

KLINICKÁ ONKOLOGIE

SBORNÍK ABSTRAKT

PROCEEDINGS BOOK

XLV. Brněnské onkologické dny

XXXV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky
Laboratorní diagnostika v onkologii 2021

13.–15. 10. 2021, Brno



OPDIVO + **YERVOY**
(nivolumab) (ipilimumab)

OBJEVENO PRO ŽIVOT

Pokročilý malígní melanom v 1. linii



Pokročilý renální karcinom v 1. linii*



Metastazující NSCLC v 1. linii – v kombinaci s chemoterapií



Neresekovatelný malígní mezoteliom pleury v 1. linii



Metastazující dMMR/MSI-H CRC u předléčených pacientů*



*Pacienti ve středním a vysokém riziku dle IMDC. *Po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace*:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Adjuvantní léčba melanomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekcí. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. Malígní mezoteliom pleury (MPM): v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředléčených dospělých. Renální karcinom (RCC): monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem; v kombinaci s kabozantinibem terapie pokročilého RCC v první linii 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 rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progresujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC): v kombinaci s ipilimumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu u dospělých. Urotelální karcinom (UC): monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. Skvamózní karcinom jícnu (ESCC): monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny. Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální jankce (EC nebo GEJC): monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJC po předchozí neadjuvantní chemoterapii. **Dávkování a způsob podání*:** Monoterapie: buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace) nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom a renální karcinom), u adjuvantní léčby EC nebo GEJC 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny a následně 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. Kombinace s ipilimumabem: **Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **MPM:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **Kombinace s kabozantinibem:** RCC: 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg nivolumabu i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. **Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií: NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SPC. **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. 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se dávka kortikosteroidů snižuje postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, 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, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a u fertálních ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky*:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, únava, horečka, otok, lymfopenie, hyperglykemie, anémie, hyponatremie, hypalbuminémie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperkalemie, hypokalemie, leukopenie, hypomagnesemie, neutropenie, trombocytopenie, hypokalemie, hypoglykemie, hyperkalemie; u kombinace s ipilimumabem, příp. chemoterapií dále i hypotyreóza, hypertyreóza, závrať, hypertenze, kolitida, suchá kůže, artralgie, muskuloskeletální bolest, zvýšený bilirubin a zvýšené transaminázy; u kombinace s kabozantinibem dále i dyspepsie, dysfonie, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, svalové spazmy, proteinurie, hypofosfatémie, hypermagnesemie, hypernatremie a snížená tělesná hmotnost. 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. **Uchovávaní:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-003. **Datum poslední revize textu:** srpen 2021. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý malígní melanom v monoterapii, kombinaci s ipilimumabem a adjuvantní, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic v monoterapii, klasický Hodgkinův lymfom a skvamózní karcinom hlavy a krku.

Název přípravku: YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Ipilimumabum 5 mg v 1 ml koncentrátu. **Terapeutické indikace*:** Melanom: monoterapie pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších; v kombinaci s nivolumabem léčba pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): v kombinaci s nivolumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny léčba metastazujícího NSCLC v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. Malígní mezoteliom pleury (MPM): v kombinaci s nivolumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředléčených dospělých. Renální karcinom (RCC): v kombinaci s nivolumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC): v kombinaci s nivolumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu u dospělých. **Dávkování a způsob podání*:** **Melanom:** Monoterapie: Indukční režim: 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Celý indukční režim (4 dávky) je třeba dodržet dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. **Kombinace s nivolumabem:** 3 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (90 min) s 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab v monoterapii i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **NSCLC:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem 360 mg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. **MPM:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů s nivolumabem 360 mg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny. **RCC:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) s nivolumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **Kombinace s nivolumabem:** 3 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (90 min) s 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Celý indukční režim (4 dávky) je třeba dodržet dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Nežádoucí účinky*:** Velmi časté: snížená chuť k jídlu, průjem, zvracení, nauzea, vyrážka, pruritus, únava, reakce v místě injekce, pyrexie, v kombinaci s nivolumabem, příp. chemoterapií dále i infekce horních cest dýchacích, hypotyreóza, hypertyreóza, bolest hlavy, závrať, hypertenze, dyspnoe, kašel, kolitida, bolest břicha, zácpa, suchá kůže, artralgie, muskuloskeletální bolest, otok, zvýšení AST, ALT, celkové bilirubin, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, dále hyperglykemie, hypoglykemie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anémie, hypokalemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnesemie, hyponatremie. **Další nežádoucí účinky – viz SPC. Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávaní:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. **Datum poslední revize textu:** srpen 2021. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý malígní melanom v monoterapii i kombinaci s nivolumabem a pokročilý renální karcinom v kombinaci s nivolumabem.

Výdej těchto léčivých přípravků je vázán na lékařský předpis. Dříve, než je předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění příslušného Souhru údajů o přípravku. Podrobné informace o těchto přípravcích jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., Budejovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel.: +420 221 016 111, www.b-m-s.cz.

* Všímněte si, prosím, změn v Souhru údajů o přípravku

Reference: Opdivo® (nivolumab), Souhru údajů o přípravku, 2021; Yervoy® (ipilimumab), Souhru údajů o přípravku, 2021.

DIAMANTOVÍ PARTNEŘI



ZLATÍ PARTNEŘI



STŘÍBRNÍ PARTNEŘI



BRONZOVÍ PARTNEŘI



SPONZOŘI



Editorial

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

držíte v ruce Sborník abstrakt XLV. ročníku Brněnských onkologických dnů (BOD), XXXV. ročníku Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky (KNZP) a konference Laboratorní diagnostika v onkologii 2021 (LDO). Pro Masarykův onkologický ústav je velkou ctí, že může opět pořádat největší celostátní odbornou akci v onkologii, a to i přes to, že nejistota ohledně dalšího vývoje pandemie covidu-19 byla značná. V únoru a březnu tohoto roku, kdy jsme začínali s přípravou letošního ročníku, byly nemocnice přeplněné pacienty a platil zákaz jakýchkoliv hromadných akcí. Situace, kterou jsme si nikdy v historii nedokázali ani představit. O to více nás těší, že jste spolu s námi nevdali přípravu na letošní ročník a uvěřili jste nám, že se letos konference opět přiblíží svým rozsahem k tomu, co bylo běžné až do roku 2019.

A opravdu se tak stalo. Za tuto činnost a za zaslání příspěvků k prezentaci na BOD a KNZP patří všem autorům a spoluautorům naše poděkování. Letos bude na konferenci prezentováno celkem 281 příspěvků, z toho 132 formou vyzvaných přednášek. Tyto příspěvky budou vysílány 3 dny souběžně ze 3 sálů; program v nich bude probíhat od rána do večera a navíc bude přenášán on-line a následně uchován v archivu.

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 některá abstrakta přijatých příspěvků nalézt, znamená to, že je autoři nedodali do stanoveného termínu nebo nesplnili 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.

Je možné kdykoli si celý sborník abstrakt stáhnout v elektronické podobě z internetových stránek konference www.onkologickedny.cz nebo časopisu Klinická onkologie na 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 „MOU EDU“, kterou zdarma získáte v aplikačních storech Appstore nebo Google Play.

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

Tichý V, Šimončík O, Bardelčík M et al. Protinádorová léčba s využitím konjugátů specifických protilátek a chemoterapeutických látek. In: Sborník abstrakt XLV. brněnských onkologických dnů, XXXV. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky a konference Laboratorní diagnostika v onkologii 2021. Klin Onkol 2021; 34 (Suppl 2): 2S94–2S95.

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: <https://redakce.carecomm.cz/ko/>.



prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
ředitel MOÚ,
výkonný redaktor časopisu Klinická onkologie



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



MUDr. Jiří Šedo, Ph.D.
předseda organizačního
výboru BOD



PhDr. Jana Kocourková, MBA
předsedkyně programového výboru KNZP



doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
za programový výbor konference
Glio Meeting 2021



doc. RNDr. Lenka Zdražilová Dubská, Ph.D.
za programový výbor konference
LDO 2021

KEYTRUDA®
(pembrolizumab) for Injection 100 mg

VÍCE ŽITŘKŮ pro Vaše pacienty

LP KEYTRUDA® prodlužuje celkové přežití.¹

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lahvička s práškem obsahuje pembrolizumabum 50 mg, po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu pembrolizumabum 25 mg. Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pembrolizumabum 100 mg. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu-histidinu. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě melanomu u stadia III u dospělých s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 4. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 5. v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem v první linii k léčbě metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 6. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 7. v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (autologous stem cell transplant - ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 8. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 9. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (combined positive score, CPS) ≥ 10 ; 10. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluorouracilem (5-FU) indikován v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 11. v monoterapii k léčbě recidivujícího nebo metastazujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$, a kteří podstoupili nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu; 12. u dospělých v kombinaci s axitinibem v první linii k léčbě pokročilého renálního karcinomu (RCC); 13. v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování (mismatch repair deficient, dMMR) u dospělých; 14. v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny a fluoropyrimidinu indikován v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem jícnu nebo HER-2 negativním adenokarcinomem gastroezofageální junky u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 .

Dávkování a způsob podání: Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů, dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u dětí a dospívajících ve věku od 3 let vyše se cHL je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny, dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit 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 pacienty s počátečními známkami progresse nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresse nepotvrdí. K adjuvantní léčbě melanomu se KEYTRUDA má podávat do recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až jednoho roku. Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SmpC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s NSCLC se doporučuje testování nádorové exprese PD-L1 pomocí validovaného testu. U pacientů s neskvamózním NSCLC, jejichž nádory vykazují vysokou expresi PD-L1, je nutno zvážit riziko nežádoucích účinků při kombinované léčbě v porovnání s monoterapií pembrolizumabem. Pacienti s v minulosti neléčeným uroteliálním karcinomem nebo HNSCC musí být k léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovaným testem. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly nežádoucí účinky související s imunitou, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušением podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakékoli imunitně zprostředkované nežádoucí toxicitě stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnutelné hormonální substitucí. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplataci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, hypertyreóza, snížení chuti k jídlu, hyponatremie, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, muskuloskeletální bolest, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST a kreatininu v krvi; Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): pneumonie, lymfopenie, febrilní neutropenie, leukopenie, reakce spojená s infúzí, hypofyztida, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalemie, hypokalciemie, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, myozitida, artritida, tendosynovitida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, edém, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilirubinu v krvi. Udána vždy nejvyšší frekvence výskytu, pro podrobnější informace o výskytu při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií či axitinibem viz SPC přípravku. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 3 roky Keytruda 50mg, 2 roky Keytruda 25mg/ml. **Uchovávání:** Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se nafiluje, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. Tento 96hodinový limit může zahrnovat až 6 hodin při pokojové teplotě (25 °C nebo nižší). Při uchovávání v chladničce nechat injekční lahvičky a/nebo intravenózní vaky před použitím ohřát na pokojovou teplotu. **Balení:** Jedna injekční lahvička 15ml a 50 mg pembrolizumabum. Jedna injekční lahvička 10ml se 4 ml koncentrátu pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. Kontaktní e-mail: dpc_ceschlovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001, EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 18. 8. 2021. RCN 000021258-CZ. Způsob výdaje: Vázán na lékařský předpis. Způsob úhrady: Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,3,4,5,10 – viz www.sukl.cz). Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC LP KEYTRUDA®, www.sukl.cz.

MSD ONCOLOGY

© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2021. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpc_ceschlovak@merck.com, www.msd.cz
CZ-KEY-00630 (1.0), datum vytvoření materiálu – září 2021

Organizační a programové výbory BOD a KNZP v roce 2021

Organizační výbor

MUDr. Jiří Šedo, Ph.D.
předseda

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

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
MUDr. Milana Šachlová, CSc. et Ph.D.
doc. RNDr. Lenka Zdražilová Dubská, Ph.D.

Programový výbor BOD

MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.
předsedkyně

MUDr. Dagmar Adámková
Krákorová, Ph.D.
MUDr. Viera Bajčiová, CSc.
MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.
doc. MUDr. Ing. Jakub Cvek, Ph.D.
MUDr. Zdeňka Čermáková, Ph.D.
MUDr. Renata Červená
MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.
doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.
prof. MUDr. Miloslav Duda, DrSc.
prof. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
MUDr. Jiří Dvorský
MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.
doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., MBA
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D.
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.
MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.
doc. MUDr. Václav Jedlička, Ph.D.
prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.
MUDr. Jana Katolická, Ph.D.
doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA
PharmDr. Šárka Kozáková, MBA
MUDr. Jan Křístek, Ph.D.
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
MUDr. Markéta Palácová
MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D.

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

Programový výbor KNZP

PhDr. Jana Koucourková, MBA
předsedkyně

Mgr. Věra Andrášková
Jana Badurová
Ing. Jiří Bártl

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

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

Obsah

I. Onkologická prevence a screening

I/79. GENETICKÉ TESTOVÁNÍ PŘI PODEZŘENÍ NA DĚDIČNOU DISPOZICI K NÁDORŮM 2517
FORETOVÁ L., NAVRÁTILOVÁ M., VALÍČKOVÁ A.

I/82. PROGRAM VČASNÉ DIAGNOSTIKY KARCINOMU PANKREATU 2517
NOVOTNÝ I., ABSOLONOVÁ P., PŘIKRYLOVÁ M.

II. Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika

II/119. AICOPE – PŘEDSTAVENÍ NOVÉHO PROJEKTU PRO "PATIENT EMPOWERMENT" V ONKOLOGII POMOCÍ UMĚLÉ INTELIGENCE 2519
NOVÁČEK V., HALÁMKOVÁ J.

III. Vzdělávání, kvalita a bezpečnost v onkologické praxi

III/145. VYUŽITÍ MONITORINGU CYTOSTATIK: SNIŽOVÁNÍ KONTAMINACE A ZLEPŠOVÁNÍ PRACOVNÍHO A DOMÁČÍHO PROSTŘEDÍ 2521
BLÁHA L., BLÁHOVÁ L., DOLEŽALOVÁ L., KOZÁKOVÁ Š., KUTA J.

III/146. DEZINFEKCE V NEMOCNICÍCH: MOŽNÉ ODSTRANĚNÍ CYTOSTATIK? 2521
BLÁHOVÁ L., BLÁHA L., DOLEŽALOVÁ L., KUTA J., KOZÁKOVÁ Š.

III/147. K ČEMU MONITORING? PRAKTICKÉ ZKUŠENOSTI SESTRY APLIKUJÍCÍ CYTOSTATIKA 2521
CIPROVÁ T., FLORIÁNOVÁ I., VYKOUKALOVÁ E.

III/148. CYTOSTATIKA V DOMÁCNOSTECH ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ 2522
DOLEŽALOVÁ L., BLÁHOVÁ L., KUTA J., KOZÁKOVÁ Š., BLÁHA L.

III/149. PŘIPRAVUJE SE NOVÁ LEGISLATIVA V OBLASTI MONITOROVÁNÍ KONTAMINACE CYTOTOXICKÝMI LÉČIVY I V COVID DOBĚ? 2522
KOZÁKOVÁ Š., DOLEŽALOVÁ L., BLÁHA L., BLÁHOVÁ L., KUTA J.

III/222. OPAKOVANÝ MONITORING POŠKOZENÍ CHROMOZOMŮ U ZDRAVOTNÍKŮ S RIZIKEM EXPOZICE GENOTOXICKÝM LÁTKÁM 2522
KADLČÍKOVÁ D., MUSILOVÁ P., PETROVOVÁ M., HRADSKÁ H., SVOBODA M., RUBEŠ J.

III/269. ZKUŠENOSTI S PŘÍPRAVOU RADIOFARMAK S VYUŽITÍM KARL 100 A MDDS-A 2523
BUDINSKÝ M., VYŠINSKÝ P.

IV. Diagnostické metody v onkologii

IV/51. APLIKACE MR SPEKTROSKOPIE U MOZKOVÝCH GLIOMŮ SE SPECIÁLNÍM ZAMĚŘENÍM NA DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKU MEZI RECIDIVOU TUMORU A RADIONEKRÓZOU 2524
MALUCELLI A., PAJUELO D., BARTOŠ R., SAMEŠ M., HÁJEK M.

IV/199. UMĚLÁ INTELIGENCE V RADIOLOGII 2524
KŘÍSTEK J., STANDARA M.

IV/214. CNV ANALÝZA A DIGITALMLPA TECHNOLOGIE VYUŽÍVANÉ V GENETICKÉ LABORATOŘI V MOŮ 2524
MACHÁČKOVÁ E., VAŠÍČKOVÁ P., HÁZOVÁ J., FORETOVÁ L.

IV/219. SLEDOVÁNÍ ONKOLOGICKÉ LÉČBY SOLIDNÍCH NÁDORŮ S VYUŽITÍM ONCOMONITORU – RYCHLÉ A CITLIVÉ METODY TEKUTÉ BIOPSIE 2525
MINÁRIK M., BELŠANOVÁ B., STREITOVÁ E., PTÁČKOVÁ R., PAZDÍREK F., PEŠEK M., SVATOŇ M., TAŠKOVÁ A., LEVÝ M., BENEŠOVÁ L.

IV/221. ANALÝZA GLYKOZYLACIE PROTEÍNŮ V SÉRACH ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ 2525
URMINSKÝ A., BENEŠOVÁ I., UHRÍK L., HENEKT., HALÁMKOVÁ J., HERNYCHOVÁ L.

IV/230. VYŠETŘENÍ LIKVORU U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ 2525
ZEMAN D.

IV/232. TUMOREM INDUKOVANÁ HYPOFOSFATEMIE S OSTEOMALACIÍ – KAZUISTIKA 2526
CIBÍČEK N., LOKOČOVÁ E., FLODROVÁ P., VÁVROVÁ J., DŽUBÁK P., HORÁK P., OŽDIAN T., HAJDÚCH M.

IV/233. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ONKOLOGICKÉ LÉČBY NA KOST 2526
PIKNER R.

IV/235. HIGH-SENSITIVE TROPONIN V KLINICKÉ PRAXI 2526
LOKAJ P.

IV/236. INTERLEUKIN-6 V DIAGNOSTICE ZÁNĚTLIVÝCH STAVŮ U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ 2527
MALINA P.

IV/237. GLOMERULÁRNÍ FILTRACE A JEJÍ APLIKACE V ONKOLOGII 2527
ŠÁLEKT.

IV/238. (–2)PROPSA A PHI V DIAGNOSTICE KARCINOMU PROSTATY 2527
GREPLOVÁ K., SELINGEROVÁ I.

IV/239. NĚKTERÉ SOUVISLOSTI KREVŇÍCH LIPIDŮ U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ 2527
KYSELÁK O.

IV/270. PŘÍPRAVA A HODNOCENÍ JAKOSTI RADIOFARMAK ⁶⁸GA-DOTATOC A ⁶⁸GA-PSMA-11 2528
BUDINSKÝ M., VYŠINSKÝ P., KUNSTOVÁ S., ČÍPKOVÁ M.

IV/271. PÉČE O PACIENTA PŘI VYŠETŘENÍ ⁶⁸GA-DOTATOC 2528
ĎULÍKOVÁ Z., KUČERA R., BUDINSKÝ M.

IV/272. 18F-FMISO JAKO MARKER HYPOXIE 2528
ŽILKOVÁ K.

V. Onkochirurgie, rekonstrukční chirurgie

V/120. CYTOREDUKCE A INTRAPERITONEÁLNÍ CHEMOTERAPIE NÁDORŮ PERITONEA 2529
NĚMEC L., ŠEFR R.

V/121. PSEUDOMYXOM PERITONEA A JEHO LÉČBA 2529
BARTOŠKA P.

V/122. MALIGNÍ MEZOTELIOM PERITONEA 2529
LEVÝ M.

V/123. PERITONEÁLNÍ METASTÁZY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU NĚMEC L., TOMÁŠEK J., ŠEFR R.	2S30	VI/31. METASTAZUJÍCÍ KARCINOM PROSTATY – RADIOTERAPIE? ODRÁŽKA K.	2S35
V/124. PŘÍNOS HYPERTERMICKÉ INTRAPERITONEÁLNÍ CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU ŽALUDKU HOSKOVEC D., VOČKA M., DYTRYCH P., KRŠKA Z.	2S30	VI/32. RIZIKO INFEKCE V PRŮBĚHU TSEI (TOTAL SKIN ELECTRON IRRADIATION) U MYCOSIS FUNGOIDES/ SÉZARYHO SYNDROMU (MF/SS): ROLE BAKTERIE STAPHYLOCOCCUS AUREUS V PROGRESI ONEMOCNĚNÍ DOLEČKOVÁ M., CHOUROVÁ A., KRÁLOVÁ D., BERKOVSKÝ P.	2S35
V/125. PERITONEÁLNÍ METASTÁZY KARCINOMU OVARIA KLOS D., MOHELNÍKOVÁ-DUCHOŇOVÁ B., LEMSTROVÁ R., MELICHAR B.	2S30	VI/57. CÍLENÁ STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE VÍCEČETNÝCH MOZKOVÝCH METASTÁZ GARČÍČ J., POSPÍŠIL P., KAZDA T.	2S35
V/126. PIPAC V LÉČBĚ NÁDORŮ PERITONEA HOSKOVEC D., VOČKA M., DYTRYCH P., KRŠKA Z.	2S30	VI/273. INCREASED RADIOSENSITIVITY IN A CARRIER OF HETEROZYGOUS ATAXIA TELEANGIECTASIA MUTATION LOHYNSKÁ R., MAZANÁ E., HORNŮVÁ J., NOVÁKOVÁ-JIREŠOVÁ A., ČEJKOVÁ J., LANGOVÁ M.	2S36
V/133. TRANSPLANTACE JATER PRO MALIGNÍ NÁDORY NIČOVSKÝ J., ONDRÁŠEK J., MEJZLÍK V., HUSOVÁ L., DRÁPALOVÁ V., NĚMEC P.	2S31	VII. Nežádoucí účinky protinádorové léčby	
V/139. EFEKTIVITA PROFYLAKTICKÉ MASTEKTOMIE BERKEŠ A., STREIT L., DRAŽAN L., VESELÝ J., KUBEK T., KANUŠČÁK K., FEIKOVÁ K., STRMISKA O., BOHUŠOVÁ M.	2S31	VII/62. KARDIOVASKULÁRNÍ TOXICITA CÍLENÉ LÉČBY VYSKOČIL J.	2S37
V/140. OBOUSTRANNÉ ASYMETRICKÉ REKONSTRUKCE PRSU PŘENOSEM DIEP LALOKŮ Z PODBŘÍŠKU STREIT L., DRAŽAN L., VESELÝ J., KUBEK T., HÝŽA P., ŠÍN P., BAJUS A.	2S31	VII/63. DESENZITIZACE PŘI APLIKACI CHEMOTERAPIE TUČEK Š., VYSKOČIL J.	2S37
V/141. CHIRURGICKÁ LÉČBA JATERNÍCH METASTÁZ GASTROINTESTINÁLNÍHO STROMÁLNÍHO TUMORU PUDIL J., BATKO S., ROUSEK M., TURZOVÁ A., MENCLOVÁ K., LINKE Z., POHNÁN R.	2S32	VII/66. MECHANIZMY IMUNITNĚ PODMÍNĚNÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ CHECKPOINT INHIBITORŮ JUŘICA J.	2S37
V/142. CHIRURGICKÁ LÉČBA SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ PANKREATU FRÝBA V., ULRYCH J., KOŽELSKÝ P., ŠUTA KIMLE K.	2S32	VII/70. KOMPLIKACE V DUTINĚ ÚSTNÍ (MUKOZITIDA, AFTÓZNÍ STOMATITIDA, MYKOTICKÉ POSTIŽENÍ, GVHD) VOKURKA S.	2S38
V/249. RESEKCE HRUDNÍ STĚNY PRO OPAKOVANOU RECIDIVU KARCINOMU PRSU TOLMÁČI B., KLEIN J., POSPÍŠKOVÁ M., ŽUFFA P., ZÁLEŠÁK B.	2S32	VII/75. ZVLÁŠTNOSTI ONKOLOGICKÉ LÉČBY GERIATRICKÝCH PACIENTŮ PALÁCOVÁ M., OBERMANNOVÁ R.	2S38
VI. Radioterapeutické metody		VII/81. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY RADIOTERAPIE: CO JE MOŽNO A CO JE NEHODNO PŘIPISOVAT RADIOTERAPII BOBEK L.	2S38
VI/25. RADIOTERAPIE TECHNIKOU IMPT V ŘÍZENÉM NÁDECHU U DĚTSKÝCH PACIENTŮ – PROVEDITELNOST, AKUTNÍ TOXICITA ONDROVÁ B., DĚDEČKOVÁ K., ZAPLETALOVÁ S., ANDRLÍK M., HAAS A., VÍTEK P.	2S33	VII/203. JAK POSUZOVAT SENIORA PŘI ZVAŽOVÁNÍ SYSTÉMOVÉ ONKOLOGICKÉ TERAPIE? PALÁCOVÁ M.	2S39
VI/27. VLIV VELIKOSTI NÁDOROVÉHO OBJEMU A PRODLOUŽENÍ RADIOTERAPIE U PACIENTŮ S LOKÁLNĚ POKROČILÝMI NÁDORY HLAVY A KRKU LOHYNSKÁ R., JIRKOVSKÁ M., MALINOVÁ B., PECHAČOVÁ Z., KRÁTKÁ Z.	2S33	VII/204. EFEKTIVITA A TOXICITA IMUNOTERAPIE U STARŠÍCH NEMOCNÝCH KUBALA E.	2S39
VI/28. HODNOCENÍ NÁDOROVÉ A IMUNITNÍ SYSTÉMOVÉ ODPOVĚDI BĚHEM RADIKÁLNÍ RADIOTERAPIE NÁDORŮ HLAVY A KRKU NA ZÁKLADĚ IMUNOGENNÍHO POTENCIÁLU NÁDORU A IDENTIFIKACE RADIOMICKÝCH BIOMARKERŮ Z TUMOR INFILTRUJÍCÍCH IMUNITNÍCH BUNĚK BLÁŽEK T.	2S33	VII/205. TOXICITA CÍLENÉ BIOLOGICKÉ TERAPIE U STARŠÍCH NEMOCNÝCH JUREČKOVÁ A.	2S39
VI/29. STEREOTAKTICKÁ ABLATIVNÍ RADIOTERAPIE U ČASNÉHO STADIA NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC – ROLE PET/CT RESOVÁ K., CVEK J., PARAČKOVÁ T.	2S34	VIII. Paliativní péče a symptomatická léčba	
VI/30. NAŠE ZKUŠENOSTI S APLIKACÍ SPACEOAR HYDROGELU PŘED RADIKÁLNÍ RADIOTERAPIÍ KARCINOMU PROSTATY NOVOTNÝ T., LUKEŠ M., HOLÝ P., VIK V.	2S34	VIII/71. CO JE NOVÉHO V LÉČBĚ NÁDOROVÉ BOLESTI POCHOP L.	2S40
		VIII/72. AKUTNÍ STAVY V ONKOLOGICKÉ PALIATIVNÍ PÉČI – CO LZE A CO NELZE ZVLÁDNOUT DOMA SLÁMA O.	2S40
		VIII/134. METADON V LÉČBĚ NÁDOROVÉ BOLESTI SLÁMA O.	2S40

