application in clinical oncology.



# MikroRNA v predikci odpovědi na radioterapii u pacientů s nádory hlavy a krku – pilotní studie

## MicroRNAs in Prediction of Response to Radiotherapy in Head and Neck Cancer Patients – Pilot Study

Ahmad P.<sup>1</sup>, Slávik M.<sup>2</sup>, Šána J.<sup>1</sup>, Hermanová M.<sup>3</sup>, Šlampa P.<sup>2</sup>, Smilek P.<sup>4</sup>, Kazda T.<sup>1,2</sup>, Slabý O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

<sup>2</sup> Klinika radiační onkologie LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup> I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>4</sup> Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně

### Souhrn

**Východiska:** V léčbě ORL malignit hraje významnou roli radioterapie. Její účinek je často limitován radiorezistencí některých nádorů. Důležitou roli v procesech souvisejících s radiorezistencí hrají mikroRNA (miRNA), jejichž hlavní funkcí je posttranskripční regulace genové exprese. Cílem této práce je stanovit profil miRNA umožňující predikovat odpověď na léčbu ionizujícím zářením u pacientů s nádory hlavy a krku. **Materiál a metody:** Do retrospektivní analýzy byli zařazeni pacienti se spinocelulárními karcinomy ORL oblasti léčení definitivní radioterapií (někteří v konkomitanci se systémovou léčbou). Pacienti byli rozděleni do dvou skupin dle délky trvání léčebné odpovědi – krátká (n = 22; medián 5,1 měsíce (min. 1,3; max. 18,6)) vs. dlouhá (n = 21; 60,4 měsíce (min. 46,8; max. 98,8)) doba do lokální recidivy/progrese onemocnění. Globální profilování exprese miRNA bylo provedeno pomocí čipové technologie společnosti Affymetrix (GeneChip miRNA 4.0 Array). **Výsledky:** Analýza globálních expresních profilů odhalila 24 miRNA, které byly asociovány s časem do lokální recidivy/progrese onemocnění (loco-regional control – LRC), všechny miRNA byly up-regulované u pacientů s krátkou LRC (p < 0,05), 12 miRNA bylo rozdílných mezi skupinami na hladině významnosti p < 0,025 a 4 miRNA na hladině p < 0,01. **Závěr:** Tkáňové miRNA se jeví jako možné biomarkery v predikci léčebné odpovědi na léčbu ionizujícím zářením u nádorů oblasti hlavy a krku.

### Klíčová slova

mikroRNA – radioterapie – nádory hlavy a krku

### Summary

**Background:** Radiotherapy plays a key role in the treatment of squamous cell head and neck cancers (HNSCC). The effectivity of radiation therapy is often limited by radioresistance of these tumours. microRNAs (miRNAs) are endogenous, evolutionary conserved, small non-coding RNAs involved in regulation of cellular processes associated with radioresistance. The objective of this study was to identify miRNA profile enabling to predict the radiation treatment outcomes in HNSCC patients. **Material and Methods:** The retrospective study included HNSCC patients who underwent a definitive radiotherapy. Patients were divided into two groups according to loco-regional control (LRC) as follows – short LRC (n = 22; median 5.1 months (min. 1.3, max, 18.6)) vs. long LRC (n = 21; 60.4 (min. 46.8, max. 98.8)) group. Global miRNA expression profiles were obtained by use of Affymetrix microarray technology (GeneChip miRNA 4.0 Array). **Results:** We identified 24 miRNAs to be significantly associated with LRC (p < 0.05), all of these miRNAs were upregulated in patients with short LRC. Out of these miRNAs, 12 miRNAs with p < 0.025 and 4 miRNAs with p < 0.01 have been identified. **Conclusion:** miRNAs seems to be promising as potential biomarkers predicting radiotherapy treatment outcomes in patients with HNSCC.

### Key words

microRNAs – radiotherapy – head and neck cancer

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.

Tato studie byla vypracována s grantovou podporou Ministerstva zdravotnictví České republiky, grant č. 15-31627A. Všechna práva vyhrazena.

Supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. 15-31627A. All rights reserved.



**MUDr. Marek Slávik**

Klinika radiační onkologie LF MU  
a Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 65 Brno

e-mail: slavik@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 3. 2018

Přijato/Accepted: 20. 3. 2018

## Východiska

Nádory ORL oblasti jsou heterogenní skupinou onemocnění zahrnující nádory horního aerodigestivního traktu a slinných žláz. V Evropě na ně umírá ročně přibližně 63 500 pacientů [1]. V ČR byly v roce 2012 6. nejčastějším nádorem u mužů a 17. u žen [2]. Dle studie Eurocare-5 se relativní 5leté celkové přežití (overall survival – OS) pro tyto nádory v Evropě pohybuje v závislosti od místa postižení v rozmezí od 25 (hypofarynx) do 59 % (larynx) [1]. OS ve srovnání s dřívějšími daty postupně narůstá zejména u orofaryngeálních karcinomů vlivem HPV etiologie části těchto nádorů, u jiných lokalit je však nárůst i přes pokroky v léčbě jen velmi pozvolný anebo má charakter plateau [1]. V terapii těchto malignit je kromě chirurgie základní léčebnou metodou i léčba ionizujícím zářením.

Biologické chování nádorů ORL oblasti ovšem není na individuální úrovni charakterizováno a některé z nich se vyznačují velkou rezistencí vůči této léčbě. V souvislosti s radiorezistencí bylo studováno mnoho molekul s cílem najít relevantní prediktivní a prognostické faktory [3]. Dosavadní výsledky jsou rozporuplné a molekulární prediktory u nádorů ORL oblasti, kromě markerů asociovaných s HPV infekcí, nejsou rutinně stanovovány. Na vzniku radiorezistence se podílí celý komplex DNA reparačních procesů a molekul na úrovni nádorové buňky, a tak nádorového mikroprostředí. Recentní výzkumy ukazují, že mezi molekuly, které hrají důležitou roli v odpovědi na ionizující záření, patří také mikroRNA (miRNA) [4]. miRNA jsou krátké, jednořetězcové RNA (21–23 nukleotidů), jejichž hlavní funkcí je posttranskripční regulace genové exprese cestou potlačení translace cílové mRNA nebo iniciací její degradace [4]. miRNA se podílejí na všech důležitých procesech souvisejících s radiorezistencí, jako je reparační poškození DNA, apoptóza, proliferace a angiogeneze. miRNA jsou navíc deregulovány u různých typů nádorů, ORL malignit vyjímaje [4].

Cílem této práce bylo stanovit globální profily miRNA ve vzorcích nádorové tkáně pacientů s dlaždicovým karcinomem hlavy a krku (squamous cell

head and neck cancers – HNSCC) a identifikovat miRNA umožňující dostatečně predikovat odpověď na léčbu ionizujícím zářením ve smyslu lokální kontroly onemocnění.

## Soubor pacientů, materiál a metody

Do retrospektivní analýzy byli zařazeni pacienti s histologicky potvrzenými spinocelulárními karcinomy dutiny ústní (DU), orofaryngu (OF), hypofaryngu (HF) a laryngu (L) léčení v naší instituci v období od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2012. Podmínkou k zařazení do studie byla adekvátní lékařská dokumentace, podepsaný informovaný souhlas s léčbou a s využitím biologických vzorků. Studie byla zároveň schválena lokální etickou komisí. Stadium onemocnění bylo určeno dle 7. verze TNM klasifikace (AJCC – version 2007). Všichni pacienti byli léčení primární kurativní radioterapií s modulovanou intenzitou svazku (intensity modulated radiation therapy – IMRT). Předepsaná dávka na tumor a postižené uzliny byla 70 Gy, na rizikové uzlinové oblasti 60, resp. 50 Gy nebo do biologických ekvivalentů těchto dávek. Konkomitantní podání chemoterapie na bázi platinového derivátu nebo cetuximabu bylo umožněno, ale nebylo podmínkou. V rámci poléčebného sledování bylo provedeno kontrolní CT nebo PET/CT v období 2–3 měsíce po ukončení IMRT a dále dle klinického stavu. Pravidelné ORL vyšetření probíhalo v intervalech 1–2 měsíce v prvním roce a min. 3–4 měsíce v dalším období.

U všech pacientů byla z iniciálních biopsií (ve formalinu fixovaných a archivovaných v parafinu (formalin-fixed paraffin-embedded – FFPE) vzorků) stanovena exprese p16, cut-off hodnota odpovídala difúzní nebo silné nukleární a cytoplazmatické pozitivitě v nejméně 70 % nádorových buněk. Expresce miRNA byla analyzována pomocí hybridizační technologie GeneChip® miRNA 4.0 Array (Affymetrix). Všechna data byla předem zpracována a dále analyzována pomocí sady programů obsažených v bioinformatickém balíku R/Bioconductor® a log<sub>2</sub> transformována. Lokální kontrola onemocnění (loco-regional cont-

rol – LRC) byla definována jako perioda od ukončení léčby do progresu/recidivy onemocnění v ozařované oblasti.

## Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem 50 pacientů, u kterých byla pomocí hybridizační technologie analyzována exprese miRNA z FFPE tkáňových vzorků tumoru odebraných před zahájením léčby. Na základě následné kontroly kvality výstupních expresních dat bylo z finální statistické analýzy vyloučeno 7 pacientů. Zbylých 43 pacientů bylo dle času do lokální recidivy rozděleno do dvou skupin – krátká (n = 22; medián 5,1 měsíce (min. 1,3, max. 18,6)) vs. dlouhá (n = 21; 60,4 měsíce (min. 46,8, max. 98,8)) doba do lokální recidivy. Charakteristika skupin pacientů – 18 (82 %) mužů, 4 (18 %) ženy vs. 19 (90%) mužů, 2 (10%) ženy; věk v době diagnózy – medián 57,5 (42,9–70) vs. 58,3 (40,1–70,8) roku; postižené lokality – DU 3 (14 %), HF 3 (14 %), L 4 (18 %), OF 12 (54 %) vs. DU 3 (14 %), HF 3 (14 %), L 4 (19 %), OF 11 (53 %); stadium – IV 19 (86 %), III 3 (14 %) vs. IV 13 (62 %), III 7 (33 %), II 1 (5 %); p16 pozitivita – 6 (27 %) vs. 8 (38 %). Expresní analýza celkem 2 578 miRNA odhalila 24 miRNA rozdílně exprimovaných mezi oběma skupinami pacientů. Současně bylo 24 miRNA asociováno s časem do lokální recidivy (LRC), všechny up-regulované (p < 0,05) (tab. 1). Mezi nimi bylo identifikováno 12 miRNA s p < 0,025 a 4 miRNAs s p < 0,01.

## Diskuze

V naší pilotní studii jsme identifikovali 24 miRNA asociovaných s časem do progresu/LRC onemocnění. Tyto miRNA představují nadějně kandidáty vhodné k další nezávislé validaci. Zajímavým zjištěním bylo, že podíl p16 pozitivních pacientů v obou skupinách byl velmi podobný nejenom počtem, ale i napříč postiženými lokalitami (u obou skupin dva p16 pozitivní pacienti mimo orofarynx). Hlavní limitací naší pilotní studie je především nedostatečná velikost souboru pacientů a absence validační kohorty. Kromě velikosti vzorku vyplývají další omezení ze samotného retrospektivního charakteru studie. Na druhou stranu se jedná zatím o jedinou práci s designem

**Tab. 1. Seznam mikroRNA (miRNA) rozdílně exprimovaných v tumorech pacientů s krátkou a dlouhou dobou do lokální recidivy.**

miRNA	Fold change	Průměrná exprese	p
miR-331-5p	2,193	1,040	0,001
miR-4788	3,724	1,718	0,004
miR-212-3p	2,541	1,292	0,009
miR-6784-5p	2,206	1,443	0,009
miR-99b-3p	2,784	1,221	0,010
miR-718	1,918	1,144	0,011
miR-4481	2,135	1,470	0,014
miR-4786-3p	2,473	1,522	0,016
miR-939-5p	4,055	3,839	0,017
miR-330-3p	3,165	1,555	0,022
miR-5195-3p	4,695	2,119	0,025
miR-187-5p	1,869	1,150	0,025
miR-3917	1,788	1,096	0,033
miR-551b-5p	2,198	2,111	0,035
miR-1228-3p	3,024	2,276	0,036
miR-1238-3p	1,842	1,079	0,037
miR-3188	5,155	4,071	0,038
miR-455-5p	2,733	1,302	0,039
miR-4685-5p	2,602	2,349	0,040
miR-642a-3p	3,473	2,390	0,043
miR-8064	2,741	1,822	0,043
miR-675-5p	3,450	1,913	0,043
miR-3615	1,782	1,173	0,048
miR-346	1,847	1,197	0,050

zaměřeným na identifikaci miRNA spojených s LRC po kurativní radioterapii. Recentní podobná práce stanovila model pěti miRNA (miR-27b, -130b, -200b, -451 a -532-5p) signifikantně spjatých

s OS po léčbě radioterapií s cisplatinou ve skupině 157 pacientů [5]. Další nezávislá studie posuzovala expresi miRNA a léčebnou odpověď po kombinaci chirurgie a adjuvantní radioterapie [6],

jiná práce potom expresi miRNA u sinonazálních karcinomů po různých typech léčby [7]. Všechny studie identifikovaly rozdílné miRNA spojené s OS, ale ne v souvislosti s lokální kontrolou onemocnění po radioterapii. Řada publikovaných studií je založena na studiu mechanismů radiorezistence na buněčných modelech [4]. V případě radioterapie nádorů ORL oblasti je zatím jen málo prediktivních markerů, podle kterých by se dala tato léčebná modalita s nezanedbatelnými vedlejšími účinky více přizpůsobit konkrétním pacientům. miRNA se jeví jako molekuly s potenciálem lepšího cílení léčby a v budoucnu snad i prolomení radiorezistence. Jejich význam si žádá ověření na větších klinických studiích.

#### Literatura

1. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015; 51(15): 2130–2143. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.043.
2. Dušek L, Mužík J, Uher M et al. Epidemiologie nádorů hlavy a krku. In: Šlampa P, Smilek P (eds). *Nádory hlavy a krku*. Praha: Mladá fronta 2016: 17–27.
3. Begg AC. Predicting recurrence after radiotherapy in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22(2): 108–118. doi: 10.1016/j.semradonc.2011.12.002.
4. Ahmad P, Sana J, Slavik M et al. microRNAs involvement in radioresistance of head and neck cancer. *Dis Markers* 2017; 2017: 8245345. doi: 10.1155/2017/8245345.
5. Hess AK, Muer A, Mairinger FD et al. miR-200b and miR-155 as predictive biomarkers for the efficacy of chemoradiation in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2017; 77: 3–12. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.018.
6. Chen L, Wen Y, Zhang J et al. Prediction of radiotherapy response with a 5-microRNA signature-based nomogram in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Med* 2018; 7(3): 726–735. doi: 10.1002/cam4.1369.
7. Kovarikova H, Bubancova I, Laco J et al. Deregulation of selected microRNAs in sinonasal carcinoma: Value of miR-21 as prognostic biomarker in sinonasal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2017; 39(12): 2528–2536. doi: 10.1002/hed.24930.

# Flow Cytometric Analysis of Nucleoside Transporters Activity in Chemoresistant Prostate Cancer Model

Analýza aktivity nukleosidových transportérů u chemorezistentního nádoru prostaty s využitím průtokové cytometrie

Drápela S.<sup>1-3</sup>, Fedr R.<sup>1,3</sup>, Khirsariya P.<sup>3,4</sup>, Paruch K.<sup>3,4</sup>, Svoboda M.<sup>5</sup>, Souček K.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Cytokinetics, Institute of Biophysics, Academy of Sciences of the Czech Republic, v. v. i., Brno, Czech Republic

<sup>2</sup> Department of Experimental Biology, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic

<sup>3</sup> International Clinical Research Center, Center for Biomolecular and Cellular Engineering, St. Anne's University Hospital Brno, Czech Republic

<sup>4</sup> Department of Chemistry, CZ-Openscreen, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic

<sup>5</sup> Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

## Summary

**Background:** Nucleoside analogues represent a relevant class of antimetabolites used for therapy of various types of cancer. However, their effectivity is limited by drug resistance. The nucleoside transport capability of tumour cells is considered to be a determinant of the clinical outcome of treatment regimens using antimetabolites. Due to hydrophilic properties of antimetabolites, their transport across the plasma membrane is mediated by two families of transmembrane proteins, the *SLC28* family of cation-linked concentrative nucleoside transporters (hCNTs) and *SLC29* family of energy-independent equilibrative nucleoside transporters (hENTs). Loss of functional nucleoside transporters has been associated with reduced efficacy of antimetabolites and their derivatives and treatment failure in diverse malignancies including solid tumours, such as pancreatic adenocarcinoma. **Material and Methods:** The effectivity and kinetics of antimetabolite uptake were analysed using control and docetaxel-resistant PC3 cells. For this purpose, fluorescent nucleoside analogue probe uridine-furane and inhibitor of nucleoside transporters, *S*-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine were exploited. Combination of flow cytometry, confocal microscopy and real-time quantitative polymerase chain reaction methodology were used for the analysis. **Results:** Here we utilized flow cytometric assay for analysis of nucleoside transporters activity employing fluorescent nucleoside analogue, uridine-furane. We have determined the long-time kinetics of uridine-furane incorporation and quantified its levels in the parental prostate cancer cell line PC3 and its chemoresistant derivative. Finally, we have shown an association between the activity and mRNA expression of nucleoside transporters and sensitivity to various nucleoside analogues. **Conclusion:** Fluorescent techniques can serve as an effective tool for the detection of nucleoside transporter activity which has the potential for application in clinical oncology.

## Key words

nucleoside transporter proteins – drug resistance – prostatic neoplasm – chemotherapy

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

This work was supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. 15-33999A, all rights reserved (to K. Souček, K. Paruch and M. Svoboda).

Tato práce byla podpořena grantem MZ ČR č. 15-33999A, všechna práva vyhrazena (K. Souček, K. Paruch a M. Svoboda).



**Mgr. Karel Soucek, Ph.D.**

Department of Cytokinetics

Institute of Biophysics

Academy of Sciences of the Czech

Republic, v. v. i.

Kralovopolska 135

612 65 Brno

Czech Republic

e-mail: ksoucek@ibp.cz

Submitted/Obdrženo: 10. 4. 2018

Accepted/Přijato: 19. 4. 2018

## Souhrn

**Východiska:** Nucleosidové analogy představují významnou skupinu léčiv zvaných antimetabolity, využívaných pro léčbu různých typů nádorových onemocnění. Nicméně, efektivita léčby je často limitována vývojem lékové rezistence. Schopnost nádorových buněk přenášet nukleosidy a nukleosidová analoga dovnitř buňky je považována za jeden z významných faktorů ovlivňujících odpověď na léčbu antimetabolity. Vzhledem k hydrofilním vlastnostem antimetabolitů je jejich transport skrze plazmatickou membránu zprostředkováván dvěma strukturně odlišnými skupinami transmembránových proteinů hENT (*SLC29*) a hCNT (*SLC28*) zprostředkovávající rovnovážný, resp. koncentrativní nukleosidový transport. Ztráta funkčnosti nukleosidových transportérů byla asociována se snížením efektivity léčby antimetabolity a jejich deriváty u řady různých nádorových onemocnění vč. adenokarcinomu slinivky. **Materiál a metody:** Efektivita a kinetika inkorporace antimetabolitů byla analyzována na kontrolních a docetaxel-rezistentních modelech nádoru prostaty. Za tímto účelem bylo využito fluorescenčního nukleosidového analogu uridine-furanu a inhibitoru nukleosidových transportérů S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosinu. Pro analýzu byly využity metodické přístupy zahrnující průtokovou cytometrii, konfokální mikroskopii a kvantitativní real-time polymerázovou řetězovou reakci. **Výsledky:** V této studii jsme s využitím průtokové cytometrie a fluorescenčního nukleosidového analogu, uridine-furanu, aplikovali metodický přístup pro analýzu aktivity nukleosidových transportérů. Zaměřili jsme se na popis dlouhodobé kinetiky a inkorporace uridine-furanu do buňky u kontrolních a chemorezistentních buněčných modelů PC3. Výsledkem naší práce je průkaz asociace aktivity a mRNA exprese nukleosidových transportérů se senzitivitou daných modelů k různým nukleosidovým analogům. **Závěr:** Fluorescenční techniky mohou sloužit jako verifikovaný a efektivní nástroj k analýze aktivity nukleosidových transportérů, který má potenciál aplikace v klinické onkologii.

## Klíčová slova

proteiny přenášející nukleosidy – léková rezistence – rakovina prostaty – chemoterapie

## Introduction

Nucleoside analogues represent an important class of antimetabolites, used for cancer therapy either as single agents or in combination regimens [1,2]. The therapeutic effectivity of these drugs in tumour cells is severely limited by different mechanisms of resistance. Nucleoside transporters (NTs) are important determinants for salvage of preformed nucleosides and mediated uptake of antimetabolite nucleoside drugs into target cells [3].

The transport of nucleosides across the plasma membrane is mediated by two families of transmembrane proteins, the *SLC28* family of cation-linked concentrative NTs (hCNTs) and *SLC29* family of energy-independent equilibrative NTs (hENTs) [4]. With the exception of the nucleoside uptake, NTs play also a significant role in the effectivity of many chemotherapeutic drugs. The most prominent NT, hENT1, was shown to be crucial for the uptake of gemcitabine, standard frontline chemotherapy for pancreatic cancer [5]. Patients with a detectable expression of *SLC29A1* had significantly higher overall median survival compared to those lacking *SLC29A1* expression [6]. Moreover, hENT1-dependent nucleoside uptake was associated with resistance to nucleoside analogue Ara-C (Cytarabine) in (AML) patients with acute myeloid leukaemia [7,8]. More recently, down-regulation of *SLC29A1* gene was

associated with decreased drug sensitivity, higher proliferation rate, invasion and induction of epithelial-to-mesenchymal transition [9]. Based on these findings, the expression profile of hENT1 and other nucleoside transporters can be considered as a prognostic factor for chemosensitivity to antimetabolites. The analysis of NTs expression and localization using antibody-based approaches including flow cytometry and microscopy is an important parameter, but not relevant for the determination of its activity. Until now, there has not been identified any effective approach for the detection of NTs activity in the clinical routine. The most frequently used experimental approach is exploiting radioactively-labeled nucleoside analogues or another nucleoside transporter ligands [10]. Despite the sensitivity and specificity of radioactive assays, radioactively-labelled probes remain one of the major obstacles of the analysis. Moreover, it also does not allow single cells analysis and real-time monitoring of intracellular trafficking of nucleosides. Fluorescent nucleoside analogues or reporters are suitable for real-time measurement of NTs activity at single cell level using both fluorescence microscopy and flow cytometry [11,12].

Here we utilized the assay for the functional analysis of nucleoside transporters using flow cytometry and confocal microscopy exploiting fluorescent

nucleoside analogue probe uridine-furane and inhibitor of equilibrative nucleoside transporter proteins, S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine (NBTI) [12] in the experimental model of chemoresistant prostate cancer cells [13].

## Material and Methods

Docetaxel-resistant PC3 prostate cancer cell line was derived as previously reported [13] and kindly provided by prof. Zoran Culig (Medical University, Innsbruck, Austria). Docetaxel resistance was maintained by a continuous supply of docetaxel (Cell Signaling Technology, Inc., 9886, USA) in the final concentration 12.5 nM. Cell lines were maintained at 37 °C (5% CO<sub>2</sub>) in RPMI 1640 (ThermoFisher Scientific, 72400-021, USA) media supplemented with 10% fetal bovine serum and 100 U/mL penicillin/streptomycin. Uridine-furane (UF) was prepared in six steps from uridine by slightly modified published procedure [12]. The compound was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent – dichloromethane/methanol 3 : 2) followed by trituration with diethyl ether. The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance (NMR) spectra of the prepared material matched those published. The kinetics and activity of uridine-furane incorporation were determined by flow cytometry analysis (BD FACSAria II SORP, Beckton Dickinson) and confocal microscopy (Leica TCS SP5 X) using UV laser. Acquired

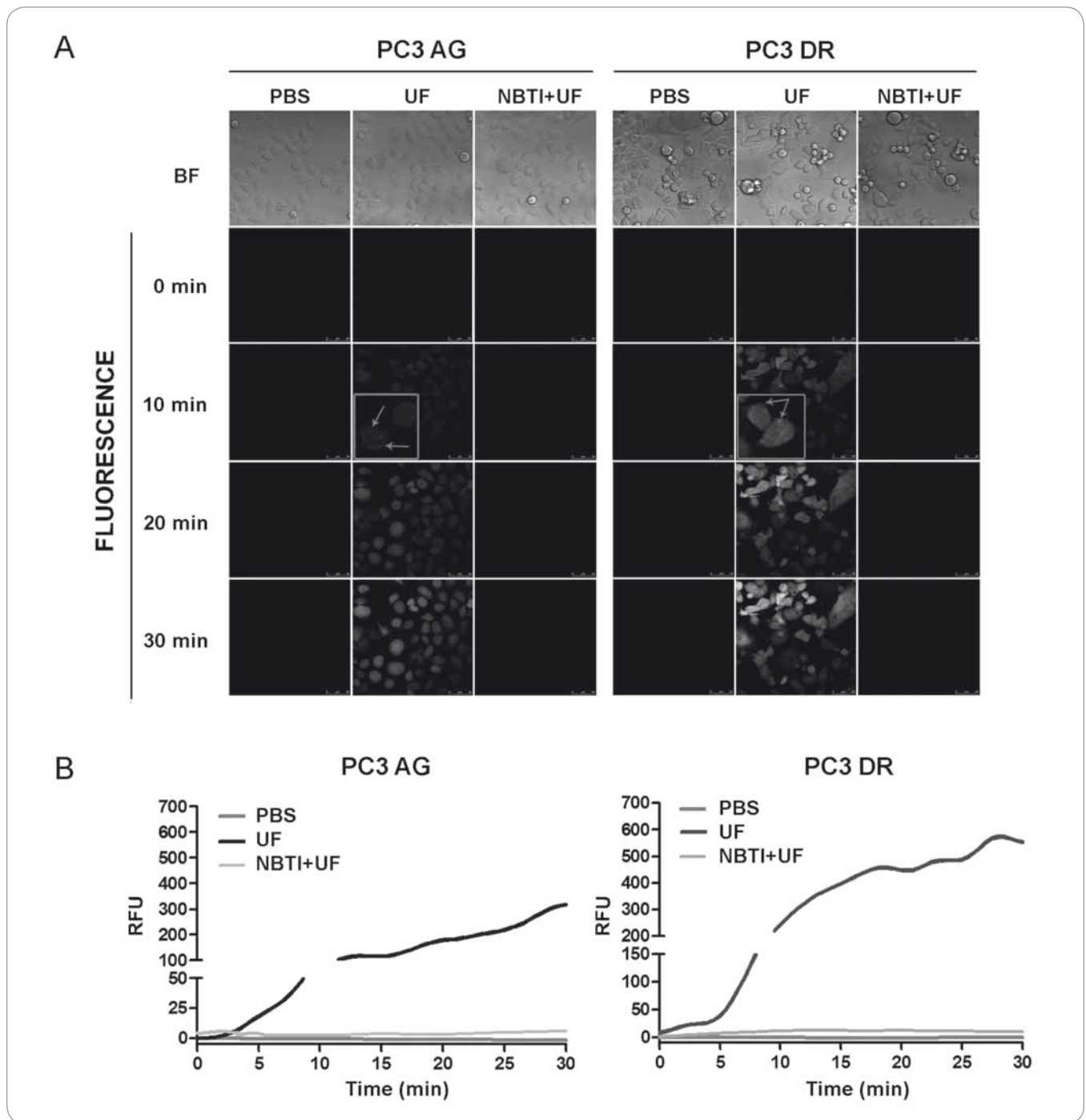


Fig. 1. Representative live cell images A) corresponding to the UV channel after the exposure to 500  $\mu$ M uridine-furane at different time points. Fluorescence signal was measured in the presence and absence of 50  $\mu$ M NBTI. Magnification and arrowheads represent the formation of UF foci in the membrane. As a control, PBS was used to detect autofluorescence of the cells. Bar size = 50  $\mu$ m. B) Quantification of the intracellular fluorescence after uridine-furan addition. The background subtraction was used to normalise the data.

NBTI – S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine, UF – uridine-furane, PBS – phosphate-buffered saline, BF – bright-field, RFU – relative fluorescent unit, AG – aged control, DR – docetaxel-resistant

data were evaluated within FlowJo software (TreeStar, USA). Dead cells were excluded from analysis based on their positivity to propidium iodide stain. Cell

aggregates and debris were excluded based on a dual-parameter dot plot in which the pulse ratio (signal height/y-axis vs. signal area/x-axis) was displa-

yed. The relative mRNA levels of nucleoside transporters were assessed by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) (LightCycler 480,

Roche). Dose-response analysis of tested drugs was performed as described previously [14].