VIII/135. OLANZAPIN V ONKOLOGICKÉ PALIATIVNÍ PÉČI ŠOUKALOVÁ Z.	2541
VIII/136. LÉČEBNÉ KONOPÍ V PALIATIVNÍ PÉČI POCHOP L.	2541
VIII/137. MOŽNOSTI PSYCHEDELIK V ONKOLOGICKÉ PALIATIVNÍ PÉČI HORÁČEK J., BRAVERMANOVÁ A.	2541
VIII/275. SPIRITUÁLNÍ PÉČE U ONKOGENEKOLOGICKÝCH PACIENTEK MOUKOVÁ L., KOMOSNÝ J.	2542

IX. Nutriční podpora v onkologii

IX/61. VÝŽIVA PACIENTŮ V PERIOPERAČNÍM OBDOBÍ U PACIENTŮ PODSTUPUJÍCÍCH DVOUDUTINOVÉ VÝKONY FURDEK M., DVORSKÝ J.	2543
IX/280. SARCOPENIA IN ONCOLOGY – WHAT SHOULD AN ONCOLOGIST KNOW OF SARCOPENIA AND WHY MUSCARITOLI M., TUČEK Š., RAUH S.	2543

X. Ošetrovatelská péče a rehabilitace

X/73. PÉČE O DRÉNY V DENNÍ PRAXI PRÁŠEK M., KRÍSTEK J.	2544
X/153. PRÁCE SESTRY NA INFEKČNÍ AMBULANCI V MOŮ KŘENKOVÁ J., CIPROVÁ T.	2544
X/281. DIALOG JESSENIUS O.P.S. – EDUKACE PACIENTŮ, SESTER A VÝSLEDKY SPOLUPRÁCE SE SEKCI PODPŮRNÉ LÉČBY A PÉČE ČOS ČLS JEP TŮMOVÁ M.	2544

XI. Psychosociální péče

XI/200. EHEALTH V PODPOŘE DUŠEVNÍHO ZDRAVÍ ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH – MOBILNÍ APLIKACE MINDCARE A JEJÍ MOŽNOSTI V RÁMCI „CANCER SURVIVORSHIP“ SVĚTLÁK M., ŠUMEC R., SLEZÁČKOVÁ A., HUMPOLÍČEK P., LEKÁROVÁ M., BAREŠOVÁ Z., VIGAŠOVÁ D., MALATINCOVÁ T., ŠEDO J., HALÁMKOVÁ J.	2545
XI/201. VLIV PSYCHOLOGICKÝCH INTERVENČÍ NA NEURO-ENDOKRINO-IMUNITNÍ MARKERY U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ LEKÁROVÁ M., VIGAŠOVÁ D., BAREŠOVÁ Z., SVĚTLÁK M., ŠUMEC R.	2545
XI/202. PROTEKTIVNÍ FAKTORY PROŽÍVANÉHO STRESU U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM SLEZÁČKOVÁ A., GEPRTOVÁ A., SVĚTLÁK M.	2545
XI/282. ROLE HUMORU V PÉČI O PACIENTA HOUDEK L., STRNADOVÁ H.	2546

XII. Hereditární nádorové syndromy

XII/212. DETEKCE KAUZÁLNÍCH VARIANT U HEREDITÁRNÍCH NÁDOROVÝCH SYNDROMŮ KOMBINACÍ METOD NGS A DIGIMPLA BLAHÁKOVÁ I., TRIZULJAK J., MEJSTRÍKOVÁ S., VRZALOVÁ Z., DOUBEK M., POSPÍŠILOVÁ Š.	2547
---	------

XIII. Nádory prsu

XIII/89. SOUČASNÉ STANDARDY LÉČBY KARCINOMU PRSU – CHIRURGICKÁ LÉČBA AXILY COUFAL O.	2548
XIII/90. CHIRURGICKÉ VÝKONY PRSU GATÉK J.	2548
XIII/91. RADIOTERAPIE KARCINOMU PRSU BURKOŇ P.	2548
XIII/92. ADJUVANTNÍ A NEOADJUVANTNÍ LÉČBA ER POZITIVNÍHO HER2 NEGATIVNÍHO KARCINOMU PRSU PETRÁKOVÁ K.	2549
XIII/93. NEOADJUVANTNÍ A ADJUVANTNÍ LÉČBA TRIPLE NEGATIVNÍHO KARCINOMU PRSU ZIMOVJANOVÁ M.	2549
XIII/165. HER2 POZITIVNÍ KARCINOM PRSU PETRÁKOVÁ K.	2549
XIII/195. EFEKTIVITA PLATINOVÉHO DERIVÁTU V NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII TRIPLE NEGATIVNÍHO KARCINOMU PRSU HODNOCENA POMOCÍ ČASNÉ KLINICKÉ ODPOVĚDI A DOSAŽENÍ PATOLOGICKÉ KOMPLETNÍ REMISE HOLÁNEK M., SELINGEROVÁ I., KAZDA T., FABIAN P., FORETOVÁ L., OBERMANNOVÁ R., COUFAL O., PETRÁKOVÁ K., SVOBODA M., POPRACH A.	2550
XIII/248. PŘÍPAD OPAKOVANÝCH OBJEMNÝCH SEROMŮ KOLEM SILIKONOVÉHO IMPLANTÁTU, KDE BYL V DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZE ZVAŽOVÁN I NOVÝ TYP LYMFOMU, SPOJOVANÝ S UŽITÍM TEXTUROVANÝCH PRSNÍCH IMPLANTÁTŮ STÍSKALOVÁ K., SCHNEIDEROVÁ M., JUSTAN I., ŠÁLEK D.	2550

XIV. Nádory jícnu a žaludku

XIV/59. KONCEPT PREHABILITACE V PŘEDOPERAČNÍM OBDOBÍ U PACIENTŮ PODSTUPUJÍCÍCH DVOUDUTINOVÉ VÝKONY (OPERATIVA NÁDORŮ GEJ A JÍCNU) DVORSKÝ J., ŽÁK D., VYSKOČIL J., FURDEK M.	2551
XIV/60. ÚSKALÍ ANESTEZIE A POOPERAČNÍ PÉČE U PACIENTŮ PODSTUPUJÍCÍCH DVOUDUTINOVÉ VÝKONY (OPERACE PLIC, MEDIASTINA, JÍCNU A HORNÍHO GIT) ŽÁK D., DVORSKÝ J., VYSKOČIL J.	2551
XIV/144. RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA KOMPLIKACÍ ASOCIOVANÝCH S KOVOVÝMI JÍCNOVÝMI STENTY ZAVEDENÝMI POD SKIASKOPICKOU KONTROLOU DO MALIGNÍCH STENÓZ JÍCNU MATKULČÍK P., ROHAN T., UHER M., HUSTÝ J., DASTYCH M., ANDRAŠINA T.	2551
XIV/171. OESOPHAGEAL AND GASTRIC CANCER LORDICK F.	2552
XIV/177. ADJUVANT IMMUNOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER WITH HIGH RISK FOR RECURRENCE – A CASE REPORT THIERFELDER L.	2552
XIV/189. ENDOSKOPICKÉ ŘEŠENÍ SLIZIČNÍCH NEOPLAZIÍ V HORNÍM GIT DASTYCH M., KROUPA R.	2552

XV. Nádory tlustého střeva a konečníku

- XV/76. ZVLÁŠTNOSTI ONKOLOGICKÉ LÉČBY MLADÝCH PACIENTŮ** 2S53
OBERMANNOVÁ R.
- XV/80. SOUČASNÉ MOŽNOSTI ENDOSKOPICKÉHO ŘEŠENÍ PREMALIGNÍCH A ČASNÝCH MALIGNÍCH LÉZÍ GIT** 2S53
TRNA J., NOVOTNÝ I., ŠACHLOVÁ M.
- XV/179. CAN WE ACHIEVE LONG-TERM SURVIVAL WITH MAINTENANCE THERAPY IN METASTATIC COLORECTAL CANCER? – A CASE REPORT** 2S53
PAZDEROVÁ N.
- XV/180. MULTIMODAL THERAPY CONSISTING OF CONCURRENT CHEMO-RADIOTHERAPY, SURGERY AND SYSTEMIC CHEMOTHERAPY IS BENEFICIAL IN PATIENTS WITH STAGE II/III RECTAL CANCER – A CASE REPORT** 2S54
HORVÁTHOVÁ B., NĚMEČEK R.
- XV/190. ENDOSKOPICKÉ ŘEŠENÍ DYSPLASTICKÝCH LÉZÍ A ČASNÝCH KARCINOMŮ V DOLNÍM GIT** 2S54
TRNA J., NOVOTNÝ I., ŠACHLOVÁ M.
- XV/223. VYUŽITÍ ŽELATÍNOVEJ ZYMOGRAFIE PRI DIAGNOSTICE KOLOREKTÁLNĚHO KARCINÓMU** 2S54
VEČURKOVSKÁ I., MAŠLANKOVÁ J., STUPÁK M., TOMEČKOVÁ V.
- XV/225. LAZARŮV EFEKT ANEB KOMBINOVANÁ IMUNOTERAPIE (NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB) VSTUPUJE DO LÉČBY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU S FENOTYPEM MSI-H/MMR-D** 2S55
OSTŘÍŽKOVÁ L., KOSÍKOVÁ I., ANDRAŠINA T., KALA Z., MAN M., PAVLOVSKÝ Z.
- XV/244. MIKROBIOM PACIENTŮ S RAKOVINOU KOLOREKTA A JEHO KORELACE S KLINICKÝMI PROMĚNNÝMI** 2S55
BUDINSKÁ E., ZWINSOVÁ B., PETROV V., HRIVŇÁKOVÁ M., ŠEFR R., BENCÍKOVÁ B., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., NENUTIL R., VÍDEŇSKÁ P.
- XV/245. STRATIFIKACE PACIENTŮ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM NA ZÁKLADĚ NÁDOROVÉHO MIKROBIOMU** 2S56
ZWINSOVÁ B., PETROV V., HRIVŇÁKOVÁ M., MICENKOVÁ L., ŠEFR R., BENCÍKOVÁ B., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., NENUTIL R., VÍDEŇSKÁ P., BUDINSKÁ E.
- XV/246. KONSENZUÁLNÍ MOLEKULÁRNÍ PODTYPY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU SE LIŠÍ S MORFOLOGICKOU VARIABILITOU NÁDORU** 2S56
BUDINSKÁ E., POPOVICI V., IVKOVIČ T., HRIVŇÁKOVÁ M., NENUTIL R., NĚMEČEK M., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., SLABÝ O., BENCÍKOVÁ B.
- XV/247. SUBPOPULACE T-LYMFOCYTŮ, REGULAČNÍ T-LYMFOCYTY, U PACIENTŮ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM** 2S57
ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., BENCÍKOVÁ B., BUDINSKÁ E., SELINGEROVÁ I., PILÁTOVÁ K., GREPLOVÁ K., VALÍK D., NENUTIL R., GESCHIEDTOVÁ L., OBERMANNOVÁ R.
- XV/250. ROZSÁHLÝ TUMOR REKTA – PŘEKVAPUJÍCÍ ETIOLOGIE** 2S57
BARKMANOVÁ J., MAŠEK T.

XVI. Nádory slinivky, jater a žlučových cest

- XVI/11. CHIRURGICKÁ LÉČBA METASTATICKÉHO KARCINOMU PANKREATU – KDY ANO A KDY NE?** 2S58
GÜRLICH R.
- XVI/83. KARCINOM PANKREATU V ROCE 2021 Z POHLEDU ONKOLOGA** 2S58
NĚMEČEK R., NOVOTNÝ I., KISS I.
- XVI/84. EFEKTIVNÍ MANAGEMENT NEMOCNÝCH S PODEZŘENÍM NA KARCINOM PANKREATU** 2S58
RYSKA M.
- XVI/143. TRANSARTERIÁLNÍ CHEMOEMBOLIZACE HEPATOCELULÁRNÍCH KARCINOMŮ U PACIENTŮ S ANAMNÉZOU PŘEDCHOZÍ ONKOLOGICKÉ MALIGNITY V CELKOVÉ REMISI** 2S59
STRAKA M., ROHAN T., ANDRAŠINA T., HUSTÝ J., KRAUS D.
- XVI/173. HEPATOBILIARY CANCER** 2S59
KISS I.
- XVI/178. LOCALLY ADVANCED PANCREATIC ADENOCARCINOMA – A CASE REPORT** 2S59
TAGHIZADEH H.
- XVI/191. MOŽNOSTI ŘEŠENÍ AMPULÁRNÍCH LÉZÍ DUODENA** 2S59
KROUPA R., KUNOVSKÝ L.
- XVI/192. PALIATIVNÍ ENDOSKOPICKÉ ŘEŠENÍ OBSTRUKČNÍHO IKTERU MALIGNÍHO CHARAKTERU** 2S60
REPÁK R.
- XVI/193. PALIATIVNÍ PERKUTÁNNÍ TRANSHEPATÁLNÍ ŘEŠENÍ OBSTRUKČNÍHO IKTERU MALIGNÍHO CHARAKTERU** 2S60
ANDRAŠINA T.
- XVI/194. EUS V OBLASTI DISPENZÁRNÍ A PREVENTIVNÍ ONKOLOGIE PANKREATU** 2S60
TRNA J., NOVOTNÝ I.
- XVI/196. SCREENING KARCINOMU PANKREATU U OSOB S VYSOKÝM RIZIKEM** 2S61
KARÁSEK P., FORETOVÁ L., HALÁMKOVÁ J., NOVOTNÝ I., KRÍSTEK J., HRSTKA R., ČERMÁKOVÁ Z.
- XVI/197. PILOTNÍ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU LOKÁLNĚ POKROČILÉHO KARCINOMU PANKREATU S VYUŽITÍM STEREOTAKTICKÉ RADIOTERAPIE V MOŮ** 2S61
NĚMEČEK R., BURKOŇ P., NOVOTNÝ I.

XVII. Nádory skeletu a sarkomy

- XVII/213. SARKOMOVÉ PROGRESIVNÍ SÉRIE JAKOŽTO NÁSTROJ K POCHOPENÍ KOMPLEXNÍ BIOLOGIE SARKOMŮ** 2S62
HATINA J., KRIPNEROVÁ M., HOUFKOVÁ K., BIERNACKI K., HOUDEK Z., PEŠTA M., KUNCOVÁ J., TICHÁNEK F., ŠÁNA J., SLABÝ O.
- XVII/226. MOŽNOSTI LÉČBY AGRESIVNÍ FIBROMATÓZY – SORAFENIB V KLINICKÉ PRAXI – KAZUISTIKA** 2S62
HOLUBEC L., ŠAFANDA M., LISNEROVÁ L.
- XVII/283. VÝZNAM PROTEINU C-MYB V PROGNÓZE OSTEOGENNÍHO A EWINGOVA SARKOMU** 2S62
ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D., ŘÍHOVÁ K., DRÁPELA S., SOUČEK K., KUBELKOVÁ I., STANICZKOVÁ ZAMBO I., ZAPLETALOVÁ D., MŮDRY P., KNOPFOVÁ L., BENEŠ P.

XVIII. Nádory hlavy a krku

- XVIII/33. MĚNÍCÍ SE PROFIL PACIENTA S KARCINOMEM OROFARYNGU A PROGNOSTICKÉ FAKTORY** 2564
KLOZAR J.
- XVIII/34. AKTUÁLNÍ KLINICKÝ VÝZNAM HPV POZITIVITY – KONCEPT DEESKALACE** 2564
PÁLA M.
- XVIII/35. AKTUÁLNÍ STANDARD LÉČBY R/M SCCHN** 2564
VOŠMIK M.
- XVIII/36. VÝZNAM PET/CT U NÁDORŮ HLAVY A KRKU** 2565
KORANDA P., DOLEŽEL M.
- XVIII/37. ADAPTIVNÍ RADIOTERAPIE U NÁDORŮ HLAVY A KRKU – ZKUŠENOSTI Z MOŮ BRNO** 2565
SLÁVIK M., ČERVENÁ R., NOVOTNÝ T., PROCHÁZKA T., BURKOŇ P., SLÁVIKOVÁ M., VRZAL M., POLÁCHOVÁ K., STAŇKOVÁ J., ŠLAMPA P.

XIX. Nádory hrudníku, plic, průdušek a pleury

- XIX/1. DOSTUPNOST RADIOTERAPIE KARCINOMU PLIC V KOMBINACI S DALŠÍMI TERAPEUTICKÝMI MODALITAMI V ČR** 2566
ZEMANOVÁ M.
- XIX/2. MALOBUNĚČNÝ KARCINOM PLIC – DOSTUPNOST MODERNÍ PNEUMONKOLOGICKÉ LÉČBY** 2566
PEŠEK M.
- XIX/3. NEMALOBUNĚČNÝ KARCINOM (NSCLC) – DOSTUPNOST MODERNÍ PNEUMONKOLOGICKÉ LÉČBY** 2566
SKŘIČKOVÁ J.
- XIX/4. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ Z POHLEDU PATOLOGA VE VZTAHU K DOSTUPNOSTI MODERNÍ PNEUMONKOLOGICKÉ LÉČBY V ČR** 2567
NĚMEJCOVÁ K.
- XIX/211. VYUŽITÍ KOMBINACE SLEDOVÁNÍ HLADIN CIRKULUJÍCÍ NÁDOROVÉ DNA (CTDNA) A FUNKČNÍCH ZOBRAZOVACÍCH METOD PRO ČASNÉ ZHODNOCENÍ EFEKTU LÉČBY POKROČILÉHO NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC (NSCLC)** 2567
BENEŠOVÁ L., PTÁČKOVÁ R., MINÁRIK M., BAXA J., HÁLKOVÁ T., SVATOŇ M., FIALA O., PEŠEK M.
- XIX/227. NIVOLUMAB, PD-1 CHECKPOINT INHIBITOR, V LÉČBĚ NESKVAMÓZNÍHO NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC VE 2. A VYŠŠÍ LINII V REÁLNÉ KLINICKÉ PRAXI – ANALÝZA PODSKUPIN** 2568
ZEMANOVÁ M., KULTAN J., DROSSLEROVÁ M., KREJČÍ D., HRNČIARIK M., SVATOŇ M., JAKUBÍKOVÁ L., KOUBKOVÁ L., BROŽOVÁ L., ŠTASTNÝ M.
- XIX/228. EFEKTIVITA AFATINIBU VS. GEFITINIBU V REÁLNÉ KLINICKÉ PRAXI – ČESKÁ MULTICENTRICKÁ STUDIE** 2568
SVATOŇ M., BRATOVÁ M., FISCHER O., KREJČÍ J., KOUBKOVÁ L., ČERNOVSKÁ M., HRNČIARIK M., ČOUPKOVÁ H., HURDÁLKOVÁ K., ZEMANOVÁ M.

XX. Gynekologická onkologie

- XX/97. PŘEDOPERAČNÍ DIAGNOSTIKA A INDIVIDUALIZACE OPERAČNÍ LÉČBY CERVIKÁLNÍCH KARCINOMŮ** 2569
ROB L., ROBOVÁ H., HALAŠKA M., TIKOVSKÝ K., PICHLÍK T., DROZENOVÁ J., MALÍKOVÁ H.
- XX/98. GYNEKOLOGICKÉ MALIGNITY U NEJSTARŠÍ VĚKOVÉ SKUPINY** 2569
ŠPAČEK J.
- XX/99. ROBOTICKÁ CHIRURGIE V LÉČBĚ KARCINOMU HRDLA DĚLOŽNÍHO – UPDATE** 2569
PILKA R.
- XX/100. IMUNOTERAPIE V GYNEKOLOGICKÉ ONKOLOGII** 2570
NÁLEŽINSKÁ M., LAKOMÝ R., CHOVANEC J.
- XX/101. ÚLOHA RADIOTERAPIE V ONKOLOGYNEKOLOGII** 2570
PRINC D.
- XX/102. PROBLEMATIKA EXENTERAČNÍCH VÝKONŮ V ONKOLOGYNEKOLOGII** 2570
JELENEK G., CHOVANEC J., FERANEC R.
- XX/168. NEWS IN OVARIAN CANCER TREATMENT** 2570
ZVARÍKOVÁ M.
- XX/210. ZMĚNY N-GLYKANOVÝCH PROFILŮ V SÉRECH A TKÁŇNÍCH PACIENTEK S KARCINOMEM VAJEČNÍKŮ PŘEDPOVÍDALY REZISTENCI K CHEMOTERAPEUTICKÉ LÉČBĚ NA BÁZI PLATINY** 2571
HERNYCHOVÁ L., IHNÁTOVÁ I., LATTOVÁ E., BENEŠOVÁ I., URMINSKÝ A., UHRÍK L., HENEK T., NÁLEŽINSKÁ M., CHOVANEC J., NENUTIL R.
- XX/220. MIKRORNA V PORUCHÁCH ŽENSKÉHO REPRODUKČNÍHO SYSTÉMU** 2571
KALINOVÁ K., BIŠČÁKOVÁ Z., MAREKOVÁ M., RABAJDOVÁ M.
- XX/251. NEVYZPYTATELNOST PONECHÁNÍ OVARIÍ PŘI TERAPII CERVIKÁLNÍHO KARCINOMU DĚLOHY** 2572
MOUKOVÁ L., FERANEC R., KOLÁŘOVÁ H., ZATOČIL P., KREJČÍ E., CHOVANEC J.
- XX/252. VÝZNAM KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ LÉČBY U ŽENY S PRIMÁRNÍM PERITONEÁLNÍM KARCINOMEM** 2572
MOUKOVÁ L., KALÁBOVÁ R., KOLÁŘOVÁ H., FERANEC R., LŽIČAŘOVÁ E., ŠACHLOVÁ M., ZATOČIL P., PRINC D., ONDRÁK M., KLEINOVÁ J.
- XX/253. CHARAKTERIZÁCIA ÚČINKU A TERAPEUTICKEJ FUNKCIE KOMPLEXOV NESTEROIDNÝCH ANTIFLOGISTÍK NA ĽUDSKÉ ENDOMETRIÁLNE BUNKY** 2572
ABRAHAMOVSKÁ M., SMOLKO L., KLEPCOVÁ Z., MAREKOVÁ M., RABAJDOVÁ M.
- XX/254. VYUŽITIE FLUORESCENČNÉHO FINGERPRINTINGU PRI DIAGNOSTIKE ENDOMETRIÓZ** 2573
ŠVECOVÁ M., DUBAYOVÁ K., BIŠČÁKOVÁ Z., RABAJDOVÁ M., MAREKOVÁ M.
- XX/256. ANALÝZA ANGIOGÉNNYCH FAKTOROV U ŽIEN PRI PATOLÓGIÁCH UTERU** 2574
KLEPCOVÁ Z., NAGYOVÁ A., RABAJDOVÁ M.

XXI. Uroonkologie

- XXI/104. KARCINOM PROSTATY, DEFINICE BIO-CHEMICKÉHO RELAPSU A JEHO LÉČBA** 2575
ŠTUDENTOVÁ H.