### Results and discussion

#### Kinetics of uridine-furane incorporation

To explore the impact of nucleoside transporter activity we employed the prostate cancer cell line PC3 and its docetaxel-resistant derivative [13]. Using *in vitro* live cell microscopic analysis, we investigated the incorporation potential of fluorescent nucleoside analogue UF as a promising probe for the analysis of nucleoside transporter activity. Microscopic data nicely reflected the formation of UF foci in a early stage of exposure located mostly in the plasmatic membrane with the subsequent signal extension to the nucleus (Fig. 1A). Moreover, the small molecule inhibitor NBTI was fully capable to avoid the incorporation of UF in both models, confirming the role of hENT's in the transportation of nucleoside analogues into the cells (Fig. 1B). Fluorescence increase and

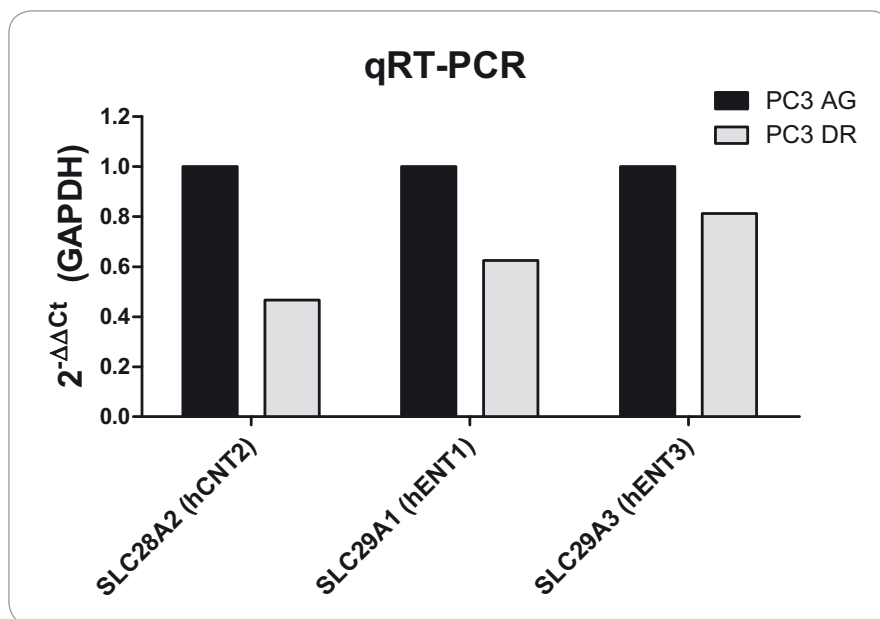


Fig. 2. Relative expression levels of *SLC28* and *SLC29* genes. The plot represents gene expression of three selected nucleoside transporters downregulated in docetaxel-resistant cells, compared to the control derivatives. The analysis was performed in two biological and technical replicates. Acquired data were normalized to housekeeping gene *GAPDH*.

AG – aged control, DR – docetaxel-resistant, qRT-PCR – quantitative real-time polymerase chain reaction, hCNT – cation-linked concentrative nucleoside transporters, hENT – energy-independent equilibrative nucleoside transporters

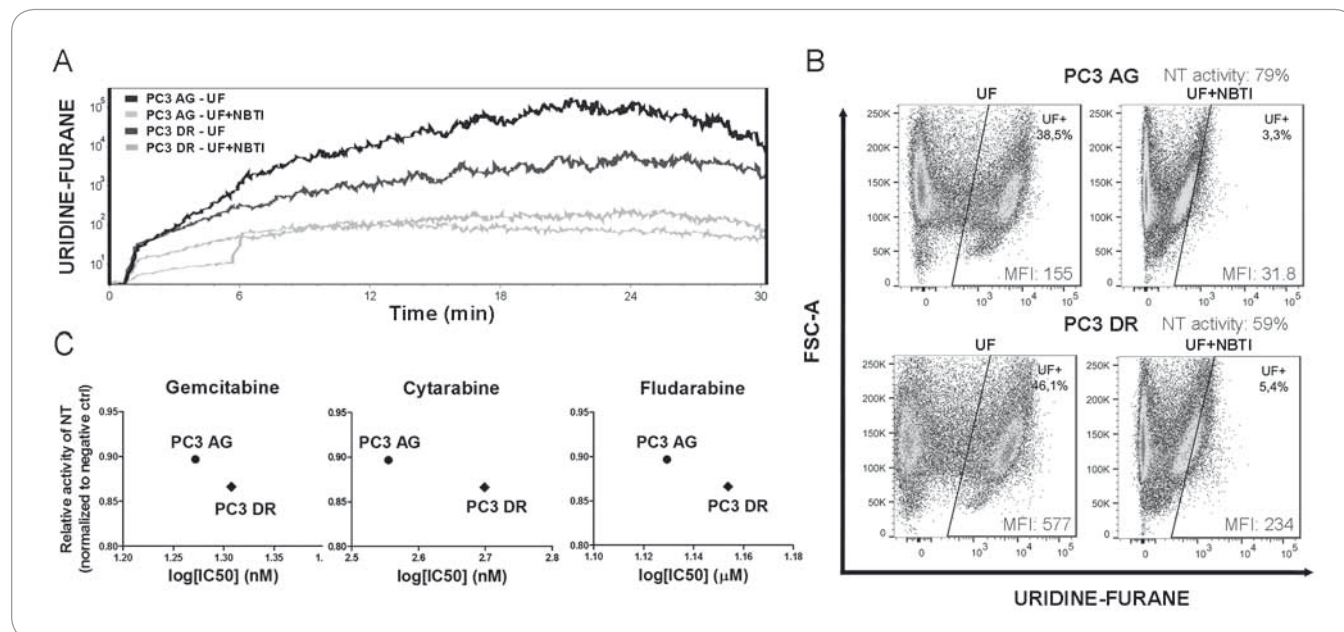


Fig. 3. A) Flow cytometric analysis of fluorescence kinetics of 500  $\mu$ M uridine-furane with or without 50  $\mu$ M NBTI pre-treatment. B) Endpoint analysis corresponding to the 30 min, 500  $\mu$ M uridine-furane exposure with or without 50  $\mu$ M NBTI pre-treatment. NT activity (%) = 100-100/(MFI (UF)/MFI (NBTI)). For MFI calculation, unstained controls were used. C) Association between the activity of nucleoside transporters and sensitivity to various nucleoside analogues in the model of drug sensitive and drug-resistant cells. Four-parameter dose-response model –  $Y = Bottom + (Top-Bottom)/(1 + 10^{-(LogIC50-X) * HillSlope})$  was used to calculate IC50 as the concentration of agonist that gave a response that was halfway between Bottom and Top. NBTI – S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine, MFI – median fluorescence index, UF – uridine-furane, AG – aged control, DR – docetaxel-resistant.

UF incorporation were detected continuously throughout the whole measurement. Obtained data are in the favour of previously published study introducing uridine-furane as useful fluorescent nucleoside derivative for the analysis of nucleoside analogue uptake and nucleoside transporters function [12].

#### Docetaxel-resistant model possess the lower expression of nucleoside transporters

Our next aim was to determine the expression profile of nucleoside transporter families *SLC29* and *SLC28*. We hypothesized that docetaxel-resistant cells possess decreased gene levels of both concentrative and equilibrative nucleoside transporters. We have employed qRT-PCR and identified three nucleoside transporters, hENT1, hENT3 and hCNT2 down-regulated in the docetaxel-resistant model compared to controls (Fig. 2). These findings are consistent with other study suggesting an association between decreased levels of NTs and resistance to various chemotherapy drugs [15].

#### Flow cytometric analysis of nucleoside transporter activity

As expression levels are not the relevant parameter for the evaluation of the nucleoside transporter function we employed flow cytometric analysis of UF incorporation via NTs. We have utilized an approach for the determination of nucleoside transporter activity exploiting NTs inhibition using NBTI, reflecting the phenotype of drug uptake suppression. Preliminary analysis of the kinetics showed more robust incorporation of UF into the control cells compared to the docetaxel-resistant derivatives, disabled by NBTI pre-treatment in both models (Fig 3A). Although endpoint data showed higher incorporation in docetaxel-resistant cells based on fluorescence intensity, normalization and the ratio between the mean of fluorescence intensity of UF alone and in combina-

tion with NBTI revealed higher NTs activity in the control cells (Fig. 3B). Finally, we also performed dose-response analysis of cytotoxicity for three clinically used nucleoside analogues – gemcitabine, cytarabine and fludarabine. Determined IC50 values were then associated it with the activity of NTs. The results showed that decreased sensitivity of docetaxel-resistant PC3 cells to all three nucleoside analogues is related to the decreased activity of NTs (Fig. 3C). This observation is in agreement with the recent study demonstrating hENT1 expression as a marker of better prognostic for a patient with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine chemotherapy [16]. Collectively, the results showed a decrease in the NTs activity in docetaxel-resistant model, predicting worse response to the treatment by various nucleoside analogues. These findings correspond with the studies considering decreased expression and function of hENT as factors causatively responsible for the acquisition of Ara-C or trifluorothymidine resistance, resp. [15,17].

#### Conclusions

Our experimental results suggest that analysis of nucleoside transporters activity, particularly hENT1, might serve as a reliable parameter for the prediction of treatment response in chemoresistant prostate cancer. Fluorescent techniques are useful tools for analysis of NTs activity with the potential for utilization in clinical practice.

#### Acknowledgement

Authors would like to thank Iva Liskova, Martina Urbankova and Katerina Svoboda for technical assistance; prof. Zoran Culig for providing PC3 AG and PC3 DR cell lines.

#### References

1. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-la-

bel, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10073): 1011–1024. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6.

2. Navid F, Willert JR, McCarville MB et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 2008; 113(2): 419–425. doi: 10.1002/cncr.23586.

3. Damaraju VL, Damaraju S, Young JD et al. Nucleoside anticancer drugs: the role of nucleoside transporters in resistance to cancer chemotherapy. *Oncogene* 2003; 22(47): 7524–7536. doi: 10.1038/sj.onc.1206952.

4. Young JD, Yao SY, Baldwin JM et al. The human concentrative and equilibrative nucleoside transporter families, SLC28 and SLC29. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 529–547. doi: 10.1016/j.mam.2012.05.007.

5. Mackey JR, Mani RS, Selner M et al. Functional nucleoside transporters are required for gemcitabine influx and manifestation of toxicity in cancer cell lines. *Cancer Res* 1998; 58(19): 4349–4357.

6. Giovannetti E, Del Tacca M, Mey V et al. Transcription analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1 predicts survival in pancreas cancer patients treated with gemcitabine. *Cancer Res* 2006; 66(7): 3928–3935. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4203.

7. Zimmerman EI, Huang M, Leisewitz AV et al. Identification of a novel point mutation in ENT1 that confers resistance to Ara-C in human T cell leukemia CCRF-CEM cells. *FEBS Lett* 2009; 583(2): 425–429. doi: 10.1016/j.febslet.2008.12.041.

8. Wiley JS, Jones SP, Sawyer WH et al. Cytosine arabinoside influx and nucleoside transport sites in acute leukemia. *J Clin Invest* 1982; 69(2): 479–489.

9. Gao PT, Cheng JW, Gong ZJ et al. Low SLC29A1 expression is associated with poor prognosis in ENT1 that confers resistance to Ara-C in human T cell leukemia CCRF-CEM cells. *Am J Cancer Res* 2017; 7(12): 2465–2477.

10. Santo Bd, Valdés R, Mata J et al. Differential expression and regulation of nucleoside transport systems in rat liver parenchymal and hepatoma cells. *Hepatology* 1998; 28(6): 1504–1511. doi: 10.1002/hep.510280609.

11. Johnson DE, Young JD, Campbell RE et al. Real-time measurement of transport activity of the human concentrative nucleoside transporter, hCNT3, using a fluorescent reporter. *FASEB J* 2009; 23 (Suppl 1): 722–796. 722.

12. Claudio-Montero A, Pinilla-Macua I, Fernandez-Calotti P et al. Fluorescent nucleoside derivatives as a tool for the detection of concentrative nucleoside transporter activity using confocal microscopy and flow cytometry. *Mol Pharm* 2015; 12(6): 2158–2166. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00142.

13. Pühr M, Hoefer J, Schafer G et al. Epithelial-to-mesenchymal transition leads to docetaxel resistance in prostate cancer and is mediated by reduced expression of miR-200c and miR-205. *Am J Pathol* 2012; 181(6): 2188–2201. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.08.011.

14. Samadder P, Suchankova T, Hylse O et al. Synthesis and profiling of a novel potent Selective inhibitor of CHK1 kinase possessing unusual N-trifluoromethylpyrazole pharmacophore resistant to metabolic N-dealkylation. *Mol Cancer Ther* 2017; 16(9): 1831–1842. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0018.

15. Temmink OH, Bijnsdorp IV, Prins HJ et al. Trifluorothymidine resistance is associated with decreased thymidine kinase and equilibrative nucleoside transporter expression or increased secretory phospholipase A2. *Mol Cancer Ther* 2010; 9(4): 1047–1057. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0932.



# Identifikace významu exprese MT-3 pro buňky neuroblastomu

## Identifying the Importance of MT-3 Expression for Neuroblastoma Cells

Eckschlager T.<sup>1</sup>, Vícha A.<sup>1</sup>, Jenčová P.<sup>1</sup>, Merlos Rodrigo MA.<sup>2</sup>, Dostálová S.<sup>3</sup>, Buchtelová H.<sup>3</sup>, Strmiska V.<sup>3</sup>, Michálek P.<sup>3</sup>, Heger Z.<sup>3</sup>, Adam V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup> Centrum molekulární medicíny, CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

<sup>3</sup> Ústav chemie a biochemie, Agronomická fakulta Mendelovy univerzity v Brně

### Souhrn

**Východiska:** Rezistence nádorových buněk k cytostatikům je způsobena řadou mechanismů, které se často kombinují. Patří k nim redukováný vstup cytostatika do buňky nebo jeho zvýšený eflux, zvýšená oprava DNA, defekty apoptotických drah, zvýšené odbourávání cytostatika a také zvýšená hladina intracelulárních thiolů glutathionu a metalothioneinů (MT). Bylo popsáno, že vysoká koncentrace thiolových skupin v cytoplasmě váže platinové alkylační deriváty a chemoresistence je způsobena přenosem platiny z cytostatika na MT, které je inaktivují. Protože jsme v našich předchozích studiích prokázali zvýšení hladin MT v rezistentních neuroblastomových (NB) liniích, ale ne v senzitivních liniích po inkubaci s platinovými cytostatiky, zabývali jsme se významem MT-3 pro buňky NB. **Metoda:** Buňky NB linie SiMa transfekované vektorem obsahujícím lidský MT-3 a GFP nebo pouze GFP (kontrola). Expresní microarray Human Cancer 3711 ElectraSense medium density 4 × 2k array slides s 1 609 DNA probami (Custom Array, Bothell, WA, USA), exprese MT-3 a nejvíce exprimovaných genů validována real-time polymerázovou řetězovou reakcí (RT-PCR). Citlivost k CDDP (cisplatina) – MTT test, vyšetření klonogenicity, průkaz štěpení kaspázy 3 Western blottem a volné kyslíkové radikály fluorescenční mikroskopií po barvení CellROX Deep Red Reagent. Hladiny mRNA MT-3 ve 23 vzorcích vysoce rizikových NB buňkách normální lidské kůry nadledviny a bovinní nadledviny byly vyšetřeny RT-PCR. **Výsledky:** Expresní microarray prokázala downregulaci 3 a over-expresi 19 genů u MT-3 transfekovaných NB buněk. Pomocí genové ontologie bylo zjištěno, že over-exprimované geny řídí onkogenu indukovanou senescenci (*CDKN2B* a *ANAPC5*), a zvýšeně exprimované byly i geny glutathion S-transferázy M3, kaspázy 4 a DNAJB6 (chaperon neuronálních proteinů). Prokázali jsme sníženou senzitivitu MT-3 transfekovaných buněk k CDDP (24 h IC<sub>50</sub> 7,48 ± 0,97 a 19,81 ± 1,2 µg/ml), vyšší počet kolonií po inkubaci s CDDP, snížené štěpení kaspázy 3 po inkubaci s CDDP a nižší volné kyslíkové radikály po jejich indukci CDDP. Buňky vysoce rizikových NB exprimovaly MT-3 významně více než nenádorové buňky nadledviny, ale nepodařilo se prokázat jednoznačný vztah k průběhu onemocnění. **Závěr:** Prokázali jsme vztah mezi MT-3 a geny onkogenu indukované senescence a některými dalšími geny významnými pro osud buňky (*glutathion S-transferáza M3*, *kaspáza 4* a *DNAJB6*) a významný podíl MT-3 na rezistenci k CDDP. Vysoké hladiny MT-3 u vysoce rizikového NB by mohly být jednou z příčin častých recidiv u tohoto nádoru.

### Klíčová slova

neuroblastom – metalothionein 3 – chemoresistence

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.

Práce byla podpořena AZV ČR grant 15-28334A.

This work was supported by AZV CR grant 15-28334A.



**prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc.**  
Klinika dětské hematologie  
a onkologie

2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail:

tomas.eckschlager@lfmotol.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 2. 2018

Přijato/Accepted: 16. 4. 2018

## Summary

**Background:** Resistance of cancer cells to cytostatics is caused by a number of mechanisms that are often combined. These include reduced cell entry or increased efflux, increased DNA repair, defects of apoptotic pathways, increased cytostatic degradation as well as elevated levels of intracellular thiols of glutathione and metallothioneins (MT). It has been reported that high concentrations of thiol groups in the cytoplasm bind platinum alkylation derivatives and chemoresistance is due to the transfer of platinum from the cytostatic to MT, which inactivates them. Because we have shown an increase in MT levels in resistant neuroblastoma (NB) lines, but not in sensitive lines after incubation with platinum cytostatics, we have considered MT-3 for NB cells in our previous studies. **Method:** SiMa NB cell lines transfected with vector containing human MT-3 and GFP or GFP only (control). Expression Microarray Human Cancer 3711 ElectraSense medium density  $4 \times 2k$  array slides with 1,609 DNA probes (Custom Array, Bothell, WA, USA), MT-3 expression and most expressed genes validated by real-time polymerase chain reaction. Sensitivity to CDDP (cisplatin) – MTT assay, clonogenicity test, Western blot caspase cleavage and free oxygen radicals fluorescence microscopy after CellROX Deep Red Reagent staining. Levels of MT-3 mRNA in 23 samples of high-risk NB, normal human cortex and bovine adrenal glands were investigated by reverse transcription polymerase chain reaction. **Results:** Expression microarray showed downregulation 3 and overexpression of 19 genes in MT-3 transfected NB cells. Using gene ontology, over-expressed genes have been shown to drive senescence-induced oncogenes (*CDKN2B* and *ANAPC5*), and the genes of glutathione S-transferase M3, caspase 4 and *DNAJB6* (chaperone neuronal proteins) were also expressed. We have demonstrated a reduced sensitivity of MT-3 transfected cells to CDDP (24h  $IC_{50}$  of  $7.48 \pm 0.97$  and  $19.81 \pm 1.2$   $\mu\text{g/ml}$ ), a higher number of colonies after incubation with CDDP, reduced caspase 3 after incubation with CDDP and lower free oxygen radicals after induction of CDDP. High-grade NB cells expressed MT-3 significantly more than non-tumoral adrenal cells but failed to show a clear relationship to disease course. **Conclusion:** We have demonstrated the relationship between MT-3 and senescence-induced oncogene genes and some other genes relevant to cell fate (*glutathione S-transferase M3*, *caspase 4* and *DNAJB6*) and a significant proportion of MT-3 on CDDP resistance. High levels of MT-3 in high-risk NB could be one of the causes of frequent relapses in this tumor.

## Key words

neuroblastoma – metallothionein 3 – chemoresistance

## Úvod

Rezistence nádorových buněk k cytostatikům je jednou z hlavních příčin stále nepříliš uspokojivých výsledků léčby zhoubných nádorů. Je způsobena řadou mechanismů, které se často kombinují. Patří k nim redukováný vstup cytostatika do buňky nebo jejich zvýšený eflux, zvýšená oprava poškozené DNA, defekty apoptotických drah, zvýšené odbourávání cytostatika a také zvýšená hladina intracelulárních thiolů glutathionu a metallothioneinů (MT). Bylo popsáno, že vysoká koncentrace thiolových skupin v cytoplasmě váže platinové alkylační deriváty, a chemoresistence je tak způsobena přenosem platiny z cisplatinu (CDDP), karboplatiny i ostatních platinu obsahujících cytostatik na MT, které je inaktivují [1]. V našich předchozích studiích jsme prokázali zvýšení hladin MT v neuroblastomových liniích rezistentních k CDDP po inkubaci s platinovými cytostatiky, ale ne v senzitivních liniích za stejných podmínek. Při kultivaci v mediu bez cytostatik však ani senzitivní ani rezistentní linie neexprimovaly MT zvýšeně [2]. Také u pacientů s hepatoblastomem léčených karboplatinou bylo zjištěno, že pacienti nereagující na léčbu měli vyšší procento buněk exprimujících MT [3]. Suganuma et al [4] pro-

kázali signifikantně vyšší množství MT v buňkách karcinomu žaludku rezistentních k léčbě CDDP. Většina prací ale poukazuje na ubikvitární izoformy MT, a to MT-1 a MT-2. Role dalších izoform v rozvoji chemoresistence nádorových onemocnění je dosud neznámá.

Z toho důvodu jsme se zabývali významem MT-3 pro buňky neuroblastomu (NB), a to nejen s ohledem na chemoresistenci k CDDP, ale také s ohledem na molekulární mechanismy, které over-exprese MT-3 ovlivňuje.

## Metoda

K experimentům byly užity buňky linie SiMa odvozené z vysoce rizikového NB s amplifikací *MYCN* transfekované vektorem obsahujícím geny kódující lidský MT-3 a *GFP* (selekční marker) nebo pouze *GFP* (kontrola). Expresí genů byla vyšetřena pomocí expresní mikroarray – Human Cancer 3711 ElectraSense medium density  $4 \times 2k$  array slides s 1 609 DNA probami (Custom Array, Bothell, WA, USA). Expresí MT-3 a pěti nejvíce ovlivněných genů jsme validovali pomocí real-time polymerázové řetězové reakce (RT-PCR) za využití SYBR Green Quantitative RT-PCR Kitu Eppendorf. Citlivost k CDDP jsme testovali MTT testem s různými koncentracemi CDDP (ředění

od 20  $\mu\text{g/ml}$ ), vyšetřením klonogenicity buněk preinkubovaných s CDDP, průkazem štěpení kaspázy 3 Western blottem a detekcí volných kyslíkových radikálů (reactive oxygen species – ROS) fluorescenční mikroskopií po afinitním barvení (CellROX Deep Red Reagent). Hladiny mRNA MT-3 ve 23 vzorcích vysoce rizikových NB, buňkách normální lidské kůry nadledviny a bovinní nadledviny byly vyšetřeny pomocí kvalitativní RT-PCR.

## Výsledky

Úspěšnost transfekce dosahovala přibližně 70 % a byla potvrzena jak mikroskopicky, tak analýzou exprese MT-3 na úrovni mRNA i proteinu. Expresní mikroarray prokázala down-regulaci 3 a over-expresi 19 genů u MT-3 transfekovaných NB buněk. Analýzou genové ontologie jsme zjistili, že MT-3 přímo reguluje expresi genů ovlivňujících onkogeny indukovanou senescenci (*CDKN2B* a *ANAPC5*). Významný regulační efekt byl zjištěn také u genů pro glutathion S-transferázu M3, kaspázu 4 a *DNAJB6* (chaperon pro neuronální proteiny).

Řadou metod jsme prokázali sníženou senzitivitu k CDDP u MT-3 transfekovaných buněk oproti kontrolním buňkám. MTT testem byly zjištěny následující

rozdíly v  $IC_{50}$  po 24hodinové inkubaci ( $7,48 \pm 0,97$  a  $19,81 \pm 1,2$   $\mu\text{g/ml}$ ). Prokázali jsme také vyšší počet kolonií po inkubaci s CDDP u buněk transfekovaných MT-3 než u buněk kontrolních, snížené štěpení kaspázy 3 po inkubaci s CDDP a přítomnost nižšího množství ROS po jejich indukci CDDP.

Vzorky tkání vysoce rizikových NB exprimovaly MT-3 významně více než nenádorové buňky nadledviny. Neprokázali jsme ale jednoznačný vztah k formě onemocnění ani k prognóze.

### Diskuze

Naše experimenty prokázaly snížení citlivosti k CDDP u linie zvýšeně exprimující MT-3. Pro tuto linii je charakteristické zvýšení exprese některých genů ovlivňujících onkogeny indukovanou senescenci. Otázkou zůstává vlastní me-

chanizmus rezistence. Uvažovat lze o vazbě platinového cytostatika na MT, ale i změny v drahách onkogeny indukované senescence se mohou podílet na snížení citlivosti k cytostatikům [5]. Lze spekulovat, zda by vysoké hladiny MT-3 u vysoce rizikového NB, které jsme v naší studii našli, nemohly být jednou z příčin velmi častých recidiv u tohoto nádoru [6].

### Závěry

Prokázali jsme vztah mezi MT-3 a geny dráhy onkogeny indukované senescence a některými dalšími geny významnými pro osud buňky (*glutathion S-transferáza M3*, *kaspáza 4* a *DNAJB6*) a významný podíl MT-3 na rezistenci k CDDP. Ve všech vzorcích vysoce rizikových NB jsme detekovali vysoké hladiny MT-3 m-RNA.

### Literatura

1. Galluzzi L, Vitale I, Michels J et al. Systems biology of cisplatin resistance: past, present and future. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1257. doi: 10.1038/cddis.2013.428.
2. Fabrik S, Krizkova D, Huska V et al. Employment of electrochemical techniques for metallothionein determination in tumor cell lines and patients with a tumor disease. *Electroanalysis* 2008; 20(14): 1521–1532.
3. Endo T, Yoshikawa M, Ebara M et al. Immunohistochemical metallothionein expression in hepatocellular carcinoma: relation to tumor progression and chemoresistance to platinum agents. *J Gastroenterol* 2004; 39(12): 1196–1201. doi: 10.1007/s00535-004-1471-1.
4. Suganuma K, Kubota T, Saikawa Y et al. Possible chemoresistance-related genes for gastric cancer detected by cDNA microarray. *Cancer Sci* 2003; 94(4): 355–359.
5. Matt S, Hofmann TG. The DNA damage-induced cell death response: a roadmap to kill cancer cells. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(15): 2829–2850. doi: 10.1007/s00018-016-2130-4.
6. Moroz V, Machin D, Faldum A et al. Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age-at-diagnosis in young patients with neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Eur J Can* 2011; 47(4): 561–571. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.022.

# Analýza mikroRNA u extramedulárního relapsu mnohočetného myelomu

## MicroRNA Analysis for Extramedullary Multiple Myeloma Relapse

Gregorová J.<sup>1</sup>, Vrábek D.<sup>1</sup>, Radová L.<sup>2</sup>, Gablo NA.<sup>2</sup>, Almáši M.<sup>3</sup>, Štork M.<sup>4</sup>, Slabý O.<sup>2</sup>, Pour L.<sup>4</sup>, Minařík J.<sup>5</sup>, Ševčíková S.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno

<sup>2</sup>CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

<sup>3</sup>Oddělení klinické hematologie, FN Brno

<sup>4</sup>Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>5</sup>Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

### Souhrn

**Východiska a cíle:** Mnohočetný myelom (MM) je druhé nejčastější hematoonkologické onemocnění. Zavedení nových léků do klinické praxe vedlo k výraznému zlepšení přežívání pacientů s MM. I přes tato opatření je přežívání pacientů negativně ovlivněno tzv. extramedulárním relapsem (EM). EM je způsoben ztrátou závislosti plazmatických buněk na mikroprostředí kostní dřeně a jejich migrací do měkkých tkání. Podstata a příčina tohoto procesu nejsou doposud objasněny. MikroRNA (miRNA) jsou krátké, nekódující molekuly RNA, které jsou zapojeny do mnoha fyziologických, ale i patologických procesů. V rámci několika studií byl prokázán význam těchto molekul i u patogeneze MM. Předpokládáme, že se miRNA podílejí rovněž na rozvoji EM. Cílem naší práce bylo analyzovat rozdílné exprese miRNA mezi skupinou MM a EM pacientů. **Materiál a metody:** Pomocí sekvenování nové generace bylo analyzováno 39 vzorků plazmatických buněk z kostní dřeně pacientů s MM při diagnóze a 9 vzorků plazmatických buněk z kostní dřeně nemocných s EM. **Výsledky:** Celkem bylo sekvenováno 2 278 miRNA, ale do analýzy bylo zahrnuto 658 miRNA, které byly exprimovány u všech vzorků a měly nejméně 20 čtení. Expresní data byla generována pomocí Chimera tool z fastq dat. Všechny sekvence byly mapovány pomocí miRBase v20. Další analýzy byly provedeny s použitím R/Bioconductor package. Pro normalizaci exprese byl použit Bayesův postup. P hodnoty byly adjustovány s použitím Benjamini-Hochberg metody. Analýza prokázala, že existuje 10 miRNA ( $p < 0,0005$ ), které jsou statisticky významně exprimovány u EM vs. MM pacientů – konkrétně se jedná o miR-26a-5p, miR-26b-5p, miR-30e-5p, miR-424-3p, miR-503-5p, miR-767-5p, miR-105-5p, miR-5695-5p, miR-450b-5p a miR-92b-3p. Tyto miRNA budou dále ověřeny metodou qPCR na větším souboru pacientů s MM a EM. **Závěr:** Naše pilotní studie ukázala, že existuje rozdíl expresních hladin některých miRNA mezi skupinou pacientů s MM a EM.