XXI/105. ADJUVANTNÍ LÉČBA TUMORŮ VARLAT, JE ČAS NA ZMĚNU? BÜCHLER T.	2575		
XXI/106. PRVNÍ LINIE LÉČBY METASTATICKÉHO RENÁLNÍHO KARCINOMU – KDY, JAKÉMU PACIENTOVÍ A KTEROU TERAPIÍ? FÍNEK J.	2575		
XXI/107. CHEMOTERAPIE A CÍLENÁ LÉČBA METASTATICKÉHO UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU, SOUČASNOST A BUDOUCNOST KATOLICKÁ J.	2575		
XXI/108. MODERNÍ IMUNOTERAPIE DISEMINOVANÝCH ZHOUBNÝCH NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE POPRACH A., LAKOMÝ R.	2576		
XXI/170. GENITOURINARY TRACT TUMORS MEGO M.	2576		
XXI/224. ENZALUTAMID V LÉČBĚ METASTATICKÉHO HORMONÁLNĚ SENZITIVNÍHO KARCINOMU PROSTATY MATOUŠKOVÁ M., BLAŽEK T.	2576		
XXI/229. VYHODNOCENÍ VLASTNÍHO SOUBORU PACIENTŮ S KARCINOMEM PROSTATY LÉČENÝCH ARTA V LETECH 2013–2018 V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU NAVRÁTIL J.	2577		
XXI/267. VYUŽITÍ DLOUHÝCH NEKÓDUJÍCÍCH RNA V PŘEDPOVĚDI ČASNÉHO RELAPSU PO NEFREKTOMII U PACIENTŮ S RENÁLNÍM KARCINOMEM BOHOŠOVÁ J., KOŽELKOVÁ K., KOLÁRIKOVÁ E., POPRACH A., SVOBODA M., SLABÝ O.	2577		
XXII. Neuroendokrinní a endokrinní nádory			
XXII/5. VYUŽITÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY VOŠMIK M.	2578		
XXII/6. NÁDORY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY – DIFERENCOVANÉ KARCINOMY A MEDULÁRNÍ KARCINOM KOPEČKOVÁ K.	2578		
XXII/7. LÉČBA MEDULÁRNÍHO KARCINOMU ŠTÍTNÉ ŽLÁZY BRANČÍKOVÁ D.	2578		
XXII/8. ⁶⁸ GA-DOTA-TOC PET/CT V DIAGNOSTICE DOBRĚ DIFERENCOVANÝCH NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ – KLINICKÉ ASPEKTY BENCŠIKOVÁ B.	2579		
XXII/9. ⁶⁸ GA-DOTATOC PET/CT V DIAGNOSTICE NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ: PRAKTICKÉ ASPEKTY ŘEHÁK Z., VAŠINA J., BUDINSKÝ M., BENCŠIKOVÁ B.	2579		
XXII/10. MOŽNOSTI POUŽITÍ METODY PRRT V ČR TÁBORSKÁ K., LANČOVÁ L., SEDLÁČKOVÁ E., ZOGALA D.	2579		
XXII/77. ENDOKRINNÍ NÁDORY JUREČKOVÁ A.	2579		
XXIII. Nádory nervového systému			
XXIII/26. PROTONOVÁ TERAPIE ATYPICKÝCH A MALIGNÍCH MENINGEOMŮ VINAKURAU S., ONDROVÁ B., KUBEŠ J., EMMEROVÁ R., VONDRÁČEK V., HAAS A., NAVRÁTIL M.	2580		
XXIII/44. ÚLOHA CYTOTOXICKÝCH GAMA-DELTA T BUNĚK NA TERAPEUTICKÉ REZISTENCI A RECIDIVĚ GLIOBLASTOMA MULTIFORME KNIGHT A., KOHLOVÁ B., PISKÁČEK M., ZMÁTLO V., TOMANDLOVÁ M., SOVA M., JURÁŇ V., KAZDA T., VYBÍHAL V., FADRUS P.	2580		
XXIII/45. TUMORIFORMNÁ DEMYELINIZÁCIA INICIÁLNE DIAGNOSTIKOVANÁ AKO GLIÓM RYCHLÝ B., KARLÍK M., PUCHERTOVÁ M., FABIAN M., KALINA P.	2580		
XXIII/48. INTEGROVANÁ DIAGNOSTIKA DIFUZNÍCH GLIOMŮ – UPDATE HENDRYCH M., HERMANOVÁ M.	2581		
XXIII/49. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ NEUROONKOLOGICKÉ KLINICKÉ STUDIE PUBLIKOVANÉ V ROCE 2020 KAZDA T., LAKOMÝ R., POSPÍŠIL P., HYNKOVÁ L., BELANOVÁ R., FADRUS P., JANČÁLEK R., ŠÁNA J., ŠLAMPA P.	2581		
XXIII/50. NOVINKY V TERAPII GLIOMŮ V ÉRE PRECIZNÍ ONKOLOGIE – KDE JSME A KAM KRÁČÍME POLÍVKA J. JR., ŠVAJDLER M., POLÍVKA J.	2581		
XXIII/52. 18F-FET A 18F-FLT PET/CT V DIAGNOSTICE LOW-GRADE GLIOMŮ: PILOTNÍ STUDIE VAŠINA J., JANČÁLEK R., HODOLÍČ M., MACKERLE Z., HENDRYCH M., KAZDA T., ŘEHÁK Z.	2581		
XXIII/53. DÉLKA ŽIVOTA PACIENTŮ PO BIOPSII S DIAGNÓZOU GLIOBLASTOMA MULTIFORME – ZKUŠENOSTI NEUROONKOLOGICKÉHO CENTRA FN OLOMOUC HALAJ M., KALITA O., ŠPORÍKOVÁ Z., TUČKOVÁ L., VAVERKA M., HRABÁLEK L., CWIERTKA K., TROJANEC R., DRÁBEK J., HAJDÚCH M.	2582		
XXIII/54. GLIOMY LIMBICKÉHO A PARALIMBICKÉHO SYSTÉMU, TECHNIKA A VÝSLEDKY RESEKČÍ BARTOŠ R., MALUCELLI A., TŘEBICKÝ F., RADOVNICKÝ T., SAMEŠ M.	2582		
XXIII/55. GLIOBLASTOM: FENOMÉN RYCHLÉ PROGRESE PŘED ZAHÁJENÍM ADJUVANTNÍ LÉČBY LAKOMÝ R., KAZDA T., SELINGEROVÁ I., BELANOVÁ R., POPRACH A., SMRČKA M., FADRUS P., JANČÁLEK R., SLABÝ O., ŠLAMPA P.	2582		
XXIII/56. ANTIVIROVÁ TERAPIE U GLIOBLASTOMŮ KALITA O., HRABÁLEK L.	2583		
XXIII/58. ONKOLOGICKÁ LÉČBA PO OPERACÍCH LOW GRADE GLIOMŮ POHLEDEM OD OPERAČNÍHO STOLU NEUMAN E., SOVA M., VYBÍHAL V., KOŠTÁLOVÁ M., PROCHÁZKOVÁ K., DOLEŽELOVÁ A., KYJAS P., SMRČKA M.	2583		
XXIII/257. ZVÝŠENÁ EXPRESIA DLHEJ NEKÓDUJÚCEJ RNA BTN2A3P PRISPÍEVA K MALÍGNEMU FENOTYPU GLIOBLASTOMU JASÍK M., SOUČKOVÁ K., VEČERA M., SMRČKA M., ŠÁNA J., SLABÝ O.	2583		
XXIV. Hematoonkologie			
XXIV/18. CAR-T LYMFOCYTY V LÉČBĚ HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT – PRAKTICKÉ ZKUŠENOSTI FOLBER F.	2585		

XXIV/234. PSEUDOHYPERFOSFATEMIE U PACIENTA S MNOHOČETNÝM MYELOMEM	2S85	XXVI/43. FIBROBLASTOVÝ AKTIVAČNÍ PROTEIN – MOŽNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ CÍL V MIKROPROSTŘEDÍ GLIOBLASTOMU A V MOZKOVÝCH METASTÁZÁCH	2S91
ČERMÁKOVÁ Z., GOTTWALDOVÁ J., TOMANOVÁ J., ADAM Z., VACULOVIC T.		ŠEDO A., BUŠEK P., BALÁŽIOVÁ E., ZUBAL M., VÝMOLA P., VANÍČKOVÁ Z., KŘEPELA E., ŠÁCHA P., KONVALINKA J.	
XXIV/258. ALOGENNÍ TRANSPLANTACE U AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE – ZKUŠENOSTI CENTRA	2S85	XXVI/46. GLOBÁLNÍ PROFILOVÁNÍ EXPRESE MIKRORNA V MOZKOVÝCH METASTÁZÁCH	2S91
KUPSA T., VANĚK J., VÍŠEK B., LÁNSKÁ M., ZAVŘELOVÁ A., JEBAVÝ L., RADOCHA J., HORÁČEK J., ŽÁK P.		VEČEŘA M., RADOVÁ L., SIDOROVÁ S., SIEGL F., SMRČKA M., JANČÁLEK R., HERMANOVÁ M., KŘEN L., ŠÁNA J., SLABÝ O.	
XXIV/259. SÉROVÉ HLADINY INTERLEUKINU-8 A INTERLEUKINU-GAMA SOUVISÍ S LÉČEBNOU ODPOVĚDÍ NA AZACYTIDIN U NEMOCNÝCH S MYELOYDYSPLASTICKÝM SYNDROMEM VYSOKÉHO RIZIKA	2S86	XXVI/47. STUDIUM PIWI-INTERAGUJÍCÍCH RNA V RÁMCI PATOLOGIE GLIOBLASTOMU – NOVÁ ÚROVEŇ REGULACE GLIOBLASTOMOVÝCH KMENOVÝCH BUNĚK?	2S92
KUPSA T., HORÁČEK J., BĚLOHLÁVKOVÁ P., JEBAVÝ L., ŽÁK P.		SIEGL F., VEČEŘA M., TRACHTOVÁ K., AL TUKMACHI D., BUŠEK P., FADRUS P., SLABÝ O., ŠÁNA J.	
XXIV/260. SÉROVÉ HLADINY VYBRANÝCH CYTOKINOVÝCH RECEPTORŮ U AKUTNÍ LYMFOLASTICKÉ LEUKEMIE DOSPĚLÝCH: SOLUBILNÍ RECEPTOR PRO INTERLEUKIN-2 KORELUJE S BCR/ABL POZITIVITOU	2S86	XXVI/118. PŘEDSTAVENÍ CENTRA UMĚLÉ INTELIGENCE V ONKOLOGII	2S92
HORÁČEK J., KUPSA T., VANĚK J., JEBAVÝ L., ŽÁK P.		KOZUBEK M.	
XXIV/261. ANALÝZA MIKROPROSTŘEDÍ KOSTNÍ DŘENĚ POMOCÍ EXOZOMÁLNÍCH MIKRORNA U MNOHOČETNÉHO MYELOMU, EXTRAMEDULÁRNÍHO ONEMOCNĚNÍ A PLAZMOCELULÁRNÍ LEUKEMIE	2S86	XXVI/198. INFEKCE VIREM SARS-COV2 PŘEDEVŠÍM U DĚTÍ SE ZHOUBNÝMI NÁDORY: LÉČBA REMDESIVIREM	2S93
GREGOROVÁ J., ŽÁRSKÁ M., VLACHOVÁ M., RADOVÁ L., ALMÁŠI M., ŠTORK M., POUR L., ŠEVČÍKOVÁ S.		PETRUS J., DUNOVSKÁ K., KLAPKOVÁ E., HOSNEDLOVÁ B., JAKUBEK M., ČEPOVÁ J., PRŮŠA R., KIZEK R.	
XXV. Vývoj nových léčiv, farmakoekonomika, klinická farmacie v onkologii		XXVI/206. STUDIUM INTRATUMOROVÉ HETEROGENITY A SESTAVENÍ TROJROZMĚRNÝCH MUTAČNÍCH PROFILŮ U POKROČILÝCH KOLOREKTÁLNÍCH LÉZÍ	2S93
XXV/17. PANELOVÁ DISKUSE ÚČASTNÍKŮ CZECRIN ONCO NETWORK	2S89	SEMYAKINA A., PTÁČKOVÁ R., MINÁRIK M., HÁLKOVÁ T., SUCHÁNEK Š., TRABOULSI E., BROGYUK N., ZAVORAL M., BENEŠOVÁ L.	
DEMLOVÁ R., OBERMANNOVÁ R., LOJOVÁ M.		XXVI/207. REGULACE KONTROLNÍCH BODŮ IMUNITNÍ REAKCE U NÁDOROVÝCH BUNĚK POMOCÍ HSP90 INHIBITORŮ	2S93
XXV/19. SOMATOBUNĚČNÁ PROTINÁDOROVÁ IMUNOTERAPIE NA BÁZI DENDRITICKÝCH BUNĚK: ZKUŠENOSTI S VÝROBU LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU	2S89	ZATLOUKALOVÁ P., BONCZEK O., MÜLLER P., KREJČÍŘ R., HRABAL V., FRIEDLOVÁ N., COATES P., VOJTĚŠEK B.	
PILÁTOVÁ K., HLAVÁČKOVÁ E., MŮDRY P., MERHAUTOVÁ J., KAŠKO T., SELINGEROVÁ I., DEMLOVÁ R., ŠTĚRBA J., VALÍK D., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.		XXVI/208. HODNOCENÍ PROTILÁTKOVÉ ODPOVĚDI U TERAPIE CHECKPOINT INHIBITORY	2S94
XXV/67. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY CHECKPOINT INHIBITORŮ – ŘEŠENÍ A PRAKTICKÉ DOPADY	2S89	MÜLLER P., BARDELČÍK M., ŠIMONČÍK O., TICHÝ V., KŘIVÁNKOVÁ K., JAŠČUROVÁ J., GRELL P.	
GONĚC R.		XXVI/209. PROTEINOVÁ KORONA A JEJÍ VÝZNAM PRO CÍLENOU LÉČBU U NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ	2S94
XXV/274. DESKRIPTIVNÍ ANALÝZA NEKOMERČNÍCH ONKOLOGICKÝCH KLINICKÝCH STUDIÍ S PODPOROU VÝZKUMNÉ INFRASTRUKTURY CZECRIN	2S90	KIZEK R., HOSNEDLOVÁ B., SEHNAL K., JAKUBEK M., PARÁK T., PRŮŠA R., KEPINSKA M.	
KUBÁTOVÁ J., UNAR VINKLEROVÁ J., DEMLOVÁ R.		XXVI/215. PROTINÁDOROVÁ LÉČBA S VYUŽITÍM KONJUGÁTŮ SPECIFICKÝCH PROTILÁTEK A CHEMOTERAPEUTICKÝCH LÁTEK	2S94
XXVI. Základní a aplikovaný výzkum v onkologii		TICHÝ V., ŠIMONČÍK O., BARDELČÍK M., KŘIVÁNKOVÁ K., MÜLLER P.	
XXVI/42. BIOLOGICAL EFFECTS OF IONIZING RADIATION OF DIFFERENT TYPES AS MANIFESTED BY DNA DAMAGE AND REPAIR AT THE MICRO-SCALE AND NANO-SCALE	2S91	XXVI/216. DETECTION OF CANCER-SPECIFIC LONG NON-CODING RNAs IN EXOSOMES AND TISSUE SAMPLES FROM COLORECTAL CANCER PATIENTS	2S95
FALK M., HAUSMANN M., KOPEČNÁ O., PAGÁČOVÁ E., NEITZEL C., FALKOVÁ I., CHRÁMKO T., DOBEŠOVÁ L., TOUFAR J., PARSIMEHR E.		MADRZYK M., CATELA IVKOVIĆ T., VYCHYTILOVÁ P., KOTOUČEK J., MAŠEK J., SLABÝ O.	
XXVI/43. FIBROBLASTOVÝ AKTIVAČNÍ PROTEIN – MOŽNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ CÍL V MIKROPROSTŘEDÍ GLIOBLASTOMU A V MOZKOVÝCH METASTÁZÁCH	2S91	XXVI/217. PENTAMETINIOVÁ SŮL – NOVÝ FOTOSENZIBILIZÁTOR S POTENCIÁLEM VE FOTODYNAMICKÉ TERAPII NÁDORŮ	2S95
ŠEDO A., BUŠEK P., BALÁŽIOVÁ E., ZUBAL M., VÝMOLA P., VANÍČKOVÁ Z., KŘEPELA E., ŠÁCHA P., KONVALINKA J.		KREJČÍŘ R., BRÍZA T., ŠTĚRBA M., MÜLLER P., COATES P., MARTÁSEK P., VOJTĚŠEK B., ZATLOUKALOVÁ P.	
XXVI/46. GLOBÁLNÍ PROFILOVÁNÍ EXPRESE MIKRORNA V MOZKOVÝCH METASTÁZÁCH	2S91	XXVI/218. VLIV IFITM1 NA „SURFACEOM“ BUNĚK CERVIKÁLNÍHO KARCINOMU	2S95
VEČEŘA M., RADOVÁ L., SIDOROVÁ S., SIEGL F., SMRČKA M., JANČÁLEK R., HERMANOVÁ M., KŘEN L., ŠÁNA J., SLABÝ O.		FRIEDLOVÁ N., DOSEDĚLOVÁ L., ZAVADIL KOKÁŠ F., HERNYCHOVÁ L., VOJTĚŠEK B., NEKULOVÁ M.	
XXVI/47. STUDIUM PIWI-INTERAGUJÍCÍCH RNA V RÁMCI PATOLOGIE GLIOBLASTOMU – NOVÁ ÚROVEŇ REGULACE GLIOBLASTOMOVÝCH KMENOVÝCH BUNĚK?	2S92		
SIEGL F., VEČEŘA M., TRACHTOVÁ K., AL TUKMACHI D., BUŠEK P., FADRUS P., SLABÝ O., ŠÁNA J.			
XXVI/118. PŘEDSTAVENÍ CENTRA UMĚLÉ INTELIGENCE V ONKOLOGII	2S92		
KOZUBEK M.			
XXVI/198. INFEKCE VIREM SARS-COV2 PŘEDEVŠÍM U DĚTÍ SE ZHOUBNÝMI NÁDORY: LÉČBA REMDESIVIREM	2S93		
PETRUS J., DUNOVSKÁ K., KLAPKOVÁ E., HOSNEDLOVÁ B., JAKUBEK M., ČEPOVÁ J., PRŮŠA R., KIZEK R.			
XXVI/206. STUDIUM INTRATUMOROVÉ HETEROGENITY A SESTAVENÍ TROJROZMĚRNÝCH MUTAČNÍCH PROFILŮ U POKROČILÝCH KOLOREKTÁLNÍCH LÉZÍ	2S93		
SEMYAKINA A., PTÁČKOVÁ R., MINÁRIK M., HÁLKOVÁ T., SUCHÁNEK Š., TRABOULSI E., BROGYUK N., ZAVORAL M., BENEŠOVÁ L.			
XXVI/207. REGULACE KONTROLNÍCH BODŮ IMUNITNÍ REAKCE U NÁDOROVÝCH BUNĚK POMOCÍ HSP90 INHIBITORŮ	2S93		
ZATLOUKALOVÁ P., BONCZEK O., MÜLLER P., KREJČÍŘ R., HRABAL V., FRIEDLOVÁ N., COATES P., VOJTĚŠEK B.			
XXVI/208. HODNOCENÍ PROTILÁTKOVÉ ODPOVĚDI U TERAPIE CHECKPOINT INHIBITORY	2S94		
MÜLLER P., BARDELČÍK M., ŠIMONČÍK O., TICHÝ V., KŘIVÁNKOVÁ K., JAŠČUROVÁ J., GRELL P.			
XXVI/209. PROTEINOVÁ KORONA A JEJÍ VÝZNAM PRO CÍLENOU LÉČBU U NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ	2S94		
KIZEK R., HOSNEDLOVÁ B., SEHNAL K., JAKUBEK M., PARÁK T., PRŮŠA R., KEPINSKA M.			
XXVI/215. PROTINÁDOROVÁ LÉČBA S VYUŽITÍM KONJUGÁTŮ SPECIFICKÝCH PROTILÁTEK A CHEMOTERAPEUTICKÝCH LÁTEK	2S94		
TICHÝ V., ŠIMONČÍK O., BARDELČÍK M., KŘIVÁNKOVÁ K., MÜLLER P.			
XXVI/216. DETECTION OF CANCER-SPECIFIC LONG NON-CODING RNAs IN EXOSOMES AND TISSUE SAMPLES FROM COLORECTAL CANCER PATIENTS	2S95		
MADRZYK M., CATELA IVKOVIĆ T., VYCHYTILOVÁ P., KOTOUČEK J., MAŠEK J., SLABÝ O.			
XXVI/217. PENTAMETINIOVÁ SŮL – NOVÝ FOTOSENZIBILIZÁTOR S POTENCIÁLEM VE FOTODYNAMICKÉ TERAPII NÁDORŮ	2S95		
KREJČÍŘ R., BRÍZA T., ŠTĚRBA M., MÜLLER P., COATES P., MARTÁSEK P., VOJTĚŠEK B., ZATLOUKALOVÁ P.			
XXVI/218. VLIV IFITM1 NA „SURFACEOM“ BUNĚK CERVIKÁLNÍHO KARCINOMU	2S95		
FRIEDLOVÁ N., DOSEDĚLOVÁ L., ZAVADIL KOKÁŠ F., HERNYCHOVÁ L., VOJTĚŠEK B., NEKULOVÁ M.			

XXVI/255. ANALÝZA ERBB2 AMPLIKÓNU V IVF PROCESE	2S96	XXVII/183. COVID-19 AND ONCOLOGY – CURRENT CHALLENGES (THIRD VACCINE DOSE, LONG COVID-19, CARCINOGENIC POTENTIAL OF CORONAVIRUSES)	2S102
LAMANCOVÁ P., URDZIK P., TOPORCEROVÁ S., KUNCOVÁ B., RABAJDVOVÁ M.		BÜCHLER T.	
XXVI/262. PREDIKCE ODPOVĚDI NA LÉČBU IMUNOTERAPIÍ CHECKPOINT INHIBITORY U PACIENTŮ S POKROČILÝMI SOLIDNÍMI NÁDORY	2S96	XXVII/184. COVID-19 POST-VACCINATION ANTIBODY AND CELLULAR IMMUNITY DYNAMICS IN CANCER PATIENTS ON ACTIVE ONCOLOGY TREATMENT – FIRST RESULTS OF PHASE IV MULTICENTRIC COVIGI STUDY	2S102
BOŘILOVÁ S., FABIAN P., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., SELINGEROVÁ I., MÜLLER P., KISS I., VYZULA R., GRELL P.		OBERMANNOVÁ R., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., DEMLOVÁ R., ČERMÁKOVÁ Z., SELINGEROVÁ I., PALÁCOVÁ M., POPRACH A., LAKOMÝ R., ŘIHÁČEK M., KISS I.	
XXVI/263. STRESS RESPONSE REGULATION IN CANCER CELLS BY MACROMOLECULAR CROWDING	2S97	XXVII/185. COVID-19 AND TELEMEDICINE	2S102
ŠIMONČÍK O., MÜLLER P., BARDELČÍK M., TICHÝ V., KRÍVÁNKOVÁ K.		ŠEDO J., HOLÁNEK M., PETRÁKOVÁ K., RŮŽIČKOVÁ I., DUFEK D., SLÁMA O.	
XXVI/264. THE ROLE OF HSF1 IN THE REGULATION OF THE TRANSCRIPTIONAL RESPONSE TO STRESS	2S97	XXVII/240. MOLEKULÁRNÍ DIAGNOSTIKA SARS-COV-2 – OD RT-PCR PŘES MUTACE AŽ K CELOGENOMOVÉMU SEKVENOVÁNÍ	2S103
BARDELČÍK M., MÜLLER P., ŠIMONČÍK O., TICHÝ V., KRÍVÁNKOVÁ K.		DOLEJSKÁ M., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., VALÍK D.	
XXVI/265. VYUŽITÍ NANOTOXIKOLOGICKÝCH METOD PRO STUDIUM CYTOTOXICITY POKROČILÝCH MATERIÁLŮ	2S97	XXVII/241. ANTIGENNÍ/FENOTYPICKÉ TESTY PRO PRŮKAZ SARS-COV-2	2S103
SUCHÁ F.		OKRUHLICOVÁ D., DOLEJSKÁ M., VALÍK D., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.	
XXVI/266. VZTAH MEZI EXPRESÍ PROTEINŮ SIGNÁLNÍ DRÁHY P53 A FAKTORŮ KMEŇOVOSTI U SARKOMŮ DĚTSKÉHO VĚKU	2S98	XXVII/242. TESTY IMUNITNÍ ODPOVĚDI NA SARS-COV-2	2S103
CURYLOVÁ L., NERADIL J., ŠTĚRBA J., VESELSKÁ R., ŠKODA J.		ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., OKRUHLICOVÁ D., SELINGEROVÁ I., MINAŘÍKOVÁ M., OBERMANNOVÁ R., VALÍK D., NEVRLKA J., GREPLOVÁ K., PILÁTOVÁ K., DEMLOVÁ R.	
XXVI/268. ANALÝZA MIKRORNA U PACIENTŮ S ATYPICKÝM MENINGEOMEM – NOVÉ POTENCIÁLNÍ DIAGNOSTICKÉ BIOMARKERY	2S98	XXVII/243. ZVLÁŠTNÍ BIOCHEMICKÉ, HEMATOLOGICKÉ A KOAGULAČNÍ VÝSLEDKY U COVIDU-19 OPROTI JINÝM VIROVÝM INFEKČÍM	2S103
AL TUKMACHI D., NAAR O., RUČKOVÁ M., FADRUS P., VYBÍHAL V., SLABÝ O., ŠÁNA J.		HUSA P.	
XXVI/284. ANALÝZA METALOTHIONEINU POMOCÍ BRDIČKOVY REAKCE U PACIENTŮ SE ZHOUBNÝM NÁDOREM PROSTATY	2S99		
SKOTÁK V., HOSNEDLOVÁ B., DUNOVSKÁ K., KLAPKOVÁ E., JAKUBEK M., PARÁK T., KIZEK R.			
XXVII. COVID-19		XXVIII. Varia (ostatní, jinde nezařazené příspěvky)	
XXVII/64. MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY V TERAPII COVIDU-19	2S101	XXVIII/156. GENERAČNÍ ROZVRSTVENÍ SOUČASNÝCH PRACOVNÍCH TÝMŮ – MLADÁ GENERACE NASTUPUJE A PŘINÁŠÍ ODLIŠNOST	2S105
SAUEROVÁ L., KOZÁKOVÁ Š., HORSKÁ K.		SEHNALOVÁ A.	
XXVII/151. AKTUÁLNÍ COVIDOVÁ DIAGNOSTIKA	2S101	XXVIII/157. MOTIVACE A LEADERSHIP V TÝMU VZHLEDEM KE GENERAČNÍM ODLIŠNOSTEM	2S105
GESCHIEDTOVÁ L.		SEHNALOVÁ A.	
XXVII/152. STANOVENÍ COVIDU-19 NA ODDĚLENÍ LABORATORNÍ MEDICÍNY	2S101	XXVIII/158. STARŠÍ A NEJSTARŠÍ ČLENOVÉ SOUČASNÝCH PRACOVNÍCH TÝMŮ – JEJICH OSOBITOST, PŘÍNOS A OČEKÁVÁNÍ	2S105
JURÁNKOVÁ L., STARÁ V.		SEHNALOVÁ A.	