### Klíčová slova

mnohočetný myelom – mikroRNA – karcinogeneze – sekvenování nové generace

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.

Tato práce byla podpořena grantem MZ ČR AZV 17-29343A.

This work was supported by grant MZ ČR AZV 17-29343A.



**doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.**  
Babákova myelomová skupina  
Ústav patologické fyziologie, LF MU  
Kamenice 5  
625 00 Brno  
e-mail: sevcik@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 3. 2018

Přijato/Accepted: 20. 3. 2018

## Summary

**Introduction and Aims:** Multiple myeloma (MM) is the second most common hematological disease. Patient survival has been greatly improved by the introduction of new drugs into clinical practice, but survival is negatively affected by the so-called extramedullary relapse (EM), caused by the loss of plasma cell dependence on the bone marrow microenvironment and their migration out of the bone marrow. The nature and causes of this process are currently unclear. MicroRNAs (miRNAs) are short, non-coding RNA molecules involved in many physiological and pathological processes. Their significance in the pathogenesis of MM has been demonstrated by several studies. We assume that they are also involved in the development of the EM. The aim of this study was to analyze different miRNA expression between MM and EM patients. **Material and Methods:** Using next generation sequencing, we analyzed 39 samples of bone marrow cells from MM patients at diagnosis and 9 bone marrow plasma samples of EM patients. **Results:** In total, 2,278 miRNA were sequenced, but only 658 miRNAs were analyzed as they were expressed in all samples and had at least 20 reads. Expression data were generated using the Chimera tool from fastq data. All sequences were mapped using miRBase v20. Further analyses were performed using the R/Bioconductor package. The Bayesian procedure was used for normalization of expression. P values were adjusted using the Benjamini-Hochberg method. Analysis found 10 miRNA ( $p < 0.0005$ ) that are statistically significantly expressed in EM vs. MM patients – these are miR-26a-5p, miR-26b-5p, miR-30e-5p, miR-424-3p, miR-503-5p, miR-767-5p, miR-105-5p, miR-5695-5p, miR-450b-5p and miR-92b-3p. These miRNAs will be further verified by qPCR method on a larger set of MM and EM patients. **Conclusion:** Our pilot study has shown that there are differentially expressed miRNAs between MM and EM patients.

## Key words

multiple myeloma – microRNA – carcinogenesis – next generation sequencing

## Úvod

S rozvojem sekvenčních metod bylo zjištěno, že je pouze malá část lidského genomu tvořena protein-kódujícími sekvencemi. Bylo stanoveno, že pouze 1,2 % genomu savců je z DNA přepisováno do mRNA. Ostatní sekvence byly považovány za tzv. junk DNA [1,2]. Následně se ukázalo, že tato junk DNA je přepisována do specifických molekul RNA, které ovšem nekódují proteiny [3], ale vykonávají funkce právě ve formě RNA. Tyto nekódující molekuly RNA tvoří přibližně 98 % genomu [4]. Značné množství protein-nekódujících RNA je asociováno s vývojem vyšších organizmů. Podle délky fragmentů bývají tyto nekódující transkripty rozdělovány na krátké (short non-coding RNA – sncRNA) a dlouhé nekódující molekuly RNA (long non-coding RNA – lncRNA) [1,3]. Hraniční hodnota délky fragmentů, rozdělující tyto molekuly do dvou uvedených skupin, je 200 nt [5]. Sekvence sncRNA nepřesahují délku 200 nt a podílejí se především na regulaci translace mRNA. LncRNA jsou naopak delší než 200 nt a jejich funkce jsou velmi rozmanité [6].

Jednou z hlavních tříd sncRNA jsou mikroRNA (miRNA). Tyto krátké (21–23 nt) jednořetězcové molekuly RNA jsou vysoce konzervované a regulují genovou expresi. Molekuly miRNA mají klíčovou úlohu v mnoha biologických procesech, ale i tumorigenezi [7]. miRNA fungují jako negativní regulátory genové exprese. Bylo zjištěno, že regulace pro-

střednictvím miRNA může probíhat dvěma různými způsoby v závislosti na stupni komplementarity mezi miRNA a cílovou mRNA. Vazba miRNA na příslušnou mRNA indukuje RNA zprostředkovanou interferenční (RNAi) dráhu. Při vysokém stupni komplementarity mezi sekvencemi dochází k degradaci cílové mRNA. Převládajícím mechanismem u většiny živočišných buněk je pouze umlčení cílové mRNA vzhledem k neúplné sekvenční komplementaritě miRNA a mRNA. Molekuly miRNA vážou s neúplnou komplementaritou na 3' nepřekládané oblasti (UTRs) jejich mRNA cíle a potlačují jeho genovou expresi posttranskripčně, zejména na úrovni translace [8]. Funkcí miRNA je tedy negativní regulace hladiny proteinů bez ovlivnění hladiny mRNA. Nicméně se ukazuje, že i neúplně komplementární miRNA mohou indukovat mRNA degradaci [9,10].

Přibližně polovina anotovaných lidských miRNA je mapována do fragilních míst chromozomů. Nedávné studie naznačují, že miRNA mohou fungovat jako nádorové supresory a onkogeny, a proto jsou označovány jako oncomirs. Faktory, které jsou potřebné pro biogenezi miRNA, jsou rovněž spojovány s různými typy nádorových onemocnění a mohou mít samy funkci nádorových supresorů a onkogenů. Dále bylo zjištěno, že subtypizace a klasifikace nádorů do určitých podskupin pomocí jejich miRNA profilů je přesnější než klasifikace pomocí

expresních profilů protein-kódujících genů. Právě rozdíly v expresi určitých miRNA v různých typech nádorových onemocnění by se mohly stát velice užitečným nástrojem při diagnóze a léčbě nádorů [11].

Mnohočetný myelom (MM) je krevní nádorové onemocnění, které je charakterizováno infiltrací kostní dřeně (KD) monoklonálními plazmatickými buňkami (plasma cells – PC), osteolytickými lézemi a přítomností monoklonálního imunoglobulinu v séru a/nebo v moči. Během posledních 10 let bylo dosaženo velkých úspěchů v léčbě, která vedla ke zvýšení mediánu přežití až na 7–8 let [12]. Na druhou stranu éra nových léků přinesla i nová úskalí. Jedním s nich je zvýšená incidence tzv. extramedulárního relapsu (EM) [13]. Proces vývoje EM je zahájen vycestováním subklonu PC a jejich infiltrací do měkkých tkání, tyto buňky ztrácí závislost na mikroprostředí KD [14]. Některé studie ukázaly přítomnost sekundárních změn v subklonu PC, agresivní progresi nemoci a špatnou prognózu pro pacienty [15]. Další hypotézou pro zvýšenou incidenci EM je možnost, že vysoká aktivita nových léčebných protokolů téměř dokonale vymýtí senzitivní maligní buňky, nicméně vede k vývoji rezistentních, agresivních buněk, které ztrácí závislost na mikroprostředí KD [16]. Hypoteticky je možné, že kombinace nových léčebných modalit selektuje více agresivní klon, které osídluje

i měkké tkáni [16]. Jiné studie tuto teorii zavrhnou [17].

První studie o EM se objevily již ve 40. a 50. letech 20. století [18,19]. Je tedy zřejmé, že EM není nová entita, ale objevoval se i před érou chemoterapie. V současné době však není jasná incidence ani molekulární mechanismy, které vedou ke vzniku EM. Existuje velmi málo studií, které analyzovaly větší počet pacientů [13,14,20], většina dalších publikací používala velmi malé kohorty.

EM může být identifikován při diagnóze MM (tzv. primární EM) nebo při relapsu MM (tzv. sekundární EM). Další rozlišení EM, které zatím není běžné, je rozlišení podle stupně „samostatnosti“ EM buněk. EM-B (bone-related) je EM, kdy buňky vytvoří nádor, který je stále svou částí připojen ke kosti. Buňky jsou tak alespoň částečně závislé na mikroprostředí KD. Druhým typem je EM-S (soft-tissue), kdy buňky vycestovávají do měkkých tkání, kde buď tvoří nádorky, nebo infiltrují do celého orgánu a jsou již zcela nezávislé na mikroprostředí KD [13]. Důvody a podmínky, za jakých jsou PC schopny vycestovat z KD a přežít bez pomoci a podpory cytokinů a stromálních buněk, nejsou objasněny.

Vzhledem k tomu, že se miRNA podílejí na mnoha procesech, vč. tumorigeneze, je naší hypotézou zapojení miRNA v procesu EM relapsu. Cílem této práce je pak stanovit rozdílně exprimované miRNA mezi dvěma skupinami pacientů – MM při diagnóze a EM.

### Materiál a metody

Pomocí sekvenování nové generace bylo analyzováno 39 vzorků separovaných PC z KD pacientů s MM při diagnóze a 9 vzorků PC z KD nemocných

s EM. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas schválený etickou komisí před zařazením do studie.

### Výsledek

Celkem bylo sekvenováno 2 278 miRNA, ale analyzováno bylo pouze 658 miRNA, které byly exprimovány u všech vzorků a měly nejméně 20 čtení. Expresní data byla generována pomocí Chimera tool z fastq dat. Všechny sekvence byly mapovány pomocí miRBase v20. Další analýzy byly provedeny s použitím R/Bioconductor package. Pro normalizaci exprese byl použit Bayesův postup. P hodnoty byly adjustovány s použitím Benjamini-Hochberg metody.

Analýza prokázala, že existuje 10 miRNA ( $p < 0,0005$ ), které jsou statisticky signifikantně exprimovány u EM vs. MM pacientů – jsou to miR-26a-5p, miR-26b-5p, miR-30e-5p, miR-424-3p, miR-503-5p, miR-767-5p, miR-105-5p, miR-5695-5p, miR-450b-5p a miR-92b-3p. Tyto miRNA budou dále ověřeny metodou qPCR na větším souboru pacientů s MM a EM.

### Závěr

Naše pilotní studie ukázala, že existují rozdílně exprimované miRNA mezi skupinou pacientů s MM a EM.

### Literatura

1. Calore F, Lovat F, Garofalo M. Non-coding RNAs and cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14(8): 17085–17110. doi: 10.3390/ijms140817085.
2. Šána J, Faltejsková P, Svoboda M et al. Novel classes of non-coding RNAs and cancer. *J Transl Med* 2012; 10: 103. doi: 10.1186/1479-5876-10-103.
3. Ma L, Bajic VB, Zhang Z, 2013. On the classification of long non-coding RNAs. *RNA Biol* 2013; 10(6): 924–933. doi: 10.4161/rna.24604.
4. Mattick JS. Non-coding RNAs: the architects of eukaryotic complexity. *EMBO Rep* 2001; 2(11): 986–991. doi: 10.1093/embo-reports/kve230.
5. Guttman M, Amit I, Garber M et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature* 2009; 458(7235): 223–227. doi: 10.1038/nature07672.

6. Ayers D. Long non-coding RNAs: novel emergent biomarkers for cancer diagnostics. *J Cancer Res Treat* 2013; 1(2): 31–35.
7. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nature* 2011; 122(4): 863–874. doi: 10.1038/nrg3074.
8. Olsen PH, Ambros V. The lin-4 regulatory RNA controls developmental timing in *Caenorhabditis elegans* by blocking LIN-14 protein synthesis after the initiation of translation. *Dev Biol* 1999; 216(2): 671–680. doi: 10.1006/dbio.1999.9523.
9. Bagga S, Bracht J, Hunter S et al. Regulation by let-7 and lin-4 miRNAs results in target mRNA degradation. *Cell* 2005; 122(4): 553–563. doi: 10.1016/j.cell.2005.07.031.
10. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engle P et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature* 2005; 433(7027): 769–773. doi: 10.1038/nature03315.
11. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs – microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(4): 259–269. doi: 10.1038/nrc1840.
12. Hájek R, Krejčí M, Pour L et al. 2011. Multiple myeloma. *Klin Onkol* 2011; 24 (Suppl 1): 10–13. doi: 10.14735/amko20111510.
13. Pour L, Sevcikova S, Greslikova H et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Haematologica* 2014; 99(2): 360–364. doi: 10.3324/haematol.2013.094409.
14. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is overrepresented in high risk disease even in era of novel agents. *Haematologica* 2012; 97(11): 1761–1767. doi: 10.3324/haematol.2012.065698.
15. Katodritou E, Gastari V, Verrou E et al. Extramedullary (EMP) relapse in unusual locations in multiple myeloma: Is there an association with precedent thalidomide administration and a correlation of special biological features with treatment and outcome? *Leuk Res* 2009; 33(8): 1137–1140. doi: 10.1016/j.leukres.2009.01.036.
16. Short KD, Rajkumar SV, Larson D et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia* 2011; 25(6): 906–908. doi: 10.1038/leu.2011.29.
17. Varga C, Xie W, Laubach J et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations. *Br J Haematol* 2015; 169(6): 843–850. doi: 10.1111/bjh.13382.
18. Churg J, Gordon AJ. Multiple myeloma with unusual visceral involvement. *Arch Pathol* 1942; 34: 546–556.
19. Hayes DW, Bennett WA, Heck FJ. Extramedullary lesions in multiple myeloma: Review of literature and pathologic studies. *AMA Arch Pathol* 1952; 53(3): 262–272.
20. Varettoni M, Corso A, Pica G et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: A longitudinal study on 1,003 consecutive patients. *Ann Oncol* 2010; 21(2): 325–330. doi: 10.1093/annonc/mdp329.

# Může analýza buněčného lipidomu přispět k rozlišení nádorových a nenádorových buněk tlustého střeva?

## Can Analysis of Cellular Lipidome Contribute to Discrimination of Tumour and Non-tumour Colon Cells?

Hofmanová J.<sup>1</sup>, Slavík J.<sup>2</sup>, Tylichová Z.<sup>1,3</sup>, Ovesná P.<sup>4</sup>, Bouchal J.<sup>5</sup>, Kolář Z.<sup>5</sup>, Ehrmann J.<sup>5,6</sup>, Levková M.<sup>5</sup>, Machala M.<sup>2</sup>, Vondráček J.<sup>1</sup>, Kozubík A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddělení cytokinety, Biofyzikální ústav AV ČR, v. v. i., Brno

<sup>2</sup> Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v. v. i., Brno

<sup>3</sup> Ústav experimentální biologie, PřF MU, Brno

<sup>4</sup> Ústav biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

<sup>5</sup> Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP v Olomouci

<sup>6</sup> Ústav histologie a embryologie, LF UP v Olomouci

### Souhrn

**Východiska:** Rozvoj nádorového onemocnění tlustého střeva je mimo jiné charakterizován abnormalitami v syntéze a metabolismu lipidů, ovlivňujícími energetickou rovnováhu, strukturu a funkci biologických membrán, produkci specifických mediátorů a buněčné signální. Změny buněčného lipidového profilu a metabolismu (lipidomu) zásadně ovlivňují chování buněk i jejich odpověď na terapii. K lepšímu pochopení problematiky na buněčné a molekulární úrovni jsou využívány permanentní linie epiteliálních buněk tlustého střeva různého stupně nádorového rozvoje. Naše práce vycházela z předpokladu, že detailní analýza lipidomu různých buněčných linií tlustého střeva může odhalit takové rozdíly v množství a profilu specifických tříd/typů lipidů, které se mohou podílet na jejich rozdílné odpovědi k různým podnětům. **Materiál a metody:** Z buněk šesti lidských epiteliálních linií tlustého střeva odvozených z tkáně v různém stupni nádorového rozvoje byly izolovány lipidy a podrobeny LC/MS/MS (kapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií) analýze. Bylo stanoveno množství a hmotnostní profily všech tříd fosfolipidů (PL), lysofosfolipidů (lysoPL) a sfingolipidů. Tato data byla matematicky vyhodnocena (shluková a diskriminační analýza) s ohledem na vzájemné srovnání linií a na významně diskriminující typy lipidů. **Výsledky:** Výsledky shlukové analýzy seřadily buněčné linie dle stupně jejich nádorové transformace (normální buňky, adenom, karcinom, lymfatická metastáza). Výsledky diskriminačních analýz odhalily nejvíce rozlišující typy lipidů i odlišnosti v poměru PL : lysoPL. Ukázaly se zejména významné korelace zastoupení a profilu některých specifických tříd lysoPL a sfingolipidů se stupněm nádorové transformace buněk. Podobné přístupy jsou nyní aplikovány při srovnání lipidomu střevních epiteliálních buněk izolovaných z nádorové vs. nenádorové tkáně pacientů s nádory tlustého střeva. **Závěr:** Naše výsledky ukázaly, že a) vybrané buněčné linie jsou vhodným modelem pro lipidomické studie a mohou sloužit jako základ k navazujícímu klinickému výzkumu, b) analýza buněčného lipidomu by mohla přispět k rozlišení nádorových a nenádorových buněk také u klinických vzorků, u nichž by specifické typy lipidů mohly být využity jako biomarkery.

### Klíčová slova

nádory tlustého střeva – buněčné linie – kapalinová chromatografie – hmotnostní spektrometrie – fosfolipidy – sfingolipidy – bioinformatika

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.

Práce byla realizována za podpory agentury Aplikovaného zdravotnického výzkumu (AZV) MZ ČR pod reg. č. AZV 15-30585A.

This work was supported by Czech Health Research Council, grant No. AZV 15-30585A.



**prof. RNDr. Jiřina Hofmanová, CSc.**

Oddělení cytokinety  
Biofyzikální ústav AV ČR, v. v. i.  
Královopolská 135  
612 65 Brno  
e-mail: hofmanova@ibp.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 3. 2018

Přijato/Accepted: 18. 4. 2018

## Summary

**Backgrounds:** Colon cancer development is often characterized by abnormalities in lipid synthesis and metabolism, which may influence energetic balance, structure and function of biological membranes, or production of specific mediators and cell signalling. The changes in lipid profile and metabolism (lipidome) may significantly affect cell behaviour and response to therapy. Permanent epithelial cell lines at various stages of cancer development are used for better understanding of this topic on cellular and molecular levels. In our study, we hypothesized that detailed analyses of colon cancer cell line lipidomes may help to identify major alterations in the amount and profile of specific lipid classes/species, which can contribute to their different response to various stimuli. **Material and Methods:** Cellular lipids were isolated from six human epithelial cell lines derived from tissues at various stages of tumour development. Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry analyses were performed in order to determine amount and mass profiles of all phospholipid (PL), lysophospholipid (lysoPL) and sphingolipid classes. The data was statistically evaluated (cluster and discrimination analyses) with respect to mutual comparison of cell lines and to significantly discriminating lipid types. **Results:** The results of cluster analysis arranged cell lines in order corresponding to their level of transformation (normal cells, adenoma, carcinoma and lymph node metastasis). The results of discrimination analyses revealed the most discriminating lipid types and distinction in PL : lysoPL ratios. Particularly, significant correlation of the amount and profiles of both specific lysoPL and sphingolipid classes with cell transformation level were observed. Similar approaches are now applied to compare lipidomes of colon epithelial cells isolated from tumour vs. non-tumour samples of colon cancer patients. **Conclusion:** Our results indicate that a) selected cancer cell lines are suitable model for lipidomic studies that can serve as a basis for subsequent clinical research, b) cellular lipidome analyses may help to discriminate tumour and non-tumour cells in clinical samples, where specific types of lipids could serve as biomarkers.

## Key words

colon cancer – cell lines – liquid chromatography – mass spectrometry – phospholipids – sphingolipids – bioinformatics

## Východiska

Rozvoj nádorového onemocnění tlustého střeva je kromě jiného provázen abnormalitami v buněčném metabolismu, které zahrnují rovněž specifické změny v syntéze, signálování a metabolismu lipidů. Ty kromě energetické rovnováhy ovlivňují strukturu a funkce biologických membrán, a tak i aktivitu různých receptorů a transportérů, produkci specifických lipidových metabolitů, redoxní stav a buněčné signálování [1]. V souhrnu tzv. buněčný lipidom zásadně ovlivňuje buněčné chování a funguje jako důležitý modifikátor nádorů tlustého střeva [2]. Celkové změny pak přispívají k heterogenitě nádorů a ovlivňují odpověď buněk na endogenní i exogenní podněty vč. terapie. Existují studie dokumentující významné změny jak obsahu a složení fosfolipidů (phospholipids – PL), tak mastných kyselin (MK) doprovázející maligní transformaci tlustého střeva [3]. Pacienti často vykazují abnormality v profilu MK v plazmě a membránách erytrocytů [4]. Hledání rozdílů mezi nádorovou a nenádorovou tkání směřuje k nalezení takových změn lipidů a jejich metabolismu, které by mohly sloužit jako biomarkery vývoje těchto onemocnění.

Buněčné linie odvozené z nádorové či nenádorové tkáně tlustého střeva jsou vhodným modelem pro studium mo-

lekulárních mechanismů působení endogenních regulátorů i látek z vnějšího prostředí vč. složek diety a farmak. Výzkum změn jejich lipidomu může přinést další užitečný úhel pohledu a položit základ pro navazující klinické studie. Naše předcházející výsledky ukazují, že modulace lipidomu buněčných linií tlustého střeva působením dietetických polynenasycených MK (např. kyselina dokosaheptaenová – DHA) a MK s krátkým řetězcem (butyrát) významně ovlivňuje proliferaci a apoptózu buněk tlustého střeva, přičemž odpověď na dané podněty se liší u buněk v různém stupni nádorového rozvoje [5,6]. I když přibývají další studie, spojitost specifických typů MK či lipidů a změn jejich metabolismu s určitým stadiem rozvoje nádorů není doposud zdaleka objasněna. Naše práce proto vycházela z předpokladu, že detailní analýza lipidomu různých buněčných linií tlustého střeva může odhalit takové rozdíly v množství a profilu specifických lipidů, které se mohou podílet na jejich rozdílné odpovědi k různým podnětům.

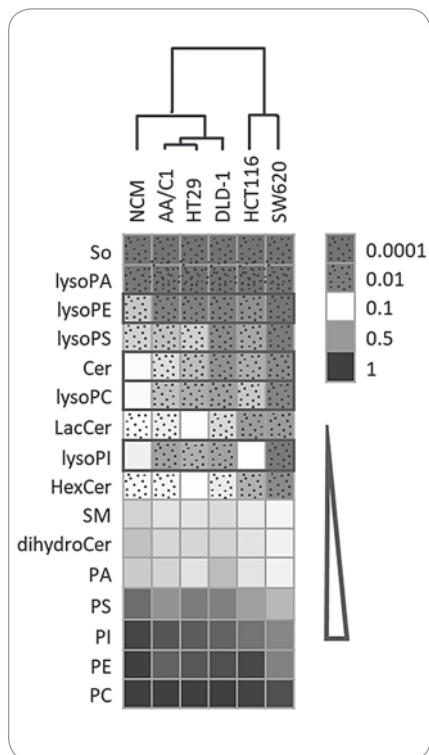
## Materiál a metody

Byl použit panel linií lidských epiteliálních buněk tlustého střeva kultivovaných standardně v příslušném médiu s 10 % fetálního séra. Linie byly odvozeny z tkáně normálního střeva –

NCM460 (M300F medium – Incell corporation), adenomu – (AA/C1 – medium DMEM), diferencujícího (HT29) a nediferencujícího adenokarcinomu (DLD1, HCT-116) a lymfatické metastázy (SW620 – medium McCoy's 5A). Buňky byly sbírány v exponenciální fázi růstu, promyty a shromážděny v 1 ml metanolu. Lipidy byly extrahovány a analyzovány jak bylo uvedeno dříve [5]. PL a sfingolipidy byly separovány z 10<sup>7</sup> buněk s využitím kapalinové chromatografie (HPLC, Agilent 1200) a detekovány tandemovou hmotnostní spektrometrií (TripleQuad 6410 s ESI a APPI, Agilent). K vyhodnocení hmotnostních spekter (plochy chromatografických píků) každé lipidové třídy/podtypů (PL, lysoPL a sfingolipidy) byl využit software MassHunter (Agilent). Data byla kvantifikována s využitím příslušných lipidových standardů a normalizována na 10<sup>6</sup> buněk.

Množství lipidů je reprezentováno průměrem ze tří nezávislých opakování. Pro třídy PL jsou to fosfatidylcholin (phosphatidylcholines – PC), -etanolamin (phosphatidylethanolamine – PE), -serin (phosphatidylserine – PS), -inositol (phosphatidylinositol – PI) a kyselina fosfatidová (phosphatidic acid – PA). Byla kvantifikována celková suma PL. Pro ostatní třídy – lysoPL všech tříd a sfingolipidy (sfingomyelin (SM), ceramid (Cer), hexaceramid (HexCer), lactoceramid

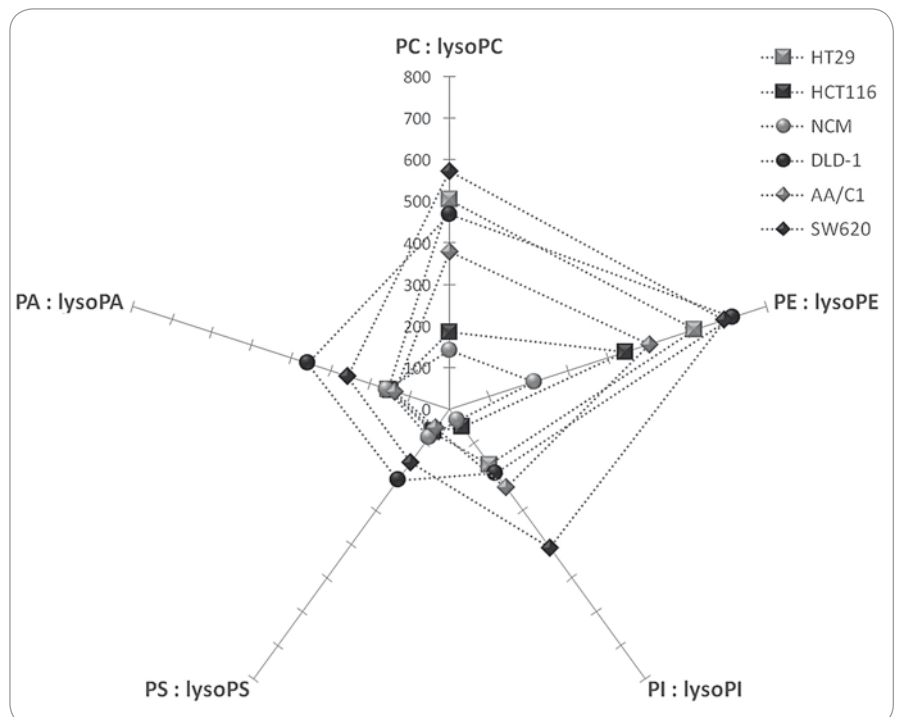




**Obr. 1.** Zastoupení jednotlivých tříd fosfolipidů (PL, lysoPL) a sfingolipidů (Cer, SM, So) v buněčných liniích. Absolutní množství lipidů dané třídy (standardizovaná plocha píku/10<sup>6</sup> buněk) vyjádřené jako Log10 – šedá tečkovaná barva indikuje malé, šedá barva vysoké zastoupení. Třídy lipidů jsou seřazeny dle celkového množství ve všech liniích dohromady od nejméně po nejvíce zastoupené. Linie jsou uspořádány dle podobnosti na základě výsledků shlukové analýzy. Šedě jsou orámovány nejvíce diskriminující třídy lipidů.

So – sfingosin, Cer – ceramidy, SM – sfingomyelin, PL – fosfolipidy, lysoPE – lysofosfatidyl-etanolamin, lysoPC – lysofosfatidyl-cholin, lysoPI – lysofosfatidyl-inositol, lysoPS – lysofosfatidyl-serin, lysoPA – kyselina lysofosfatidová

(LacCer) a lysoPL všech tříd) – bylo stanoveno také množství jednotlivých lipidových podtypů v hmotnostních profilech. Vzhledem k lognormálnímu rozložení dat byly hodnoty vyjadřující množství lipidů transformovány funkcí Log10. Analýza byla provedena ve dvou úrovních – 1. zastoupení lipidů z jednotlivých tříd jako celku a 2. zastoupení podtypů z dostupných tříd. Podobnost linií byla hodnocena pomocí shlukové analýzy (Wardova metoda, čtverec euklidovské



**Obr. 2.** Poměr PL : lysoPL jednotlivých tříd v buněčných liniích. Celkové zastoupení tříd PL a lysoPL vyjádřené jako poměr (čím vyšší hodnota, tím vyšší zastoupení PL ve srovnání s lysoPL. Např. hodnota 500 značí 500x vyšší množství PL ve srovnání s lysoPL. PL – fosfolipidy, lysoPE – lysofosfatidyl-etanolamin, lysoPC – lysofosfatidyl-cholin, lysoPI – lysofosfatidyl-inositol, lysoPS – lysofosfatidyl-serin, lysoPA – kyselina lysofosfatidová

vzdálenosti) na základě a) celkového zastoupení lipidů v jednotlivých třídách, b) zastoupení jednotlivých podtypů z vybraných tříd a c) poměru PL : lysoPL.