Články ve sborníku

PREDIKCE ODPOVĚDI NA LÉČBU IMUNOTERAPIÍ CHECKPOINT INHIBITORY U PACIENTŮ S POKROČILÝMI SOLIDNÍMI NÁDORY	2S107
BOŘILOVÁ S., FABIAN P., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., MÜLLER P., KISS I., GRELL P.	
PROTEKTIVNÍ FAKTORY PROŽÍVANÉHO STRESU U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM	2S114
SLEZÁČKOVÁ A., GEPRTOVÁ A., SVĚTLÁK M.	

CÍLENÁ
ADJUVANTNÍ
LÉČBA MELANOMU
s 5LETÝM
POTVRZENÝM
RFS²⁻⁶

CÍLENÁ LÉČBA
METASTATICKÉHO
MELANOMU
s 5LETÝM
POTVRZENÝM
OS²⁻⁶

Léčba dospělých pacientů
s melanomem stadia III nebo IV
s mutací V600 genu BRAF^{1*}

TAFINLAR + MEKINIST – využijte dlouhodobou účinnost kombinace přípravků v průběhu léčby vašich pacientů²⁻⁶

Kombinace přípravků TAFINLAR + MEKINIST nabízí
rychlý nástup s dlouhodobou účinností¹⁻⁶

*Přečtěte si prosím zkrácenou informaci o přípravcích TAFINLAR a MEKINIST.

REFERENCE: 1. SPC přípravku TAFINLAR, datum poslední revize 11.1.2021, SPC přípravku MEKINIST, datum poslední revize 14.1.2021; **2.** Long GV et al. *N Engl J Med* 2017; 377:1813-1823; **3.** Hauschild A et al. *JCO* 2018 36:35, 3441-3449; **4.** Robert C et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626-636; **5.** Supplement to: Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1813-1823; **6.** Dummer R, Hauschild A, Santinami M et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1139-1148.

Zkrácená informace TAFINLAR 50 mg tvrdé tablety TAFINLAR 75 mg tvrdé tablety

Složení: Dabrafenibi meslas v množství odpovídající 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. V kombinaci s trametinibem k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci. V kombinaci s trametinibem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování:** Doporučená dávka dabrafenibu užívaného 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. Při adjuvantní léčbě melanomu mají být pacienti léčeni po dobu 12 měsíců, pokud nedojde k rekurenci nemoci nebo se neobjeví nepříjemná toxicita. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou léků, jsou v případě výskytu horečky, uveitidy, maligního s RAS pozitivní mutaci vyskytujícího se v jiné lokalitě než kožní (primárně spojené s dabrafenibem), snížení ejekční frakce levé komory, okuze retinálního epitelu a intersticiálního plicního onemocnění/pneumotidii. 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 kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Bezpečnost a účinnost dabrafenibu nebyla stanovena u pacientů s melanomem nebo NSCLC s divokým 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 neimlekční feritilie. Které byly doprovázeny těžkou ztuhllostí, dehydratací, hypotenzí a/nebo akutním renálním selháním prerenálního původu u subjektů 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 příznaky (z důvodu možného vzniku induridy) a na sérový kreatinin. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. V souvislosti s trametinibem užívaným v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, výskyt intersticiálního plicního onemocnění nebo pneumotidii, vyrážka a rhabdomyolýza. 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 žvotu ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončete. U pacientů užívajících kombinaci dabrafenibu/trametinibu byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCARs), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a lékových reakcí s ezoinfilací a systémovými symptomy (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující vznik SCARs, je nutné léčbu dabrafenibem a trametinibem ukončit. 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, sacharinát, telitromycin, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir), je třeba postupovat s opatrností. Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktoři CYP2C8 a CYP3A4 (např. rifampicin, fenofibrát, fenofibrát, karbamazepin, fenobarbital nebo fexofadina (Hypericum perforatum)). Současné podávání dabrafenibu s warfarinem může vést ke snížení expozice warfarinu respektive digoxinu. Opakované podávání dávky trametinibu 2 mg jednou denně společně s dabrafenibem 150 mg dvakrát denně nevedlo ke klinicky významným změnám C₂ a AUC trametinibu nebo dabrafenibu. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilní 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, únavy, zimnice, astenie. Časté: kožní spinocelulární karcinom, seborea/kožní keratóza, akrochordon (kožní přírůstky), bazocelulární karcinom, hypofosfatémie, hyperglykémie, zácpa, suchá kůže, pruritus, aktnická keratóza, kožní léze, erytém, fotosenzitivní reakce, onemocnění podobné chřipce. **Návisť pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem:** Velmi časté: nazofaryngitida, závrať, hypertenze, hemoragie, abdominální distenze, zácpa, suchá kůže, pruritus, erytém, svalové spazmy, periferní otok, onemocnění podobné chřipce, zvýšení ALT, zvýšení AST. Časté: infekce močových cest, celulitida, folikulitida, paronychiom, pustulózní vyrážka, papilom, neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, dehydratace, hyponatremie, rozmazané vidění, poruchy vidění, uveitida, snížení ejekční frakce, hypotenze, lymfaden, dušnost, suchý vdech, stomatitida, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, syndrom palmo-plantární erythrodysestázie, hyperhidróza, pankulitida, kožní fisury, zánět sliznice, otok očních jablek, zvýšení gama-glutamyltransferázy a alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatininfosfátázy 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:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/13/865/001-4. **Datum registrace:** 26. 8. 2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 11. 1. 2021. **Oužití rozhodnutí o registraci:** Novartis European Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem v indikaci neresekovatelný nebo metastazující melanom s mutací V600 genu BRAF a v indikaci adjuvantní léčba dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V indikaci pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s mutací V600 genu BRAF uhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.**

Zkrácená informace MEKINIST 0,5 mg potahované tablety MEKINIST 2 mg potahované tablety

Složení: Léčivá látka: Mekinist 0,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibu 0,5 mg. Mekinist 2 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibu 2,0 mg. **Indikace:** Monoterapie nebo v kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. V kombinaci s dabrafenibem k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci. V kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování:** Léčba buď dvakrát denně. V případě toxicity spojené s užíváním trametinibu v kombinaci s dabrafenibem se musí dávka obou léků snížit, přerušit nebo ukončit. Při adjuvantní léčbě melanomu mají být pacienti léčeni po dobu 12 měsíců, pokud nedojde k rekurenci nemoci nebo se neobjeví nepříjemná toxicita. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou léků, jsou v případě výskytu horečky, uveitidy, maligního s RAS pozitivní mutaci vyskytujícího se v jiné lokalitě než kožní, snížení ejekční frakce levé komory (LVEF), okuze retinálního epitelu a intersticiálního plicního onemocnění (ILD)/pneumotidii (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 s mutací V600 genu BRAF v kombinaci s dabrafenibem 150 mg dvakrát denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní nebo s večerní dávkou dabrafenibu. **Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba kombinací trametinib-dabrafenibu byla měla být zvažena u pacientů po předchozí léčbě BRAF inhibitory. Existující informace o výskytu nových malignit, je-li trametinib podáván v kombinaci s dabrafenibem. Byly hlášeny případy nově diagnostikovaného primárního melanomu a cuSCC (včetně keratoakantomu) u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem. U pacientů s mutacemi v RAS může dabrafenib na základě mechanismu účinku zvyšovat riziko vzniku malignit mimo kožní lokalizaci. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. Trametinib má být u pacientů s poruchou funkce levé komory užíván s opatrností. V souvislosti s trametinibem užívaným v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku a dále horečka, u které její výskyt a závažnost jsou zvyšovány v případě kombinace chřipce. V klinické studii fáze III se o 2,4 % (5/211) pacientů léčených trametinibem v monoterapii rozvinulo intersticiální plicní onemocnění nebo pneumotidii. Léčbu trametinibem je třeba přerušit u pacientů se suspektním intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumotidii, včetně pacientů s novými nebo progresivními plicními symptomy a nádehy zahrnujícími kašel, dušnost, hypoxii, pleurální výpotek nebo infiltráty. Léčbu trametinibem je třeba trvale ukončit u pacientů s diagnostikovaným intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumotidii související s léčbou. Trametinib se nedoporučuje podávat pacientům s okluzí retinálního 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 žvotu ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončete. U pacientů užívajících kombinaci trametinibu/dabrafenibu byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCARs), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a lékových reakcí s ezoinfilací a systémovými symptomy (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující vznik SCARs, je nutné léčbu trametinibem a dabrafenibem ukončit. Při léčbě trametinibem v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny kolitidy a gastrointestinální perforace. **Interakce:** Trametinib může způsobit přechodnou inhibici BCRP substrátů (např. pitavastatin) ve střevě, která může být minimalizována oddělením podání (s minimálně 2hodinovým odstupem) těchto léků a trametinibu. Trametinib je in-vitro substrátem efluxního transportéru P-gp, doporučuje se obezřetnost při současné léčbě s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory P-gp (např. verapamil, cyklosporin, ritonavir, chinidin, itrakonazol). Při užívání v kombinaci s dabrafenibem, je třeba postupovat s opatrností u silných inhibitorů (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sacharinát, telitromycin, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir). Je nutné se vyvarovat současnému podávání dabrafenibu se silnými induktoři CYP2C8 a CYP3A4 (např. rifampicin, fenofibrát, fenofibrát, karbamazepin, fenobarbital nebo fexofadina (Hypericum perforatum)). Pacienti by měli užívat trametinib v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle. **Feritilia, těhotenství a kojení:** Léčba kombinací trametinibu a dabrafenibu se musí provádět v průběhu léčby trametinibem a po dobu 16 týdnů po ukončení léčby používat účinné antikoncepční metody. Užívání v kombinaci s dabrafenibem může snížit účinnost hormonální antikoncepce. Trametinib se nemá podávat těhotným ženám a kojícím matkám. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, suchá v ústech, vyrážka, aknelonární dermatitida, suchá kůže, pruritus, alopecie, únavy, periferní otok, pyrexie, zvýšení AST. Časté: folikulitida, paronychiom, celulitida, pustulózní vyrážka, anemie, hypersenzitivita, dehydratace, rozmazané vidění, porubitální edém, poruchy vidění, uveitida, snížení ejekční frakce, hypotenze, lymfaden, dušnost, suchý vdech, stomatitida, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, kožní léze, hyperhidróza, pankulitida, fotosenzitivní reakce, 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 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** 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. 6. 2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 14. 1. 2021. **Oužití rozhodnutí o registraci:** Novartis European Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen v kombinaci s dabrafenibem v indikaci neresekovatelný nebo metastazující melanom s mutací V600 genu BRAF a v indikaci adjuvantní léčba dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V indikaci pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s mutací V600 genu BRAF uhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.**

I. Onkologická prevence a screening

I/79. GENETICKÉ TESTOVÁNÍ PŘI PODEZŘENÍ NA DĚDIČNOU DISPOZICI K NÁDORŮM

FORETOVÁ L.¹, NAVRÁTILOVÁ M.¹, VALÍČKOVÁ A.²

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

Asi 5–10 % nádorových onemocnění je způsobeno vrozenou dispozicí, u nádorů ovarii se může jednat až o 20 %. Většinou se jedná o monogenní příčinu dispozice, způsobenou zděděnou patogenní mutací v tumor supresorovém genu, DNA reparačním genu, méně často v onkogenu. Tato mutace je přítomna ve všech buňkách organismu, u autozomálně dominantní dědičnosti je přenosná na 50 % potomků bez rozdílu pohlaví. Penetrance, klinický projev mutace, je variabilní, ovlivněn jak pohlavím, tak dalšími genetickými i negenetickými faktory. U některých vzácných syndromů je dědičnost autozomálně recesivní, nádory se vyskytují především u sourozenců, nikoliv v předchozích generacích. Nejčastějšími testovanými syndromy jsou dědičné formy nádorů prsu a ovarii a dědičné formy nádorů kolorekta a dělohy. Každý typ nádorového onemocnění se může vyskytovat dědičně i sporadicky. U některých typů nádorů ještě nejsou geny vysokého rizika známy. Dosud je známo více jak 200 různých dědičných nádorových syndromů. V případech rizikové osobní a rodinné anamnézy odesílá lékař pacienta ke genetické konzultaci. Genetik určí, zda je možné testování, jakých genů, u koho v rodině začít. Vysvětluje výsledky testování a navrhuje další testování v rodině i preventivní péči. Vyšetření vysoce rizikových genů je nutné provádět s genetickou poradnou před i po testování. Ke genetickému testování musí pacient vždy podepsat informovaný souhlas. Navržené genetické testování se provádí z genomické DNA v akreditovaných laboratořích molekulární genetiky, pomocí nejmodernějších vyšetřovacích metod. Jedná se o metody k vyhledávání mutací nebo metody přímého Sangerova sekvenování nebo sekvenování nové generace (MPS – masivní paralelní sekvenování). Pozitivní výsledek musí být vždy potvrzen na dalším nezávisle izolovaném vzorku genomické DNA. Doporučení k indikaci genetického poradenství jsou:

- karcinomy ovarii v jakémkoliv věku nebo, opakovaně karcinomy prsu v rodině, bilaterální karcinomy prsu, vícečetné nádory nebo nádory prsu v mladém věku pod 45 let;
 - opakovaně nádory kolorekta/dělohy v rodině, vícečetné nádory, metachronní nádory, nádory kolorekta nebo dělohy pod 40 let;
 - opakovaný výskyt jakýchkoliv nádorů v rodině, kdy je podezření na možnou dědičnou příčinu (melanomy, mnohočetné bazaliomy, difúzní nádory žaludku, nádory ledvin, syndromy), vzácné typy nádorů, vícečetné malignity, časný výskyt;
 - premaligní rizikové stavy jako polypóza kolorekta i v dětském věku, polypóza žaludku.
- Potvrzení dědičné dispozice je důležité pro specializovanou preventivní péči u pacientů i u zdravých rizikových příbuzných.

I/82. PROGRAM VČASNÉ DIAGNOSTIKY KARCINOMU PANKREATU

NOVOTNÝ I.¹, ABSOLONOVÁ P.¹, PŘIKRYLOVÁ M.²

¹ Gastroenterologické oddělení, MOÚ Brno, ² Ambulance preventivní onkologie, MOÚ Brno

Cílem je snížení incidence karcinomu pankreatu vyšetřováním rizikových skupin pacientů. Zastoupení karcinom pankreatu mezi všemi zhoubnými nádory tvoří asi 2 %, je příčinou asi 6 % úmrtí na zhoubné nádory. Incidence karcinomu pankreatu (CaP) v posledních desetiletích trvale narůstá. Ročně je v ČR diagnostikováno kolem 1 700 nových případů CaP z toho většina ve IV. stadiu. Situace se v posledních 20 letech, vzhledem k technologickému pokroku, nemění. 80–85 % případů CaP je diagnostikováno v již radikálně neoperovatelném stadiu. Pětileté přežití nemocných s CaP navzdory multioborové medicínské léčbě nepřesahuje 5 %. V současnosti nemáme k dispozici žádné testy umožňující časnou detekci karcinomu. Příčinou pozdního rozpoznávání je absence časných varovných příznaků. V období objevení se známých symptomů je nemoc již pokročilá a naděje na vyléčení je v současnosti malá. V tomto období použité zobrazovací metody sice zpřesní rozsah onemocnění, ale na prognózu pacientů nemají vliv. Asi 90 % všech CaP představuje sporadický CaP. Zbývajících 10 % tvoří onemocnění s familiární vazbou. CaP vzniká z prekurzorových stadií, tzv. prekanceróz. Vývoj prekurzoru do invazivní formy CaP trvá dle modelů asi 11 let, vývoj metastatické skupiny buněk v primárním nádoru trvá asi 6 let. Z toho vyplývá dostatečný časový interval pro časnou diagnostiku. Je známých několik rizikových faktorů, jejichž nositelé jsou zatíženi vyšším rizikem vzniku CaP v porovnání s běžnou populací. Jsou to:

- a) kouření (balíček cigaret denně, 20 let);
- b) obezita (BMI nad 30);
- c) výskyt CaP v rodině u přímých příbuzných;
- d) letitý průběh chronické pankreatitidy, trvající přes 12 let;
- e) věk nad 55 let;
- f) konzumace alkoholu (aspoň 60 ml etanolu/den) u mužů;
- g) diabetes mellitus.

U CaP s familiární vazbou máme k dispozici parametry identifikující ohrožené pacienty, u nichž možno uplatnit preventivní odborné vyšetření (USG, EUS a další). Podobně je tomu u známých nebo suspektních prekurzorových lézí. Komplikovanější je situace u sporadického CaP. Není reálné uplatnit masový preventivní program. Nezbyvá, než pomoci rizikových faktorů a časných symptomů a jejich kombinace identifikovat teoreticky nejohroženější část populace a tuto předat diagnostickým centřům k dalšímu preventivnímu vyšetření a sledování. Právě zde se často ztrácí čas, jenž rozhoduje o prognóze pacientů.

Kombinovaná léčba: BRAFTOVI® (enkorafenib) + cetuximab

První a jediná léčba schválena a vyhrazena
k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC)
s mutací V600E genu BRAF, kteří již dříve podstoupili systémovou léčbu^{1,2}



A BREAKTHROUGH IN OVERALL SURVIVAL

ze studie fáze 3 u BRAF^{V600E} mutovaného mCRC

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU BRAFTOVI 50 mg tvrdé tobolky, BRAFTOVI 75 mg tvrdé tobolky

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku (dále jen SPC), bod 4.8.

SLOŽENÍ: Každá tvrdá tobolka obsahuje 50 mg, resp. 75 mg enkorafenibu. **INDIKACE:** Enkorafenib v kombinaci s binimetinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF (viz SPC body 4.4 a 5.1). *V kombinaci s cetuximabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC) s mutací V600E genu BRAF, kteří již dříve podstoupili systémovou léčbu (viz SPC body 4.4 a 5.1). **DÁVKOVÁNÍ: Melanom:** Doporučená dávka enkorafenibu je 450 mg (šest 75 mg tobolek) jednou denně v kombinaci s binimetinibem. **Kolorektální karcinom:** Doporučená dávka enkorafenibu je 300 mg (čtyři 75mg tobolky) jednou denně, v kombinaci s cetuximabem. Úprava dávkování u obou indikací je popsána v SPC. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC, bod 6.1). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Enkorafenib se má podávat v kombinaci s binimetinibem (u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF) nebo *v kombinaci s cetuximabem (u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutací V600E genu BRAF). Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu binimetinibem nebo *cetuximabem viz bod 4.4 SPC binimetinibu nebo cetuximabu. **INTERAKCE:** Enkorafenib je primárně metabolizován CYP3A4. Během léčby enkorafenibem je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných inhibitorů CYP3A. Pokud je souběžné podávání nezbytné, má se pečlivě monitorovat bezpečnost pacientů. Při současném podávání středně silných inhibitorů CYP3A s enkorafenibem je třeba postupovat s opatrností. Podrobněji v SPC, bod 4.5. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** uvádíme velmi časté, které se objevily v monoterapii, kombinaci s binimetinibem a *v kombinaci s cetuximabem: kožní papilom, melanocytární névus, anemie, snížení chuti k jídlu, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgeuzie, závratě, poruchy vidění, RPED, hemoragie, hypertenze, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, průjem, PPES, hyperkeratóza, vyrážka, suchá kůže, pruritus, alopecie, erytém, hyperpigmentace kůže, akneiformní dermatitida, artralgie, myalgie, myopatie, bolest končetin, bolest zad, únava, pyrexie, periferní edém, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, GGT a aminotransferáz. Podrobněji viz SPC, bod 4.8. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu k ochraně před vlhkostí. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Médicament, Boulogne-Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** Braftovi 50 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/001 (*28x1 tvrdých tobolek); EU/1/18/1314/003 (*112x1 tvrdých tobolek); Braftovi 75 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/002 (*42x1 tvrdých tobolek), EU/1/18/1314/004 (*168x1 tvrdých tobolek). Všechna balení nemusí být na trhu. **DATUM REVIZE TEXTU:** 01/2021.

Seznamte se úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky www.ema.europa.eu nebo na adrese: Pierre Fabre Médicament s.r.o., Prosecká 851/64, 19000 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com.

ZPŮSOB VÝDEJE: Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením.

ZPŮSOB ÚHRADY: Léčivý přípravek je u indikovaných pacientů s maligním melanomem hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V indikaci kolorektálního karcinomu nemá stanovenou úhradu.

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

**BRAFTOVI**
(encorafenib)

© 2020 Pierre Fabre, all rights reserved. BRAFTOVI® is a trademark of Array BioPharma Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.

References

1. Braftovi Summary of Product Characteristics. Pierre Fabre Médicament.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-1422.

II. Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika

II/119. AICOPE – PŘEDSTAVENÍ NOVÉHO PROJEKTU PRO “PATIENT EMPOWERMENT” V ONKOLOGII POMOCÍ UMĚLÉ INTELIGENCE

NOVÁČEK V.^{1,2,3}, HALÁMKOVÁ J.⁴

¹ Fakulta informatiky, MU Brno, ² MOÚ Brno, ³ Data Science Institute, National University of Ireland Galway, Ireland, ⁴ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

V roce 2016 bylo v ČR registrováno více než půl milionu onkologických pacientů, z toho 96 500 nově diagnostikovaných. Ten rok zemřelo 27 261 lidí [1]. To jasně ukazuje, že zhoubné nádory mají značný celospolečenský dopad. Přestože pro většinu druhů zhoubných nádorů existuje řada účinných způsobů léčby, většina z nich významně ovlivňuje následující život pacientů. Pro snížení této individuální, ale i socioekonomické zátěže je proto zásadní zvolit správný typ léčby, a to nejen na základě biologického profilu pacienta, jeho malignity, ale také na jeho preferencích a životním stylu. Mimoto klinická praxe ukazuje, že pro optimální akceptaci náročného procesu onkologické léčby je nutné, aby nemocní byli maximálně informovaní o strategii léčebného postupu [2]. Lepší informovanost vede k vyšší motivaci a lepší adherenci k léčbě, zvýšení spokojenosti pacienta a jeho rodiny a v neposlední řadě ke snížení stresu ošetřujících lékařů. Uspokojivé naplnění optimální informovanosti je ovšem zřídka možná. Jedním z hlavních důvodů je nedostatek časového prostoru pro zevrubnou komunikaci s pacienty v rámci stávající klinické praxe. To vede k tomu, že je v podstatě nemožné posoudit důsledky dostupných léčebných postupů při zohlednění biomedicinských profilů pacientů, jejich způsobu života, rodinného a/nebo pracovního zázemí apod. A tato naléhavá klinická potřeba motivuje projekt Alcope, v němž: 1) sbíráme, extrahujeme a předzpracováváme údaje z elektronických lékařských záznamů o pacientech a z veřejných datových zdrojů o nemocech, intervencích a léčích; 2) integrujeme předzpracovaná data do jednotného, sémanticky propojeného zdroje, tzv. grafu znalostí [3], a rozšiřujeme je o nové, odvozené vztahy; 3) rozvíjíme webová rozhraní pro zodpovídání otázek a vizuální průzkum tohoto grafu znalostí, společně s lékaři, pacienty a klinickými psychology; 4) vyhodnocujeme výsledný prototyp podpory rozhodování jeho předběžným nasazením v klinickém prostředí a porovnáváme jej se současnými postupy informování pacientů. Principem je vytvořit takové IT prostředí, které na podkladě umělé inteligence zlepší informovanost pacientů o jejich onemocnění a zjednoduší nemocnému výběr z více možných terapeutických postupů na podkladě biologického profilu jejich nádoru, klinického stavu, komorbidit a v neposlední řadě jejich preferencí, s plnou podporou ošetřujícího lékaře.

Podpořeno mezioborovým grantovým programem Masarykovy univerzity GAMU v rámci projektu Alcope: MUNI/G/1763/2020.