### Výsledky

Matematické vyhodnocení dat získaných analýzou lipidů odhalilo, že již celkové množství jednotlivých lipidových tříd (PC, PE, PS, PI, příslušných lysoPL a sfingolipidů) rozlišilo jednotlivé buněčné linie. Výsledky shlukové analýzy seřadily linie dle stupně jejich nádorového potenciálu (normální buňky, adenom, karcinomy, lymfatická metastáza) (obr. 1). Data byla dále podrobena diskriminační analýze a vizualizována jako heat mapy. Nejvíce zastoupené třídy PL nevykázaly velký rozlišovací potenciál. Jako nejvíce diskriminující byly určeny na základě rozptylu hodnot mezi liniemi vůči jejich průměru (poměr SD a průměru) lysoPI, lysoPE, lysoPC a Cer. Proto byly dále detailněji vyhodnoceny i rozdíly v hmotnostních profilech lysoPL a sfingolipidů. Zde se projevila diskriminující úloha zejména některých

dihydroCer a SM a nenasycených lysoPI. Posledním kritériem byl poměr jednotlivých PL : lysoPL. U normálních buněk NCM460 byl tento poměr výrazně nižší ve srovnání s ostatními liniemi. Vyšší zastoupení lysoPL tak ukazuje na sníženou syntézu PL. Nejvíce diskriminující byl pak poměr PI : lysoPI (obr. 2).

### Diskuze

Výsledky lipidových analýz jasně prokázaly možnost odlišit od sebe různé typy buněk tlustého střeva podle několika aspektů celkového množství a hmotnostního profilu buněčných lipidů. Množství některých typů zejména lysoPL a sfingolipidů ukázalo na podobnosti či rozdílnosti jednotlivých linií. Specifické diskriminující podtypy v profilech těchto tříd a intenzita syntézy PL zjištěná z poměrů PL : lysoPL pak dále rozlišily zkoumané linie. Za důležité lze považovat zejména změny v úrovni a profilu lysoPL (např. lysoPI, který je ligandem receptoru GPR55) [7] a dále některých typů ceramidů a SM fungujících jako signální molekuly [8].

**Závěr**

Naše data potvrzují, že vybrané buněčné linie jsou vhodným modelem pro lipidomické studie a mohou sloužit jako základ pro navazující výzkum na klinickém materiálu. Podobné přístupy jsou nyní aplikovány při výzkumu lipidomu střevních epiteliálních buněk (izolace EpCAM pozitivních buněk na magnetických kuličkách) z nádorové a přilehlé nenádorové tkáně pacientů s nádory tlustého střeva. Cílem je detekovat takové typy lipidů a molekul regulujících lipidový metabolismus, které odlišují nádorové a nenádorové buňky (biomarkery), a tak přispět

k lepší diagnostice/prognóze u nádorů tlustého střeva.

**Literatura**

1. Santos CR, Schultze A. Lipid metabolism and cancer. *FEBS J* 2012; 279(15): 2610–2623. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08644.x.
2. Gassler N, Klaus C, Kaemmerer E et al. Modifier-concept of colorectal carcinogenesis: Lipidomics as a technical tool in pathway analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16(15): 1820–1827.
3. Yan G, Li L, Zhu B et al. Lipidome in colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7(22): 33429–33439. doi: 10.18632/oncotarget.7960.
4. May-Wilson S, Sud A, Law PJ et al. Pro-inflammatory fatty acid profile and colorectal cancer risk: A Mendelian randomisation analysis. *Eur J Cancer* 2017; 84: 228–238. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.034.
5. Hofmanová J, Slavík J, Ovesná P et al. Dietary fatty acids specifically modulate phospholipid pattern in colon cells with distinct differentiation capacities. *Eur J Nutr* 2017; 56(4): 1493–1508. doi: 10.1007/s00394-016-1196-y.
6. Tylichová Y, Straková N, Vondráček J et al. Activation of autophagy and PPAR $\gamma$  protect colon cancer cells against apoptosis induced by interactive effects of butyrate and DHA in a cell type-dependent manner: The role of cell differentiation. *J Nutr Biochem* 2017; 39: 145–155. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.09.006.
7. Kargl J, Andersen L, Hasenöhrl C et al. GPR55 promotes migration and adhesion of colon cancer cells indicating a role in metastasis. *Br J Pharmacol* 2016; 173(1): 142–154. doi: 10.1111/bph.13345.
8. Kurek K, Łukaszuk B, Swidnicka-Siergiejko A et al. Sphingolipid metabolism in colorectal adenomas varies depending on histological architecture of polyps and grade of nuclear dysplasia. *Lipids* 2015; 50(4): 349–358. doi: 10.1007/s11745-014-3987-3.

# Močové mikroRNA jako potenciální biomarkery karcinomu močového měchýře

## Urinary MicroRNAs as Potential Biomarkers of Bladder Cancer

Juráček J.<sup>1</sup>, Staník M.<sup>2</sup>, Peltanová B.<sup>3</sup>, Adamcová S.<sup>1</sup>, Doležel J.<sup>2</sup>, Fedorko M.<sup>4</sup>, Radová L.<sup>1</sup>, Slabý O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

<sup>2</sup> Oddělení urologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup> Ústav biochemie, PĚF MU, Brno

<sup>4</sup> Urologická klinika LF MU a FN Brno

### Souhrn

**Východiska:** V současnosti nejsou klinicky využitelné tumorové markery založené na analýze moči, které by byly dostatečně citlivé a specifické, aby nahradily cystoskopii v detekci karcinomu močového měchýře (bladder cancer – BCA). Jednou z možností jsou močové mikroRNA (miRNA) představující novou skupinu biomarkerů pro časnou a neinvazivní diagnostiku urologických malignit. **Soubor pacientů a metody:** Do studie bylo zařazeno 155 pacientů s BCA a 83 zdravých kontrol. Expresní profily močových miRNA byly identifikovány za použití Affymetrix miRNA microarrays. Kandidátní miRNA byly dále validovány na nezávislé kohortě pacientů pomocí specifických TaqMan assays metodou kvantitativní real-time polymerázové řetězové reakce. **Výsledky:** Globální profilování genové exprese odhalilo panel miRNA, které byly významně rozdílně exprimovány u pacientů s BCA ve srovnání se zdravými kontrolami ( $p < 0,01$ ). V rámci validační fáze byla u tří miRNA potvrzena významně vyšší koncentrace v moči pacientů s BCA v porovnání s kontrolními skupinami ( $p < 0,0001$ ). **Závěr:** Identifikovali jsme miRNA, jejichž hladina je významně zvýšena v moči pacientů s BCA. Naše data ukazují, že močové miRNA mohou sloužit jako senzitivní a specifické biomarkery pro časnou a neinvazivní detekci BCA.

### Klíčová slova

močové mikroRNA – biomarkery – karcinom močového měchýře

### Summary

**Background:** Currently, there are no urinary-based tumour markers with sufficient sensitivity and specificity to replace cystoscopy in the detection of bladder cancer (BCA). Urinary microRNAs are emerging as clinically useful class of biomarkers for early and non-invasive detection of urologic malignancies. **Patients and Methods:** In this study, 155 patients with BCA and 83 healthy controls were enrolled. Expression profiles of urinary miRNAs were obtained using Affymetrix miRNA microarrays and candidate miRNAs further validated in independent cohort using specific TaqMan assays and quantitative real-time polymerase chain reaction method. **Results:** Whole-genome profiling identified miRNA signature with significantly different concentrations in urine of BCA compared to controls ( $p < 0.01$ ). In the independent validation phase of the study, three miRNAs were confirmed to have significantly higher levels in urine of patients with BCA in comparison with control groups ( $p < 0.0001$ ). In addition, we observed significant decrease in two miRNAs ( $p < 0.01$ ) concentrations in the urinary samples collected 3 months after surgery compared to pre-operative samples. **Conclusion:** We identified and validated miRNAs to have significantly higher concentrations in urine of patients with BCA in comparison with controls. Our data have shown that urinary miRNAs could serve as sensitive and specific biomarkers enabling non-invasive detection of BCA.

### Key words

urinary microRNAs – biomarkers – bladder cancer

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.

Tato studie byla vypracována s grantovou podporou Ministerstva zdravotnictví České republiky, grant č. 15-31071A. Všechna práva vyhrazena.

This study was supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. 15-31071A. All rights reserved.



**Mgr. Jaroslav Juráček**  
CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU  
Kamenice 753/5  
625 00 Brno  
e-mail: juracek.jaroslav@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 19. 3. 2018

Přijato/Accepted: 20. 3. 2018

## Východiska

Karcinom močového měchýře (bladder cancer – BCA) představuje s přibližně 430 000 novými případy ročně nejčastější urologickou malignitu [1]. Z více než 90 % se jedná o uroteliální karcinom, který se na základě TNM klasifikace a histopatologického gradingu dále dělí na sval invadující (muscle-invasive bladder cancer – MIBC) a sval neinvadující karcinomy (non-muscle-invasive bladder cancer – NMIBC) postihující až 80 % pacientů [2]. Přes relativně dobrou prognózu sval neinvadující formy je u těchto karcinomů v 50–70 % detekována lokální recidiva a u přibližně 20 % primárně povrchových karcinomů dochází k progresi v invazivní formu [3]. Základní metodou pro stanovení diagnózy a monitorování pacientů je uretrocystoskopie a to i přes invazivní charakter vyšetření a nižší citlivost v případě malých papilárních karcinomů nebo karcinomů *in situ* [4]. Vylepšení detekce a sledování onemocnění ideálně za využití analýzy moči by tak vedlo ke snížení mortality i výdajů spojených s opakovanými resekce a častými cystoskopickými kontrolami.

MikroRNA (miRNA) tvoří početnou skupinu regulačních krátkých nekódujících RNA zapojených do patogeneze mnoha nádorových onemocnění vč. BCA [5]. Velké množství studií již popsalo přítomnost cirkulujících miRNA v tělních tekutinách a zejména močové miRNA představují relativně novou třídu molekulárních biomarkerů vykazujících vysokou stabilitu a výborné analytické vlastnosti [6].

## Soubor pacientů a metody

Do studie bylo zařazeno 155 pacientů, kteří v období 2013–2016 podstoupili na Oddělení urologické onkologie Masarykova onkologického ústavu (MOÚ) transuretrální resekci (TUR) nebo radikální cystektomii (RACE) s potvrzeným BCA nebo podezřením na toto onemocnění. Studie byla schválena etickou komisí MOÚ a všichni účastníci podepsali informovaný souhlas. Zdravé kontroly zahrnují chirurgicky léčené pacienty s benigními urologickými obtížemi. Vzorky moči byly odebírány před chirurgickým výkonem, u vybraných pacientů byla moč sbírána také kooperativně a 3 měsíce po operaci.

Vzorky první ranní moči byly sbírány do 15 ml zkumavek s přídavkem EDTA sloužícího k prezervaci RNA a centrifugovány 15 min při 4 °C a 2 000 g. Močový supernatant byl odebrán a skladován při –80 °C. Před izolací RNA byly vzorky opětovně centrifugovány 15 min při 4 °C a 12 000 g. Celková RNA z 1 ml močového supernatantu byla izolována za použití Urine miRNA Purification Kit (Norgen Biotek).

V rámci explorativní fáze studie byl analyzován močový supernatant 15 pacientů s BCA a 16 zdravých kontrol pomocí GeneChip miRNA 3.0 arrays (Affymetrix) umožňující detekci 1 733 lidských maturovaných miRNA. Expresní data byla normalizována a statisticky evaluována v prostředí programovacího jazyka R za použití nástrojů Bioconductor [7]. miRNA splňující přednastavená kritéria (fold change > 2,5, průměrná exprese > 3,  $p < 0,0025$ ) byly vybrány pro následnou validaci.

Během validační fáze studie byla stanovena koncentrace miR-31-5p, miR-93-5p a miR-191-5p ve vzorcích moči 140 pacientů s BCA, 67 zdravých kontrol a 30 pacientů s renálním karcinomem (renal cell carcinoma – RCC) za použití metody qRT-PCR (kvantitativní real-time polymerázové řetězové reakce) v souladu s TaqMan MicroRNA Assay protokolem (ThermoFisher Scientific). Analýza byla provedena na přístroji Roche LightCycler 480 PCR system a v rámci každé PCR desky byla zahrnuta inter-plate kontrola. Absolutní koncentrace miRNA byla stanovena za použití chemicky syntetizovaných miRNA oligonukleotidů (IDT), které byly sériově ředěny a analyzovány paralelně s qRT-PCR biologických vzorků. Ct hodnoty biologických vzorků byly převedeny na absolutní koncentraci na základě relevantní kalibrační křivky. Statistická analýza byla provedena za použití softwaru GraphPad Prism vs. 6.00. Srovnání koncentrace miRNA mezi pacienty s BCA a referenčními skupinami bylo provedeno Mann-Whitney U testem a Kruskal-Wallis testem. ROC analýza byla provedena za účelem stanovení diagnostických schopností miRNA.

## Výsledky

Za pomoci globálního profilování genové exprese jsme identifikovali sadu

76 miRNA významně rozdílně expremovaných v moči pacientů s BCA ( $p < 0,01$ ) v porovnání se zdravými kontrolami, z toho 64 mělo zvýšenou hladinu a 12 miRNA hladinu sníženou. Na základě statistické analýzy byly pro validaci vybrány molekuly miR-31-5p, miR-93-5p a miR-191-5p, jejichž koncentrace byla dále stanovena ve vzorcích moči 140 pacientů s BCA, 67 zdravých kontrol a 30 pacientů s RCC. Koncentrace miR-31-5p ( $p < 0,0001$ ), miR-93-5p ( $p < 0,0001$ ) a miR-191-5p ( $p < 0,0001$ ) v moči pacientů s BCA byla statisticky významně vyšší v porovnání s kontrolními skupinami. Následná ROC analýza ukazuje schopnost miR-31-5p, miR-93-5p a miR-191-5p rozlišit pacienty a zdravé kontroly s plochou pod křivkou 0,78, 0,8 a 0,76.

## Diskuze a závěr

Močové miRNA představují slibnou skupinu potenciálních biomarkerů urologických malignit [6]. V naší předchozí studii jsme popsali miRNA v moči pacientů s RCC, kde by mohly sloužit jako potenciální neinvazivní biomarkery tohoto onemocnění [8]. Podobně několik dalších prací popisuje specifické miRNA ve vztahu k časné detekci nebo předpovědi prognózy u BCA [9,10]. Většina těchto studií se však neshoduje v identifikovaných miRNA, což může být způsobeno častým statistickým podhodnocením z důvodu zařazení malého počtu subjektů do studie nebo absence nezávislé validační kohorty. Kromě toho některé studie pracují s diagnostickými/prognostickými systémy založenými na expresi velkého množství miRNA a často se liší v důležitých technologických aspektech spojených zejména s preanalytickou fází, které mají zásadní vliv na získané výsledky [11–13].

V naší studii jsme identifikovali a validovali miR-31-5p, miR-93-5p a miR-191-5p jako molekuly s významně vyšší koncentrací v moči pacientů s BCA v porovnání s kontrolními skupinami. Zvýšená hladina těchto miRNA v moči může být asociovaná s jejich hladinou v tkáni BCA. V rámci datasetu v databázi TCGA (The Cancer Genome Atlas) je hladina miR-93-5p významně zvýšena v tkáni uroteliálního karcinomu močového měchýře v porovnání

s přilehlou nenádorovou tkání a miR-31-5p je nejvýznamněji deregulovanou miRNA definující podtyp 4 [14]. Jedním z ukazatelů zvýšené sekrece těchto miRNA do moči může být i fakt, že u miR-93-5p a miR-191-5p byl pozorován významný pokles v koncentraci ve vzorcích moči odebraných 3 měsíce po odstranění tumoru.

V porovnání s ostatními pracemi je naše studie provedena na zatím největší klinicky charakterizované skupině pacientů s BCA. Výsledky jasně ukazují diagnostický potenciál močových miRNA, přesto jsou pro případné klinické využití nutné nezávislé validační studie.

#### Literatura

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol* 2017; 71(1): 96–108. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.010.
2. Colombel M, Soloway M, Akaza H et al. Epidemiology, staging, grading, and risk stratification of bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2008; 7(10): 618–626. doi: 10.1016/j.eur-sup.2008.08.002.
3. Prout G, Barton B, Griffin P et al. Treated History of Noninvasive Grade 1 Transitional Cell Carcinoma. *J Urol* 1992; 148(5): 1413–1419.
4. Lee C, Yoon C, Witjes J. The past, present and future of cystoscopy: the fusion of cystoscopy and novel imaging technology. *BJU Int* 2008; 102(9 Pt B): 1228–1233. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07964.x.
5. Lu J, Getz G, Miska E et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435(7043): 834–838. doi: 10.1038/nature03702.
6. Mlcochova H, Hezova R, Stanik M et al. Urine microRNAs as potential noninvasive biomarkers in urologic cancers. *Urol Oncol* 2014; 32(1): 41.e1–e9. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.04.011.
7. R Core Team. R. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. [online]. Available from: <http://www.R-project.org/>.
8. Fedorko M, Juracek J, Stanik M et al. Detection of let-7 miRNAs in urine supernatant as potential diagnostic approach in non-metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Biochem Med* 2017; 27(2): 411–417. doi: 10.11613/BM.2017.043.
9. Hanke M, Hoefig K, Merz H et al. A robust methodology to study urine microRNA as tumor marker: microRNA-126 and microRNA-182 are related to urinary bladder cancer. *Urol Oncol* 2010; 28(6): 655–661. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.01.027.
10. Puerta-Gil P, García-Baquero R, Jia AY et al. miR-143, miR-222, and miR-452 are useful as tumor stratification and noninvasive diagnostic biomarkers for bladder cancer. *Am J Pathol* 2012; 180(5): 1808–1815. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.01.034.
11. Pospisilova S, Pazourkova E, Horinek A et al. MicroRNAs in urine supernatant as potential non-invasive markers for bladder cancer detection. *Neoplasma* 2016; 63(5): 799–808. doi: 10.4149/neo\_2016\_518.
12. Urquidi V, Netherton M, Gomes-Giacioia E et al. A microRNA biomarker panel for the non-invasive detection of bladder cancer. *Oncotarget* 2016; 7(52): 86290–86299. doi: 10.18632/oncotarget.13382.
13. De Long J, Sullivan TB, Humphrey J et al. A non-invasive miRNA based assay to detect bladder cancer in cell-free urine. *Am J Transl Res* 2015; 7(11): 2500–2509.
14. Weinstein J, Akbani R, Broom B et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014; 507(7492): 315–322. doi: 10.1038/nature12965.

# Využití mozkomíšního moku pro analýzu mikroRNA

## Usage of Cerebrospinal Fluid for microRNA Analysis

Kopková A.<sup>1</sup>, Šána J.<sup>1,2</sup>, Večeřa M.<sup>1</sup>, Knoflíčková D.<sup>1</sup>, Smrčka M.<sup>3</sup>, Slabý O.<sup>1</sup>, Fadrus P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

<sup>2</sup> Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup> Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno

### Souhrn

**Východiska:** Deregulované hladiny mikroRNA (miRNA), krátkých nekódujících RNA pojících se s patogenezi mnoha onemocnění, byly pozorovány i v mozkomíšním moku (cerebrospinal fluid – CSF). Analýza miRNA v CSF u pacientů postižených nádory centrální nervové soustavy (CNS) by mohla pomoci vyvinout novou diagnostickou platformu umožňující přesnější diagnostiku. Proto se v naší studii snažíme optimalizovat metodické přístupy sloužící pro detekci miRNA, jako je izolace RNA a výběr vhodné technologie pro globální profilování miRNA v CSF. **Materiál a metody:** V rámci optimalizace izolace RNA z CSF bylo porovnáváno několik komerčně dostupných izolačních kitů s různými modifikacemi v protokolu. Při výběru nejvhodnější metody pro vysokokapacitní profilování miRNA byly testovány dva panely založené na kvantitativní polymerázové řetězové reakci a sekvenování nové generace. **Výsledky:** Jako nejvhodnější izolační kit byl vyhodnocen Urine miRNA Purification kit (Norgen). Jako nejlepší metoda pro následné vysokokapacitní profilování miRNA v CSF bylo vybráno sekvenování nové generace. **Závěr:** Optimalizovali jsme protokol pro izolaci RNA a vysokokapacitní analýzu miRNA v mozkomíšním moku.

### Klíčová slova

nádory centrální nervové soustavy – mozkomíšní mok – mikroRNA

### Summary

**Backgrounds:** Deregulated levels of miRNAs, short noncoding RNAs associated with pathogenesis of many diseases, have been observed in cerebrospinal fluid (CSF). Therefore, the analysis of CSF miRNAs in patients affected by tumors of central nervous system (CNS) might help to develop new diagnostic platform enabling more precise diagnosis. Thus, in our study we tried to optimize methodical approaches to be used for miRNA detection as RNA isolation and selection of suitable technology for global high-throughput miRNA profiling. **Material and Methods:** In the optimization phase of RNA isolation from CSF, various commercially available kits with different protocol modifications were compared. Two quantitative polymerase chain reaction panels and Next Generation Sequencing method were tested for selection of the most suitable method for miRNA comprehensive profiling. **Results:** The Urine miRNA Purification kit (Norgen) and Next Generation Sequencing was selected as the most suitable kit for RNA extraction from CSF and method for miRNA comprehensive profiling, resp. **Conclusion:** We established a protocol for RNA isolation and miRNA comprehensive profiling in CSF clinical specimens.

### Key words

brain neoplasm – cerebrospinal fluid – microRNA

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.

Tato studie byla vypracována s grantovou podporou Ministerstva zdravotnictví České republiky, grant č. 15-34553A. Všechna práva vyhrazena.

This study was supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. 15-34553A. All rights reserved.



**MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.**

Neurochirurgická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: fadrus.pavel@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 3. 2018

Přijato/Accepted: 10. 4. 2018

## Východiska

Primární nádory mozku představují > 2 % všech malignit. Avšak maligní formy představují asi 33 % těchto nádorů, kdy prognóza a předpokládaná doba přežití pacienta závisí na typu nádoru. Určení správné diagnózy pak samozřejmě hraje rozhodující roli při výběru nevhodnější terapie. Navzdory významným pokrokům v diagnostice nádorů mozku, jako jsou různé modifikace zobrazovacích metod a následné histopatologické vyšetření tkáně, je diagnostika stále omezena lokalizací nádoru a jeho značnou heterogenitou [1]. Proto je stále potřeba vyvíjet nové přístupy, které společně s existujícími metodami zvýší přesnost diagnostiky nádorů mozku a tím i přežití pacientů. Slibné diagnostické markery mnoha nádorových onemocnění se zdají být cirkulující biomolekuly, jejichž hladiny mohou být změněny v tělních tekutinách jako je krev, moč nebo sliny. Nicméně přítomnost hematoencefalické bariéry brání uvolňování nádorově specifických molekul do výše uvedených tělesných tekutin [2]. Mozkomíšní mok (cerebrospinal fluid – CSF), který omývá centrální nervovou soustavu (CNS) a je v přímém kontaktu s patologickou tkání mozku, se jeví jako vhodný zdroj diagnostických biomarkerů [3,4]. MikroRNA (miRNA) jsou skupinou jednořetězcových nekódujících RNA, jež jsou často tkáňově specifické a zapojeny do patogeneze mnoha nádorových onemocnění. Jelikož deregulované hladiny miRNA pojičí se s nádory CNS byly již v CSF detekovány, mohla by jejich analýza pomoci k přesnějšímu stanovení diagnózy [5]. Bohužel detekce miRNA v tělních tekutinách není snadný úkol, zvláště v případě CSF s extrémně nízkým obsahem celkové RNA. Proto se zde snažíme optimalizovat příslušné metodické postupy především na úrovni izolace RNA z CSF a následného expresního profilování miRNA.

## Materiál a metody

Pro fázi optimalizace byly použity vzorky CSF od pacientů s glioblastomem a kontrolních pacientů s hydrocefalem bez malignity v anamnéze. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas týkající se využití mozkomíšního moku a klinic-

kých dat pro výzkumné účely. Ihned po dodání byly vzorky CSF centrifugovány 500 g/10 min k odstranění buněčných komponent CSF, supernatant byl alikvotován po 1 ml a dále skladován při –80 °C. Během optimalizace izolace celkové RNA byly testovány následující izolační kity – miRNeasy (Qiagen) při vstupním objemu 500 µl CSF, použití glykogenu (50 ng/1 vzorek) a snížení objemu elučního roztoku na 30 µl, Urine miRNA Purification kit (Norgen) při vstupním objemu 1 ml a snížení objemu elučního roztoku na 30 µl spolu s 20min inkubací na kolonci. Při výběru nevhodnější metody pro vysokokapacitní profilování miRNA byly odzkoušeny – miRCURY LNA™, miRNA Ready-to-Use PCR (polymerase chain reaction), Human Panel I V4-R (Exiqon); TaqMan Low Density Arrays, TaqMan® Array Human MicroRNA A + B Cards Set v3.0 s preamplifikačním krokem (Thermo Fisher Scientific) a sekvenování nové generace na přístroji NextSeq 500 s využitím CleanTag small RNA Library Preparation Kitu (Trilink, Biotechnologies) pro přípravu knihoven.

## Výsledky

Vzhledem k informacím získaným v dosavadní literatuře a našim zkušenostem s izolací RNA byly na dvou vzorcích CSF otestovány dva nejlépe hodnocené kity s určitými modifikacemi v protokolu – miRNeasy s glykogenem (Qiagen) a Urine miRNA Purification kit (Norgen). Dosažené výsledky ukazují, že Urine miRNA Purification kit umožňuje izolovat RNA v průměru 17× účinněji než miRNeasy kit s glykogenem, což bylo následně validováno a statisticky potvrzeno pomocí Wilcoxonova párového testu na dalším souboru šesti vzorků CSF ( $p < 0,05$ ).

Při výběru nevhodnější metody pro vysokokapacitní analýzy hladin miRNA v CSF byly nejprve na dvou vzorcích vyzkoušeny tři nejčastěji používané technologie – miRCURY LNA™: miRNA Ready-to-Use PCR, Human Panel I V4-R, Exiqon; TaqMan Low Density Arrays (TLDA): TaqMan® Array Human miRNA A + B Cards Set v3.0 s preamplifikačním krokem, Thermo Fisher Scientific a sekvenování nové generace na přístroji NextSeq 500, Illumina.

U obou vzorků byla pozorována velmi nízká míra korelace u hladin vybraných miRNA výsledků následující generaci sekvenování (next generation sequencing – NGS) ve srovnání s oběma technologiemi založenými na PCR.

## Diskuze a závěr

Jelikož izolace miRNA z tělních tekutin o nízkém obsahu celkové RNA není jednoduchá, protokol již zmiňovaných komerčně dostupných kitů byl modifikován dle dosavadní literatury a našich zkušeností [6,7]. Zvyšování vstupního objemu vzorku, delší inkubace na kolonci a snižování objemu elučního roztoku se ukázaly jako nejvíce účinné při použití kitu Urine miRNA Purification kit (Norgen). Při výběru vhodné vysokokapacitní technologie pro analýzu globálních profilů miRNA jsme porovnávali tři nejčastěji užívané přístupy – miRCURY LNA (Exiqon) a TLDA s preamplifikačním krokem (ThermoFisher Scientific), jež jsou založeny na PCR platformě a dále NGS na přístroji NextSeq 500 (Illumina). Jednou z hlavních nevýhod, související s vlastní podstatou metody, technologií založených na real-time PCR (RT-PCR) je omezený počet miRNA, které je možné detekovat. Další nevýhodou je možná vyšší pravděpodobnost chybovosti již při manipulaci se vzorkem kvůli nízké koncentraci miRNA ve vzorku. Z důvodu preamplifikace cDNA je u TLDA ve srovnání s miRCURY počet detekovaných miRNA a medián jejich Ct hodnot navýšen, nicméně krok preamplifikace nejspíše způsobuje určitou míru zkreslení ve výsledných datech. Toto tvrzení potvrzuje korelační analýza porovávající výsledky NGS a obou RT-PCR technologií, kdy byla nejnižší míra korelace detekována vždy u TLDA metody. Normalizace obdržených dat představuje další problém a to v nalezení vhodné endogenní kontroly [8]. U metod založených na RT-PCR je navíc důležité také vyřešit normalizaci mezi Panely (I + II) u systému Exiqon či deskami (A + B) v případě systému TLDA. Z tohoto důvodu jsou nejčastější endogenní kontroly (RNU48, RNU44, snoRNA, U6) již součástí každé desky, avšak jak bylo pozorováno ve studii [9] nebo i v našem případě, tyto kontroly nejsou v CSF vždy přítomné. Naproti tomu NGS, u kterého je počet de-

tekovatelných miRNA neomezen a je tedy možné objevit i nové miRNA, jejich izoformy nebo další druhy krátkých RNA, vychází jako nejvhodnější technologie pro globální analýzy miRNA v CSF. Proveditelnost této metody v CSF již byla prokázána [7].

#### Literatura

1. Ahmed R, Oborski MJ, Hwang M et al. Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods. *Cancer Manag Res* 2014; 6: 149–170. doi: 10.2147/CMAR.S54726.
2. Shalaby T, Grotzer MA. Tumor-associated CSF aicrRNAs for the prediction and evaluation of CNS malignancies. *Int J Mol Sci* 2015; 16(12): 29103–29119. doi: 10.3390/ijms161226150.
3. Weston CL, Glantz MJ, Connor JR. Detection of cancer cells in the cerebrospinal fluid: current methods and future directions. *Fluids Barriers CNS* 2011; 8(1): 14. doi: 10.1186/2045-8118-8-14.
4. Shalaby T, Achini F, Grotzer MA. Targeting cerebrospinal fluid for discovery of brain cancer biomarkers. *J Cancer Metastasis Treat* 2016; 2: 176–187. doi: 10.20517/2394-4722.2016.12.
5. Sana J, Hajduch M, Michalek M et al. MicroRNAs and glioblastoma: roles in core signalling pathways and potential clinical implications. *J Cell Mol Med* 2011; 15(8): 1636–1644. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01317.x.
6. McAlexander MA, Phillips MJ, Witwer KW. Comparison of methods for miRNA extraction from plasma and quantitative recovery of RNA from cerebrospinal fluid. *Front Genet* 2013; 4: 83. doi: 10.3389/fgene.2013.00083.
7. Burgos KL, Javaherian A, Bompreszi R et al. Identification of extracellular miRNA in human cerebrospinal fluid by next-generation sequencing. *RNA* 2013; 19(5): 712–722. doi: 10.1261/ra.036863.112.
8. Sheinerman KS, Umansky SR. Circulating cell-free microRNA as biomarkers for screening, diagnosis and monitoring of neurodegenerative diseases and other neurologic pathologies. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 150. doi: 10.3389/fncel.2013.00150.
9. Bekris LM, Lutz F, Montine TJ et al. MicroRNA in Alzheimer's disease: an exploratory study in brain, cerebrospinal fluid and plasma. *Biomarkers* 2013; 18(5): 455–466. doi: 10.3109/1354750X.2013.814073.



# MikroRNA jako biomarkery odpovědi na léčbu sunitinibem u pacientů s metastatickým karcinomem ledvin – pilotní studie

## Pilot Study on MicroRNAs as Biomarkers of Response to Sunitinib Treatment in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma

Kováčová J.<sup>1</sup>, Juráček J.<sup>1</sup>, Poprach A.<sup>2</sup>, Büchler T.<sup>3</sup>, Kopecký J.<sup>4</sup>, Fiala O.<sup>5</sup>, Svoboda M.<sup>1,2</sup>, Lojová M.<sup>1</sup>, Slabý O.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

<sup>2</sup> Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

<sup>4</sup> Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

<sup>5</sup> Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

### Souhrn

**Východiska:** Karcinom ledviny tvoří 2–3 % všech zhoubných nádorů. Léčba metastatické formy tohoto onemocnění se opírá zejména o tyrozinkinázové inhibitory (TKI). Pro efektivní indikaci TKI je nevyhnutelná předpověď léčebné odpovědi pacientů. Cílem této práce proto bylo nezávislé ověření výsledků dosud publikovaných studií zabývajících se prediktivním potenciálem mikroRNA (miRNA). **Materiál a metody:** Zvolili jsme sedm nejvýznamnějších kandidátních miRNA a analyzovali jsme jejich expresi u 44 pacientů rozdělených do skupiny se špatnou a dobrou odpovědí na léčbu sunitinibem, rozdělených dle délky období do progresu. Vzorky nádorové tkáně jsme analyzovali metodou kvantitativní PCR za použití specifických sond TaqMan pro testované miRNA. **Výsledky:** Potvrdili jsme, že dvě miRNA jsou odlišně exprimovány u pacientů odpovídajících a neodpovídajících na léčbu sunitinibem. Ostatní analyzované miRNA neměly prediktivní potenciál. **Závěr:** Z dosud studovaných miRNA se nám podařilo potvrdit prediktivní potenciál u dvou studovaných miRNA.

### Klíčová slova

mikroRNA – renální karcinom – sunitib

### Summary

**Background:** Renal cell carcinoma (RCC) accounts for 2–3% of all malignant tumours. Metastatic RCC (mRCC) is commonly treated with tyrosine kinase inhibitors (TKI). Effective TKIs administration can be achieved only by accurate prediction of therapeutic response. Therefore, the aim of this study was to analyse papers concerning predictive potential of microRNA (miRNA). **Material and Methods:** We chose seven candidate miRNAs and analysed their expression on 44 patients divided into cohort with poor and good response to sunitinib treatment. Patients were divided into two groups according to progression-free survival. RNA from tissue samples was isolated and expression of selected miRNAs was measured using quantitative PCR with miRNA-specific TaqMan probes. **Results:** We successfully validated two miRNAs to be differentially expressed in responding and non-responding patients to sunitinib treatment. Other analysed miRNAs have not shown predictive potential. **Conclusion:** From miRNAs studied so far, two miRNAs had predictive value according to present study.

### Key words

microRNA – renal cell carcinoma – sunitib

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.

Tato studie byla vypracována s grantovou podporou Ministerstva zdravotnictví České republiky, grant č. 15-34678A. Všechna práva vyhrazena.

Supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. 15-34678A. All rights reserved.



**doc. MUDr. Ondřej Slabý, Ph.D.**  
CEITEC – Středoevropský  
technologický institut, MU  
Kamenice 753/5  
625 00 Brno  
e-mail: on.slaby@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 19. 3. 2018  
Přijato/Accepted: 20. 3. 2018

## Úvod

Metastatický renální karcinom (metastatic renal cell carcinoma – mRCC) je v současnosti léčen zejména tyrozinkinázovými inhibitory (TKI), přičemž v 1. linii je nejpožívanějším léčebným přípravkem sunitinib [1]. Přestože téměř u všech pacientů dochází ke vzniku rezistence, existuje velká variabilita v délce období do progresu (progression-free survival – PFS) trvajícím od několika týdnů po nasazení léčby až po více než 24 měsíců [2]. U některých pacientů existuje primární rezistence nádoru, u některých se vytvoří až postupně. Dnes však není možné tyto pacienty předem identifikovat a včas jim poskytnout další léčebné možnosti 2. a 3. linie bez zbytečných časových, zdravotních a finančních ztrát [1].

MikroRNA (miRNA) představují velkou skupinu krátkých (18–25 nukleotidů) nekódujících RNA, které posttranskripčně regulují genovou expresi. Komplementární vazbou na oblast 3'UTR své cílové molekuly mRNA způsobují její destabilizaci nebo iniciují degradaci komplexu mRNA-miRNA. Tímto způsobem regulují více než 50 % lidského genomu a účastní se jak fyziologických, tak patologických procesů [3]. miRNA jsou detekovatelné ve všech tkáních a tělních tekutinách a vychýlení jejich hladin z normálních hodnot může sloužit jako diagnostický, prognostický a prediktivní ukazatel [4]. Mezi výsledky prací, které se věnují prediktivnímu potenciálu miRNA u mRCC existují průniky, byly ovšem získány na relativně malých kohortách pacientů [5–10]. Nezávislé ověření je proto nevyhnutelné pro další vývoj v personalizaci léčby RCC.

## Materiál a metody

Ve studii byly použity vzorky tkáně primárních tumorů fixované ve formalinu a archivované v parafinu (formalin-fixed paraffin-embedded – FFPE) získané ve čtyřech onkologických centrech v ČR (Masarykův onkologický ústav, Brno; Thomayerova nemocnice, Praha; Fakultní nemocnice Plzeň; Fakultní nemocnice Hradec Králové) v letech 2008–2014 od pacientů s mRCC léčených sunitinibem. Klinicko-patologická data byla získána z registru RENIS a z lékařských záznamů. Místní etické komise ve všech centrech schválily postup studie a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas. Nejlepší dosažená

léčebná odpověď podle kritérií RECIST a délka PFS byly použity pro definici odpovědi na léčbu, přičemž PFS delší než 18 měsíců s kompletní nebo částečnou remisí nebo se stabilizací onemocnění bylo považováno za dobrou odpověď. PFS kratší než 6 měsíců a progresse nebo pouze stabilizace onemocnění byla definována jako špatná léčebná odpověď. Podle uvedených kritérií bylo vybráno 44 pacientů (24 odpovídajících, 20 neodpovídajících na léčbu). Na základě vyhledávání v dostupné literatuře jsme vybrali sedm kandidátních miRNA vhodných pro ověření – miR-155, miR-484, miR-221, miR-222, miR-133, miR-410 a miR-942.

Celková RNA obohacená o krátké RNA byla izolována pomocí komerční izolační sady mirVANA miRNA Isolation Kit (Ambion, Austin, USA). Koncentrace a čistota RNA byly změřeny pomocí přístroje Nanodrop 2000c (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA). V reverzní transkripci a qRT-PCR byly použity primery specifické pro vybrané miRNA a reakčních chemikálií TaqMan Universal PCR Master Mix II, No UNG, postupovalo se podle protokolu výrobce (TaqMan miRNA Assay protocol, Applied Biosystems). qRT-PCR byla provedena v duplikátu pro každý vzorek na přístroji LightCycler 480 (Roche Life Science, Basel, Switzerland).

Hladina exprese byla normalizována relativně k průměrné expresi všech testovaných miRNA. Výsledky byly statisticky vyhodnoceny Mann-Whitney U testem, ROC analýzou a kombinovanou Kaplan-Meierovou analýzou v softwaru GraphPad Prism 5. Hladina hodnoty  $p < 0,05$  byla považována za statisticky významnou.

## Výsledky

U pacientů neodpovídajících na léčbu byly významně zvýšeně exprimovány miR-133 a miR-942 ( $p < 0,05$ ). Hladina miR-942, nejvíce deregulované miRNA, byla zvýšená 2,86 $\times$ . Z ostatních miRNA vykazovala asociaci s léčebnou odpovědí miR-221 ( $p < 0,1$ ), jejíž hladiny byly sniženy u neodpovídajících pacientů.

## Závěr

V současnosti je dostupných šest původních prací pojednávajících o prediktivním potenciálu miRNA u mRCC [5–10]. Kromě

jiných faktorů se malé soubory pacientů v jednotlivých studiích zdají být důvodem, proč se jejich výsledky překrývají jen minimálně. Berkers et al [7] pozorovali zvýšenou hladinu miR-155 u pacientů s horší odpovědí, což bylo později potvrzeno také v dalších dvou publikacích [5,9]. miR-484 byla také vzájemně potvrzena ve dvou studiích [5,8].

V naší studii jsme pozorovali, že miR-133 a miR-942 jsou zvýšeně exprimované u pacientů s horší odpovědí na léčbu sunitinibem, jak již bylo pozorováno také v minulosti [8]. Prediktivní potenciál nebyl potvrzen u ostatních testovaných miRNA, ukázala se však slabá asociace mezi odpovědí na léčbu a hladinou miR-221. Po potvrzení dalšími rozsáhlejšími studii mohou hladiny miR-133 a miR-942, které jsme v naší studii nezávisle validovali, sloužit v budoucnu jako jeden z nástrojů pro personalizaci léčby u pacientů s mRCC.

## Literatura

- Powles T, Staehler M, Ljungberg B et al. Updated EAU Guidelines for clear cell renal cancer patients who fail VEGF targeted therapy. *Eur Urol* 2016; 69(1): 4–6. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.017.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3584–3590. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1293.
- Friedman RC, Farh KK, Burge CB et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* 2009; 19(1): 92–105. doi: 10.1101/gr.082701.108.
- Calin GA, Liu CG, Sevignani C et al. MicroRNA profiling reveals distinct signatures in B cell chronic lymphocytic leukemias. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(32): 11755–11760.
- Merhautova J, Hezova R, Poprach A et al. miR-155 and miR-484 are associated with time to progression in metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 941980. doi: 10.1155/2015/941980.
- Gámez-Pozo A, Antón-Aparicio LM, Bayona C et al. MicroRNA expression profiling of peripheral blood samples predicts resistance to first-line sunitinib in advanced renal cell carcinoma patients. *Neoplasia* 2012; 14(12): 1144–1152.
- Berkers J, Govaere O, Wolter P et al. A possible role for MicroRNA-141 down-regulation in sunitinib resistant metastatic clear cell renal cell carcinoma through induction of epithelial-to-mesenchymal transition and hypoxia resistance. *J Urol* 2013; 189(5): 1930–1938. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.133.
- Prior C, Perez-Gracia JL, Garcia-Donas J et al. Identification of tissue microRNAs predictive of sunitinib activity in patients with metastatic renal cell carcinoma. *PLoS One* 2014; 9(1): e86263. doi: 10.1371/journal.pone.0086263.
- Khella HW, Butz H, Ding Q et al. miR-221/222 are involved in response to sunitinib treatment in metastatic renal cell carcinoma. *Mol Ther* 2015; 23(11): 1748–1758. doi: 10.1038/mt.2015.129.
- García-Donas J, Beuselinck B, Inglada-Pérez L et al. Deep sequencing reveals microRNAs predictive of antiangiogenic drug response. *JCI Insight* 2016; 1(10): e86051. doi: 10.1172/jci.insight.86051.

# Biomonitoring práce s genotoxickými látkami a faktory v onkologickém zdravotnickém zařízení

## Biomonitoring of Work with Genotoxic Substances and Factors in a Cancer Treatment Facility

Petrovová M.<sup>1,2</sup>, Musilová P.<sup>3</sup>, Svoboda M.<sup>4,5</sup>, Selingerová I.<sup>6</sup>, Goně R.<sup>7,8</sup>, Hradská H.<sup>3</sup>, Kadlčíková D.<sup>3</sup>, Vozdová M.<sup>3</sup>, Brhel P.<sup>2</sup>, Rubeš J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ambulance pracovních lékařských služeb, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> Klinika pracovního lékařství LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>3</sup> Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v. v. i., Brno

<sup>4</sup> Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>5</sup> Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>6</sup> Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>7</sup> Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>8</sup> Úsek klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav, Brno

### Souhrn

**Východiska:** Dlouhodobá profesní expozice zdravotníků cytostatikům a ionizujícímu záření je spojena s možným projevem jejich genotoxických, karcinogenních a teratogenních účinků. Jsou prezentovány výsledky vyšetření zdravotníků fluorescenční *in situ* hybridizací. **Materiál a metody:** Ve zdravotnickém zařízení orientovaném na onkologickou problematiku bylo vyšetřeno 101 zaměstnanců (někteří opakovaně) pracujících v riziku cytostatik nebo s ionizujícím zářením. Kontrolní skupinu tvořilo 119 osob bez rizikové expozice. Byla použita fluorescenční *in situ* hybridizace se třemi páry celochromozomových sond a pancentromerickou sondou a stanovena frekvence translokací. **Výsledky:** Zjištěný celkový počet chromozomálních přestaveb u zdravotníků i kontroly koreluje s věkem. Při zohlednění závislosti na věku byla zjištěna zvýšená hodnota chromozomálních přestaveb u 11 osob, z toho 10 žen, na pracovních pozicích farmaceut, všeobecná sestra, lékařka. U 9 z nich se jednalo o práci s cytostatiky. Celkem 5 z nich bylo vyšetřeno opakovaně po 2 letech, kdy zjištěné hodnoty poklesly na kontrolní úroveň. **Závěr:** Výsledky biomonitoringu je třeba hodnotit skupinově i individuálně, s ohledem na osobní anamnézu a možné neprofesní vlivy u jednotlivců a zejména v souvislosti s konkrétními výsledky měření z prostředí.

### Klíčová slova

prevence – profesní expozice – cytostatika – ionizující záření – chromozomální aberace – *in situ* hybridizace – fluorescence

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.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR reg. č. 15-33968A

This work was supported by project of Ministry of Health Czech Republic. reg. No. 15-33968A.



**MUDr. Markéta Petrovová, Ph.D.**

Ambulance pracovních lékařských služeb

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: marketa.petrovova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 12. 4. 2018

Přijato/Accepted: 16. 4. 2018

## Summary

**Background:** A long-term occupational exposure of healthcare staff to cytostatics and ionizing radiation is associated with a possible manifestation of their genotoxic, carcinogenic and teratogenic effects. **Material and methods:** A total number of 101 employees working with cytostatics or ionizing radiation were examined (some of them repeatedly) in a cancer treatment facility. The control group consisted of 119 persons excluded from the risk exposure. Fluorescence *in situ* hybridization with three pairs of whole-chromosomal probes and a pancrossomeric probe was used and the translocation frequency was determined. **Results:** The total number of chromosomal rearrangements of healthcare professionals and control group correlates with age. Taking into account the age dependence, an increased level of chromosomal reconstruction was found in the case of 11 individuals, 10 of which were female, working on the positions of pharmacist, general nurse, physician. A total of 9 of those case involved the work with cytostatics. Five of these cases were re-examined two years later and the observed levels dropped to the control level. **Conclusion:** The results of biomonitoring should be evaluated on a group basis and individually, taking into account the personal history and possible non-professional effects on individuals – in particular those related to specific environmental measurement results.

## Key words

preventive medicine – occupational exposure – cytostatic agents – chromosome aberrations – *in situ* hybridization – fluorescence

## Úvod

Dnešní doba akcentuje důležitost preventivních opatření ke snižování pracovní expozice rizikovým látkám v pracovním prostředí, ale také správnou interpretaci výsledků při hodnocení příčinné souvislosti s pracovní expozicí. Pracovníci ve zdravotnictví mohou být exponováni při výrobě a aplikaci léčiv, při práci s ionizujícím zářením, při používání dezinfekčních a jiných chemických prostředků. Dlouhodobé působení cytostatik může vést k rozvoji nádorových onemocnění nebo poškozovat reprodukční zdraví exponovaných pracovníků [1]. Podobně jsou potvrzeny stochastické i deterministické účinky ionizujícího záření po profesní expozici. Nakládání s genotoxickými látkami a faktory je v ČR regulováno legislativou. Pro hodnocení prací s cytostatiky je v ČR používána cytogenetická analýza periferních lymfocytů [2]. Pro posouzení expozice ionizujícímu záření u radiačních pracovníků kategorie metoda není určena, vychází se z osobních dávek záření zjištěných osobní dozimetrií, jejich přepočtů a srovnání s limity [3]. Preventivní sledování pracovního prostředí [4] doplňuje systém pravidelných prohlídek zaměstnanců k časnému zachycení zdravotních obtíží souvisejících s prací. Cílem práce je posouzení vlivu dlouhodobé profesní expozice cytostatikům nebo ionizujícímu záření u zdravotníků metodou fluorescenční *in situ* hybridizace.

## Materiál a metody

Dobrovolníci po podepsání informovaného souhlasu s výzkumem vyplnili do-

tazník o možné expozici genotoxickým faktorům. Informace z dotazníku byly anonymizovány a počítačově zpracovány. Odebraný vzorek heparinizované žilní krve byl laboratorně zpracován. Lymfocyty periferní krve byly kultivovány a zpracovány standardním způsobem. Z fixované buněčné suspenze byly připraveny preparáty s metafázními chromozomy. Před fluorescenční *in situ* hybridizací byly chromozomy obarveny DAPI (4',6-diamidin-2-fenylindol) a pozice metafázních buněk byly vyhledány a uloženy automatickým systémem pro vyhledávání metafází (Metafer, Meta-Systems). Preparáty byly hybridizovány s malovacími sondami pro chromozomy 1 (červená), 2 a 4 (zelené) a pancentromerickou sondou (biotinem značená, detekovaná avidin-Cy5). Předhledané metafázni buňky byly hodnoceny ve fluorescenčním mikroskopu opatřeném vhodnými filtry. U každého vzorku bylo vyhodnoceno 1 000 metafázních buněk. Všechny aberantní nebo potenciálně aberantní buňky byly nasnímány a hodnoceny v programu pro analýzu obrazu (ISIS, MetaSystems). Aberace byly klasifikovány dle Tuckera (Protocol for Aberration Identification and Nomenclature) [5]. Výstupem provedených vyšetření je celkový počet translokací extrapolovaný na celý genom ( $F_G$ ) [6]. Data byla analyzována pomocí programu R verze 3.4.3. K hodnocení korelace mezi  $F_G$  a věkem byl použit Spearmanův korelační koeficient. Referenční hranice  $F_G$  byla stanovena pomocí kvantilové regresní analýzy modelování 95% kvantilu.

Byli vyšetřeni zdravotníci pracující v riziku (práce s cytostatiky, radiací). Z celkového počtu 101 osob ( $n = 101$ ) bylo 20 mužů – 20 % a 81 žen – 80 %. Přehled a charakteristiku pracovišť uvádí tab. 1. Kontrolní skupina ( $n = 119$ ; 54 mužů a 65 žen), byla složena ze zdravých neexponovaných osob, a to zaměstnanců zdravotnického zařízení bez profesní expozice rizikovým faktorům, klientů preventivní ambulance nebo externího pracoviště asistované reprodukce.

## Výsledky

Medián frekvence translokací na genom ( $F_G$ ) byl u pracovníků v riziku 2,10/100 buněk a u neexponovaných jedinců 2,62/100 buněk. Vzhledem k významné korelaci frekvence translokací s věkem v obou skupinách (Spearmanův korelační koeficient 0,495 u pracovníků v riziku a 0,577 u kontrol) a rozdílné věkové struktury (medián věku 39 vs. 48 let) byla na základě kontrolní skupiny stanovena hranice 95% percentilu adjustovaného na věk (obr. 1). Tato hranice byla použita pro identifikaci zvýšených hodnot u pracovníků v riziku. Zvýšená hodnota chromozomálních přestaveb byla zjištěna u 11 pracovníků (10 žen, 1 muž), z nichž 10 pracuje s cytostatiky a 2 s ionizujícím zářením (obr. 2). Kontrolní odběr po 2 letech absolvovalo 5 z nich, hodnoty však poklesly na normální úroveň.

## Diskuze

Bylo provedeno šetření ve specializovaném onkologickém centru s více než 250 lůžky. Celkem je v něm ročně podáno cca 21 000 dávek protinádorové chemo-

Tab. 1. Přehled pracovišť s expozicí zdravotníků genotoxickým látkám.

Pracoviště	Expozice	Činnost	Preventivní a bezpečnostní opatření
ústavní lékárna	IZ	příprava diagnostických a terapeutických radiofarmak	vyčleněná laboratoř, standardní operační postupy, aseptická příprava, laminární boxy, vzduchotechnika, sterilní/dezinfikované pomůcky, zvuková signalizace nebezpečí, automatický dávkovač radiofarmak, OOPP, dozimetry v prostředí a osobní, kategorizace radiačních pracovníků
ústavní lékárna	CTS	příprava cytostatik (antimetaboly, alkylační látky, rostlinné alkaloidy či antibiotika)	zónování, komplex čistých prostor, aseptická příprava v podtlakových boxech, hygienický režim, OOPP, stěry na CTS z prostředí
oddělení nukleární medicíny	IZ	diagnostika a terapie látkami značenými radioaktivními nuklidy, PET a PET/CT, scintigrafie skeletu a orgánová, lymfografie	vymezené prostory, pásma, přístrojové měření IZ (rozptýlené záření, osobní dozimetrie), koncepce radiační ochrany, zkoušky zdrojů IZ, zásady manipulace s odpady, OOPP, kategorizace radiačních pracovníků
klinika radiační onkologie	IZ	zevní radioterapie na lineárních urychlovačích s fotonovým a elektronovým zářením, celotělové ozařování brachyradioterapie, radiochirurgické výkony	vymezené prostory, pásma, přístrojové měření IZ (rozptýlené záření, osobní dozimetrie), koncepce radiační ochrany, OOPP, zkoušky zdrojů IZ, zásady manipulace s odpady, kategorizace radiačních pracovníků
klinika komplexní onkologické péče	CTS	komplexní diagnostika a léčba zhoubných nádorů solidních orgánů, standardní, specifická i cílená protinádorová léčba, léčba v rámci klinických studií	OOPP, havarijní postupy, zásady manipulace s odpady, monitoring povrchové kontaminace, stěry z prostředí, vyškolených CAPL zaměstnanců
stacionář kliniky komplexní onkologické péče	CTS	ambulantní podávání individuálně pro pacienty připravených cytostatik, ve velkém denním množství	zónování, monitoring povrchové kontaminace, stěry z prostředí, OOPP, havarijní postupy, zásady manipulace s odpady, vyškolených CAPL zaměstnanců
oddělení urologické onkologie	CTS	onkologická urologická klasická a endoskopická operativa, robotické operační výkony, podávání CTS na lůžkové části	zónování na lůžkovém oddělení, monitoring povrchové kontaminace, stěry z prostředí, OOPP, havarijní postupy, zásady manipulace s odpady, vyškolených CAPL zaměstnanců
oddělení gynekologické onkologie	CTS	diagnostika, operativa a onkologická léčba CTS i hormonální, perioperační hypertermická chemoterapie	zónování na lůžkovém oddělení, monitoring povrchové kontaminace, stěry z prostředí, OOPP, havarijní postupy, zásady manipulace s odpady, vyškolených CAPL zaměstnanců
oddělení radiologie	IZ	radiologická vyšetření preventivní i diagnostická, mamografie, CT vyšetření, běžná i intervenční RTG vyšetření	vymezené prostory, pásma, přístrojové měření IZ (rozptýlené záření, osobní dozimetrie), koncepce radiační ochrany, zkoušky zdrojů IZ, zásady manipulace s odpady, OOPP, kategorizace radiačních pracovníků

OOPP – osobní ochranné pomůcky a prostředky, CTS – cytostatické substance, IZ – ionizující záření, CAPL – cytogenetická analýza periferních lymfocytů

terapie a provedeno více než 110 000 radiologických diagnostických vyšetření, 416 000 radioterapeutických výkonů a 4 100 PET a PET/CT výkonů. Zatímco vlastní příprava cytostatik probíhá podle farmaceutických předpisů v bezpečnostních podtlakových izolátorech

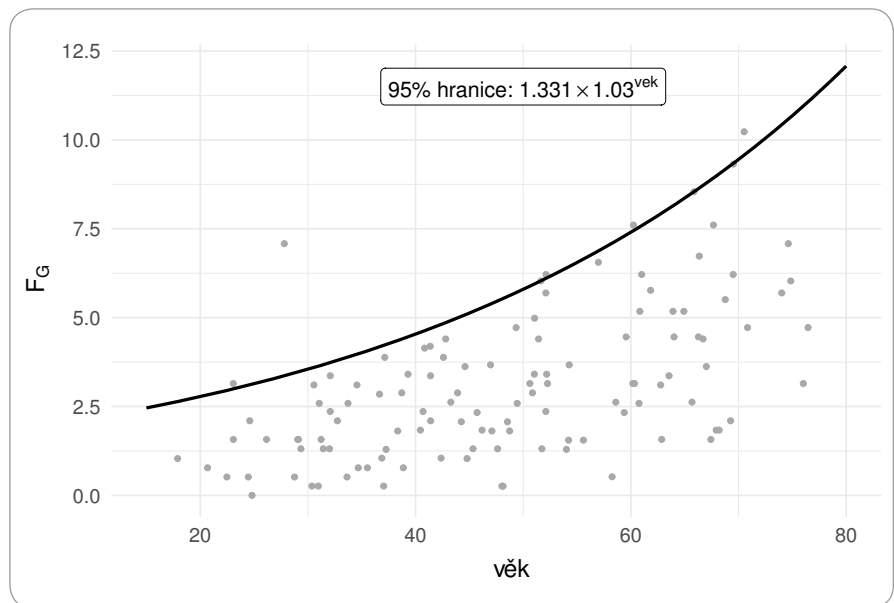
v aseptických přípravných, které jsou součástí kontrolovaného pásma, na chemoterapeutickém stacionáři s denním výkonem až 120 aplikací cytostatik, ani na standardním lůžkovém onkologickém oddělení taková provozní pravidla vyžadována nejsou. Zdravotníci

pracovníci zde přicházejí prakticky při každém podání těchto léčiv do těsného kontaktu jak s cytostatiky, tak s odpady po jejich použití a s biologickým materiálem pacientů. Lze proto předpokládat, že expozice zdravotníků podávajících chemoterapii je pravděpodobně

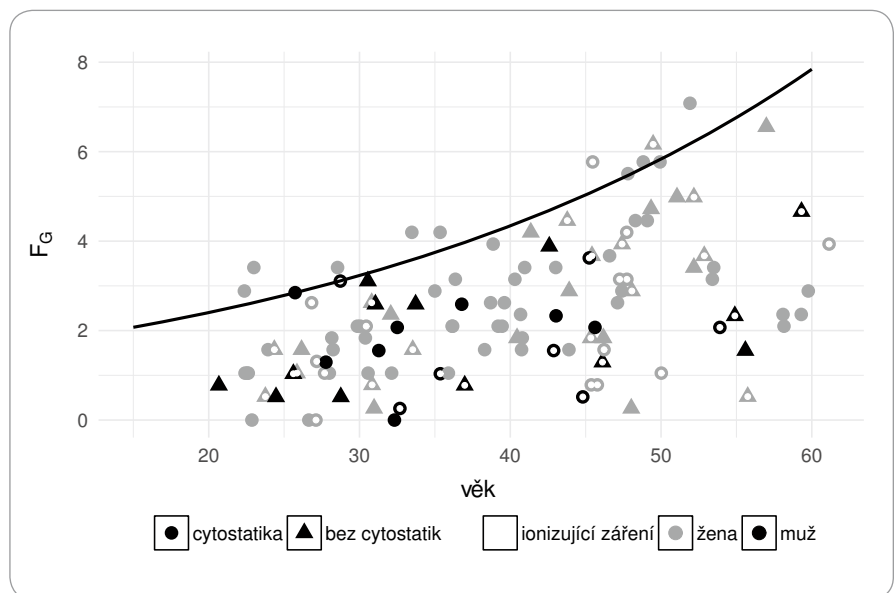
dokonce vyšší než u pracovníků v přípravě cytostatik [4].