Literatura: [1] Kolektiv autorů UZIS. Novotvary 2016 ČR. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/novotvary2016.pdf>. [2] Giesler JM, Weis J. Patient competence in the context of cancer: its dimensions and their relationships with coping, coping self-efficacy, fear of progression, and depression. *Support Care Cancer* 2021; 29(4): 2133–2143. doi:10.1007/s00520-020-05699-0. [3] Hogan A, Blomqvist E, Cochez M et al. Knowledge graphs. *ACM Computing Surveys* 2021; 54(4): 1–37.

ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL: HIT PANCREATIC CANCER HEAD ON

ONIVYDE pegylovaný liposomál je schválen pro léčbu metastazujícího adenokarcinomu pankreatu v kombinaci s 5-fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (LV) u dospělých pacientů, u kterých došlo k progresi po léčbě založené na gemcitabinu.¹

ONIVYDE JE IRINOTEKAN V PEGYLOVANÉ LIPOSOMÁLNÍ FORMĚ URČENÝ PRO ÚČINNOU LÉČBU TOHOTO AGRESIVNÍHO ONEMOCNĚNÍ²⁻⁵

VÝSLEDKY Z KLINICKÉ STUDIE FÁZE 3 NAPOLI-1 UKAZUJÍ NA VÝBORNOU KLINICKOU ÚČINNOST KOMBINACE PŘÍPRAVKU ONIVYDE S 5-FU/LV:

- Shodně napříč všemi cílovými ukazateli účinnosti: významné zlepšení přežití i významně vyšší četnost léčebných odpovědí⁶⁻⁸
- Zachování dobré kvality života^{6,9}
- Dobře popsany bezpečnostní profil^{1,6,7}

LÉČBA ONIVYDE + 5-FU/LV JE DOPORUČENA VŠEMI STĚŽEJŠÍMI GUIDELINES¹⁰⁻¹³

LITERATURA: 1. ONIVYDE pegylovaný liposomál SmPC, poslední datum revize textu 08/2020. 2. Lamb YN, Scott LJ. *Drugs*. 2017;77:785-792. 3. Drummond DC et al. *Cancer Res*. 2006;66:3271-3277. 4. Kalra AV et al. *Cancer Res*. 2014;74:7003-7013. 5. Carnevale J, Ko AH. *Future Oncol*. 2016;12:453-464. 6. Wang-Gillam A et al. *Lancet*. 2016;387:545-557. 7. Wang-Gillam A et al. *Eur J Cancer*. 2019;108:78-87. 8. Chen LT et al. *Eur J Cancer*. 2018;105:71-78. 9. Hubner RA et al. *Eur J Cancer*. 2019;106:24-33. 10. Ducreux M et al. *Ann Oncol*. 2015;25(suppl 5):v56-v68. 11. eUpdate Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Published June 20, 2019. ESMO Guidelines Committee. Available at: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations>. Last accessed June 2020. 12. Okusaka T et al. *Pancreas*. 2020;49(3):326-335. 13. NCCN Guidelines Version 1.2020. Pancreatic Adenocarcinoma. Available at <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/english/pancreatic.pdf>. Published November 26, 2019. Last accessed June 2020.



onivyde[®]
pegylovaný liposomál irinotecan

Zkrácená informace o přípravku Onivyde pegylovaný liposomál[®]:

SLOŽENÍ: ONIVYDE pegylovaný liposomál 4,3 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi: Jedna 10ml injekční lahvička koncentráta obsahuje irinotecanum 43 mg (jako irinotecanum sucrososofatum v pegylované liposomální formě).
INDIKACE: Léčba metastazujícího adenokarcinomu pankreatu, v kombinaci s 5-fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (LV), u dospělých pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu.
DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ: Přípravek Onivyde pegylovaný liposomál smí pacientům předepisovat a podávat pouze lékaři a zdravotníci pracovníci se zkušenostmi s protinádorovými terapiemi. Přípravek Onivyde pegylovaný liposomál, leukovorin a 5-fluorouracil se mají podávat postupně. Doporučená dávka a režim přípravku Onivyde pegylovaný liposomál je 70 mg/m² intravenózně po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut a poté 5FU 2400 mg/m² intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Přípravek Onivyde pegylovaný liposomál se nemá podávat jako monoterapie. Sníženou počáteční dávkou přípravku Onivyde pegylovaný liposomál 50 mg/m² je třeba zvážit u pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1*28. V následných cyklech je třeba zvážit zvýšení dávky přípravku Onivyde pegylovaný liposomál na 70 mg/m², pokud je tolerována.
PREMEDIKACE: Doporučuje se standardními dávkami dexmethasonu (nebo ekvivalentním kortikosteroidem) společně s antagonistou 5-HT3 (nebo jiným antiemetikem) alespoň 30 minut před infuzí přípravku Onivyde pegylovaný liposomál. Úpravy dávek se doporučují ke zvládnutí toxicit 3. a 4. stupně souvisejících s přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál.
Porucha funkce jater: přípravek se nemá používat u pacientů s hodnotami bilirubinu > 2,0 mg/dl nebo AST a ALT > 2,5násobek horní meze normálu (ULN) nebo > 5násobek ULN, pokud jsou v jaterní přítomnosti mezastázy.
Porucha funkce ledvin: u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Přípravek se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).
KONTRAINDIKACE: Anamnéza závažné hypersenzitivity na irinotecan nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení.
ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ: Obecná: Přípravek Onivyde pegylovaný liposomál není ekvivalentem jiných neliposomálních forem irinotecanu a nesmí být s nimi zaměňován. **Myelosuprese/neutropenie:** Doporučuje se sledovat kompletní krevní obraz. Febrilní neutropenie je třeba okamžitě léčit širokospektrými intravenózními antibiotiky v nemocnici. Léčbu přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál je třeba pozastavit, pokud se vyskytne febrilní neutropenie nebo klesne absolutní počet neutrofilů pod 1500/mm³. Pacienti se závažným selháním kostní dřeně nemají být léčeni tímto přípravkem. Předchozí ozařování oblasti břišní v anamnéze zvyšuje riziko závažné neutropenie a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál. u pacientů s ozařovanými oblastmi břišní v anamnéze se doporučuje pečlivě sledování krevního obrazu a je třeba zvážit použití myeloidních růstových faktorů. u pacientů, kterým je přípravek Onivyde pegylovaný liposomál podáván souběžně s ozařováním, je třeba postupovat s opatrností. **Imunosupresivní účinky a vakcíny:** Je nutné vyvarovat se vakcínami živými vakcínami. Mrtvé či inaktivované vakcíny se mohou podávat; odpověď na ně však může být snížena. u asijských pacientů byla pozorována vyšší

incidence závažné a febrilní neutropenie. U osob, které jsou 7/7 homozygoty alely *28 genu UGT1A1*28, existuje zvýšené riziko neutropenie při léčbě neliposomálním irinotecanem. **Interakce se silnými induktry CYP3A4:** lze podávat se silnými induktry enzymu CYP3A4, jako jsou antikonvulziva (fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin), rifampin, rifabutin a třezalka tečkovaná, pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. Je třeba zvážit substituční terapii neindukujícími enzymy, a to nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál. **Interakce se silnými inhibitory CYP3A4 nebo silnými inhibitory UGT1A1:** nesmí se podávat se silnými inhibitory enzymu CYP3A4. Podávání je třeba ukončit nejméně 1 týden před zahájením léčby přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál. Lze podávat se silnými inhibitory UGT1A1 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. **Průjem:** u pacientů, u kterých dojde k časnému nástupu průjmů, je třeba zvážit terapeuticky a profylakticky podávání atropin, pokud není kontraindikováno. Podávání loperamid je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmů nebo ihned po nástupu častějšího vyprazdňování střev než obvykle. Jestliže průjem přetrvává, i když pacient užívá loperamid déle než 24 hodin, je třeba zvážit podpurnou léčbu perorálními antibiotiky. Jestliže průjem přetrvává déle než 48 hodin, ukončete podávání loperamid, monitorujte a doplňte tekutiny s obsahem elektrolytů a pokračujte v antibiotické podpurné léčbě. Léčbu přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál je třeba odložit do doby, než průjem dosáhne ≤ 1. stupně (0-2 stolice/den více než v době před léčbou). Nesmí se podávat pacientům se střevní obstrukcí a chronickým zánětlivým onemocněním střev, dokud neodezní. **Cholinergní reakce:** Průjem s časným nástupem mohou provázet cholinergní příznaky, jako jsou rinitida, zvýšená salivace, zrudnutí, diaréza, bradykardie, mioza a hyperperistaltika. V případě cholinergních příznaků je třeba podat atropin. **Akutní reakce na infuzi a související reakce:** V případě závažných hypersenzitivních reakcí je třeba léčbu přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál ukončit. **Předchozí Whippleova operace:** Je třeba sledovat známky infekce. **Cévní onemocnění:** Onivyde pegylovaný liposomál je spojován s tromboembolickými příhodami, jako je plicní embolie, žilní trombóza a arteriální tromboembolismus. Pro odhalení pacientů s vícečetnými rizikovými faktory kromě základního novotvaru má být odebrána důkladná anamnéza. Pacienti mají být informováni o známkách a symptomech tromboembolie a mají okamžitě kontaktovat lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u nich takové známky nebo symptomy objeví. **Plicní toxicita:** u pacientů léčených neliposomálním irinotecanem se vyskytlý příhody podobné intersticiálnímu plicnímu onemocnění (ILD). Mezi rizikové faktory patří preexistující plicní onemocnění, podávání pneumotoxických léčivých přípravků, kolonie stimulujících faktorů nebo předchozí radiační terapie. u těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat respirační příznaky před léčbou přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál i během ni. Objeví-li se nová nebo progresivní dyspnoe, kašel a horečka, je třeba léčbu přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál okamžitě přerušit až do vyhodnocení diagnózy. u pacientů s potvrzenou diagnózou ILD je třeba léčbu přípravkem ukončit. **Porucha funkce jater:** Pacienti s hyperbilirubinemií měli vyšší koncentrace celkového SN38, a proto je u nich zvýšené riziko neutropenie. u pacientů s celkovým bilirubinem 1,0-2,0 mg/dl je

je třeba pravidelně sledovat krevní obraz. U pacientů s poruchou funkce jater (bilirubin > 2násobek horní hranice normálního rozmezí [upper limit of normal, ULN]; transaminázy > 5násobek ULN) je třeba postupovat opatrně. **Porucha funkce ledvin:** nebylo stanoveno. **Pacienti s podváhou:** u pacientů s body mass indexem < 18,5 kg/m² je třeba postupovat opatrně. **Pomocné látky:** obsahuje 33,1 mg sodíku v lahvičce, což odpovídá 1,65% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. **INTERAKCE:** Souběžné podávání s induktry CYP3A4 může snížit a souběžné podávání s inhibitory CYP3A4 a inhibitory UGT1A1 (např. atazanavirem, gemfibrozilem, indinavirem, regorafenem) může zvýšit systémovou expozici přípravku Onivyde pegylovaný liposomál. **FERTILITA* TĚHOTENSTVÍ:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ*:** kontraindikováno. **ANTIKONCEPCE*:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 1 měsíc po ukončení léčby u žen a 4 měsíce u mužů. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Dbát zvýšené pozornosti. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** Velmi časté: neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, hypokalemie, hypomagnezemie, dehydratace, snížená chuť k jídlu, závrata, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida, alopecie, pyrexie, periferní otok, zánět sliznice, únava, astenie, snížení hmotnosti. Časté: septický šok, seps, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orální kandidóza, lymfopenie, hypoglykemie, hyponatremie, hypofosfatemie, insomnie, cholinergní syndrom, dysgezie, hypotenze plicní embolie, embolizace, hluboká žilní trombóza, dyspnoe, dysfonie, kolitida, hemoroidy, hypalbuminemie, akutní renální selhání, reakce spojená s infuzí, edém, zvýšený bilirubin, zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšení INR. Méně časté: biliární sepse, hypersenzitivita, trombóza, hypoxie, ezofagitida, proktitida, makulopapulózní vyrážka, diskolorace nehtů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Irinotecan (inhibitor topoisoméry II) zapouzdřený v lipidové dvovrstvě vezikule nebo lipozomu. Irinotecan je derivátem kamptothecinu. Kamptothecin působí jako specifické inhibitory enzymu DNA topoisoméry I. Irinotecan je jeho aktivní metabolit SN-38 vytvářející reverzibilní vazbu s komplexem topoisoméry I-DNA a indukují jednořetězcové léze DNA, které blokují replikační vidlici DNA a odpovídají za cytotoxicitu. Irinotecan se metabolizuje prostřednictvím karboxylesterázy na SN-38. SN-38 je z hlediska inhibice topoisoméry I purifikované z nádorových buněčných linií člověka a hlodavců přibližně 1000krát silnější než irinotecan. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Uchovávejte v chladničce (2-8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **BALENÍ*:** 1 injekční lahvička obsahující 10 ml koncentráta. **Datum poslední revize textu:** 07/2021. **Registrační číslo:** EU/1/16/1130/001. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex Francie. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Vydej 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-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-poisteni>. Přípravek je k dispozici u lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 21/16/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111.

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

III. Vzdělávání, kvalita a bezpečnost v onkologické praxi

III/145. VYUŽITÍ MONITORINGU CYTOSTATIK: SNIŽOVÁNÍ KONTAMINACE A ZLEPŠOVÁNÍ PRACOVNÍHO A DOMÁČÍHO PROSTŘEDÍ

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

¹ PFF MU Brno, ² Ústavní lékárna, MOÚ Brno, ³ Nemocniční lékárna, FN Brno

Východiska: Cytostatika představují zdravotní rizika pro zaměstnance ve zdravotnictví a další potenciálně exponované osoby jako jsou ošetřovatelé, rodinní příslušníci onkologických pacientů apod. Jedním z nástrojů udržení nízké kontaminace prostředí je pravidelný monitoring – sledování kontaminace povrchů. Cíle našeho výzkumu byly: a) vyvinout komplexní metodiku pro monitoring spektra cytostatik, která se v pracovním a domácím prostředí nachází nejčastěji; b) zjistit rozšíření a hladiny v nemocnicích, lékárnách, domovech pro seniory, patientských domácnostech a hospicích; c) navrhnout pragmatické postupy snižování kontaminace. **Materiál a metody:** Nově jsme vyvinuli LC-MS/MS metodiku stanovení spektra cytostatik, vybraných dle spotřeby a toxicity: cyklofosamid (CP), 5-fluorouracil (FU), paklitaxel (PX), ifosfamid (IF), kapecitabin (CAP), irinotekan (IRI), docetaxel (DOC), gemcitabin (GEM) a metotrexát (MET). Sledována byla dále platina (Pt) metodikou ICP-MS jako marker Pt-cytostatik. Metodiky jsme využili pro analýzy z let 2018–2020: téměř 700 vzorků z monitoringu nemocnic a lékáren 24 zařízení z ČR a Slovenska, 133 vzorků ze 17 domovů onkologických pacientů, 10 vzorků ze 2 hospiců, 19 vzorků ze 2 domovů pro seniory. **Výsledky:** Vedle nových poznatků z nemocnic a lékáren jsme získali první informace o kontaminaci domovů pro seniory, hospiců a domácností pacientů. Nejvýznamnější zjištění: 1) Pt, CP, FU, GEM, IF, PX a IRI jsou nejčastěji detekovaná CL v nemocnicích a lékárnách; 2) kontaminace cytostatiky je nezávislá na velikosti nemocnice a počtech příprav; 3) kontaminace nemocničních stacionářů a patientských WC je obecně vyšší než prostory lékáren; 4) cytostatika (zejména karcinogenní CP) byla opakovaně prokázána v domovech u pacientů, vč. stolů a kuchyňských linek; 5) prostory hospiců mohou být kontaminovány Pt z moči bývalých onkologických pacientů; 6) v domovech pro seniory se vyskytují stopy cytostatik. **Závěr:** První výsledky z nezdavatnických zařízení a z domácností ukazují, že onkologický pacient může být dočasným zdrojem kontaminace. Byla získána také komplexní data o kontaminaci různých zdravotnických zařízení širokým spektrem cytostatik. Výsledky využívají manažeři pracovišť a nemocniční hygienici při zlepšování pracovních podmínek a snižování rizik pro zdravotní sestry, sanitární pracovníky, ošetřovatele apod. Výsledky byly také využity při přípravě návodů a letáků pro pacienty, které jsou k dispozici v nemocnicích a na www.cytostatika.cz.
Podpořeno projektem AZV MZd ČR reg. č. NV18-09-00188.

III/146. DEZINFEKCE V NEMOCNICÍCH: MOŽNÉ ODSTRANĚNÍ CYTOSTATIK?

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

¹ PFF MU Brno, ² Ústavní lékárna, MOÚ Brno, ³ Nemocniční lékárna, FN Brno

Východiska: V nemocnicích jsou rutinně používány různé dezinfekční plány k odstranění kontaminace patogenními organizmy. Dalšími rizikovými faktory jsou také cytotoxické látky (CL), ale vliv používaných dezinfekcí na osud CL přítomných v prostorách nemocnic nebyl doposud systematicky studován. Cílem studie bylo popsat změny v reálně existující kontaminaci cytostatiky v konkrétní nemocnici (MOÚ) po opakované aplikaci různých dezinfekčních prostředků. **Materiál a metody:** Během pravidelného monitoringu CL v nemocnicích jsme získali informace o hladinách kontaminace na površích podlah v různých částech zdravotnických zařízení a vytypovali jsme nejvíce a nejčastěji kontaminovaná místa. V této studii jsme se zaměřili na možnosti snižování kontaminace CL v povrchové vrstvě podlah na stacionářích MOÚ v Brně po opakované aplikaci různých dezinfekcí po běžně provedeném úklidu. Ve studii bylo testováno 10 nejčastěji používaných dezinfekcí v ČR s různými aktivními složkami, které byly vybrány na základě rozsáhlého dotazníkové šetření. **Výsledky:** Účinky dezinfekcí byly testovány vůči běžně nalézaným CL jako je cyklofosamid (CP), paklitaxel (PX), fluorouracil (FU), platina (Pt) a irinotekan (IRI). Na snížení původní kontaminace FU, PX a IRI byly poměrně účinné téměř všechny studované dezinfekční prostředky. Odstranění karcinogenního CP bylo obecně obtížné, cca 10 % původní kontaminace bylo stále přítomno i po opakovaném použití dezinfekčních prostředků. Obecně, dezinfekce obsahující aktivní chlor byly účinné při odstranění kontaminace CL (zpravidla již po první aplikaci). Relativně účinné byly také dezinfekce obsahující peroxidy. Problematické bylo použití dezinfekcí s koncentrovanými alkoholy, které překvapivě zvyšovaly počáteční kontaminaci tím, že uvolňovaly starou kontaminaci z povrchové ochranné vrstvy na podlaze (po pastování). **Závěr:** Studie poskytla nové informace o účinnosti celé škály nejběžněji využívaných dezinfekcí na odstranění existující kontaminace CL v prostředí stacionářů. Nejúčinnějšími dezinfekcemi jsou prostředky na bázi aktivního chloru a peroxidů. Detergenty byly účinné pouze k vymývání z povrchů (bez degradace CL). Alkoholy naopak mobilizují starou zátěž z hlubších vrstev podlahy a mohou tak zvyšovat expozici zdravotnického personálu. Získané výsledky by měly zohlednit nemocniční hygienici při vytváření dezinfekčních plánů s ohledem na snižování rizik karcinogenních cytotoxických léčiv přítomných v nemocničním prostředí.
Podpořeno z programového projektu MZ ČR reg. č. NV18-09-00188.

III/147. K ČEMU MONITORING? PRAKTICKÉ ZKUŠENOSTI SESTRY APLIKUJÍCÍ CYTOSTATIKA

CIPROVÁ T.¹, FLORIÁNOVÁ I.², VYKOUKALOVÁ E.²

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

Sdělení je přehledem požadavků kladených na teoretické vědomosti a praktické dovednosti sester, které jsou kompetentní k ošetřovatelské péči při aplikaci chemoterapie a odpovídají za minimalizaci kontaminace pracoviště cytotoxickými látkami. Shrnuje zásady zacházení s cytotoxickými léčivy, bezpečný transport, řešení mimořádných událostí, principy monitorování výskytu kontaminace cytotoxickými léčivy nejen v ambulantní části chemoterapeutického

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

III/148. CYTOSTATIKA V DOMÁCNOSTECH ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

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

¹ Ústavní lékárna, MOÚ Brno, ² PíF MU Brno, ³ Nemocniční lékárna, FN Brno

Představuje onkologický pacient léčený chemoterapií riziko pro své okolí? Jsou členové jeho domácnosti vč. malých dětí a seniorů „ohroženi“ reziduí cytostatik, která pacient po aplikaci vylučuje? Na tyto otázky se snažíme nalézt odpověď díky grantovému projektu AZV MZ ČR číslo NV18-09-00188, který monitoruje úroveň kontaminace cytostatiky přímo u pacientů doma. V příspěvku bychom rádi představili výsledky z domácnosti první pacientky s diagnózou invazivního karcinomu prsu. Po parciální mastektomii podstoupila naše pacientka adjuvantní chemoterapii na bázi antracyklinů v kombinaci s cyklofosfamidem (4x AC v třítydenním režimu) a taxanů (12x paklitaxel v týdenním režimu). Domácnost pacientky jsme navštívili ještě před zahájením léčby a odebrali kontrolní „čisté“ stěry. Další vzorky na kontaminaci cytostatiky jsme odebrali 3. den po aplikaci 1. cyklu režimu AC, dále 3. den po aplikaci 2. cyklu AC, 3. den po aplikaci 2. cyklu paklitaxelu. Poslední „kontrolní“ stěry byly realizovány půl roku po ukončení chemoterapeutické léčby naší pacientky. Všechny vzorky odebrané 3. den po aplikaci 1. a 2. cyklu režimu AC byly pozitivní na přítomnost cyklofosfamidu, nejvyšší kontaminace byla naměřena na kuchyňském stole. Odběry provedené 3. den po aplikaci 2. cyklu paklitaxelu ukazují na snižující se kontaminaci cyklofosfamidem, ale nově se objevuje kontaminace paklitaxelem na podlaze toalety. Kontrolní odběr půl roku po léčbě ukázal jen velmi nízkou kontaminaci cyklofosfamidem, ostatní prostory domácnosti již nebyly cytostatiky kontaminovány vůbec. Detailní výsledky budou prezentovány v příspěvku včetně představení informační brožurky pro onkologické pacienty, která vznikla jako praktický výstup této pilotní studie.

Podpořeno grantem projektu AZV MZ ČR číslo NV18-09-00188.

III/149. PŘIPRAVUJE SE NOVÁ LEGISLATIVA V OBLASTI MONITOROVÁNÍ KONTAMINACE CYTOTOXICKÝMI LÉČIVY I V COVID DOBĚ?

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

¹ Ústavní lékárna, FN Brno, ² Ústavní lékárna, MOÚ Brno, ³ Recetox MU Brno

Generální ředitelství Evropské komise pro zaměstnanost a sociální věci (GŘ EMPL) se rozhodlo provést dotazníkovou studii podporující posouzení různých možností ochrany zaměstnanců před expozicí nebezpečnými léčivými přípravky, včetně cytotoxických léčiv (VT/2019/014). Studie podporující posouzení různých možností ochrany zaměstnanců před expozicí nebezpečným léčivým přípravkům včetně cytotoxických léčivých přípravků podle směrnice o karcinogenech a mutagenech, CMD (Směrnice 2004/37/ES). Stávající evropský právní rámec pro bezpečnost a ochranu zdraví při práci zahrnuje směrnici 89/391/ES (rámcová směrnice) a 23 souvisejících směrnic. U chemických látek jsou klíčové požadavky obsaženy zejména ve směrnici 98/24/ES (směrnice o chemických látkách, CAD), která pokrývá rizika vyplývající ze všech nebezpečných chemických látek přítomných na pracovišti, a ve směrnici 2004/37/ES (karcinogeny a mutageny) Směrnice CMD, jejímž cílem je chránit zaměstnance před riziky pro zdraví a bezpečnost při expozici karcinogenům a mutagenům při práci. Léčivé přípravky a účinné látky, které splňují definici pojmu „karcinogen“ nebo „mutagen“ ve směrnici o karcinogenech a mutagenech, spadají do oblasti působnosti této směrnice. Dotazníková studie měla shromáždit informace o tom, jak je toto prováděno v členských státech. Studie má poskytnout nejnovější, aktualizované a důkladné informace o nebezpečných léčivých přípravcích (HMP), včetně cytotoxických léčivých přípravků, s cílem určit rizika pro zdraví zaměstnanců vyplývající z expozice těmto léčivým přípravkům na pracovišti. Cílem studie je dále prozkoumat a analyzovat nejlepší způsoby řešení těchto rizik, včetně možných změn právního základu EU. V současné době v EU neexistuje žádná společná definice HMP a je součástí této studie sbírat informace o možných definicích používaných v členských státech.

Dotazník obsahoval několik částí:

Část A: Stávající národní regulační systémy a politiky;

Část B: Vystavení nebezpečným léčivým přípravkům a exponovaným pracovníkům;

Část C: Možné možnosti politiky a jejich dopad.

V prezentaci probereme, zda a co je nového v oblasti legislativy směřující k nakládání s cytotoxickými látkami.

III/222. OPAKOVANÝ MONITORING POŠKOZENÍ CHROMOZOMŮ U ZDRAVOTNÍKŮ S RIZIKEM EXPOZICE GENOTOXICKÝM LÁTKÁM

KADLČÍKOVÁ D.¹, MUSILOVÁ P.¹, PETROVOVÁ M.², HRADSKÁ H.¹, SVOBODA M.³, RUBEŠ J.¹

¹ Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v. v. i., Brno, ² Ambulance pracovních lékařských služeb, MOÚ Brno, ³ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Profesní expozici zdravotníků je věnována velká pozornost. Opatření při nakládání s cytostatiky a doporučení radiační ochrany jsou nastavena tak, aby eliminovala cytotoxické, karcinogenní a teratogenní účinky cytostatik a ionizujícího záření. Biomonitoring metodou fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) může poskytovat

informace o dlouhodobé expozici klastogenům a současně zohledňuje individuální senzitivitu. Při spolupráci s Masarykovým onkologickým ústavem bylo vyšetřeno 85 zaměstnanců v riziku expozice cytostatikům ($n = 49$; 58 %), ionizujícímu záření ($n = 18$; 21 %) a kombinovaném riziku cytostatik a ionizujícího záření ($n = 18$; 21 %). Odběr byl opakován po 2–3 letech (průměr 2,29 let; směrodatná odchylka 0,27; rozmezí 1,77–2,96). Lymfocyty kultivované z plné krve byly nezávisle vyšetřeny konvenčním barvením Giemsou (dle metodiky AHEM – CAPL) a metodou FISH s malovacími sondami pro chromozomy 1 (červená), 2 a 4 (zelená) a centromerickou sondou (biotin – avidin-Cy5). Párová data z 1. a 2. odběru zkoumaných zaměstnanců byla hodnocena Wilcoxonovým testem se simulací Monte Carlo. Metodu CAPL jsou standardně vyšetřovány získané nestabilní chromatidové a chromozomové aberace. Ve 2. odběru bylo nalezeno významné zvýšení všech cytogenetických aberací ($p < 0,05$), s výjimkou chromatidových výměn. Zohledníme-li riziko expozice, významný nárůst frekvence aberantních buněk a počtu zlomů na buňku byl detekován pro pracovníky v expozici cytostatik ($p < 0,01$) a ionizujícího záření ($p < 0,01$). Stabilní chromozomové změny, které mohou přetrvávat, např. translokace, i nestabilní aberace je možné vyšetřovat metodou FISH. Zatímco hodnoty stabilních cytogenetických změn byly v 1. a 2. odběru podobné, ve 2. odběru jsme našli významné zvýšení nestabilních aberací, dicentrických chromozomů ($p = 0,01$) a acentrických fragmentů ($p = 0,03$). Při rozdělení pracovníků podle expozice byl nárůst dicentrických chromozomů odhalen u zdravotníků nakládajících s cytostatiky ($p = 0,02$). Naopak u pracovníků v expozici ionizujícímu záření došlo mezi 1. a 2. odběrem ke snížení genomové frekvence translokací ($p = 0,03$). Nárůst nestabilních chromozomových aberací je pravděpodobně možné přičíst nárůstu objemu péče o onkologické pacienty mezi lety 2015–2018 (v některých oblastech až o 15 %). Nebyly ale nalezeny významné změny v hodnotách stabilních chromozomových aberací a pravděpodobně tak nedochází ke zvyšování dlouhodobé expozice.

III/269. ZKUŠENOSTI S PŘÍPRAVOU RADIOFARMAK S VYUŽITÍM KARL100 A MDDS-A

BUDINSKÝ M., VYŠINSKÝ P.

Ústavní lékárna, MOÚ Brno

Východiska: Instrumentace přípravy pozitronových radiofarmak má své uplatnění v optimalizaci radiační ochrany farmaceutického personálu. **Metoda:** V našem sdělení se zabýváme sledováním a hodnocením vlivu instrumentace přípravy radiofarmak prostřednictvím zařízení KARL100 a μ DDS-A na výsledky osobní dozimetrie farmaceutického personálu. **Výsledky:** Z dlouhodobého hlediska je ve výsledcích osobní dozimetrie patrný pokles hodnot kolektivních dávek osobní dozimetrie, v krátkodobém hledisku se jedná o stagnaci hodnot kolektivních dávek osobní dozimetrie, která je zapříčiněna rozšiřováním spektra pozitronových radiofarmak o technologicky a expozičně náročnější přípravky. **Závěr:** Zařízení KARL100 a μ DDS-A pro instrumentální přípravu radiofarmak umožňují udržovat hodnoty expozice farmaceutického personálu na akceptovatelných hodnotách, a to i přes neustálé rozšiřování spektra pozitronových radiofarmak.

IV. Diagnostické metody v onkologii

IV/51. APLIKACE MR SPEKTROSKOPIE U MOZKOVÝCH GLIOMŮ SE SPECIÁLNÍM ZAMĚŘENÍM NA DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKU MEZI RECIDIVOU TUMORU A RADIONEKRÓZOU

MALUCELLI A.^{1,2}, PAJUELO D.³, BARTOŠ R.^{1,2}, SAMEŠ M.^{1,2}, HÁJEK M.³

¹ Krajská zdravotní a.s., Ústí nad Labem, ² Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem, ³ IKEM Praha

Úvod: V přítomnosti nové kontrastně se sytící léze v rámci radiologického sledování pacientů po onkologické léčbě mozkového gliomu vysokého stupně (HGG) je diferenciální diagnostika mezi recidivou tumoru (REC) a radionekrózou (RAD) zásadní pro přizpůsobení specifické terapeutické odpovědi těmto histopatologicky a prognosticky odlišným entitám. Četné studie naznačují, že protonová MR spektroskopie (MRS) dokáže rozlišit s přijatelnou specificitou RAD z REC. Publikované studie se často liší metodikou, kritérii zařazení, technickými specifikacemi MR přístroje a analýzou metabolitů. Tato studie využívá metodu multivoxelové 3D protonové MRS na 3T ke korelaci metabolických dat s histopatologickými vzorky, klinické a radiologické sledování u skupiny pacientů s novými kontrastně se sytícími lézemi po onkologické léčbě pro HGG. K testování bylo použito více metod metabolické analýzy, aby se zjistilo, která z nich nejlépe funguje při rozlišování REC od RAD u jedné prospektivní kohorty pacientů. **Cíl:** Testovat odlišné metody MRS s různými metabolity a mezními hodnotami v prospektivní kohortě pacientů s HGG a zjistit, která metoda nejlépe funguje v diferenciální diagnostice mezi REC a RAD. **Metody:** Dvacet šest pacientů po resekcii a onkologické léčbě pro HGG s novou kontrastně se sytící lézí na MR (celkem 37 lézí) podstoupilo kvantitativní MRS. Léze byly klasifikovány jako REC, regresivní recidiva (rREC) nebo RAD na základě histologického nebo MR radiologického sledování. Bylo testováno šest metod MRS kombinujících různé metabolity a jejich poměry a byla vypočítána jejich sensitivita a specificita. **Výsledky:** Sensitivita a specificita se významně lišily mezi metodami a v rámci stejné metody v závislosti na ECHO-čas (TE). Při MRS s TE = 30 ms byl nalezen statisticky významný rozdíl v interhemisférických koncentracích sloučenin obsahujících cholin (Cho) mezi REC a RAD a v interhemisférických celkových koncentracích kreatinu (Cr) mezi REC a rREC. MRS s TE = 135 ms vykázala statisticky významný rozdíl v interhemisférické Cho a Cho/Cr mezi REC a RAD. Nejširší oblast pod ROC křivkami byla získána interhemisférickým porovnáním Cho měřeným s TE = 135 ms. Nejlepší metodou bylo interhemisférické srovnání koncentrací Cho, Cho/Cr a laktátu (Lac) (citlivost 93,3 % a specificita 78,6 %). **Závěr:** MRS je užitečný při odlišení REC od RAD. TE ovlivňuje výkonnost MRS i v rámci stejné metody. Hodnocení Cho, Lac a Cho / Cr v lézi a kontralaterálně s dlouhým TE dosáhlo nejlepší prediktivní hodnoty.

Poděkování: Podpořeno grantem 00023001IKEM.

IV/199. UMĚLÁ INTELIGENCE V RADIOLOGII

KŘÍSTEK J., STANDARA M.

Oddělení radiologie, MOÚ Brno

Radiologie je technologicky jedním z nejpokročilejších oborů medicíny, digitální revoluci si obor prodělal v 80. a 90. letech minulého století. Proto i většina nových postupů využívajících počítačovou techniku vč. aplikací umělé inteligence (artificial intelligence, AI) se objevuje právě v radiologii a oborech se zobrazovacími metodami spojených. Autoři podávají ucelený přehled současných možností prakticky využívající AI v organizaci postupu práce a jeho organizace (workflow), ve vlastním diagnostickém procesu a jeho zrychlení a zjednodušení, v prediktivních hodnoceních, statistice a komunikaci výsledků. Zmíněn je přesah do dalších oborů, integrace dat do institucionálních, regionálních, národních a mezinárodních struktur a v neposlední řadě i etické otázky, které s nasazením počítačové techniky do rutinního diagnostického a rozhodovacího procesu představují velkou výzvu do budoucna.

IV/214. CNV ANALÝZA A DIGITALMLPA TECHNOLOGIE VYUŽÍVANÉ V GENETICKÉ LABORATOŘI V MOÚ

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

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ Brno

Technologie masivního paralelního sekvenování neboli sekvenování nové generace (NGS) v posledních letech prošla a stále prochází bouřlivým vývojem. Je skvělým nástrojem pro detekci bodových mutací, jako jsou nukleotidové substituce nebo drobné delece/inzerce/duplikace. V rámci NGS vyšetření je možné pomocí bio-informatických nástrojů provádět rovněž CNV (copy number variants) analýzu, která je cílená na odchylky v hloubce čtení a detekuje oblasti s pravděpodobným výskytem rozsáhlých intragenových přeskupení postihujících celé exony až geny. Detekce těchto rozsáhlých změn je nezbytným krokem v komplexní strategii genetické diagnostiky. CNV analýza z NGS dat poměrně náročná a vyžaduje vysoce homogenní pokrytí v rámci genů i jednotlivých vzorků, zpracovávaných za stejných podmínek. Tato analýza je ovlivněna také krátkou délkou čtení, která je této technologii vlastní a zkrácením pokrytí díky vysokému obsahu GC v některých oblastech. Tyto problémy pak vedou k řadě hraničních hodnot, které je pak nutné ověřovat. Zlatým standardem pro ověření CNV změn v diagnostice je metoda MLPA (multiplex ligation dependent probe amplification), která byla poprvé publikována v roce 2002. V současné době je k dispozici velké množství problemů využívaných v souvislosti s hereditárními nádorovými syndromy (MRC Holland). Podstatou MLPA je hybridizace speciálně navržených sond specifických pro jednotlivé úseky daného genu s genomovou DNA, ligace těchto sond a následná multiplex PCR reakce s využitím pouze jednoho univerzálního páru primerů. Směs vzniklých fluorescenčně značených PCR produktů (max. 60) s různou délkou je separována a kvantifikována pomocí fragmentační analýzy s využitím kapilárního sekvenátoru pro Sangerovo sekvenování. Nově vyvinutou metodou je tzv. digitální MLPA, která v principu spojuje MLPA a NGS analýzu pomocí sekvenační platformy a umožňuje tak kvantifikaci až 1 000 různých cílových sekvencí v jedné reakci. Laboratorní postup zpracování se v principu neliší od klasické MLPA, pouze se přidávají unikátní barkódy, které umožní rozlišení jednotlivých vzorků v konečné analýze. K vyhodnocení dat je nutné použít Coffalyser digitalMLPA data analysis software. V roce 2020 byl uveden na trh D001 Hereditary

Cancer Panel 1, který obsahuje celkem 690 sond k detekci 28 genů souvisejících s nejčastějšími dědičnými nádorovými syndromy dospělého věku. V této prezentaci bychom Vám rádi přiblížili naše zkušenosti s CNV analýzou a technologií digitalMLPA.

Práce byla podpořena granty MZ ČR – RVO MOÚ 00209808; a AVZ: NU20-03-00285.

IV/219. SLEDOVÁNÍ ONKOLOGICKÉ LÉČBY SOLIDNÍCH NÁDORŮ S VYUŽITÍM ONCOMONITORU – RYCHLÉ A CITLIVÉ METODY TEKUTÉ BIOPSIE

MINÁRIK M.¹, BELŠÁNOVÁ B.¹, STREITOVÁ E.¹, PTÁČKOVÁ R.², PAZDÍREK F.³, PEŠEK M.⁴, SVATOŇ M.⁴, TAŠKOVÁ A.⁵, LEVÝ M.⁶, BENEŠOVÁ L.²

¹ Elphogene, s.r.o., Praha, ² Genomac výzkumný ústav, s.r.o., Praha, ³ Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol, ⁴ Klinika pneumologie a ftizeologie LFP UK a FN Plzeň, ⁵ Klinika hrudní chirurgie 2. LFHK UK a FTN Praha, ⁶ Chirurgická klinika 1. LF UK a FTN Praha

Využití volné nádorové DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) jako alternativního zdrojového materiálu pro molekulární vyšetření je dnes součástí diagnostiky solidních nádorů. Jedná se především o situace, kdy standardní vzorek tkáně není dostupný, případně jeho vyšetření nepřineslo konkluzivní výsledek, a kde „tekutá biopsie“ může nahradit standardní biopsii tkáňovou. Poté, co je ctDNA intenzivně zkoumána již více než 10 let, je nepochybné, že mutační profily detekované v ctDNA velmi spolehlivě kopírují molekulární stav uvnitř nádorových buněk. V poslední době je též stále jasnější i to, že množství uvolňované ctDNA je úměrné množství rozpadajících se nádorových buněk, které odráží celkový objem nádorové masy označovaný jako nádorová zátěž (tumor burden). Z pohledu klinické onkologie to přináší velmi zajímavé možnosti, neboť hladiny ctDNA tak přímo korelují s rozsahem onemocnění a to i vzhledem k případně absolvované či probíhající terapii. Průběžné sledování úspěšnosti onkologické léčby na základě dynamiky ctDNA se tak stává významným nástrojem v klinickém managementu solidních nádorů. Základní faktory definující klinické využití diagnostického přístupu jsou jeho spolehlivost, metodická náročnost a náklady. V oblasti jednorázově prováděné diagnostické tekuté biopsie je klíčové zajistit co nejširší spektrum vyšetřovaných mutací i za cenu poněkud vyšších nákladů na specializované postupy sekvenování nové generace (next-generation sequencing, NGS). Oproti tomu pro klinické využití ctDNA pro monitorování průběhu léčby na základě jejího opakovaného vyšetřování je při zachování dostatečné spolehlivosti (vysoká citlivost i specifita) velmi důležité udržení nízkých nákladů. Většina současných přístupů pro sledování hladin ctDNA na základě cílené detekce předem známých mutací je založeno na alelicky specifické amplifikaci mutovaných fragmentů v režimu kvantitativní PCR (qPCR) nebo digitální PCR (ddPCR). Použitelnost těchto postupů je však omezena pouze na detekce mutací lokalizovaných v tzv. hotspots, což bývá typicky případ mutovaných onkogenů (např. KRAS, BRAF, EGFR apod.). Na našem pracovišti jsme v průběhu řady let vyvinuli metodu, která je univerzálně použitelná pro mutace v širším úseku DNA a je tak vhodná i pro detekci mutovaných tumor supresorů (např. TP53, APC, BRCA1-2 apod.). Tato metodika byla pod označením oncoMonitor optimalizována a validována a v příspěvku budou předvedeny možnosti jejího využití u pokročilého kolorektálního karcinomu a nemalobuněčného karcinomu plic.

Částečně podpořeno grantem AZV 17-30748A.

IV/221. ANALÝZA GLYKOZYLÁCE PROTEÍNŮ V SÉRACH ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

URMINSKÝ A.¹, BENEŠOVÁ I.¹, UHRÍK L.¹, HENEK T.¹, HALÁMKOVÁ J.², HERNYCHOVÁ L.²

¹ RECAMO, MOÚ Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

V sérech pacientů je možné detegovat proteiny s neobvyklými glykozylacemi, které sú přítomné na povrchu nádorových buniek alebo sú nimi vylučované. Tieto glykoproteíny je možné považovať za diagnostické alebo prognostické markery nádorového ochorenia, pokiaľ sa vyskytujú v signifikantne zvýšenej alebo zníženej koncentrácii v porovnaní so zdravými darcami. Na našom pracovisku boli vyvinuté proteomické prístupy vedúce k identifikácii a relatívnej kvantifikácii glykoproteínov, určení miesta glykozylácie a sumárnej štruktúry glykánov. Cieľom tejto práce je popis metodických prístupov, ktoré boli aplikované na analýzy sér pacientiek s nádorom prsníka a ich odpovede na chemoterapeutickú liečbu. V budúcnosti by sme chceli rozšíriť tieto analýzy na ďalšie onkologické ochorenia a určiť zostavu signifikantne zmenených glykoproteínov, čo by bolo možné použiť pre personalizovanú diagnostiku ochorenia, vplyv liečby alebo pri následných kontrolných prehliadkach.

IV/230. VYŠETŘENÍ LIKVORU U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

ZEMAN D.

Oddělení klinické biochemie, FN Brno

Východiska: Vyšetření likvoru u onkologických pacientů slouží především k detekci nádorové infiltrace CNS, zejména leptomeningeálních metastáz. Nelze však zanedbat jeho význam pro diferenciální diagnostiku jiných možných příčin neurologických příznaků u těchto nemocných: neuroinfekcí vč. oportunních, polyradikuloneuritidy, paraneoplastických syndromů aj. Stoupá i význam kontrolních vyšetření k posouzení odpovědi na léčbu. **Cíl:** Představit základní preanalytické požadavky (odběr do zkumavky bez přísad, okamžitý transport do laboratoře), standardně indikované likvorové testy a interpretaci jejich výsledků. Klasické cytomorfologické vyšetření zůstává zlatým standardem diagnostiky leptomeningeálních metastáz, zejména solidních nádorů (u hematologických malignit se paralelně provádí senzitivnější průtoková cytometrie). V případě nekonkluzivního nálezu (záchyt atypických/suspektních buněk) a/nebo k upřesnění diagnózy může být doplněno imunocytochemické vyšetření. Novými, dosud omezeně dostupnými přístupy jsou senzitivnější metody detekce cirkulujících nádorových buněk a analýza cirkulující (cell-free) nádorové DNA v likvoru. Zvýšená buněčnost likvoru (pleocytóza) je dle různých studií nacházena u 70–90 % pacientů s leptomeningeálními metastázami; po nádorových buňkách je tedy nutné pátrat i v normocytárních vzorcích. Biochemické vyšetření vykazuje hyperproteinorhachii a zvýšený albuminový kvocient v 70–90 % případů, hypoglykorhachii a zvýšenou koncentraci laktátu v likvoru v 50–80 %. U 25–40 % pacientů s leptomeningeálními metastázami nacházíme intratekální syntézu imunoglobulinů. V určitých situacích může být přínosné stanovení dalších biomarkerů (CEA, VEGF, beta2-mikroglobulin, LDH, ferritin, S100B, NSE, CXCL13, IL-10 aj.). Některé však mohou reflektovat

i jiné patologické procesy a stanovení většiny z nich není výrobcí analytických souprav validováno pro likvor. Na minikazuistikách budou demonstrována úskalí diferenciální diagnostiky. **Závěr:** Vyšetření likvoru u onkologických pacientů by mělo zahrnovat minimálně stanovení koncentrace jaderných buněk a erytrocytů, celkové bílkoviny, glukosy a laktátu, standardní kvalitativní cytologické vyšetření a u podezření na hematologickou malignitu průtokovou cytometrii. Diagnostický a prognostický význam nových biomarkerů ve studiích je třeba srovnávat s výsledky klasických analýz provedených v potřebné kvalitě. V této souvislosti lze uvést, že i oblasti standardního cytologického vyšetření existuje ještě určitý prostor pro optimalizaci postupu po stránce analytické i interpretační.

IV/232. TUMOREM INDUKOVANÁ HYPOFOSFATEMIE S OSTEOMALACIÍ – KAZUISTIKA

CIBIČEK N.¹, LOKOČOVÁ E.², FLODOVÁ P.³, VÁVROVÁ J.⁴, DŽUBÁK P.⁵, HORÁK P.², OŽDIAN T.⁵, HAJDÚCH M.⁵

¹Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ Brno, ²III. interní klinika LF UP a FN Olomouc, ³Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc,

⁴Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a FN Hradec Králové, ⁵Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP Olomouc

Východiska: V etiologii osteomalacie se kromě nedostatku (či genetických poruch metabolismu) vitamínu D uplatňuje hypofosfatemie a systémová acidóza. Vzácnou příčinou hypofosfatemie je přítomnost fosfaturického tumoru. Symptomatika hypofosfatemie souvisí s buněčnou deplecí fosfátu a zahrnuje řadu orgánových projevů včetně (neuro)muskulárních. **Popis případu:** Prezentujeme případ osteomalacie se středně závažnou hypofosfatemií vstupně nejasné etiologie. 68letá pacientka trpěla i při kombinované analgetizaci (paracetamol, kodein, tramadol) a suplementací vitamínem D a vápníkem difúzními muskuloskeletálními bolestmi a celkovou slabostí, pro kterou byla přijata do FN Olomouc. V pátrání po příčině hypofosfatemie hrálo významnou roli posouzení funkce ledvinných tubulů, a to zejména stanovení renálního tubulárního prahu pro fosfát. Kromě rutinních biochemických testů byl významný i přínos zobrazovacích vyšetření (PET-CT, scintigrafie, MRI), která souhlasně potvrdila přítomnost tumoru v os sacrum a společně se sníženým renálním tubulárním prahem pro fosfát nutila pomýšlet na možnost paraneoplastického fosfaturického syndromu. Z palety tzv. fosfatoninů jsme stanovili růstový faktor fibroblastů 23 (FGF-23, ELISA), který se při elevaci v séru jevil jako primární etiologický agens. Dané působení bylo následně potvrzeno pomocí imunohistochemie z resekovaného ložiska. Histologicky se jednalo o obrovskobuněčný tumor. Po jeho odstranění společně se substitucí fosfátu došlo u pacientky k normalizaci fosfatemie s výrazným klinickým zlepšením a úlevou od bolestivosti až o 90 %. V diferenciální diagnostice jsme ocenili i příspěvek klinické farmakologie, která vedla k úpravě analgetické medikace (předávkování paracetamolem patří mezi příčiny neadekvátní fosfaturie). Vzhledem k histologicky pozitivním resekčním okrajům a pooperačnímu PET-CT nálezu nebylo možné vyloučit drobné nádorové residuum v os sacrum. Adjuvantní onkologická léčba (denosumab) společně s neurochirurgickou a revmatologickou dispenzarizací umožnily pacientce pětiletou remisi onemocnění. Následná recidiva s průkazem růstu ložiska (MRI) provázeného opětovným poklesem fosfátu by si vyžádala radikální chirurgický výkon, ke kterému se však pacientka t.č. nekloní. **Závěr:** Sdělení podtrhuje význam úzké spolupráce mezi spektrem klinických a paraklinických oborů v diferenciální diagnostice nejasných poruch kostního metabolismu s důrazem na vyšetřování FGF-23. Z hlediska klinické biochemie se jako zásadní ukazuje zavedení definitivní metody stanovení této molekuly na bázi hmotnostní spektrometrie.

IV/233. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ONKOLOGICKÉ LÉČBY NA KOST

PIKNER R.

Oddělení klinických laboratoří, Klatovská nemocnice a.s., Klatovy

Mezi nežádoucí účinky onkologické léčby patří mimo jiné ovlivnění kostního a kalciofosfátového metabolismu. Časté je nedostatečné zásobení vitamínem D a snížený příjem vápníku dlouhodobě vedoucí k sekundární hyperparatyreóze a demineralizaci skeletu. Důsledkem je osteoporóza či osteomalacie. Systémová chemoterapie a především léčba inhibitory periferních aromatáz, LH RH analogy, inhibice přeměny testosteronu na dihydrotestosteron vedou k urychlené ztrátě kostní hmoty a časným osteoporotickým zlomeninám. Obdobně přímým účinkem na kostní buňky působí léčba podávaná při transplantaci kostní dřeně. Lokální osteoporózu a zvýšené riziko zlomeniny může způsobit lokální radioterapie v oblasti pánve. Osteoporóze i osteomalacii dokážeme včas zabránit kombinací dostatečného příjmu vápníku, vitamínu D a podáváním specifických antiprotetických léků. Základem je časná diagnostika a tedy nezbytná spolupráce onkologa s osteologem. Výhodou by jistě byly i společné guidelines, které v ČR na rozdíl od jiných zemí neexistují. Prezentace se věnuje přehledu příčin indukujících osteoporózu o onkologických nemocných, popisem možných preventivních opatření a návrhem možné protokolární spolupráce mezi onkologem a osteologem.

IV/235. HIGH-SENSITIVE TROPONIN V KLINICKÉ PRAXI

LOKAJ P.