Hodnocení výsledků biomonitoringu ovlivňují další faktory – typ pracoviště, složení pracovního kolektivu, rozdílnost míry expozice a náplně práce, dodržování pracovních postupů. Jednou z příčin pro relativně nízké hodnoty zjištěných stabilních aberací u pracovníků z lékárny a stacionáře může být trvalý tlak na snižování expozice genotoxickým látkám pomocí opatření nařízených hygienickou službou, proškolení pracovníků, důsledné používání osobních ochranných pomůcek a prostředků a správné postupy při likvidaci odpadů nebo při havarijních situacích. V individuálních výsledcích hraje roli i řada neprofesních vlivů, uvedených v dotaznících – často byla uvedena chronická medicína, užití antipyretik a antiflogistik, podstoupení očkování, hormonální antikoncepce u žen.

Ve skupině exponované cytostatikům se vyskytlo devět osob s mírně zvýšením  $F_G$ , jednalo se o různá pracoviště (ústavní lékárna, stacionář, lůžková oddělení). Tři měsíce před provedením vyšetření byl v anamnéze těchto osob častější údaj o léčbě chronických onemocnění (8x), očkování (1x) nebo provedeném zobrazovacím vyšetření (2x), u žen pak užívání hormonální antikoncepce. Vyšší zastoupení žen se zvýšeným počtem chromozomálních přestaveb lze vysvětlit jejich převahou v profesi všeobecná sestra a sanitárka a také charakterem těchto profesí, které se vysokou měrou na praktickém podávání cytostatik a manipulaci s pacienty podílejí. Přímý kontakt lékaře s pacienty je časově kratší, v praxi k němu dochází v případě komplikací při podávání chemoterapie. Práce s radiofarmaky a zobrazovacími metodami na bázi ionizujícího záření nevykazovala dlouhodobě při pravidelné dozimetrické kontrole vyšetřené dávky, které by se blížily prahu nástupu deterministických účinků ani zřetelně hodným dávkám pro stochastické účinky. Výsledky v počtech chromozomálních přestaveb (srovnatelné s kontrolou) tomu odpovídají, u dvou případů, kdy byly zvýšené hodnoty  $F_G$ , se jednalo o neprofesní příčinu – stav po zobrazovacím vyšetření a očkování. Zajímavá je souvislost věku



Obr. 1. Frekvence genomových translokací ( $F_G$ ) na 100 buněk u zdravých neexponovaných jedinců v závislosti na věku (body) s 95% percentilem (černá křivka).



Obr. 2. Frekvence genomových translokací ( $F_G$ ) na 100 buněk u zdravotníků s rozlišením pohlaví (muži černě, ženy šedě), expozice cytostatiky (s expozicí kolečko, bez expozice trojúhelník) a expozice ionizujícího záření (s expozicí malé bílé kolečko, bez expozice bez změny značení).

pracovníka a délky expozice s počtem  $F_G$ . Zatímco samostatně nemá délka expozice na hodnotu  $F_G$  velký vliv, při adjustování na věk hodnota  $F_G$  klesá s délkou expozice. To může být vysvětleno tím, že zatímco s ionizujícím zářením pracují obvykle zdravotníci celoživotně (kvalifikační obor neumožňuje změnu např. z radiologického asistenta na vše-

becnou sestru), řada všeobecných sester na práci s cytostatiky přechází až v pozdějším věku, ke konci své profesní dráhy.

### Závěr

Prováděný monitoring pracovního prostředí zdravotníků s expozicí cytostatikům i osobní dozimetrie potvrzuje oprávněnost zařazení pracovišť mezi ri-

zиковá z hlediska možných genotoxických a karcinogenních účinků (centrální příprava cytostatik v lékárně – kategorie práce 3, stacionář – kategorie práce 2R, u radiačních pracovníků kategorie A). Molekulárně biologické cytogenetické metody mají zásadní význam pro primární prevenci profesních nádorových onemocnění, protože popisují výsledek sumární expozice populace směsím látek s proměnlivým kvalitativním i kvantitativním složením ještě v reverzibilní fázi. Doporučení z cytogenetic-

kého vyšetřování zaměstnanců směřují jak k zaměstnavateli, tak individuálně k zaměstnancům. Mohou včas odhalit osoby, které nedokáží kompenzovat poškození vzniklá v důsledku expozice genotoxickým látkám.

#### Literatura

1. Piler P. Významná protinádorová léčiva: Analytická stanovení a hodnocení rizik profesní expozice. Bakalářská práce. Brno: Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta 2008.
2. Chaloupka J, Boušová K, Bubeníčková J et al. Závodní preventivní péče o pracující v riziku cytostatik ve Fa-

kultní nemocnici Hradec Králové. *Pracov Lék* 2011; 63(2): 72–78.

3. Linet MS, Kim KP, Miller DL et al. Historical review of occupational exposures and cancer risks in medical radiation workers. *Radiat Res* 2010; 174(6): 793–808.
4. Odrážka P, Doležalová L, Gorná L et al. Occupational exposure of healthcare professionals to antineoplastic agents in Masaryk Memorial Cancer Institute. 14<sup>th</sup> Interdisciplinary Toxicology Conference TOXCON, Brno. *Interdiscip Toxicol* 2009; 2(2): Abstr. 132.
5. Tucker JD, Morgan WF, Awa AA et al. A proposed system for scoring structural aberrations detected by chromosome painting. *Cytogenet Cell Genet* 1995; 68(3–4): 211–221. doi: 10.1159/000133916.
6. Lucas JN, Awa A, Straume T et al. Rapid translocation frequency analysis in humans decades after exposure to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1992; 62(1): 53–63.

# Dysregulace dlouhých nekódujících RNA u multiformního glioblastomu a jejich studium s využitím moderních molekulárně-genetických přístupů

## Dysregulation of Long Non-coding RNAs in Glioblastoma Multiforme and Their Study Through Use of Modern Molecular-Genetic Approaches

Večeřa M.<sup>1</sup>, Šána J.<sup>1</sup>, Bútová R.<sup>1</sup>, Reguli Š.<sup>2</sup>, Hermanová M.<sup>3</sup>, Křen L.<sup>4</sup>, Lipina R.<sup>2</sup>, Smrčka M.<sup>5</sup>, Slabý O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

<sup>2</sup> Neurochirurgická klinika LF UO a FN Ostrava

<sup>3</sup> I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>4</sup> Ústav patologie, LF MU a FN Brno

<sup>5</sup> Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno

### Souhrn

**Východiska:** Glioblastom (GBM) je nejčastější primární nádor mozku, který je charakterizován nepříznivou prognózou i navzdory veškeré dostupné léčbě. Z tohoto důvodu je vynaloženo mnoho finančních prostředků a úsilí do výzkumu nových prognostických a prediktivních biomarkerů či terapeutických cílů. Dlouhé nekódující RNA (long non-coding – lncRNA) jsou regulátory genové exprese, které hrají významnou roli v patologii GBM, a zdají se proto být vhodnými kandidáty ke studiu. **Materiál a metody:** Naše studie zahrnovala 14 pacientů s GBM a 8 pacientů s intraktabilní epilepsií, kterým byla odebrána mozková tkáň v rámci epileptochirurgických výkonů. Ribozomální RNA depletovaná RNA byla použita na sekvenování pomocí přístroje NextSeq 500 (Illumina). Statistickou analýzou bylo vyhodnoceno 24 087 mRNA a 8 414 lncRNA a jejich sekvenčních variant s nenulovým RPKM (počet readů na kilobázi na milión mapovaných readů) alespoň v jednom vzorku. Pro mapování sekvencí na referenční genom a součet čtení připadajících na cílovou sekvenci byl použit CLC Genomic Workbench. Cílené utlumení zvýšené exprese ZFAS1 bylo provedeno pomocí tranzientní transfekce specifické skupiny dvouvláknových RNA (small interfering – siRNA) do stabilních GBM linií (A172, U87MG, T98G). Úspěšnost transfekce byla ověřena prostřednictvím kvantitativní real-time polymerázové řetězové reakce a vliv na viabilitu pomocí MTT assay. **Výsledky:** Statistickou analýzou bylo objeveno 274 ( $p < 0,01$ ) lncRNA dysregulovaných ve tkáňových vzorcích GBM v porovnání s nenádorovými mozkovými tkáněmi. Sekvenování taktéž odhalilo 489 dysregulovaných mRNA ( $p < 0,001$ ) a 26 mRNA ( $p < 0,000001$ ). Transfekce inhibitoru ZFAS1, jedné z identifikovaných lncRNA, vedla k úspěšnému utlumení hladiny ZFAS1, které ovšem nemělo vliv na snížení míry proliferace buněčných linií. **Závěr:** Popsali jsme významnou dysregulaci lncRNA a mRNA ve tkáních GBM v porovnání s nenádorovou tkání. Dále jsme úspěšně utlumili hladinu ZFAS1, což ovšem nemělo vliv na proliferaci glioblastomových buněk.

### Klíčová slova

glioblastom – dlouhé nekódující RNA – sekvenování nové generace

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.

Tato studie byla vypracována s grantovou podporou Ministerstva zdravotnictví České republiky, grant č. 15-33158A. Všechna práva vyhrazena.

This study was supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. 15-33158A. All rights reserved.



**doc. MUDr. Ondřej Slabý, Ph.D.**  
CEITEC – Středoevropský  
technologický institut, MU  
Kamenice 753/5  
625 00 Brno  
e-mail: on.slaby@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 19. 3. 2018  
Přijato/Accepted: 10. 4. 2018



## Summary

**Background:** Glioblastoma (GBM) is the most frequent primary brain tumor characterized by an unfavourable prognosis despite multimodal therapy. Therefore, a lot of efforts and financial resources are dedicated to the research of new therapeutic targets and prognostic or predictive biomarkers. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are regulators of gene expression which play a significant role in GBM pathology and, thus, present promising candidates. **Material and Methods:** Our study included 14 patients with GBM and 8 patients with intractable epilepsy from whom we acquired brain tissues during surgical intervention. Ribosomal RNA depleted RNA was used for sequencing by NextSeq 500 instrument (Illumina). Statistical analysis evaluated 24,087 protein-coding and 8,414 non-coding RNAs and their sequential variants with non-zero reads per kilobase per million mapped reads (RPKM) at least in one sample. CLC Genomic Workbench was used for the alignment and target counts. Targeted downregulation of up-regulated ZFAS1, one of the identified lncRNA, level has been carried out by the transient transfection of specific small interfering RNA (siRNA) in GBM stable cell lines (A172, U87MG, T98G). The success of transfection and viability were analyzed *in vitro* using quantitative real time polymerase chain reaction and MTT assay, resp. **Results:** Statistical analysis has revealed 274 ( $p < 0.01$ ) dysregulated lncRNAs in GBMs in comparison with non-tumor brain tissues. Moreover, the results have showed 489 dysregulated mRNAs ( $p < 0.0001$ ) and 26 mRNAs ( $p < 0.000001$ ). Transfection of ZFAS1 inhibitor led to successful downregulation of ZFAS1 expression level, although it did not have a significant effect on proliferation of GBM cells. **Conclusion:** We described a significant dysregulation of lncRNAs and mRNAs in GBM tissue in comparison with non-tumor tissue. We also successfully decreased expression level of ZFAS1, which in turn, however, had no impact on the viability of GBM cell lines.

## Key words

glioblastoma – long non-coding RNA – next-generation sequencing

## Východiska

Glioblastom (GMB) je nejčastější primární maligní intrakraniální tumor mozku, který je spjatý s velmi nepříznivou prognózou a terapeutickou odpovědí [1]. Konvenční léčba je sestavena z chirurgické resekce a konkomitantní chemoradioterapie s temozolomidem (TMZ), a v některých případech z následné aplikace TMZ v monoterapii [2]. Medián celkového přežití (overall survival – OS) pacientů mladších 70 let se pohybuje přibližně mezi 12 a 16 měsíci od stanovení diagnózy [1,3]. Standardní histopatologická diagnostika bohužel není schopna reflektovat tuto variabilitu v přežívání [4]. Studium molekulárního pozadí GBM je z tohoto hlediska tedy klíčovým přístupem vedoucím nejen ke správné diagnóze, ale i k přesnějšímu určení prognózy, příp. predikce terapeutické odpovědi [5]. Epigenetické umístění genu *MGMT* metylací jeho promotorové oblasti je jediným doposud známým molekulárním prediktivním markerem odpovědi na léčbu TMZ [6,7]. Jedním z pozitivních prognostických molekulárních markerů u GBM je heterozygotní mutace genu *IDH1* v kodonu 132 s výskytem přibližně 12 % a téměř výlučně v sekundárních GBM [8]. Největší pokrok a detailnější poznání v této oblasti umožnil rozvoj nových metod vč. sekvenování nové generace, které odhalilo mnoho genetických aberací v nádorovém

genomu GBM a dysregulaci hladin exprese vybraných skupin genů.

Jednou z těchto skupin jsou i dlouhé nekódující RNA (long non-coding – lncRNA), které jsou definované jako transkripty delší 200 nt bez schopnosti kódovat proteiny sloužící v buněčné fyziologii jako strukturní a regulační jednotky. V lidském organismu bylo doposud identifikováno 50 000 lncRNA, o jejichž fyziologických a aberantních funkcích je zatím známo málo [9,10]. Současné studie u GBM se zabývají především schopností lncRNA plnit role nových prognostických a prediktivních biomarkerů, a možných terapeutických cílů zvyšujících efektivitu léčby GBM.

Vícero studií se zaměřilo na komparativní profilování lncRNA v nádorových a nenádorových tkáních a hledání potenciálních prognostických či prediktivních markerů GBM pomocí sekvenování a statistických a výpočetních metod. Příkladem je studie od Zhang et al, kteří v kohortě 213 GBM tumorů z The Cancer Genome Atlas identifikovali a na dvou nezávislých kohortách validovali sadu 6 lncRNA, jejichž exprese nezávisle na věku a metylačním statusu promotoru *MGMT* významně korelovala s OS. Tato sada zahrnovala již v literatuře popsané lncRNA *PART1*, *MIAT* a *GAS5* [11]. Stejný tým se také zaměřil na asociaci exprese lncRNA s mutací *IDH1*(R132). S využitím dat z Gene expression omni-

bus databáze identifikovali několik dysregulovaných lncRNA v GBM s touto mutací v porovnání s GBM s nemutovanou variantou. Z nich pak byly identifikovány dvě lncRNA KIAA0495 a HO-TAIRM1, které vykazovaly významně sníženou expresi v GBM s mutovaným genem *IDH1* a mohly by tak přispět k přesnějšímu určení prognózy [12]. Další typ studií se zabýval přímo rolí lncRNA v biologii GBM a mechanismem jejich účinku a zkoumal, jestli by některé z nich mohly v budoucnu posloužit jako nové terapeutické cíle. Příkladem jsou HOXA11-AS s prognostickým významem a jeho silná asociace s progresí buněčného cyklu a zvýšenou proliferací nádorových buněk [13] a tumor supresorová MEG3 asociovaná s p53 a zvýšenou apoptózou [14].

## Materiál a metody

V naší práci jsme se zaměřili na analýzu transkriptomu 14 vzorků GBM tkáně získaných od pacientů léčených Stuppovým protokolem a 8 zdravých mozkových tkání bez známek dysplastických změn odebraných pacientům s intractabilní epilepsií. Informovaný souhlas schválený etickou komisí byl obdržen od pacientů před započítáním léčby. RNA zbavená ribozomální RNA byla použita na přípravu komplementární DNA knihoven a sekvenování pomocí přístroje NextSeq 500 (Illumina).

Statistickou analýzou pak bylo vyhodnoceno 24 087 mRNA a 8 414 lncRNA a jejich sekvenčních variant s nenulovým počtem 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. Cílené utlumení zvýšené exprese ZFAS1 bylo provedeno pomocí tranzientní transfekce specifické skupiny dvouvláknových RNA (small interfering – siRNA) do stabilních GBM linií (A172, U87MG, T98G) a úspěšnost transfekce byla ověřena prostřednictvím kvantitativní real-time polymerázové řetězové reakce a vliv na viabilitu pomocí MTT assay.

### Výsledky

Z výše uvedeného počtu hodnocených molekul bylo statistickou analýzou objeveno 274 ( $p < 0,01$ ) dysregulovaných lncRNA ve vzorcích GBM v porovnání s nenádorovými mozgovými tkáněmi. Výsledky sekvenování navíc odhalily 489 dysregulovaných mRNA ( $p < 0,0001$ ) a 26 mRNA ( $p < 0,000001$ ). Jedna z nejvíce v GBM exprimovaných lncRNA, ZFAS1, byla vybrána pro následnou *in vitro* funkční analýzu v stabilních buněčných liniích A172, U87MG a T98G. Tranzientní transfekce siRNA inhibitoru ZFAS1 měla za následek sníženou expresi

ZFAS1 ve všech třech buněčných liniích. Cílené utlumení exprese ZFAS1 ovšem nevedlo k významnému snížení míry proliferace a viability ani u jedné z buněčných linií.

### Diskuze a závěr

Uvedené výsledky potvrdily statisticky významnou dysregulaci lncRNA a mRNA v GBM v porovnání s nenádorovými mozgovými tkáněmi. Tyto RNA tedy mají značný potenciál stát se vhodnými diagnostickými biomarkery či terapeutickými cíli u GBM. Výsledky však bude nutné validovat na širším nezávislém souboru GBM vzorků. Dále jsme úspěšně utlumili hladinu lncRNA ZFAS1, což ovšem nemělo vliv na viabilitu a proliferaci buněčných linií. Je tedy pravděpodobné, že ZFAS1 se na nádorovém fenotypu nepodílí skrze regulaci proliferace či apoptózy, ale spíše zapojením do dějů souvisejících s migrací a invazivitou.

### Literatura

1. Delgado-López PD, Corrales-García EM. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clin Transl Oncol* 2016; 18(11): 1062–1071. doi: 10.1007/s12094-016-1497-x.
2. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(5): 459–466. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
3. Lakomy R, Fadrus P, Slampa P et al. Multimodal treatment of glioblastoma multiforme: results of 86 con-

secutive patients diagnosed in period 2003–2009. *Klin Onkol* 2011; 24(2): 112–120.

4. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19(4): 764–772. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3002.
5. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 2010; 17(1): 98–110. doi: 10.1016/j.ccr.2009.12.020.
6. Agnihotri S, Gajadhar AS, Ternamian C et al. Alkylpurine-DNA-N-glycosylase confers resistance to temozolomide in xenograft models of glioblastoma multiforme and is associated with poor survival in patients. *J Clin Invest* 2012; 122(1): 253–266. doi: 10.1172/JCI59334.
7. Lee SY. Temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. *Genes Dis* 2016; 3: 198–210. doi: 10.1016/j.gendis.2016.04.007.
8. Sanson M, Marie Y, Paris S et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 2009; 27(25): 4150–4154. doi: 10.1200/JCO.2009.21.9832.
9. Iyer MK, Niknafs YS, Malik R et al. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome. *Nat Genet* 2015; 47(3): 199–208. doi: 10.1038/ng.3192.
10. Derrien T, Johnson R, Bussotti G et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res* 2012; 22(9): 1775–1789. doi: 10.1101/gr.132159.111.
11. Zhang XQ, Sun S, Lam KF et al. A long non-coding RNA signature in glioblastoma multiforme predicts survival. *Neurobiol Dis* 2013; 58: 123–131. doi: 10.1016/j.nbd.2013.05.011.
12. Zhang XQ, Kiang KM, Wang YC et al. IDH1 mutation-associated long non-coding RNA expression profile changes in glioma. *J Neurooncol* 2015; 125(2): 253–263. doi: 10.1007/s11060-015-1916-9.
13. Wang Q, Zhang J, Liu Y et al. A novel cell cycle-associated lncRNA, HOXA11-AS, is transcribed from the 5-prime end of the HOXA transcript and is a biomarker of progression in glioma. *Cancer Lett* 2016; 373(2): 251–259. doi: 10.1016/j.canlet.2016.01.039.
14. Wang P, Ren Z, Sun P. Overexpression of the long non-coding RNA MEG3 impairs *in vitro* glioma cell proliferation. *J Cell Biochem* 2012; 113(6): 1868–1874. doi: 10.1002/jcb.24055.

# Vývoj a přehled využití chemoterapie a role radioterapie a chirurgie u pacientů s nově diagnostikovaným tumorem a karcinomem pankreatu v běžné 5leté praxi centra

## A Development and Overview of the Use of Chemotherapy and the Role of Radiotherapy and Surgery in Patients with Newly Diagnosed Pancreatic Tumor and Cancer in the Current 5-year Center Practice

Vokurka S., Votavová M., Kulhánková J., Korunková H., Fiala O., Šterbová K., Svoboda T., Vojtíšek R., Matějka VM., Fínek J.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

### Souhrn

**Východiska:** Chemoterapie (CHT), chirurgická léčba a radioterapie (RT) jsou zásadní modalit v léčbě malignit pankreatu. Jejich využití v praxi bývá ovlivněno řadou faktorů. **Soubor pacientů a metody:** Retrospektivní analýza indikací CHT, chirurgie, RT a výsledků CHT u pacientů referovaných s tumorem pankreatu v Plzni v letech 2012–2016. **Výsledky:** Celkem 348 pacientů s mediánem věku 68 (19–89) let s nově diagnostikovaným tumorem pankreatu, resp. s histologicky/cytologicky verifikovaným karcinomem u 74,5 %, s v. s. karcinomem bez verifikace u 21 % a s jinou malignitou dále zde neanalyzovanou u 4,5 % (nejčastěji neuroendokrinní tumor). U pacientů s generalizací malignity (n = 195) byla explorativní laparotomie u 23 % pro cílený odběr tkáně nebo určení rozsahu, u 25 % operovaných byly založeny paliativní anastomózy, CHT byla realizována u 29 % generalizovaných, paliativní RT tumoru u 1 pacienta a RT metastáz u 3 pacientů. U pacientů s lokálním nebo region uzlinovým postižením (n = 137) byla laparotomie u 59 %, R0 resekce u 34 (42 %) z 81 operovaných, R1 u 6 %, paliativní anastomózy byly založeny u 17 % operovaných a ireverzibilní elektroporace provedena u 1 pacienta, CHT nebo radioterapie (RCHT) byla celkově realizována u 46 % pacientů většinou v paliativním nebo adjuvantním záměru (adjuvantní CHT nebo RCHT po R0, R1 resekci byla u 61 %). Nejvíce využívanou CHT byla monoterapie s gemcitabinem nebo FOLFIRINOX. Indikace CHT při generalizaci s cytologickou/histologickou verifikací karcinomu a bez odmítnutí léčby pacientem byla v roce 2012 navržena u 16 %, v roce 2014 u 49 % a v roce 2016 u 84 % pacientů, a v případě lokálního nebo region uzlinového postižení to bylo u 40, 55 a 86 % pacientů. Medián celkového přežití při generalizaci a nepodstoupení (n = 137) vs. podstoupení (n = 56) CHT byl 2 vs. 8 měsíců (p = 0,0001), a u lokálního nebo region uzlinového postižení při nepodstoupení (n = 74) vs. podstoupení (n = 62) CHT to bylo 5 vs. 16 měsíců (p = 0,0001). **Závěr:** CHT a chirurgie jsou dominující modalit. Došlo ke zřetelnému nárůstu indikací CHT a histologických/cytologických verifikací karcinomu, kdy zásadním faktorem je nárůst četnosti rozhodnutí o únosnosti a prospěchu CHT, příp. dokončení plné diagnostiky tumoru pankreatu. Při stále velmi silně limitovaných výsledcích léčby karcinomu pankreatu je nutné pečlivě posouzení každé indikace a přání pacienta, vždy ale se snahou o vědomí, že i v případě pokročilého onemocnění, může CHT prospěch přinést, byť limitovaný.

### Klíčová slova

pankreas – karcinom – chemoterapie

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.

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZ ČR –FNPI, 00669806.

This study was supported by the grant of Ministry of Health of the Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization (Faculty Hospital in Pilsen – FNPI, 00669806).



**doc. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.**

Onkologická a radioterapeutická klinika

LF UK a FN Plzeň

Alej Svobody 80

323 00 Plzeň 1

e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 3. 2018

Přijato/Accepted: 18. 4. 2018

## Summary

**Background:** Chemotherapy (CHT), surgery and radiotherapy (RT) are essential modalities in the treatment of pancreatic malignancies. Their use in practice may be influenced by a number of factors. **Patients and Methods:** Retrospective analysis of CHT, surgery and RT indications and CHT results in patients reported with pancreatic tumor in Pilsen in 2012–2016. **Results:** A total of 348 patients with median age 68 (19–89) years with newly diagnosed pancreatic tumor, resp., with histology/cytology verified carcinoma in 74.5% cases, with v. s. carcinoma without verification in 21% and with other malignancy not further analyzed here in 4.5% (mostly neuroendocrine tumor). In patients with generalized malignancy (n = 195), exploratory laparotomy was performed in 23% to get tissue samples or verify staging – palliative anastomoses were done in 25% of operated patients, CHT was performed in 29% of the generalized tumors, palliative RT of tumor was performed in 1 patient, and RT of metastases in 3 patients. In patients with local or regional nodal affection (n = 137) laparotomy was done in 59%, R0 resection in 34 (42%) of 81 operated, R1 in 6%, palliative anastomoses were done in 17% and irreversible electroporation in one patients, CHT or radiochemotherapy after R0 and R1 resections was provided in 61% operated patients. The most commonly used CHT was monotherapy with gemcitabine or FOLFIRINOX. The indication of CHT in cytology/histology verified generalized cancers and with excluding patients refusing CHT was proposed in 2012 to 16%, in 2014 to 49% and in 2016 to 84% of patients. In the case of a local or regional nodal involvement the CHT was proposed to 40, 55 and 86% of patients. Median overall survival in generalized tumor patients receiving CHT (n = 137) vs. not-receiving CHT (n = 56) was 2 vs. 8 months (p = 0.0001), and in the local or regional nodal involvement patients receiving CHT (n = 74) vs. not-receiving CHT (n = 62) was 5 vs. 16 months (p = 0.0001). **Conclusion:** CHT and surgery are the dominant treatment modalities. There has been a marked increase in the CHT and histology/cytology verifications indications, with a major factor being a clinician evaluation of a patient to be fit for CHT and its benefit or to complete pancreatic tumor verification. With still very limited results in pancreatic cancer treatment, a careful assessment of each patient's indication, respecting patient's desire, is always required, knowing that even in the case of advanced disease, CHT can bring benefit, albeit limited.

## Key words

pancreas – carcinoma – chemotherapy

## Úvod

Chirurgická léčba, chemoterapie (CHT) a radioterapie (RT) mají své specifické role v léčbě karcinomu pankreatu. Jsou dostupná data z řady studií o efektu jednotlivých modalit, nicméně vedení terapie a její výsledky v běžné praxi mohou být ovlivněny řadou faktorů [1,2]. Tato analýza byla provedena s cílem zhodnotit zastoupení zmíněných léčebných modalit, výkonů a výsledků u pacientů v běžné praxi našeho centra.