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

Cílem prezentace je ukázat rostoucí vliv vysoce senzitivních troponinů (hs-cTn) v klinické praxi k diagnostice akutního koronárního syndromu/myokardiálního poškození a jejich prognostickou hodnotu. V klinické praxi využíváme hs-cTnT a hs-cTnI. Hodnota troponinu přesahující 99. percentil je označována za myokardiální poškození – s nárůstem/poklesem hodnoty, jako akutní myokardiální poškození, s trvajícím pozitivním hodnotou bez dynamiky, jako chronické myokardiální poškození. Akutní myokardiální poškození v důsledku ischemie se nazývá akutní koronární syndrom (AKS) resp. infarkt myokardu bez ST elevací (NSTEMI). Rozlišujeme dva základní typy: NSTEMI 1. typu, na podkladě ruptury aterosklerotického plátu s trombózou koronární tepny a NSTEMI 2. typu jako nepoměr mezi dávkou a spotřebou kyslíku v myokardu. Dalšími příčinami zvýšených hodnot může být akutní myokarditida, plicní embolie, srdeční selhání, Takotsubo KMP a další. K diagnostice AKS využíváme sérii min. 2 hladin hs-cTn, v čase příchodu pacienta (čas 0) a dále s odstupem 1, 2 nebo 3 hod. Na základě dynamiky hs-cTn je pacient zařazen do jedné ze tří kategorií: rule-out (pravděpodobnost AKS 0–1%), rule-in (pravděpodobnost AKS 75–94 %) nebo observe (pravděpodobnost IM 10–20 %). Na základě těchto skupin mohou být pacienti bezpečně porušeni domů (rule-out), podrobeni invazivnímu katetrizačnímu

vyšetření (rule-in) nebo došetření (observe). Nelze opomenout i využití hs-cTn v prognóze pacientů s chronickým srdečním selháním nebo diagnostice systolické dysfunkce levé komory u onkologických nemocných léčených potencionálně kardiotoxickou chemoterapií.

IV/236. INTERLEUKIN-6 V DIAGNOSTICE ZÁNĚTLIVÝCH STAVŮ U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

MALINA P.

Oddělení klinické biochemie, Nemocnice Písek, a.s.

Východiska: Interleukin-6 je pluripotentní cytokin, který se využívá v rámci diagnostiky i léčby nenádorových onemocnění. V onkologii je jeho využití zejména v oblasti diagnostiky. Jeho dynamika umožňuje časnou diagnostiku zánětlivých komplikací protinádorové léčby s řadou výhod zejména proti C-reaktivnímu proteinu, v některých případech i proti prokalcitoninu. Stanovení interleukinu-6 se stává běžně dostupným v laboratořích nemocnic s urgentním příjmem. Přínosy interleukinu-6 spočívají zejména v jeho rychlém vzestupu po začátku působení zánětlivého stimulu. Tento vzestup předchází vzestup C-reaktivního proteinu o 12–24 hod a umožňuje tedy zachytit mnohem dříve zánětlivou komplikaci a zahájit léčbu. Stimulem ke vzestupu interleukinu-6 jsou molekulární vzory asociované s poškozením tkáně (damage associated molecular pattern – DAMP). **Vlastní zkušenosti:** V nemocnici Písek využíváme stanovení interleukinu-6 od roku 2002. Stanovení je nepřetržitě dostupné a nejvíce je využíváno u akutních stavů, náhlých příhod břišních a podezření na sepsi.

IV/237. GLOMERULÁRNÍ FILTRACE A JEJÍ APLIKACE V ONKOLOGII

ŠÁLEK T.

Oddělení klinické biochemie, KN Tomáše Bati, a.s., Zlín

Cíl: Ukázat současné možnosti odhadu glomerulární filtrace ze sérového kreatininu (eGFRcrea) a cystatinu C (eGFRcys). **Metody:** Sérový kreatinin byl měřen enzymovou metodou s návazností kalibrace na mezinárodní standard SRM 967. Cystatin C byl měřen imunoturbidimetricky s návazností kalibrace na mezinárodní standard DAERM 471. eGFRcrea a eGFRcys byly odhadovány pomocí CKD-EPI rovnic u onkologických pacientů, diabetiků, pacientů předávkovaných digoxinem a gentamicinem. U onkologických pacientů byla měřena glomerulární filtrace pomocí DTPA izotopového vyšetření ledvin. **Výsledky:** U 112 onkologických pacientů léčených cisplatinou byl medián (IQR) eGFRcrea 1,460 ml/s/1,73m² (1,210–1,660) > mDTPA 1,335 ml/s/1,73m² (1,070–1,725) (p < 0,05). Medián (IQR) eGFRcys 1,195 ml/s/1,73m² (0,885–1,625) byl < mDTPA 1,335 ml/s/1,73m² (1,070–1,725) (p < 0,05). **Závěr:** U všech skupin pacientů, kteří ztratili svalovou hmotu (onkologičtí pacienti, starší diabetici, pacienti předávkovaní gentamicinem na ARO a starší pacienti s fibrilací síní předávkovaní digoxinem) byly výsledky eGFRcys < eGFRcrea.

IV/238. (–2)PROPSA A PHI V DIAGNOSTICE KARCINOMU PROSTATY

GREPLOVÁ K., SELINGEROVÁ I.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ Brno

Východiska: Karcinom prostaty se řadí mezi nejčastější zhoubné nádory u mužů. V ČR je ročně nově diagnostikováno přibližně 7 000 pacientů se zhoubným novotvarem prostaty a přibližně 1 400 pacientů na tento nádor zemře. Pro záchyt karcinomu prostaty se využívá kromě palpačního vyšetření prostaty per rectum stanovení prostatického specifického antigenu (PSA), volné frakce PSA (fPSA) a výpočet poměru volného a celkového PSA, ovšem specifita celkového PSA je nedostatečná a vede často k nadbytečným biopsiím prostaty. Pro zvýšení klinické specifity detekce karcinomu prostaty se používá stanovení izoformy (–2) proPSA a výpočet PHI (prostate health index). Samotná hodnota (–2)proPSA se pro interpretaci nepoužívá, ale hodnocení se provádí vždy pomocí PHI, který je vypočten z PSA, fPSA a (–2)proPSA. **Materiál a metody:** Od ledna 2020 je stanovení PHI součástí preventivního onkologického vyšetření klientů Ambulance preventivní onkologie Masarykova onkologického ústavu (MOÚ). V rámci této preventivní onkologické prohlídky je klientům starším 40 let odebrána krev do zkumavek Neutral (Sarstedt). Následuje koagulace 45 min, centrifugace (1 500 g, 15 °C, 20 min), separace séra a uložení alikvoty séra při –20 °C po dobu cca 5 dnů. Sérové koncentrace PSA, fPSA a (–2)proPSA jsou stanoveny chemiluminiscenční metodou na analyzátoru Acces 2 (Beckman Coulter). U metody PSA a fPSA se používá WHO kalibrace a u metody (–2)proPSA Hybritech kalibrace. Následně je vypočteno PHI a poměr volného a celkového PSA. Pro PHI 0–23 (WHO kalibrace) je pravděpodobnost karcinomu prostaty 2–17 %, pro PHI 23–45 je pravděpodobnost 17,1–24,1 % a pro PHI nad 45 je 35,8–52,2 %. **Výsledky:** Za období 1/2020–5/2021 bylo provedeno měření u 1 380 klientů preventivní ambulance. Z důvodu nízkých hladin PSA pod 1,6 µg/l bylo PHI vypočítáno pouze u 211 klientů (medián PHI 31, rozpětí 3–165), věkově specifické PSA u této skupiny bylo zvýšené u 22 klientů. Z této skupiny měli 4 klienti dle PHI vysokou pravděpodobnost karcinomu prostaty, 17 klientů střední a 1 klient nízkou. **Závěr:** PHI se používá jako pomocník při rozlišení karcinomu prostaty od benigních prostatických stavů u mužů ve věku nad 50 let s celkovým PSA 1,6–7,8 µg/l a nálezy digitálního rektálního vyšetření, které nevzbuzují podezření na výskyt karcinomu. Zvýšení klinické specifity detekce karcinomu prostaty pomocí PHI by mělo vést k zpřesnění indikací k biopsiím prostaty.

IV/239. NĚKTERÉ SOUVISLOSTI KREVNÍCH LIPIDŮ U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

KYSELÁK O.

Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně

Východisko: Dyslipidemie je relativně běžným nálezem u pacientů s nádorovým onemocněním. **Cíl:** Popsat vztahy mezi poruchami metabolismu lipidů a nádorovými onemocněními. Pro nádorové buňky je charakteristická zvýšená akumulace intracelulárního cholesterolu za účelem jejich proliferace. Dochází k dysregulaci mechanismů syntézy, vychytávání a efluxu cholesterolu vedoucí k narušení cholesterolové homeostázy a poklesu hladiny cholesterolu. Bylo také

prokázáno, že některé geny odpovědné za eflux cholesterolu mohou hrát klíčovou roli v procesu onkogeneze. Jako možné onkogeny byly identifikovány např. SR-B1 (Scavenger receptor class B type 1) nebo gen pro cholesterolový transportér ABCG1 (ATP-binding cassette transporter G1). Na druhé straně existují i geny s předpokládanou protektivní funkcí, u kterých byla zjištěna tumorsupresorová aktivita. Jedná se např. o ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) nebo liver X receptor (LXR). Důležitou roli v procesu nádorového bujení mají také deriváty cholesterolu (především androgeny a estrogeny), jejichž vliv na progresi hormonálně dependentních nádorů je znám již dlouho. Většina nádorových onemocnění bývá doprovázena výskytem sekundární hypocholesterolemie. Hypercholesterolemie je vzácnější a může se jednat o vedlejší účinek onkologické léčby. Např. léčba kožních T lymfomů a některých hematologických malignit pomocí retinoidů bývá spojena se zvýšením koncentrace celkového cholesterolu i triglyceridů. To může vést ke zvýšení rizika vzniku aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění. Základními léky ke snížení LDL-cholesterolu jsou statiny. Metaanalýza dat 175 000 pacientů z 27 rozsáhlých statinových studií prokázala, že statiny riziko nádorových onemocnění nezvyšují, naopak čím většího snížení LDL-cholesterolu statinovou léčbou bylo dosaženo, tím nižší bylo riziko jejich vzniku. Statiny u onkologických pacientů není nutno vysazovat (vysazení zhoršuje kardiovaskulární prognózu). Jejich vysazení není nutné ani v předoperačním období, protože klinické studie prokázaly, že statiny snižují perioperační morbiditu a mortalitu u pacientů podstupujících kardiovaskulární i nekardiovaskulární zákroky. **Závěr:** Dyslipidemie u pacienta s nádorovým onemocněním může být buď souběžným onemocněním bez kauzální souvislosti, nebo může být sekundární jako důsledek nádorového procesu či protinádorové terapie. Při léčbě dyslipidemií u onkologických pacientů by proto vždy měl být volen individuální přístup s přihlédnutím k rozsahu a prognóze onkologického onemocnění a rizika fatální aterosklerotické kardiovaskulární příhody.

IV/270. PŘÍPRAVA A HODNOCENÍ JAKOSTI RADIOFARMAK ⁶⁸GA-DOTATOC A ⁶⁸GA-PSMA-11

BUDINSKÝ M., VYŠINSKÝ P., KUNSTOVÁ S., ČÍPKOVÁ M.

Ústavní lékárna, MOÚ Brno

Východiska: Radiofarmaka značená ⁶⁸Ga patří v ČR k stále ještě málo využívaným radiofarmakům. Je to dáno technologickou, ale i finanční náročností přípravy a hodnocení jakosti těchto radiofarmak. **Metoda:** V našem příspěvku se zabýváme popisem procesů přípravy a hodnocení jakosti radiofarmak ⁶⁸Ga-DOTATOC a ⁶⁸Ga-PSMA-11 po stránce farmaceutické technologie. **Výsledky:** Při syntéze radiofarmaka ⁶⁸Ga-DOTATOC dosahujeme 96% úspěšnosti (168 ze 175), u ⁶⁸Ga-PSMA-11 je úspěšnost při syntéze 100 % (18 z 18). **Závěr:** Obě studovaná radiofarmaka jsou po stránce farmaceutické technologie přípravy a hodnocení jakosti sice náročnější, ale i přesto je lze úspěšně zařadit do rutinního provozu a využít k onkologické diagnostice metodou PET/CT.

IV/271. PÉČE O PACIENTA PŘI VYŠETŘENÍ ⁶⁸GA-DOTATOC

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

¹ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno, ² Úsek radiofarmak, Ústavní lékárna, MOÚ Brno

Východiska: Radiofarmakum ⁶⁸Ga-DOTATOC představuje nové PETové radiofarmakum na Oddělení nukleární medicíny MOÚ. Zařazení tohoto radiofarmaka do běžné praxe přináší nejen novinky v radiofarmaceutické technologii, ale i v péči o pacienta před vyšetřením nebo v průběhu něj. **Metoda:** V našem příspěvku se zabýváme aspekty spojenými s péčí o pacienta aplikovaného radiofarmakem ⁶⁸Ga-DOTATOC. **Výsledky:** Na našem pracovišti bylo za období 07/2019–12/2020 vyšetřeno 97 pacientů. Vyšetření je pro pacienta časově komfortnější. Má také vyšší senzitivitu a lepší specifitu. **Závěr:** ⁶⁸Ga-DOTATOC představuje alternativu k dosud dlouhodobě využívanému vyšetření ¹¹¹In-Octreoscan metodou SPECT a přináší nové možnosti v diagnostice somatostatín-pozitivních neuroendokrinních nádorů metodou PET.

IV/272. 18F-FMISO JAKO MARKER HYPOXIE

ŽILKOVÁ K.

Oddělení nukleární medicíny, FN Hradec Králové

Východiska: Hypoxie zhoubných nádorů je obvyklou negativní vlastností, která může ovlivnit výsledek protinádorové léčby. Takové maligní nádory jsou často rezistentní vůči chemoterapii nebo ozařování. Jednou z metod hodnocení oxygenace nádorů je použití radiofarmaka 18F-fluoromisonidazol (18F-FMISO), které je od 6/2020 možné použít v ČR ve specifickém léčebném programu. **Cíl:** Radiofarmakum 18F-FMISO se používá pro hybridní zobrazení PET/CT, tedy neinvazivní metodu detekce hypoxie. V příspěvku je uvedena farmakologie a technologické zpracování radiofarmaka 18F-FMISO před aplikací pacientovi a přiblížení průběhu vyšetření na oddělení nukleární medicíny. **Závěr:** Pro kvalitní a bezpečné zpracování tohoto radiofarmaka a jeho aplikaci na oddělení nukleární medicíny je nezbytné vhodné vybavení pracoviště. Vyšetření pomocí 18F-FMISO může pomoci s odhadem prognózy onemocnění a ovlivnit trend terapie.

V. Onkochirurgie, rekonstrukční chirurgie

V/120. CYTOREDUKCE A INTRAPERITONEÁLNÍ CHEMOTERAPIE NÁDORŮ PERITONEA

NĚMEC L., ŠEFR R.

Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ Brno

Peritoneální nádory, jejichž incidence je relativně vzácná, byly dlouhodobě považovány za nádory inkurabilní, s infaustní prognózou. Od 80. let 20. století, kdy byla na základě prací Paula Sugarbakera z Washingtonu v USA zavedena do klinické praxe cytoredukční chirurgie s intraperitoneální chemoterapií, tento názor ale doznává zásadních změn. Vybraným pacientům s primárními i sekundárními peritoneálními nádory může tento přístup nejen zvýšit kvalitu života, ale prodloužit období bez progresu onemocnění i celkové přežití. Podle PSOGI (The Peritoneal Surface Oncology Group International) se nyní cytoredukce s intraperitoneální chemoterapií považuje za standardní terapeutickou metodu v léčbě pseudomyxomu peritonea, peritoneálního mezoteliomu, malého a středního rozsevu peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu. Probíhající klinické studie ověřují uplatnění zmíněných metod v léčbě peritoneálních metastáz karcinomů žaludečního a ovariálního. Pro zlepšení kvality života u nemocných s inoperabilní peritoneální karcinózou je možné použít metodu intraperitoneální chemoterapie i s paliativním záměrem.

V/121. PSEUDOMYXOM PERITONEA A JEHO LÉČBA

BARTOŠKA P.

Chirurgická klinika 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

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

V/122. MALIGNÍ MEZOTELIOM PERITONEA

LEVÝ M.

Chirurgická klinika 1. LF UK a FTN Praha

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

V/123. PERITONEÁLNÍ METASTÁZY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMUNĚMEC L.¹, TOMÁŠEK J.², ŠEFR R.¹¹ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

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

V/124. PŘÍNOS HYPERTERMICKÉ INTRAPERITONEÁLNÍ CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU ŽALUDKUHOSKOVEC D.¹, VOČKA M.², DYTRYCH P.¹, KRŠKA Z.¹¹ I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ² Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze,

Východiska: Peritoneální metastázy u karcinomu žaludku se vyskytují cca ve 20 % v době diagnózy a jsou přítomné u poloviny pacientů s recidivou. U poloviny těchto pacientů je recidiva přítomna pouze na peritoneu. Prevence a terapie peritoneálního rozsevu může přispět k zlepšení léčebných výsledků karcinomu žaludku. **Cíl:** Přehled možností hypertermické intraoperační chemoterapie (HIPEC) a PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) a jejich možné zařazení do léčebného algoritmu karcinomu žaludku na základě posledních literárních dat. **Výsledky:** HIPEC se v léčbě karcinomu žaludku může uplatnit ve čtyřech indikacích:

1. Profylaktický (adjuvantní) HIPEC – u pokročilého karcinomu žaludku jako prevence; peritoneálního rozsevu. Lze očekávat pokles vzniku peritoneální recidivy cca o polovinu. Nelze vyloučit i snížení frekvence jaterních metastáz.
2. Terapeutický HIPEC – u limitované peritoneální karcinomatózy (PCI_{max} 10–13). Pětileté přežití se pohybuje mezi 20–27 %.
3. Paliativní HIPEC – při pokročilé karcinomatóze, především ovlivnění tvorby ascitu, kde dochází k redukci produkce ascitu u 78 % nemocných.
4. Neadjuvantní HIPEC – při nálezu pokročilé karcinomatózy k redukci nálezu a možné budoucí radikální operaci. V literatuře se udává regrese peritoneální karcinomatózy u 25 % nemocných.

V posledních dvou indikacích může být HIPEC nahrazen PIPAC (obě metody lze použít opakovaně). **Závěr:** HIPEC i PIPAC jsou komplementární metody k prevenci a terapii peritoneálního rozsevu. Mají potenciál prodloužit dobu přežití i zlepšit kvalitu života. U určitého procenta nemocných lze předpokládat i možnost úplného vyléčení (v kombinaci s dalšími onkologickými postupy).

Podpořeno grantem RVO VFN 64165, Progres Q25.

V/125. PERITONEÁLNÍ METASTÁZY KARCINOMU OVARIAKLOS D.¹, MOHELNIKOVA-DUCHOŇOVÁ B.², LEMSTROVÁ R.², MELICHAR B.²¹ I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, ² Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

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

V/126. PIPAC V LÉČBĚ NÁDORŮ PERITONEAHOSKOVEC D.¹, VOČKA M.², DYTRYCH P.¹, KRŠKA Z.¹¹ I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ² Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Východiska: PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) je relativně nová technika mini-invazivní intraperitoneální aplikace chemoterapie. Poprvé byla použita v klinice v roce 2011, v ČR je k dispozici od roku 2020 a od roku 2021 je k dispozici originální český aplikátor pro PIPAC (fa Skala). **Metody:** Literární přehled současných indikací a výsledků PIPAC doplněný vlastními zkušenostmi. **Výsledky:** Indikace k PIPAC – peritoneální rozsev nádorů žaludku,

ovaria, kolorektálního karcinomu, ale i nádorů hepatobiliopankreatického systému, nádorů tenkého střeva, ale i rozsev u nádorů primárně uložených mimo dutinu břišní (např. karcinom mammy). Indikován je i u primárních nádorů peritonea – maligní mezoteliom. Kontraindikace – špatný performance status, neprůchodnost střevní, rozsáhlý ascites, trombóza portální žíly, krátká očekávaná doba přežití. Komplikace stupně III a IV se vyskytují v méně než 10 %.

Klinický efekt (dle různých kritérií):

- ovariální karcinom 62–88 %;
- karcinom žaludku 50–91 %;
- kolorektální karcinom 71–83 %;
- primární peritoneální mezoteliom 67–75 %.

U 17 % pacientů opakovaný PIPAC vedl k regresi peritoneální karcinomatózy umožňující použití cytoredukční chirurgie a HIPEC. **Závěr:** PIPAC je relativně nová, bezpečná technologie k nitrobřišní aplikaci cytostatik. Díky dobré toleranci a miniinvazivitě umožňuje opakované podání. Dosud publikovaná data se zdají až příliš optimistická, nicméně potenciál metody by neměl být podceňován.

Podpořeno grantem RVO VFN 64165, Progres Q25.

V/133. TRANSPLANTACE JATER PRO MALIGNÍ NÁDORY

NIČOVSKÝ J., ONDRÁŠEK J., MEJZLÍK V., HUSOVÁ L., DRÁPALOVÁ V., NĚMEC P.

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

Transplantace jater je standardní léčebnou metodou pro pacienty s nezvratným selháním jater. Může být také vhodnou metodou léčby pro vybranou skupinu pacientů s nádorovým onemocněním jater. Transplantací je možné léčit primární nádory jater a některé typy sekundárních nádorů. Nejčastějším primárním maligním nádorem jater je hepatocelulární karcinom (HCC), který často vzniká v terénu jaterní cirhózy. K transplantaci jsou indikováni pacienti s HCC, kde není možná resekce jater pro riziko vzniku významné jaterní dysfunkce, nebo kde není možnost provedení resekce z technických důvodů. Ve většině transplantačních center jsou pacienti s HCC indikováni k transplantaci na základě tzv. milánských kritérií (1 ložisko < 5 cm, nebo 2–3 ložiska, kdy žádné nepřesahuje 3 cm, bez přítomnosti nádorové invaze do velkých cév). Bohužel méně než 25 % pacientů s HCC je indikovaných k chirurgické léčbě, neboť většinou jsou diagnostikováni v pokročilém stadiu. Ne zřídka je nalezen HCC v jaterním explantátu u pacientů indikovaných k transplantaci pro jaterní cirhózu, tzv. incidentalomy. Méně častým primárním nádorem jater je cholangiokarcinom (CCA). Pacienty s cholangiokarcinomem k transplantaci jater již v našem centru neindikujeme. Nález CCA v explantovaných játrech u pacientů s primární sklerotizující cholangitidou je považován za negativní prognostický faktor. Vzácným primárním nádorem jater je epiteloidní hemangioendoteliom (HEHE). Jedná se o vzácný nádor z buněk endotelu s nejasným maligním potenciálem. Téměř vždy je multilokulární, postihující oba laloky jater, tudíž možnosti resekční léčby jsou velmi omezené. Transplantace jater pro sekundární metastazující nádory jsou vyhrazeny téměř výlučně pro neresekabilní neuroendokrinní jaterní metastázy. Jsou publikovány ojedinělé případy provedených transplantací jater pro jiné sekundární metastazující nádory (např. kolorektální karcinom), avšak vzhledem k nepřesvědčivým dlouhodobým výsledkům a vzhledem k nedostatku dárcovských orgánů, nemají v současné době příliš velké opodstatnění.

V/139. EFEKTIVITA PROFYLAKTICKÉ MASTEKTOMIE

BERKEŠ A.¹, STREIT L.¹, DRAŽAN L.¹, VESELÝ J.¹, KUBEK T.¹, KANUŠČÁK K.², FEIKOVÁ K.², STRMISKA O.², BOHUŠOVÁ M.²

¹Klinika plastické chirurgie FN u sv. Anny v Brně, ²LF MU Brno

Východiska: Karcinom prsu je nejčastější zhoubný nádor žen se stále rostoucí incidencí. Profylaktická mastektomie (PM) představuje jeden z neúčinnějších nástrojů primární prevence karcinomu prsu u vysoce rizikových pacientek. Názory odborné veřejnosti na PM však nadále nejsou jednotné. Cílem této práce bylo vyhodnotit účinnost profylaktické mastektomie ve smyslu incidence karcinomu prsu po PM. **Soubor pacientů a metody:** Retrospektivně jsme zkoumali účinnost PM na souboru pacientek operovaných na naší klinice v letech 1999–2019. Do studie byly zahrnuty: A) vysoce rizikové pacientky, které podstoupily bilaterální profylaktickou mastektomii, u kterých nebyl dostupnými diagnostickými metodami doposud diagnostikován karcinom prsu; B) pacientky po již absolvované mastektomii pro karcinom prsu, které podstoupily kontralaterální profylaktickou mastektomii. V této analýze byla zohledněna pouze strana po profylaktické mastektomii. Kompletní data jsme získali retrospektivně ze zdravotní dokumentace a zpětným kontaktováním pacientek jsme zjišťovali přítomnost nově diagnostikovaného karcinomu prsu. **Výsledky:** Na našem pracovišti bylo v letech 1999–2019 provedeno celkem 749 profylaktických mastektomií u 545 pacientek. Bilaterální profylaktickou mastektomii podstoupilo celkem 204 pacientek (37,4 %) a u 341 (62,6 %) pacientek byla provedena jednostranná profylaktická mastektomie. Při zpětném kontaktování nám odpovědělo na dotazník 332 pacientek. Zjistili jsme, že z toho u 4 pacientek byl po PM nově diagnostikován karcinom prsu, což představuje incidenci karcinomu prsu 1,2 % po PM. **Závěr:** Profylaktická mastektomie je efektivní nástroj v prevenci vzniku karcinomu prsu. Efektivitu profylaktické mastektomie je třeba posuzovat také s ohledem na kvalitu života po okamžité rekonstrukci prsu.