## Soubor pacientů a metody

Retrospektivní analýza celkem 348 pacientů (56 % muži) s mediánem věku 68 (19–89) let, kteří byli referováni k onkologickému konziliu Komplexního onkologického centra v Plzni pro nově zjištěný tumor pankreatu ve sledovaném období let 2012–2016. Nádorové onemocnění bylo na základě histologie/cytologie klasifikováno jako karcinom u 259 (74, resp. 94 % všech případů s kompletní patologickou verifikací). V případě 73 (21 %) pacientů nebyl tumor blíže patologicky dovyšetřován. U 16 (5 %) pacientů byly zastiženy jiné malignity (12× neuroendokrinní tumor (NET) grade 1 a 2, 2× neuroendokrinní karcinom (NEC), 1× solidní pseudopapilární tumor a 1× difúzní velkobuněčný lymfom), přičemž pacienti s těmito vzác-

nějšími malignitami byli z další analýzy vyloučeni. V analýze byli vedle pacientů s verifikovaným karcinomem (n = 259) ponecháni i ti s tumorem blíže neklasifikovaným (n = 73), s ohledem na reálný předpoklad náležitosti spíše ke karcinomu, a také s ohledem na běžnou praxi, kdy na tyto pacienty bývá reálně nahlíženo jako na karcinomem postižené.

## Výsledky

Ve skupině analyzovaných pacientů (n = 332) bylo celkem 195 (59 %) s generalizací a celkem 137 (41 %) s onemocněním lokalizovaným nebo s postižením regionálních uzlin.

U generalizovaných pacientů byla jako chirurgický výkon provedena explorativní laparotomie u 23 % (44/195) s cílem určit finální diagnózu z odběru tkáně nebo upřesnit skutečný rozsah, přičemž u čtvrtiny operovaných (11/44) byly navíc založeny paliativní anastomózy. Paliativní CHT byla navržena a realizována u 29 % (56/195) generalizovaných pacientů, byla navržena ale nerealizována u 7 % (13/195) pro komplikace stavu nebo odmítnutí léčby pacientem (odmítl 1), nebyla navržena u 62 % (121/195) a údaje nebyly k dispozici u 5 pacientů. Paliativní CHT 1. linie zahrnovala protokoly – gemcitabin 37× (66 %), FOLFIRINOX 10×, FUFA 6×,

FOLFOX 3×. Paliativní CHT 2. linie podstoupilo 18 (32 %) z původně léčených pacientů a zahrnovala protokoly – gemcitabin 8× (47 %), FOLFIRINOX 6×, FOLFOX 2×, capecitabin 1×, CBDCA i. p. 1×. Paliativní RT tumoru pankreatu byla provedena u 1 pacienta, metastáz skeletu u 2 a mozku u 1 pacienta.

Ve skupině 137 pacientů s onemocněním lokalizovaným nebo s postižením regionálních uzlin byla laparotomie indikována u 59 % (81/137), R0 resekce byla provedena u 34/81 (42 %) operovaných, R1 resekce u 4/81 (6 %), paliativní anastomózy u 14/81 (17 %) a ireverzibilní elektroporace (IRE) u 1 pacienta. Neoadjuvantní CHT (vždy FOLFIRINOX) podstoupili 3 a radiochemoterapii (RCHT) s fluorouracilem pak 1 pacient. Adjuvantní CHT nebo RCHT po R0 nebo R1 resekci byla doplněna u 61 % (24/38) operovaných a zahrnovala protokoly gemcitabin 15×, RCHT (totD 45–50,4 Gy v kombinaci s 5-FU) 8×, RCHT (totD 50,4 Gy + gemcitabin) 1×. Paliativní CHT byla doplněna u 34/137 (25 %) pacientů a zahrnovala protokoly gemcitabin 23× (67 %), FOLFIRINOX 6×, FOLFIRINOX 3× a FUFA 2×. Do paliativní CHT 2. linie dále postoupilo 13 (38 %) z původně léčených a zahrnovala protokoly gemcitabin 5× (29 %), FUFA 4×, FOLFIRINOX 2× a FOLFOX 2×. Celkově byla tedy CHT nebo RCHT na-

vržena a realizována u 46 % (62/137) pacientů této skupiny, byla navržena ale nerealizována u 7 % (11/137) pro komplikace stavu nebo odmítnutí léčby pacientem (odmítl 4) a nebyla navržena u 46 (62/137) pacientů, samostatnou RT (totD 50,4 Gy) podstoupil 1 pacient a údaje nebyly k dispozici rovněž u 1.

Z pohledu chronologického vývoje byla indikace k CHT při generalizaci verifikovaného karcinomu a bez odmítnutí léčby pacientem navržena v roce 2012 u 16 %, v roce 2014 u 49 % a v roce 2016 u 84 % pacientů. Indikace k CHT byla při lokálním nebo regionálně uzlinovém postižení verifikovaným karcinodem, bez pooperačních komplikací a bez odmítnutí léčby pacientem navržena v roce 2012 u 40 %, v roce 2014 u 55 % a v roce 2016 u 86 % pacientů.

Medián pravděpodobnosti přežití při generalizaci a nepodstoupení ( $n = 137$ ) vs. podstoupení ( $n = 56$ ) CHT byl 2 vs. 8 měsíců ( $p = 0,0001$ ). V případě lokálního nebo regionálního uzlinového postižení při nepodstoupení ( $n = 74$ ) vs. podstoupení ( $n = 62$ ) CHT pak 5 vs. 16 měsíců ( $p = 0,0001$ ).

V případě skupiny pacientů bez patologické verifikace karcinomu ( $n = 73/348$ , 21 %) s mediánem věku 73 (55–88) let, kde celkem 81 % případů bylo s generalizací, a kde byla paliativní CHT podána a jen u 3 (4 %) pacientů (gemcitabin 2x, FUFA 1x), byl medián přežití 2 (1–16) měsíce.

## Diskuze

Výsledky analýzy je jistě nutné hodnotit s opatrností, ať už s ohledem na její retrospektivní charakter a limitaci dat, tak i zahrnutí případů bez patologicky prokázané verifikace karcinomu a společně hodnocené pacienty s lokalizovaným a s uzlinovým regionálním postižením – i když toto má odůvodnění v prakticky obdobné indikaci CHT ve smyslu (neo)adjuvance a paliace [3]. Na druhé straně právě tento charakter zpra-

cování, velikost souboru a časové rozpětí sledování přináší možnost uceleného náhledu na problematiku přístupu k pacientům s nově diagnostikovaným tumorem, resp. karcinodem pankreatu v denní praxi.

Nedostupnost histologické/cytologické verifikace malignity byla jedním ze zásadních faktorů pro nezahájení CHT, když bez této verifikace byla podána jen velmi výjimečně u 4 % pacientů. Lze spekulovat, nebo by vyžadovalo detailnější analýzu, do jaké míry šlo u pacientů bez histologické/cytologické verifikace o nedostupnost nebo nevyšpělost diagnostických metod, do jaké míry a proč klinik neindikoval dořešení diagnostiky a potažmo zahájení terapie, nebo do jaké míry šlo o objektivní vliv neúnosného stavu nebo přání pacienta. V celém souboru však jen pouze 5 ze 145 (3,5 %) k CHT indikovaných pacientů odmítlo navrženou léčbu. V každém případě z analýzy vyplývá patrný pokles četnosti neverifikovaných případů jak u méně pokročilých onemocnění, tak i v průběhu sledovaného období. Je také patrný jasný pokles četnosti k CHT neindikovaných pacientů, a to po vyloučení těch bez histologické/cytologické verifikace karcinomu, pacientů odmítajících léčbu nebo se zřejmými objektivními pooperačními komplikacemi.

Výsledky pravděpodobnosti celkového přežití u pacientů léčených CHT, bez ohledu na její záměr, dokládají přínos jak u pacientů s metastatickým postižením, tak i bez něj. Jakkoli jsou rozdíly v přežívání jen v řádu jednotek měsíců, jde především z pohledu pacienta o rozdíly velmi významné – samozřejmě za předpokladu udržení dobré kvality života. Hodnocení vlivu RCHT, RT i role R0 a R1 resekcí na léčebné výsledky by vyžadovalo rozsáhlejší soubor a analýzu a bylo by již mimo rámec této analýzy. To, že nejsou zmiňovány výkony stentáží a drenáží žlučových cest neznamená, že nejsou bohatě využívány v praxi.

Šance na zastížení neoplazie s „lepší“ prognózou (např. NET, solidní pseudopapilární nádor, difuzní B velkobuněčný lymfom) a možnosti využití specifické léčby a strategie je obecně malá – v našem souboru činila pouze 6 % z patologiemi verifikovaných tumorů, nicméně snaha o kompletní diagnostiku by i z tohoto důvodu měla být pečlivě zvážena.

## Závěr

Závěrem lze konstatovat, že v průběhu let 2012–2016 došlo v našem centru k nárůstu indikací CHT v rámci paliativního nebo neo-/adjuvantního záměru, a to jednak vlivem nárůstu histologicky/cytologicky verifikovaných případů, ale také vlivem rozhodnutí lékaře o stavu pacienta únosného k léčbě. S ohledem na stále velmi silně limitované výsledky onkologické léčby u karcinomu pankreatu, je nutné pečlivě individuální posouzení každé jednotlivé indikace k léčbě, ale i k dokončení diagnostiky a stážování, vždy s pečlivým posouzením stavu a přání pacienta a se snahou o vědomí, že i v případě pokročilého karcinomu, může CHT přinést úspěch, byť limitovaný.

## Poděkování

Děkujeme Klinice zobrazovacích metod, Chirurgické klinice, Chirurgickému oddělení, I. a II. interní klinice a Šiklově ústavu patologie LF UK a FN Plzeň.

## Literatura

1. Čečka F, Jon B, Dvořák J et al. Paliativní chirurgická léčba nádorů pankreatu a periampulární oblasti. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 117–123. doi: 10.14735/amko2012117.
2. Rahib L, Fleshman J, Matrisian L et al. Evaluation of Pancreatic Cancer Clinical Trials and Benchmarks for Clinically Meaningful Future Trials A Systematic Review. *JAMA Oncol* 2016; 2(9): 1209–1216. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0585.
3. Novotný J, Halámková J, Vítek P et al. Karcinom slinivky břišní (C25). In: Novotný J, Vítek P, Kleibl Z (eds). *Onkologie v klinické praxi. Standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. 2. vyd. Praha: Mladá fronta 2016: 214–230.

# Jmenný rejstřík

<b>A</b>		
Adam M.	X/112	
Adam V.	XXXI/220, XXXI/325, XXXI/348, XXXI/354, XXXI/358	
Adamcová S.	XXVIII/326, XXXI/228	
Adamkov M.	XXXI/218	
Adámková Krákorová D.	XX/163, XX/234, XX/239	
Adamová Z.	XVIII/299	
Ahmad P.	XXI/283, XXXI/286	
Alexandrová R.	XIII/241	
Almáši M.	XXVII/336	
Andrašina T.	XXV/68	
Andrlík M.	VIII/25	
Anton M.	VI/308	
Arelýová Z.	IV/99	
Audyová M.	X/170	
<b>B</b>		
Babánková I.	XV/134	
Bajčiová V.	XXVIII/59, XXVIII/124, XXVIII/277	
Bajerová M.	XXII/288	
Balážiová E.	XXXI/14	
Balík V.	XXVI/21	
Bár T.	XVIII/299	
Baranová I.	XXXI/284	
Barkmanová J.	IV/253, XVIII/107, XXV/302	
Bartlová R.	V/159	
Bartoš J.	XXIV/88, XXIV/303	
Bartoš R.	XXVI/27	
Bartošík M.	XXXI/309	
Bartošová R.	XXVIII/59	
Bartůňková M.	II/98	
Batko S.	XVIII/107	
Bauer J.	XVIII/108	
Baxa J.	XXIV/305	
Bazgier V.	XXXI/316	
Bednařík O.	XXIII/66	
Bednaříková M.	XXIII/66	
Bednářová V.	X/333	
Belan V.	XXVI/15	
Belšánová B.	VI/36	
Bencsiková B.	XVIII/108, XXV/266, XXXI/271	
Benejová A.	XXII/34	
Beneš V.	XXVI/17	
Benešová L.	VI/36	
Berka K.	XXXI/316	
Bernátová J.	XX/40	
Berta E.	XXXI/221	
Bielčíková Z.	VI/327, XV/127, XV/212	
Bikos V.	XXVII/340	
Bílková Z.	XXIV/305	
Bindasová J.	XXI/282	
Binková H.	XXI/285	
Bischofová S.	I/47	
Biščáková Z.	XXIII/310	
Bizik J.	XXXI/314	
Blažek R.	XXXI/346	
Bolčák K.	XXV/78	
Bollsa-Ferruz M.	XXXI/350	
Bouchal J.	XXXI/227, XXXI/297	
Bouchalová P.	VI/308	
Brabec R.	XXVI/17	
Brančíková D.	XXIII/66, XXIX/330	
Brhel P.	I/400	
Brchnelová D.	XVIII/296	
Brychtová V.	XXXI/271	
Bříza T.	XXXI/356	
Budinská E.	XXXI/270, XXXI/271, XXXI/272	
Büchler T.	XXIV/304, XXIV/363, XXIV/367, XXIX/224	
Buchtelová H.	XXXI/220, XXXI/348	
Buchtová V.	XXIX/331	
Buriková M.	XXXI/314	
Burkoň P.	XXVII/341	
Bušek P.	XXXI/14	
Bůtová R.	XXXI/279	
Bystrý V.	XXVII/339, XXXI/346	
<b>C</b>		
Cahajlová R.	XXV/301	
Ceralová K.	XV/313	
Cienciala J.	XX/242	
Ciprová T.	XVI/169	
Coates P.	XV/313	
Coufal O.	XV/131	
Cyprová S.	XX/243	
<b>Č</b>		
Čecháčková M.	XXVI/26	
Černá M.	XXV/301	
Čmuchařová E.	XVIII/108	
<b>D</b>		
Danko J.	XXXI/218	
Daňková M.	XIV/226	
Darzentas N.	XXVII/339, XXVII/340	
Dastych M.	XXV/161	
Dědečková K.	XXVI/22	
Demlová R.	XXX/194, XXX/328	
Depeš D.	XXI/285	
Dillingerová V.	XXXI/345	
Dočekalová M.	XV/351, XXXI/217, XXXI/295, XXXI/347, XXXI/349, XXXI/352, XXXI/353, XXXI/355	
Doležel J.	XXXI/228	
Dolína J.	XXV/68	
Donátová Z.	XXIV/367	
Dosedělová L.	XXXI/225	
Dostálek L.	XV/130	
Dostálová S.	XXXI/220, XXXI/325, XXXI/348, XXXI/358	
Doubek M.	XXVII/338, XXVII/340	
Drábek J.	XXII/287	
Drápela S.	XXXI/401	
Drexlerová J.	III/156	
Duben J.	XV/132	
Dubová M.	XI/75, XI/364	
Dudešek B.	XV/132	
Dundr P.	XXXI/284	
Đurech M.	XXXI/359	
Dušek L.	II/96, II/97, IV/320, XXIX/224	
Dvorský J.	VII/51, IX/50, XVIII/257	
Dvořáčková J.	XXVI/281	
Dvořák J.	XXIV/88, XXIV/303, XXIX/224	
Dvořák O.	XXXI/312	
Dvořáková D.	XXII/288	
<b>E</b>		
Eckschlager T.	XXXI/220	
Ehrmann J.	XXVI/16, XXVI/26, XXXI/297	
Eid M.	XXV/68	
Emmerová R.	XXVI/17	
<b>F</b>		
Fabian P.	IV/290, XV/131, XV/134, XXIII/307	
Fadrus P.	XXXI/229	
Fait V.	XV/211	
Falk M.	XXI/285	
Falková I.	XXI/285	
Fedorko M.	XXXI/228	
Fedorová L.	VI/52, VI/189, VI/262, VI/263, XXXI/191	
Fedr R.	XXXI/401	
Felsingner M.	XXIII/66	
Feranec R.	XXIII/62	
Ferda J.	XXIV/305	
Ferdová E.	XXIV/305	
Ferenčáková M.	XXXI/350	
Ferko A.	XIX/67	
Fernandez C.	XXXI/217, XXXI/347	
Ferreira da Silva A.	XXXI/295, XXXI/347	
Feyreisl J.	XXIII/61	

Fiala O.	XIX/106, XXIV/304	Hendrych M.	XXVI/278, XXVI/280	<b>J</b>	
Filipenský P.	XXIV/87	Hep A.	XXI/282	Jakubec P.	XX/40
Fínek J.	XVIII/108, XIX/106, XXIV/84, XXIV/305	Hermanová M.	XIX/294, XXI/283, XXVI/278, XXVI/280, XXXI/279, XXXI/286, XXXI/346	Jakubíková L.	XXV/37, XXII/34, XXX/194
Foltán R.	XX/240	Hernychová L.	XV/317, XXXI/225	Janáčková I.	XXVI/281
Foretová L.	VII/70, XIV/268, XIV/289	Hianík T.	XXXI/314	Jančálek R.	XXVI/278, XXVI/280
Fraňková H.	VI/308	Hilšer M.	XXXI/14	Jandáková E.	VI/308, XXIII/66
Frassová Z.	IX/57	Hlavsa J.	XIX/104, XIX/294, XIX/368, XXXI/293	Janík M.	XXII/33
Frgalová J.	IX/50	Hlinecká P.	XII/171	Janíková A.	XII/365
Frydrych B.	XV/132	Hlobilková A.	XV/134	Janovská E.	XXXI/191
<b>G</b>		Hloušek S.	VI/327	Janovská L.	XXXI/337
Gablo N.	XIX/294, XXVII/336, XXXI/293	Hložek J.	XXI/82	Jarkovský J.	IV/320
Gabrielová L.	XV/131	Hodková G.	XX/244	Jelenek G.	XXIII/60, XXIII/64
Gachechiladze M.	XXXI/223	Hofmanová J.	XXXI/297	Jelínek P.	IX/50, X/55
Gál B.	XXI/76, XXI/82, XXI/285	Hoch J.	VI/36	Jelínková H.	XXVII/338, XXVII/340
Gallíková M.	III/155	Hok P.	XXVI/26	Jelínková M.	XXXI/357
Galoczová M.	XV/313	Holakovský J.	XX/240	Jenčová P.	XX/322, XXXI/220
Gargulák M.	XXXI/217, XXXI/295, XXXI/347, XXXI/349	Holčáková J.	XV/313	Ježíšková I.	XXII/288
Gatěk J.	XV/132	Holečková P.	IX/143, XI/249	Ježová M.	XXVIII/59, XXVIII/277
Gharibyar M.	XVIII/108	Hollenstein M.	XXXI/347	Jirák Z.	IV/361
Gimunová O.	XIX/292	Holubec L.	X/370, XVIII/109	Jirásek T.	XXVI/17
Goněc R.	I/400	Horáček J.	IV/361, XXVII/338	Jirsová K.	X/111
Graier W.	XXXI/219	Horáková Z.	XXI/285, XXXI/332	Joukalová Z.	III/151
Grega T.	I/48	Horová R.	XVI/169	Judasová V.	XII/175
Gregorová J.	IX/142, XXVII/336	Hosnedlová B.	XXXI/217, XXXI/347	Juráček J.	XXIV/304, XXXI/228
Grell P.	XXVII/341	Houdová Megová M.	XXVI/16, XXVI/21, XXVI/26, XXVI/276	Juránková L.	VI/265
Greplová K.	VI/261	Hovorková E.	XIX/67	Jurčková A.	XIV/226
Grioni A.	XXVIII/326	Hrabálek L.	XXVI/21, XXVI/26	Jurečková L.	V/195, XVIII/257
Grosman R.	XX/242	Hrabovský Š.	XXVII/338	Jurišová Z.	XII/173
Grygárková I.	XXII/287	Hradská H.	I/400	<b>K</b>	
Gumulec J.	XXI/285, XXXI/332, XXXI/357	Hrnčířková I.	III/153, XII/365	Kadlčíková D.	I/400
Guňka A.	XXIII/311	Hrstka R.	VI/308, XXXI/309, XXXI/316	Kadlec B.	XXII/34, XXV/37
Gürlich R.	XV/315	Hřib R.	X/112	Kajo K.	XXXI/218
Gurská S.	XXXI/221	Hušková Z.	XXXI/227	Kala Z.	VII/70, XVII/369, XIX/294, XIX/368, XXV/68, XXXI/293
<b>H</b>		Hutáková B.	XII/335	Kalášek D.	XIII/258, XIII/259, XIII/260
Haas A.	XXVI/22	Hynek D.	XXXI/325, XXXI/348	Kalina P.	XXVI/15
Haddad Y.	XXXI/325	Hynková L.	X/114	Kalita O.	XXVI/16, XXVI/26, XXVI/276
Hadrabová M.	XII/365	<b>CH</b>		Kanický V.	XXXI/345
Hajdúch M.	XXII/287, XXVI/21, XXVI/276, XXXI/221, XXXI/222	Charousová M.	XXXI/325, XXXI/358	Kapounková K.	XII/365
Hala M.	XXVI/26	Chlapek P.	XXVIII/324	Karásek P.	XIX/294, XXXI/293
Halámková J.	II/160, XXI/79, XIX/56	Chloupková R.	XXII/34	Kasáčová G.	XXVI/22
Hálková T.	VI/36	Chmelářová M.	XXXI/284, XXXI/312	Kasalová B.	X/333
Hanák J.	XXI/82	Chovancová M.	XXV/68	Katolická J.	XVIII/110, XVIII/298, XIX/291, XXIV/87
Hanzlíková P.	XXIV/85	Chovanec J.	XXIII/60, XXIII/63, XXIII/64, XXIII/164, XXIII/307	Kautská M.	XI/249
Haunerová I.	XXX/193	Chovanová S.	XXVIII/324	Kazda T.	IX/123, XXI/283, XXVI/12, XXVI/13, XXVII/341
Havel L.	XXII/35	Chrpová D.	XI/165, XI/166, XI/167, XI/168	Kello M.	XXXI/218
Havrilová P.	XIV/226	<b>I</b>		Kepinská M.	XV/351, XXXI/217, XXXI/295, XXXI/347
Házová J.	XIV/268, XIV/289	Ihnatová I.	XV/317, XXXI/225	Khirsariya P.	XXXI/401
Heger Z.	XXXI/220, XXXI/325, XXXI/332, XXXI/348, XXXI/354, XXXI/357, XXXI/358	Baranová I.	XXXI/312	Kiss I.	XVIII/256, XIX/252, XIX/294
Hejnová R.	XXX/328	Ivičič J.	XVII/369, XIX/292	Kizek R.	XV/351, XXXI/217, XXXI/295, XXXI/347, XXXI/349, XXXI/352, XXXI/353, XXXI/355

Klimeš D.	IV/320	Kunovský L.	VII/70, XXV/68	Měch R.	XXVI/281
Knappová E.	III/154	Kuntová H.	XIV/226	Melichar B.	XIX/67, XXIX/224
Knillová J.	XXXI/227	Kurzyukova A.	VIII/343	Merlos Rodrigo MA.	XXXI/220, XXXI/325
Knoflíčková D.	XXVIII/326, XXXI/229	Kvěch J.	XXVI/22	Mihlová R.	XV/315
Kocáková I.	XX/238	Kýr M.	XXVIII/326	Mihulová I.	XIX/105, XXIII/66
Kocourková J.	XVI/169	<b>L</b>		Michálek J.	XXXI/284
Kodet R.	VI/319, XX/322	Lacina L.	XX/244	Michálek P.	XXXI/220, XXXI/354
Kohout P.	XI/168	Laco J.	XXXI/284, XXXI/312	Michalovská R.	XIV/226
Kohoutek M.	IX/329, XXIII/311	Ladungová A.	XXVIII/324	Michalská D.	XV/212
Kolář Z.	XXVI/26, XXXI/227, XXXI/297, XXXI/337	Lainková R.	VII/71	Michelová M.	XII/175
Kolek V.	XX/40, XXII/38, XXII/287, XXII/360	Lakomá B.	XVI/169	Mikelová R.	XXXI/355
Komínek J.	XX/235	Lakomý R.	IX/54, IX/123, XXVI/12, XXVI/13	Milosavljevic V.	XXXI/325
Kopecký J.	XXIV/304, XXVI/121	Lasotová N.	XI/75, XI/364	Minárik M.	VI/267
Kopečková K.	XX/237	Lattová E.	XV/317, XXXI/225	Minář L.	XXIII/65
Kopečná O.	XXI/285	Leidenius M.	XV/129	Minařík J.	XXVII/336
Kopel P.	XXXI/358	Leško M.	XX/245	Mitáš P.	XX/244
Kopková A.	XXXI/229	Levková M.	XXXI/297	Mojžíš J.	XXXI/218
Korberová A.	VI/264	Leverová J.	XX/240	Moravčík P.	XVII/369, XIX/104, XIX/368, XXV/68
Korunková H.	XIX/106	Lindner J.	XX/244	Mouková L.	XXIII/77, XXIII/307
Kosíková I.	XIX/105	Linter M.	XIX/67	Mrkvicová M.	VI/269
Kostřica R.	XXI/285, XXXI/332	Lipina R.	XXVI/281, XXXI/279	Múdry P.	XXVIII/277
Koudeláková V.	XXII/287	Lišková A.	XXXI/218	Müller P.	XXXI/356, XXXI/359
Koudelková D.	XXV/78	Löffelmann M.	XV/351, XXXI/217, XXXI/349	Munteanu H.	XXV/161
Koukalová R.	IX/123	Lochman P.	XX/245	Musilová B.	XXVI/280
Kouřilová P.	XII/335, XXII/287	Loja T.	XVIII/296	Musilová P.	I/400
Kováčová J.	XXIV/304	Lojová M.	XXIV/304	Mužík J.	IV/290, IV/320
Kovaříková H.	XXXI/284, XXXI/312	Loveček M.	XXXI/222	<b>N</b>	
Kozáková Š.	IX/141, XVIII/257	Luxemburgová J.	XXVI/17	Náležinská M.	XXIII/60, XXIII/63, XXIII/164
Kozubík A.	XXXI/297	Lužná P.	XXXI/337	Navrátil M.	XX/243
Krajsová I.	XVI/120, XX/244	<b>M</b>		Navrátilová M.	XIV/268, XIV/289
Král M.	XXXI/227	Mackerle Z.	XXVI/278	Nekulová M.	XV/313
Král V.	XXXI/356	Mahdal M.	XX/233	Němec L.	XVIII/257
Král Z.	XXVII/341, XXIX/330	Macháček J.	IV/99	Němejcová K.	XXXI/284
Králová V.	XXIV/90, XXIV/367	Macháčková E.	XIV/268, XIV/289	Nenutil R.	XV/134, XV/317, XXXI/225, XXXI/271
Krásenská M.	XIV/214	Macháčková T.	XXVIII/296, XXXI/293	Neradil J.	XXVIII/323
Kratochvílová M.	XXXI/345, XXXI/357	Machala M.	XXXI/297	Neuwirthová J.	XXI/76
Krčová L.	XXXI/356	Machoň V.	XX/240	Nosková H.	XXVIII/277, XXVIII/326
Krejčí A.	XXVII/339	Malá A.	XII/365	Novák J.	IV/290, XXV/302, XXVII/341
Krejčí D.	IV/320	Malucelli A.	XXVI/27	Novák R.	XIX/291, XXIV/87
Krejčíř R.	XXXI/356	Malúšková D.	IV/290	Nováková M.	XXXI/357
Krsková L.	VI/319, XX/322	Maňásek V.	XI/247	Nováková N.	III/152
Krupa P.	VIII/53	Mandys V.	XXV/302	Nováková P.	V/58
Křen L.	XXXI/279	Mareková M.	XXIII/310, XXXI/219, XXXI/350	Novosadová V.	VI/185
Křenek A.	VII/70	Martinčeková A.	XXVIII/326	Novotný A.	XXXI/271
Křepela E.	XXXI/14	Martinková V.	XXXI/359	Novotný I.	XXV/161, XIX/252
Křístek J.	XV/136, XIX/252	Masařík M.	XXI/285, XXXI/332, XXXI/345, XXXI/357	Novotný M.	XXXI/225
Křivánková K.	XXXI/359	Matějovský Z.	XX/244	<b>O</b>	
Křížová L.	VI/327	Mateu R.	XXXI/14	Obermannová R.	XVII/255, XXX/194
Kubala E.	XVI/362, XVIII/108, XIX/103	Matoušková M.	I/46, XXIV/90, XXIV/363, XXIV/367	Odintsov I.	XX/322
Kubatka P.	XXXI/218	Mazalová B.	VI/186, XXXI/191	Odložilíková A.	VIII/343
Kubeš J.	VIII/25, XVIII/344, XX/243, XXVI/22	Mazalová L.	XXII/288	Odrážka K.	XXIV/86, XXIV/306
Kubričanová Žaliová M.	XXVII/338	Mazur R.	XXIX/330	Ondračková A.	XIV/214
Kudělová J.	XXII/145				
Kudr J.	XXXI/348				
Kulhánková J.	XIX/106				



Ondrová B.	VIII/25, XVIII/344, XX/243, XXVI/22	Poturnayová A.	XXXI/314	Schneiderová M.	VI/216, XV/209
Ondrušek Š.	XX/233	Pour L.	XXVII/336	Skalický P.	XXXI/222
Opatřilová R.	XV/351	Povinec P.	XXVI/15	Skaličková S.	XXXI/349
Opělová P.	XV/132	Prášek M.	XV/136	Skálová J.	XXIV/363
Oppelt J.	XXXI/272	Prášil P.	XXXI/221	Skoupilová H.	XXXI/309
Ostřížková L.	XIX/104	Prausová J.	II/94	Skříčková J.	XXII/34, XXII/42, XXII/288, XXV/37
Otáhal P.	XXVII/192	Procházka V.	VII/70, XVII/369, XIX/294, XIX/368, XXV/68, XXXI/293	Skuhrová Francová H.	XXVII/340
Ovesná P.	XXXI/297	Procházková M.	VI/216, XV/209	Slabý O.	XVIII/296, XIX/294, XXI/283, XXIV/304, XXVII/336, XXVIII/277, XXVIII/326, XXXI/228, XXXI/229, XXXI/279, XXXI/286, XXXI/293, XXXI/346
<b>P</b>		Prokopová A.	XXXI/221, XXXI/222	Sláma O.	X/115, X/146
Pál K.	XXVII/339, XXVIII/326	Přibyllová J.	XV/212	Slavík H.	XXVI/21
Palácová M.	XIV/214, XV/135	Pudil J.	XVIII/107	Slavík J.	XXXI/297
Palatková I.	XV/212	<b>R</b>		Slávik M.	XX/235, XXI/283, XXXI/286
Palička V.	XXXI/284, XXXI/312	Rabajdová M.	XXIII/310, XXXI/219	Sláviková M.	XXVII/338
Pánek J.	XI/165, XI/166, XI/167, XI/168	Radová L.	XXVII/336, XXXI/228	Sláviková S.	XXVI/22
Páral J.	XX/245	Rak V.	XXXI/309	Smešný Trtková K.	XXXI/337
Paruch K.	XXXI/401	Rárová L.	XXXI/316	Smičková P.	XXII/287
Pastorek M.	XXXI/359	Ratajský M.	XV/132	Smilek P.	XXI/76, XXI/82, XXI/283, XXXI/286
Pasztorová A.	XXVI/22	Raudenská M.	XXXI/332, XXXI/345, XXXI/357	Smrčka M.	XXXI/229, XXXI/279
Paveleková A.	XIX/104	Reguli Š.	XXXI/279	Solár P.	XXVI/278, XXVI/280
Pavličková H.	VII/71	Reigl T.	XXVII/339, XXVII/340	Sommerová L.	VI/308
Pavlík T.	II/97	Reichard M.	XXXI/346	Souček K.	XXXI/401
Pavlíková L.	XX/235	Rejchrt S.	XX/245	Součková K.	XVIII/296, XXXI/346
Pavlišta P.	XV/130	Richardson D.	XXVIII/324	Součková L.	XXVIII/277
Pavlosek T.	XXIV/85	Richter I.	XVIII/108, XXIV/88, XXIV/303, XXIX/224	Součková M.	XIX/330
Pazourek L.	XV/136, XX/233	Richtera L.	XXXI/348, XXXI/357	Soukupová J.	XIV/268
Pěč M.	XXXI/218	Rindoš R.	XXII/33	Soumarová R.	XV/133, XXVII/341
Pejčoch R.	XI/75, XXI/80, XXI/282	Robešová B.	XXI/288	Sromova L.	XXXI/14
Peltanová B.	XXXI/228	Rokytová L.	XXI/282	Srovnal J.	XXVI/21, XXXI/221, XXXI/222
Penka I.	XVII/369	Rotnágllová S.	XXIV/87	Stáhlová Hrabincová E.	XIV/268, XIV/289
Pešek M.	VI/36, XXII/41	Rousek M.	XVIII/107	Staněk L.	XV/315
Pešová Z.	XII/172	Rudá-Kučerová J.	IX/57	Staník M.	XXXI/228
Peštál A.	XVIII/298	Rusín Š.	IX/50	Staňková M.	XXXI/217, XXXI/295, XXXI/347, XXXI/352, XXXI/353, XXXI/355
Petráková K.	XIV/214, XXVII/341	Ruttikay-Nedecký B.	XV/351, XXXI/217, XXXI/295, XXXI/349	Stará V.	VI/262
Petrovová M.	I/400	Růžička J.	XXXI/352, XXXI/353, XXXI/355	Starý J.	IV/320
Petruželka L.	VI/36, VI/327, VII/71, XV/212, XVIII/107, XX/244	Rybková D.	IX/329	Starý K.	XXV/161
Petříková N.	XIV/226	Rybničková S.	VI/216, XV/209	Stránská J.	XXII/287
Pilátová K.	VI/186, VI/189, VI/265	Rychlý B.	XXVI/15	Stránská K.	XXVII/339, XXVII/340
Pinkas M.	XXXI/309	Ryska M.	VI/36, XVIII/107	Strmiska V.	XXXI/220, XXXI/325, XXXI/348, XXXI/354
Pitronová S.	XXVI/281	Ryška A.	XXX/194	Strnad M.	XXXI/316
Plevová K.	XXVII/339, XXVII/340	Ředinová M.	III/157, III/300	Stuchlíková E.	XV/317
Polačik M.	XXXI/346	Řehulková A.	XXXI/221, XXXI/222	Stupka I.	XXI/82
Poláková L.	XII/171	Řiháček M.	VI/185, VI/186	Suchánek Š.	I/48
Polanská H.	XXXI/345	<b>S</b>		Súkupová L.	V/158
Polívka J.	X/370, XVIII/109	Sameš M.	XXVI/27	Sumerauer D.	VIII/25, XX/243
Popovici V.	XXXI/270, XXXI/271	Sedláčková E.	IV/253, XXII/39, XXV/302	Světlák M.	XIII/366
Poprach A.	IX/54, IX/123, XXIV/304, XXVI/12	Sedláková I.	XXXI/312	Svoboda D.	XXVI/278
Porcel E.	XXXI/350	Selingerová I.	I/400, VI/186, VI/261, VI/308		
Pospíšil P.	XXVI/12, XXVI/13	Semerád L.	XXIX/330		
Pospíšilová Š.	XXVII/338, XXVII/339, XXVII/340				
Pospíšková M.	IX/329, XXIII/311				
Potrusic M.	VII/70, XIX/104, XIX/368, XXV/68				

Svoboda M.	I/400, II/160, VII/70, XIV/268, XIV/289, XXIV/304, XXXI/401	Štikařová P.	III/300	Vázan P.	XV/132, XV/210
Svoboda T.	XIX/106	Štork M.	XXVII/336	Večeřa M.	XXXI/229, XXXI/279
Svobodová I.	IV/290, IV/320	Študentová H.	IX/122	Venclíček O.	XXII/34
Svobodová S.	XVIII/110, XVIII/298, XXIV/87	Šubrt Z.	XIX/67	Vencovská E.	XXXI/293
Svobodová Z.	XII/365	Šuškevič I.	XVIII/110, XVIII/298	Veselá E.	XXIV/90
<b>Š</b>		Švajdler M.	XXVI/17	Veselská R.	XXVIII/323, XXVIII/324
Šafanda M.	X/370, XVIII/109	<b>T</b>		Vičar T.	XXXI/345
Šafář P.	XXIII/61	Tesařová P.	XV/315, XXXI/325, XXXI/358	Vídeňská P.	XXXI/271, XXXI/272
Šálek C.	XXVII/338	Tichá H.	VIII/343	Vidlařová M.	XXXI/221, XXXI/222
Šána J.	XXI/283, XXXI/229, XXXI/279, XXXI/286	Tichý K.	XXX/194	Vícha A.	XX/322, XXXI/220
Šašková P.	XV/130	Tichý P.	XII/318	Vilimovský J.	VIII/25
Šatánková M.	XXII/34	Tomáš T.	XX/233	Vinakurau Š.	VIII/25, XX/243, XXVI/22
Šebelová H.	XII/335	Tomášek J.	IV/253, XVIII/257, XIX/252	Vítek P.	IV/253, XVIII/344, XXVI/22
Šedivá M.	XVIII/108	Tomášková H.	IV/361	Vlachopulos V.	XX/240
Šedo A.	XXXI/14	Tomíšková M.	XXII/34, XXII/288, XXV/37	Vlčková Z.	XIV/226
Šefr R.	XVIII/257, XX/234, XXXI/271	Trčka F.	XXXI/359	Vlčnovská M.	XXXI/345
Ševčíková S.	XXVII/336	Trnka J.	XX/244	Vočka M.	XV/315, XVIII/108, XX/244
Šiffnerová H.	IV/253	Trojanec R.	XXII/287, XXVI/26, XXVI/276	Vojtěšek B.	VI/308, XV/313, XV/317, XXXI/225, XXXI/356, XXXI/359
Šimončík O.	XXXI/359	Třebický F.	XXVI/27	Vojtíšek R.	XIX/106
Šimonová G.	XXVI/27	Tuček Š.	XVIII/257, XIX/252	Vokurka S.	XIX/106, XXIV/305
Šimová J.	XXVI/281	Tučková L.	XXVI/16, XXVI/26, XXVI/276	Vondráček J.	XXXI/297
Šimša J.	VI/36	Tůma J.	XXVIII/59	Vondráček V.	XVIII/344, XX/243
Šimůnek R.	XX/234	Turyňa R.	XXIII/61	Voňka P.	XXXI/316
Šipoš M.	XX/240	Tvrdoňová M.	XXXI/345	Vošmik M.	VI/81, XXXI/284
Šípová S.	X/334	Tylichová Z.	XXXI/297	Votavová M.	XIX/106
Škarda J.	XXII/287, XXXI/223	<b>U</b>		Vozdová M.	I/400
Škoda J.	XXVIII/323	Überall I.	XXXI/223	Vrabcová L.	X/334
Škubalová Z.	XXXI/348	Uhlířová D.	XXXI/217, XXXI/295, XXXI/347, XXXI/352, XXXI/353, XXXI/355	Vrábel D.	XXVII/336
Šlachtová H.	IV/361	Uhmannová R.	XVI/162	Vrána D.	XXXI/74, XXVI/26
Šlampa P.	XX/235, XXI/283, XXIII/307, XXVI/12, XXVI/13, XXVI/18, XXXI/286	Uhrík L.	XV/317	Vrbková J.	XXVI/21, XXVI/276, XXXI/221, XXXI/222
Šlégrová S.	XV/315	Uramová S.	XXXI/218	Vrtková J.	XXIV/87
Šmardová L.	XIX/330	Urban P.	IV/361	Vrzalová Z.	XXVII/338
Šmejkalová-Musilová D.	XXVI/27	Urbánková P.	XXI/76, XXI/82	Všianský V.	XXXI/332
Šnajdrová D.	X/334	Urbanovská I.	XXVI/281	Vychytilová-Faltejsová P.	XVIII/296, XIX/294
Šourková D.	XXIV/90	Urdzík P.	XXIII/310	Vymazal J.	XXVI/19
Špaček J.	VI/327, XV/127	Utracká E.	XXIII/61	Vymazal O.	XXVIII/323
Špaček M.	XX/244	Uvírová M.	XXVI/281	Výmola P.	XXXI/14
Špačková J.	XII/335	<b>V</b>		Vyskočil J.	IX/50, X/55, XXVII/341
Špaková I.	XXXI/219	Vacuловиč T.	XXXI/345	Vyzula R.	XXVII/341
Špeldová J.	XXII/34, XXV/37	Vajnerová R.	VI/319	<b>W</b>	
Šplíchalová A.	IV/361	Válek V.	XIX/250	Wagnerová A.	XXXI/191
Šporiková Z.	XXVI/276	Valeková H.	XXVI/278, XXVI/280	Weinberger V.	VI/308, XXIII/66
Šrámek V.	IV/99	Valík D.	VI/185, XV/317, XXXI/225, XXXI/316	<b>Z</b>	
Štaffová K.	XXVI/21	Vaničková Z.	XXXI/14	Zahradníková M.	XV/317, XXXI/225
Štátný M.	XXX/194	Vašíčková P.	XIV/268, XIV/289	Zachoval R.	I/46
Šteffl M.	XI/75, XXI/80, XXI/282	Vašina J.	XV/211	Zambo I.	XX/236
Štěpka P.	XXXI/332	Vaverka M.	XXVI/21, XXVI/26	Zapletal O.	XV/131
Štěrba J.	IV/320, XXVIII/124, XXVIII/277, XXVIII/323, XXVIII/326			Zapletalová E.	XXVII/340
Štěrbová K.	XIX/106			Zapletalová M.	IV/320
				Zatloukalová P.	XXXI/356
				Zavoral M.	VI/36

Zdráhal Z.	XV/317, XXXI/225	Zimovjanová M.	VII/71, XV/212	<b>Ž</b>	
Zdražilová Dubská L.	VI/52, VI/186, VI/189, VI/261, VI/262, XXXI/271	Zouhar D.	XXV/78	Žebráková I.	XXVI/281
Zemánková P.	XIV/268	Zubal M.	XXXI/14	Žitňanská L.	XXIV/363
Zikán V.	XV/212	Zwinsová B.	XXXI/271, XXXI/272	Žmijáková A.	XIX/330
		Zycháčková K.	XVIII/108	Žmolíková J.	XXVI/281
		Žák J.	XVIII/110	Žúbor P.	XXXI/218

# 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 Klusterský, 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 2018

## 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](http://www.linkos.cz) nebo [www.klinickaonkologie.cz](http://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. Veronika Hrabalová, e-mail: [veronika.hrabalova@ambitmedia.cz](mailto:veronika.hrabalova@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](mailto:předplatne@ambitmedia.cz), [www.centram.cz](http://www.centram.cz).

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Pavel Doležal, e-mail: [pavel.dolezal@ambitmedia.cz](mailto:pavel.dolezal@ambitmedia.cz), tel.: +420 602 632 349.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případně dotazy směřujte na e-mail [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz)  
Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz).

Pokyny pro autory naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz) v sekci časopisu nebo na [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).

Toto číslo vychází 16. 5. 2018.

# PRODLOUŽENÁ ČÁRA ŽIVOTA

## V 1. LINII LÉČBY PACIENTŮ S POKROČILÝM BRAF POZITIVNÍM MELANOMEM:

- ◆ Až 44% celkové přežití po třech letech léčby<sup>1</sup>
- ◆ Objektivní odpověď nebo stabilizace onemocnění u více než 90% pacientů<sup>2,3</sup>
- ◆ Prokázaný pozitivní vliv na kvalitu života pacientů v porovnání s monoterapií vemurafenibem<sup>4</sup>

### Reference:

1. Krajsová I., Aktualizované výsledky studie Combi-d: závěrečná analýza po tříletém sledování pacientů, Výběr aktualit a zajímavosti z kongresu 52th ASCO Annual Meeting 2016, ISBN 978-80-88044-19-2, str. 14 – 17; 2. Long GV et al., Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial, Lancet 2015; 386: 444–51, DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60972-2; 3. Robert C. et al., Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib, N Engl J Med 2015; 372:30-9, DOI: 10.1056/NEJMoa1412690; 4. Grob JJ et al., Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial, Lancet Oncol 2015; 16: 1389–98.

### Zkrácená informace TAFINLAR 50 mg tvrdé tablety TAFINLAR 75 mg tvrdé tablety

**Složení:** Dabrafenib mesilas v množství odpovídajícím 50 mg, resp. 75 mg dabrafenibu. **Indikace:** Dabrafenib je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování:** Doporučená dávka dabrafenibu užívánoho buď v monoterapii, nebo v kombinaci s trametinibem je 150 mg (dvě 75 mg tablety) dvakrát denně (celková denní dávka 300 mg). Dabrafenib je třeba užívat nejméně 1 hodinu před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle a mezi jednotlivými dávkami je třeba ponechat interval přibližně 12 hodin. Ke zlepšení compliance pacienta je třeba dabrafenib užívat v podobnou dobu každý den. Pokud se užívá dabrafenib a trametinib v kombinaci, trametinib se má podávat jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu. V případě toxicity spojené s užíváním dabrafenibu v kombinaci s trametinibem se musí dávka obou léků snížit, přerušit nebo ukončit současně. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu z obou látek, jsou v případě výskytu horečky, uveitidy, malignity s RAS pozitivní mutací vyskytujících se v jiné lokalitě než kožní (primárně spojené s dabrafenibem)\*, snížení ejekční frakce levé komory, okuze retinální žíly, ablace retinálního pigmentového epitelu a intersticiálního plicního onemocnění/pneumonie. U pacientů > 65 let není nutná počáteční úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater je třeba dabrafenib používat s opatrností a to jak při užívání v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem. Klinické údaje u pediatrické populace nejsou k dispozici. **Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku. Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Bezpečnost a účinnost dabrafenibu nebyla stanovena u pacientů s melanomem "nebo NSCLC" s dvojným typem genu BRAF: proto se dabrafenib u těchto pacientů nemá používat. Při podávání dabrafenibu jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem, se mohou vyskytovat nové malignity, a to jak kožní, tak mimo kožní lokalizaci. U 1 % pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem v klinických studiích byly zaznamenány závažné neinfekční fibrole, které byly doprovázené těžkou ztluhlostí, dehydratací, hypotenzií a/nebo akutním renálním selháním přerodného původu s subjektu s původně normálními renálními funkcemi. U pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem byly zaznamenány případy kožního spinocelulárního karcinomu (cuSCC), které zahrnují léze klasifikované jako podtyp keratoakantomu. Před zahájením léčby dabrafenibem a poté každý měsíc v průběhu léčby a po dobu až 6 měsíců od ukončení léčby se doporučuje provádět kožní vyšetření. Ve sledování se má pokračovat po dobu 6 měsíců po ukončení léčby dabrafenibem nebo do zahájení další protinádorové léčby. Pacienti užívající dabrafenib jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem by měli být v průběhu léčby sledováni s ohledem na subjektivní a objektivní oční příznaky (z důvodu možného vzniku iriditidy) a na sérový kreatinin. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytl hemoragický příhod, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. V souvislosti s trametinibem užíváním v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, výskyt intersticiálního plicního onemocnění nebo pneumonie, vyrážky a rhabdomyolýzy. Pokud se u pacientů v průběhu užívání dabrafenibu s trametinibem objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombozy, jako jsou dušnost, bolest na hrudi nebo otok rukou či nohou, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončete. \* U pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem byly hlášeny kolitidy a gastrointestinální perforace. **Interakce:** Při společném podávání dabrafenibu se silnými inhibitory (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sachinavir, telitromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir), je třeba postupovat s opatrností. Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 a CYP3A4 (např. rifampicin, fenofibrát, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)). Současné podávání dabrafenibu s warfaninem nebo s digoxinem může vést ke snížení expozice warfaninu respektive digoxinu. Opakované podávání dávky trametinibu 2 mg jednou denně společně s dabrafenibem 150 mg dvakrát denně nevedlo ke klinicky významným změnám C<sub>max</sub> a AUC trametinibu nebo dabrafenibu. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a po dobu 4 týdnů po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci a 4 měsíce po poslední dávce trametinibu, je-li podáván v kombinaci s dabrafenibem. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** papilom, snížení chuti k jídlu, bolest hlavy, kašel, nauzea, zvracení, průjem, hyperkeratóza, alopecie, vyrážka, syndrom palmo-plantární erythrodysestázie, artralgie, myalgie, bolest končetin, pyrexie, únava, zimnice, astenie. **Časté:** kožní spinocelulární karcinom, seboreická keratóza, akrochordon (kožní přívěsky), bazocelulární karcinom, hypofosfatémie, hyperglykémie, zácpa, suchá kůže, pruritus, aktinická keratóza, kožní léze, erytém, "fotosenzitivní reakce", příznaky podobné chřipce. **Návic pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem:** **Velmi časté:** infekce močových cest, nazofaryngitida, neutropenie, závratě, hypertenze, hemoragie, abdominální bolest, zácpa, suchá kůže, pruritus, vyrážka, erytém, svalové spazmy, periferní otok, zvýšení ALT. **Časté:** celulitida, folikulitida, paronychie, pustulární vyrážka, papilom, anémie, trombocytopenie, leukopenie, dehydratace, hyponatremie, rozmazané vidění, poruchy vidění, snížení ejekční frakce, hypotenze, dušnost, "pneumonia", sucho v ústech, stomatitida, akneiformní dermatitida, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, syndrom palmo-plantární erythrodysestázie, hyperhidróza, panikulitida, kožní fisury, "renální selhání", zánět sliznice, otok obličej, zvýšení gama-glutamyltransferázy a alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatininy v krvi. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Dostupné léčivé formy/velikosti balení:** 28 nebo 120 tvrdých tabletek. **Poznámka:** Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/13/865/001-4. **Datum registrace:** 26.8.2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.1.2018. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, uhrada přípravku za prostředků veřejného zdravotního pojištění melanom s mutací V600 genu BRAF v poslední veřejného zdravotního pojištění. V indikaci pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s mutací V600 genu BRAF uhrada přípravku za prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena. \*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.**

### Zkrácená informace MEKINIST 0,5 mg potahované tablety MEKINIST 2 mg potahované tablety

**Složení:** Léčivá látka: Mekinist 0,5 mg. Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum 0,5 mg. Mekinist 2 mg. Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum 2,0 mg. **Indikace:** Monoterapie nebo v kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování:** Léčba musí být vedena pouze lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Pacient musí mít potvrzenou mutaci V600 genu BRAF pomocí validovaného testu. Doporučená zahajovací dávka trametinibu je 2 mg jednou denně. Doporučená zahajovací dávka dabrafenibu užívánoho v kombinaci s trametinibem je 150 mg dvakrát denně. V případě toxicity spojené s užíváním trametinibu v kombinaci s dabrafenibem se musí dávka obou léků snížit, přerušit nebo ukončit. Vyskytne-li se u pacienta spinocelulární karcinom (cuSCC) nebo nová primární melanom, úprava dávky se nedoporučuje. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu z obou látek, jsou blůž popsány v textu SPC – jedná se o horečku, uveitidu, malignity s RAS pozitivní mutací vyskytujících se v jiné lokalitě než kožní, snížení ejekční frakce levé komory (LVEF), okuze retinální žíly (RVO), odchlípení pigmentového epitelu sítnice (RPED) a intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonie (primárně spojené s trametinibem). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s mírnou poruchou jater není nutná úprava dávkování. Trametinib je třeba užívat v kombinaci s dabrafenibem s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater používat s opatrností, a to jak při užívání v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem. Trametinib se užívá perorálně, tablety se nesmí žvýkat ani dřít a užívat se bez jídla. Jakmile se užívá trametinib a dabrafenib v kombinaci, trametinib se podává jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu. **Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku. Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba kombinací trametinibu-dabrafenibu by měla být zvažována u pacientů po předchozí léčbě BRAF inhibitory. Existují informace o výskytu nových malignit, je-li trametinib podáván v kombinaci s dabrafenibem. Byly hlášeny případy nové diagnostikované primárního melanomu a cuSCC (včetně keratoakantomu) u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem. U pacientů s mutací v RAS může dabrafenib na základě mechanismu účinku zvyšovat riziko vzniku karcinomu plicního onemocnění nebo pneumonie. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytl hemoragický příhod, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. Pacienti by měli být v průběhu léčby sledováni s ohledem na subjektivní a objektivní oční příznaky (z důvodu možného vzniku iriditidy) a na sérový kreatinin. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku a dále horečka, u které je výskyt a závažnost jsou zvýšené v případě kombinované terapie. V klinické studii fáze III se u 2,4 % (5/211) pacientů léčených trametinibem v monoterapii rozvinulo intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonie. Léčbu trametinibem je třeba přerušit u pacientů se suspektním intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonií, včetně pacientů s novými nebo progresivními plicními symptomy a rudičky zahrnujícími kašel, dušnost, hypoxii, pleurální výpotek nebo infiltráty. Léčbu trametinibem je třeba trvale ukončit u pacientů s diagnostikovaným intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonií dosud související s léčbou. Trametinib se nedoporučuje podávat pacientům s okluzí retinální žíly v anamnéze. Pokud se u pacientů objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombozy, jako jsou dušnost, bolest na hrudi nebo otok rukou či nohou, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončete. Při léčbě trametinibem v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno kolitidy a gastrointestinální perforace, a to včetně případů s fatálními následky. Je zapotřebí zvýšené opatrnosti u pacientů s rizikovými faktory pro gastrointestinální perforaci, včetně divertikulitidy a anamnézy, metastáz v gastrointestinálním traktu a současného užívání léků se známým rizikem gastrointestinální perforace. **Interakce:** Trametinib může způsobit přechodnou inhibici BCRP substrátů (např. pitavastatinu) ve stěvě, která může být minimalizována odděleným podáním (s minimálně 2hodinovým odstupem) těchto léků a trametinibu. Trametinib je in-vitro substrátem efluonu transportéru P-gp, doporučuje se obezřetnost při současném podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory P-gp (např. verapamil, cyklosporin, ritonavir, chinidin, itraconazol). Při užívání v kombinaci s dabrafenibem, je třeba postupovat s opatrností u silných inhibitorů (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sachinavir, telitromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir). Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 a CYP3A4 (např. rifampicin, fenofibrát, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)). U pacientů by měli užívat trametinib v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle. **Těhotenství a kojení:** Přípravek se nedoporučuje podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytné nutné. V průběhu podávání přípravku, pacientka může snížit účinnost hormonální antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** Hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, sucho v ústech, vyrážka, stomatitida, suchá kůže, pruritus, alopecie, únava, periferní otok, pyrexie, zvýšení ALT. **Časté:** Spinocelulární karcinom, papilom, seboreická keratóza, trombocytopenie, leukopenie, hyponatremie, hypofosfatémie, hyperglykémie, hypotenze, "pneumonia", aktinická keratóza, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, kožní léze, hyperhidróza, panikulitida, "fotosenzitivní reakce", "renální selhání", onemocnění podobné chřipce, zvýšení gama-glutamyltransferázy. **Návic pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem:** **Velmi časté:** infekce močových cest, nazofaryngitida, neutropenie, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závratě, artralgie, myalgie, bolest končetin, svalové spazmy, zimnice, zvýšení ALT. **Časté:** Spinocelulární karcinom, papilom, seboreická keratóza, trombocytopenie, leukopenie, hyponatremie, hypofosfatémie, hyperglykémie, hypotenze, "pneumonia", aktinická keratóza, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, kožní léze, hyperhidróza, panikulitida, "fotosenzitivní reakce", "renální selhání", onemocnění podobné chřipce, zvýšení gama-glutamyltransferázy. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C až 8°C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Dostupné léčivé formy/velikosti balení:** Lahvička o obsahu 7 nebo 30 tabletek. **Poznámka:** Drive než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Mekinist 0,5 mg – EU/1/14/931/01, EU/1/14/931/02, Mekinist 2 mg – EU/1/14/931/05, EU/1/14/931/06. **Datum registrace:** 30.06.2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.1.2018. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, uhrada přípravku za prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena. \*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.**

**TECENTRIQ®: První a jediná schválená anti PD-L1 protinádorová imunoterapie NSCLC a uroteliálního karcinomu**

## PEVNÝ ZÁKLAD DLOUHODOBÁ ÚČINNOST

### TECENTRIQ® JE SCHVÁLEN VE DVOU INDIKACÍCH



TECENTRIQ® je indikován pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) po předchozí chemoterapii. Pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK-pozitivní mutací nádoru má být také podávána cílená léčba před podáním přípravku TECENTRIQ®.<sup>1</sup>



TECENTRIQ® je indikován pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou.<sup>1</sup>

▼ **TECENTRIQ 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok – Zkrácená informace o přípravku** • **Účinná látka:** atezolizumabum **Indikace:** Přípravek Tecentriq jako monoterapie je indikován k léčbě dospělých pacientů: **1)** s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou; **2)** s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK-pozitivní mutací nádoru má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg podávaná i.v. každé tři týdny. Infuze nesmí být podávány jako intravenózní injekce nebo bolus. Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Léčba by měla trvat, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu nebo k nevládnutelné toxicitě. Snižování dávků atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** *Byly pozorovány imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.* Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/ nebo podpůrné péče. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucích účinků je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmíněných nežádoucích reakcí a doporučení pro léčbu naleznete v Souhrnu údajů o přípravku. Pacienti léčení atezolizumabem musí dostat kartu pacienta a být informováni o rizicích. **Klinicky významné interakce:** S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické lékové interakce. Protože se atezolizumab s cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava, zhoršená chuť k jídlu, nauzea, dušnost, průjem, vyrážka, horečka, zvracení, artralgie, astenie a pruritus. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u < 5 % pacientů, zahrnovaly: pneumonitida, kolitida, hypotyreóza a hypertyreóza. U < 1 % pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, hypofyzitida, diabetes mellitus, hepatitida, meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida a myokarditida. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu. **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzávěrem z butylové pryže obsahující 20 ml roztoku **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/17/1220/001 **Poslední revize textu:** 4. 4. 2018 **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další podmínky viz [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)/nahlasit-nezadouci-ucinek.** Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

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

Reference: 1. SPC TECENTRIQ®, datum poslední revize 4. 4. 2018.