V/140. OBOUSTRANNÉ ASYMETRICKÉ REKONSTRUKCE PRSU PŘENOSEM DIEP LALOKŮ Z PODBŘIŠKU

STREIT L., DRAŽAN L., VESELÝ J., KUBEK T., HÝŽA P., ŠÍN P., BAJUS A.

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

Východiska: Počet pacientek BRCA+ s anamnézou unilaterální terapeutické mastektomie vyžadujících kontralaterální profylaktickou mastektomii a bilaterální rekonstrukci prsu se zvyšuje. Účelem tohoto příspěvku je sdílet naše zkušenosti s touto kategorií pacientek, u kterých byla provedena oboustranná rekonstrukce prsu volnými laloky z podbřišku (tzv. DIEP laloky). Výchozí podmínky pro rekonstrukci prsu jsou u těchto pacientek složitější vzhledem k asymetrii ve smyslu množství a kvality ponechané kůže po mastektomii, často po adjuvantní radioterapii, a vzhledem ke tvaru a velikosti kontralaterálního prsu. **Soubor pacientů a metody:** Retrospektivně jsme zkoumali komplikace a estetické výsledky u 194 pacientek, které podstoupily oboustrannou rekonstrukci přenosem laloky z podbřišku za výše uvedených podmínek v letech 2000–2020. Nejčastějším důvodem pro podstoupení profylaktické mastektomie kontralaterálně byla

mutace v genech BRCA 1,2 zjištěná následně po mastektomii. **Výsledky:** Nejčastější nedokonalosti v estetickém výsledku souvisely s nesprávnou polohou podprsny rýhy, menším objemem a projekcí prsu na straně, kde byla provedena sekundární rekonstrukce prsu. Chybění měkkých tkání po modifikované radikální mastektomii je obvykle větší než po profylaktické mastektomii. Předchozí záření tento rozdíl zvyšuje. **Závěr:** Upravili jsme předoperační plánování rekonstrukce přenosem volných DIEP laloků z podbřišku tak, aby byl větší DIEP určen k rekonstrukci prsu po terapeutické mastektomii a ozařování. Výběr výživných cév provádíme nově na základě předoperační diagnostiky perforátorů pomocí barevné duplexní sonografie. Preferujeme kontralaterální přenos laloků a zevní řadu výživných perforátorů pro menší přenášený lalok.

V/141. CHIRURGICKÁ LÉČBA JATERNÍCH METASTÁZ GASTROINTESTINÁLNÍHO STROMÁLNÍHO TUMORU

PUDIL J.¹, BATKO S.², ROUSEK M.¹, TURZOVÁ A.¹, MENCLOVÁ K.¹, LINKE Z.², POHNÁN R.¹

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

Východiska: U cca poloviny pacientů z gastrointestinálního stromálního tumorem (GIST) jsou diagnostikovány metastázy, nejčastěji peritoneální a jaterní. S rozvojem systémové léčby (inhibitory tyrozinkinázy) se zlepšila prognóza těchto pacientů. Role chirurgické léčby zůstává nejasná. **Metoda:** V letech 2011–2020 jsme provedli 29 výkonů u 24 pacientů. U všech nemocných jsme sledovali pooperační morbiditu, DFI a celkové přežívání. **Výsledky:** U 24 nemocných ve věku 32–80 let převažovali muži nad ženami (17 vs. 7), nejčastější lokalizací primárního tumoru byl žaludek (12x). U 15 pacientů se jednalo o metachronní vznik metastáz, nejčastěji (6x) 2 roky po operaci primárního tumoru, rozmezí 2–9 let. Devět pacientů mělo synchronní onemocnění, u nich byl 6x zvolen synchronní výkon (primární tumor i játra), 3x etapový výkon. Šestkrát jsme provedli velkou resekci, jinak především extraanatomické resekce, ev. kombinované s RFA (4x). Pouze RFA jsme provedli 5x. Morbidita Clavien-Dindo > 2 byla 24 %. Systémovou léčbu dostávalo před výkonem 20 pacientů (83 %), po výkonu 21 pacientů (88 %). Jednoleté, tříleté a pětileté přežívání bylo v našem souboru 92, 84 a 61 %. **Závěr:** Chirurgická léčba jaterních metastáz GIST je metoda bezpečná. Za důležitý prediktivní faktor považujeme RO resekci a příznivou léčebnou odpověď na předoperační terapii inhibitory tyrozinkinázy, stejně tak i adjuvantní terapie. Multidisciplinární přístup při indikacích k chirurgické léčbě jaterních metastáz GISTů je nutností, potřebujeme další studie ke stanovení přínosu chirurgické léčby.

V/142. CHIRURGICKÁ LÉČBA SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ PANKREATU

FRÝBA V.¹, ULRYCH J.¹, KOŽELSKÝ P.², ŠUTA KIMLE K.²

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

Sekundární malignity pankreatu jsou relativně vzácné, zahrnují metastatické postižení i přímé prorůstání z okolních tumorů. Metastázy představují asi 2–5 % z celkového počtu malignit pankreatu. Nejčastěji se vyskytují metastázy renálního karcinomu, dále jsou relativně časté metastázy melanomu, kolorektálního karcinomu, karcinomu plic a prsu, sarkomů. Díky anatomické blízkosti může být slinivka břišní dále postižena infiltrací tumorů z okolních orgánů, jako jsou karcinomy tračnicku, žaludku, ledviny a žlučníku. Ve většině případů se jak v případě metastáz, tak přímého prorůstání jedná o extenzivní multiorgánové postižení či preterminální stavy, které vylučují velký chirurgický výkon. Z těchto důvodů jsou velmi omezená literární data hodnotící možný benefit chirurgické léčby a potenciálně kurativní chirurgická léčba sekundárních nádorů pankreatu tak není jasně definována. Resekční výkony pankreatu jsou navíc spojeny s poměrně velkou morbiditou a nezanedbatelnou mortalitou, nicméně v případě dobré selekce pacientů může chirurgický výkon v kombinaci s efektivní adjuvantní onkologickou léčbou nabídnout zlepšené celkové přežití. V přednášce budou diskutovány současné možnosti chirurgické léčby sekundárních nádorů pankreatu včetně multiviscerálních resekcí a zhodnocen vlastní soubor pacientů za 11leté období (2010–2020).

V/249. RESEKCE HRUDNÍ STĚNY PRO OPAKOVANOU RECIDIVU KARCINOMU PRSU

TOLMÁČI B.¹, KLEIN J.¹, POSPIŠKOVÁ M.¹, ŽUFFA P.¹, ZÁLEŠÁK B.²

¹ Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, ² Oddělení plastické a estetické chirurgie, FN Olomouc

Východiska: Tumory hrudní stěny představují heterogenní skupinu nádorů s nepříliš vysokým výskytem. Asi polovina těchto tumorů je maligního charakteru. Primární neoplazie vycházejí z kostí, chrupavky nebo měkkých tkání hrudní stěny. Častěji než primární malignity se zde vyskytují metastázy tumorů jiných lokalit nebo tumorů přerůstající z okolitých orgánů, např. primární plicní, pleurální nebo mammární neoplazie. Klinické projevy jsou různorodé, většina tumorů je však klinicky němých. Benigní tumory můžou dosahovat velkých rozměrů bez výraznější symptomatologie, metastatické tumory se naopak mohou projevit brzo lokálními bolestmi, ulceracemi, krvácením nebo patologickými frakturami. Základem ke stanovení správné léčebné strategie je pečlivá diagnostika, která se opírá zejména o zobrazovací metody a histologické vyšetření. Při metastatických tumorech je před indikací k radikální operaci nutno potvrdit následující kritéria: jedná-li se o izolovanou metastázu, lze provést radikální resekci s negativními resekcními okraji a vlastní onemocnění je pod kontrolou. **Popis případu:** V naší kazuistice prezentujeme 47letou pacientku s recidivou triple negativního karcinomu prsu v jizvě po mastektomii levého prsu po čtyřech operacích na jiném pracovišti. Po zhodnocení v onkochirurgické indikační komisi byla pacientka indikována k blokované resekci. Ve spolupráci s plastickým chirurgem byla provedena resekce předního segmentu hrudní stěny v rozsahu 4.–6. žebra. Defekt hrudní stěny byl přemostěn čtyřmi formovanými dlahami, uzavřen polypropylenovou sítkou a překryt muskulokutánním lalokem musculus latissimus dorsi. Rigidní rekonstrukce skeletu hrudníku byla zvolena pro prezervaci ventilačních funkcí a uspokojivý kosmetický efekt. Definitivní histologie potvrdila direktní invazi metastázy karcinomu mléčné žlázy do hrudní stěny a negativitu odstraněných axilárních uzlin. **Závěr:** Blokovaná resekce je stále dobrou volbou lokálních recidiv solidních nádorů.

VI. Radioterapeutické metody

VI/25. RADIOTERAPIE TECHNIKOU IMPT V ŘÍZENÉM NÁDECHU U DĚTSKÝCH PACIENTŮ – PROVEDITELNOST, AKUTNÍ TOXICITA

ONDROVÁ B., DĚDEČKOVÁ K., ZAPLETALOVÁ S., ANDRLÍK M., HAAS A., VÍTEK P.
Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha

Východiska: Cílem prezentace je zhodnocení proveditelnosti a akutní toxicity radioterapie v řízeném nádechu u dětských pacientů, léčených v PTC protonovou radioterapií technikou IMPT (intensity modulated proton therapy). **Soubor pacientů a metody:** V době od 11/2018 do 3/2021 bylo v PTC léčeno 12 dětských pacientů s využitím řízeného nádechu. Medián věku v době radioterapie byl 15,9 roku (rozmezí 11–19 let), jeden pacient absolvoval dva kurzy protonové radioterapie pro metachronní progresí mimo ozařovaný objem. Osm pacientů bylo ozařováno pro Hodgkinův lymfom, 1 pro Ewingův sarkom, ostatní pro sarkomy měkkých tkání. Indikace k užití řízeného nádechu byla lokalizace cílového objemu v oblasti hrudníku u všech pacientů kromě jednoho s tumorem v podjaterní krajině. Radioterapie byla provedena protonovým svazkem technikou IMPT. Předepsaná dávka byla vyjádřena v Gy (relativní biologická účinnost), s užitým konverzním faktorem 1,1 zohledňujícím rozdílnou biologickou efektivitu protonů ve srovnání s fotony. Předepsaná dávka vycházela z příslušného léčebného protokolu pro jednotlivé dg. v případě radikální radioterapie (12 případů), u jednoho pacienta léčeného s paliativním záměrem byla stanovena s ohledem na zátěž kritických orgánů a s přihlédnutím k již aplikované dávce v předchozích kurzech radioterapie. Klinická kontrola pacienta (celkový stav, toxicita radioterapie) byla prováděna 1x týdně, případně dle potřeby. Toxicita akutní byla hodnocena dle RTOG. **Výsledky:** Plánovaná dávka byla dodržena u všech pacientů. U jednoho pacienta (léčeného s paliativním záměrem) došlo k přerušení léčby na základě zhoršení celkového stavu, nebyl dále schopen řízeného nádechu, proto byla RT přeplánována s využitím 4DCT a dokončena bez řízeného nádechu. Akutní toxicita byla maximálně grade 2 (kožní reakce, polykací obtíže), léčba byla tedy velmi dobře tolerována. Vzhledem k malému počtu pacientů a nehomogennímu souboru není možná analýza léčebných výsledků souboru jako celku, nezaznamenali jsme však žádnou neobvyklou pozdní toxicitu ani „in-field“ progresi. **Závěr:** Protonová radioterapie technikou IMPT je pro dětské pacienty proveditelná obdobně jako pro dospělé pacienty s cílovými objemy v oblasti hrudníku. Nezaznamenali jsme žádné „in-field“ relapsy, hodnocení je však omezeno malým počtem pacientů.

VI/27. VLIV VELIKOSTI NÁDOROVÉHO OBJEMU A PRODLOUŽENÍ RADIOTERAPIE U PACIENTŮ S LOKÁLNĚ POKROČILÝMI NÁDORY HLAVY A KRKU

LOHYNSKÁ R.¹, JIRKOVSKÁ M.², MALINOVÁ B.², PECHAČOVÁ Z.³, KRÁTKÁ Z.⁴

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha, ² Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, ³ Ústav radiační onkologie, FN Bulovka, Praha, ⁴ Oddělení ORL, FTN Praha

Východiska: Dodržení celkové doby radikální radioterapie patří k základním předpokladům úspěšnosti léčby, ke kompenzaci přerušení radioterapie jsou vypracovány postupy minimalizující negativní dopad léčby. Velikost nádorového objemu je silnější prognostický faktor než TNM klasifikace. Cílem retrospektivní studie bylo zhodnocení vztahu nádorového objemu, celkové doby radioterapie a dalších prognostických faktorů. **Metody:** 184 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem hlavy a krku bylo v době 2008–2016 léčeno radikální chemoradioterapií a technikou IMRT. Medián sledování v době hodnocení souboru byl 3,3 roku (0,2–11,6 let) od radioterapie. **Výsledky:** Průměrný věk pacientů byl 60,5 let (33–83). Klinické stadium (KS) III bylo přítomno ve 30 % a KS IV u 70 %. Nejčastěji zastoupeny byly nádory orofaryngu (42 %), dále hypofaryngu (22 %), laryngu (18 %) a dutiny ústní (12 %). Nikotinismus byl přítomen u 77 % pacientů a abusus alkoholu u 60 %. Medián trvání radioterapie (radiotherapy treatment time – RTT) byl 48 dní (45–80 dní). Medián velikosti nádorového objemu (GTV) byl 55 cm³ (5–563 cm³). U pacientů s lokální kontrolou byl medián GTV 47 cm³ a u pacientů s lokální recidivou 66 cm³ (p = 0,004). U pacientů bez vzdálených metastáz byl medián iniciálního objemu GTV 48 cm³ a ve skupině s výskytem vzdálených metastáz 74 cm³ (p = 0,002). Celkové pětileté a desetileté přežití bylo 33 a 25 %, pětileté a desetileté přežití bez nemoci 49 a 43 % a pětiletá a desetiletá lokální kontrola 62 a 60 %. V multivariační analýze bylo celkové přežití statisticky signifikantně závislé na objemu GTV (p < 0,001), KS (p = 0,001), RTT (p = 0,008) a stavu p16 (p = 0,023). Lokální kontrola byla statisticky významně ovlivněna velikostí GTV (p < 0,001), RTT (p = 0,029) a věkem (p = 0,029). Přežití bez nemoci (DFS) bylo významně ovlivněno GTV (p < 0,001), KS (p = 0,031), RTT (p = 0,024), stavem p16 (p = 0,036) a aplikací konkomitantní chemoterapie (CHT) (p = 0,011). **Závěr:** Nejvýznamnějšími prognostickými faktory byly objem GTV a RTT. Nejlepší onkologické výsledky byly dosaženy u pacientů s GTV ≤ 55 cm³ a RTT ≤ 48 dnů (průměr LC 8,1, DFS 7,1 a OS 6,4 roku) a nejhorší výsledky u pacientů s objemem GTV > 55 cm³ a RTT > 48 dnů (průměrná LC 4,4, průměrná DFS 3,2 a průměrná OS 2,6 let). Nepříznivý vliv prodloužení radioterapie je patrný bez ohledu na objem nádoru.

VI/28. HODNOCENÍ NÁDOROVÉ A IMUNITNÍ SYSTÉMOVÉ ODPOVĚDI BĚHEM RADIKÁLNÍ RADIOTERAPIE NÁDORŮ HLAVY A KRKU NA ZÁKLADĚ IMUNOGENNÍHO POTENCIÁLU NÁDORU A IDENTIFIKACE RADIOMICKÝCH BIOMARKERŮ Z TUMOR INFILTRUJÍCÍCH IMUNITNÍCH BUNĚK

BLAŽEK T.
FN Ostrava-Poruba

Léčba nádorů hlavy a krku (HaN) zaznamenává pokroky díky poznatkům v oblasti imuno-onkologie. Interakce mezi nádorovými buňkami a elementy imunitního systému pacienta jsou klíčové v rámci patofyziologie nádorového růstu. Studium mechanismů regulace anti-tumorózní imunitní odpovědi na úrovni receptoru PD a jeho ligandu PD-L1 by mohl objasnit příčiny senzitivity, resp. rezistence nádorů HaN k radioterapii. Vědecká hypotéza:

radiosenzitivita, resp. rezistence je závislá na míře exprese PD1/PD-L1 (TPS, CPS), infiltraci nádoru tumor infiltrujícími lymfocyty a dynamických změnách počtu T lymfocytů v periferním žilním řečišti během radikální RT, RT-CHT. Snížení počtu T lymfocytů v periferním žilním řečišti a nádorovém mikroprostředí nebo změna poměru CD4+ vs. CD8+ může negativně ovlivnit výsledky radikální léčby. Vysoká exprese PD-L1 v kombinaci s infiltrací nádoru T lymfocyty s převahou CD4+ může vysvětlovat příčiny rezistence nádoru. Efekt dávky a vliv frakcionace může mít pozitivní vliv na změny poměru CD4+/CD8+ ve prospěch CD8+ cytotoxických lymfocytů s efektem aktivace buněčné protinádorové odpovědi. Metodika výzkumu: do studie jsou zařazováni pacienti s lokalizovanými či lokálně/lokoregionálně pokročilými nádory v oblasti hlavy a krku, kteří jsou indikováni k radikální nechirurgické léčbě, tzn. radioterapii (RT) ev. radiochemoterapii (RT-CHT). Očekávaný celkový počet pacientů zařazených do studie bude minimálně 50, optimálně 100. Součástí léčebného protokolu je stanovení imunoprofilu nádoru, tzn. analýza exprese PD-L1 a TU infiltrujících lymfocytů v nádorové tkáni. Před léčbou, v průběhu a po ukončení RT je prováděna analýza krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu a subpopulace lymfocytů (imunofenotypizace). Efekt léčby je hodnocen pomocí zobrazovacích vyšetření (MR, PET/CT). Vyšetření MR v odstupu 8 týdnů a PET/CT v odstupu 12 týdnů. Výsledky zobrazovacích vyšetření jsou korelovány s klinickým nálezem z ORL vyš. Obrazy z MR vyšetření jsou následně softwarově zpracovány v rámci radiomické analýzy - fyzikální oddělení FNO a FNKV. Očekávané výstupy z výzkumu: pochopení imunitních mechanismů v nádorovém mikroprostředí, stanovení klinického biomarkeru pro predikci léčebné odpovědi, stanovení radiomického biomarkeru a zhodnocení potenciálních nových možností intenzifikace léčby rezistentních nádorů.

VI/29. STEREOTAKTICKÁ ABLATIVNÍ RADIOTERAPIE U ČASNÉHO STADIA NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC – ROLE PET/CT

RESOVÁ K., CVEK J., PARAČKOVÁ T.

Klinika onkologie LF OU a FN Ostrava

Východiska: V našem souboru jsme hodnotili prognostické faktory stereotaktické ablativní radioterapie (SABR) u časného stadia primárních plicních nádorů nemalobuněčného typu. **Soubor pacientů a metody:** Na Klinice onkologické Fakultní nemocnice Ostrava 2016 bylo k SABR indikováno 65 pacientů s medicínsky inoperabilním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) časného stadia (T1,T2a podle TNM 7. edice). Soubor tvořilo 36 (55 %) mužů, 29 (45 %) žen, medián věku 72 let (57–89 let). Byly použity dávky 50–60 Gy v 3–5 frakcích nebo 30 Gy v jedné frakci. Gross tumor volume (GTV) byl definován na základě CT v plicním okně s izometrickým 3mm lemem na plánovací cílový objem (PTV). Stereotaktické ozařování bylo prováděno přístrojem CyberKnife s využitím XSight Lung (XLT) pro sledování nádorů v reálném čase, u 4 pacientů byla implantována zlatá zrna (Fiducial based Tracking) nebo XSight Spine (XST) pro ITV (internal target volume, zahrnující rozmezí pohybu tumoru). Toxicita léčby byla hodnocena podle kritérií RTOG/EORTC. Celkové přežití (OS) bylo vyhodnoceno Kaplan–Meierovou metodou. V univariantsní analýze byly jako prediktory pro OS testovány tyto parametry: histologický typ nádoru, spirometrické vyšetření – FEV1 (usilovný expirační objem za 1s), provedení PET/CT (pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie) před léčbou. **Výsledky:** Z 65 pacientů byl XLT u 59 pacientů (91 %), u 4 pacientů (6 %) Au zrna, XST u 2 pacientů (3 %). Medián GTV byl 8,44 ml (rozmezí 0,9–123 ml), medián času jedné léčebné frakce 49 min (rozmezí 37–73 min). Akutní toxicita byla mírná bez potřeby terapeutické intervence, pozdní toxicita je radiologicky zaznamenána s obrazem pozdní pneumonitidy a/nebo fibrózy bez klinického projevu. Medián OS byl 38 měsíců. V mediánu OS byl statisticky významný rozdíl pro histologicky prokázané/neprokázané nádory, 28 vs. 53 měsíců, nelišily se mediány přežití pro dlaždicobuněčný karcinom a adenokarcinom, 25 vs. 29 měsíců; rozdíly mezi pacienty, kteří měli provedeno PET / neměli PET byl medián OS 38 vs. 33 měsíců. Předléčebná FEV1 (> 50 %) vykazovala trend pro lepší OS. **Závěr:** I v případě časného stadia, není-li léčeno, je medián OS pouhých 9 měsíců a jen 7 % se dožije 5 let. SABR pro NSCLC časného stadia je proveditelná i u závažně komorbidních pacientů, management dechové aktivity umožňuje efektivně a bezpečně ozařovat pohyblivé cíle. Provedení PET se jeví jako nezbytné pro racionální indikaci SABR.

VI/30. NAŠE ZKUŠENOSTI S APLIKACÍ SPACEOAR HYDROGELU PŘED RADIKÁLNÍ RADIOTERAPIÍ KARCINOMU PROSTATY

NOVOTNÝ T.¹, LUKEŠ M.¹, HOLÝ P.², VIK V.³

¹ Urosanté - urologická a andrologická klinika, Praha, ² Urology dept., Kingston Hospital NHS Trust, Kingston upon Thames, Velká Británie, ³ Klinika transplantační chirurgie, IKEM Praha

Úvod: I přes významný pokrok v radioterapii karcinomu prostaty zůstává rektální toxicita významným limitujícím faktorem terapeutické dávky při kurativní radioterapii karcinomu prostaty. Space OAR hydrogel minimalizuje tato rizika a zlepšuje tak kvalitu života pacientů podstupujících radiační terapii. Space OAR hydrogel je biodegradabilní implantát vyrobený ze dvou kapalin, které v kombinaci vytvářejí měkký gelový syntetický materiál. SpaceOAR hydrogel zůstává v perirektální tukové tkáni mezi prostatou a konečníkem cca tři měsíce. Po přibližně šesti měsících se hydrogel přirozeně vstřebává. **Popis klinického případu:** Od 10/2019 do 5/2021 jsme aplikovali SpaceOAR hydrogel u 127 pacientů s diagnostikovaným karcinomem prostaty před plánovanou radikální radioterapií. Jedná se o soubor pacientů s průměrným věkem 63 let (47–83 let), s diagnostikovaným karcinomem prostaty. Dle TNM klasifikace představovalo T2 stadium 86 % pacientů a T3 stadium 14 %, průměrné iPSA 10,8 ng/ml (1,8–87,2 ng/ml). Velikost prostaty dle MRI byla 18–84 ml (průměr 43 ml). Hydrogel byl zaváděn v analgesedaci v litotomické poloze transperineálně, za použití USG navigace, do prostoru mezi konečníkem a prostatou. V rámci pooperační kontroly (1 týden) podstoupili pacienti vyšetření moči, uroflowmetrii, USG rezidua, MRI pánve. V dalším sledování byla pacientům provedena v intervalu tří resp. šesti měsíců MRI pánve k posouzení regrese velikosti hydrogelu. **Výsledky:** U všech pacientů proběhla aplikace hydrogelu bez komplikací. U žádného pacienta po aplikaci nedošlo ke změně mikčních a defekčních stereotypů. Doba celkového sledování byla 2–20 měsíců od aplikace, s dobou od ukončení radioterapie 1–19 měsíců. Akutní GI toxicita stupně 1 diagnostikována u 3,6 % pacientů, a to bez nutnosti léčby. Zbytek souboru bez projevů akutní GI toxicity. Doba sledování k hodnocení chronické GI toxicity je prozatím hraniční. **Závěr:** Aplikace SpaceOAR hydrogelu představuje jednoduchou, rychlou a bezpečnou metodu k minimalizování nežádoucích účinků radioterapie, což potvrzují již publikovaná data z jiných center.

VI/31. METASTAZUJÍCÍ KARCINOM PROSTATY – RADIOTERAPIE?

ODRÁŽKA K.

Multiscan, Pardubická nemocnice, Pardubice

Východiska: Radioterapie (RT) primárního tumoru a/nebo omezeného počtu metastáz u metastazujícího karcinomu prostaty je proveditelná. Máme k dispozici pokročilé techniky konformní radioterapie a navigaci obrazem. Na limitovaný objem tumoru je možné použít hypofrakcionaci. **Cíl:** Revidovat dostupné informace o výsledcích RT primárního tumoru a/nebo metastáz u metastazujícího karcinomu prostaty. Prospektivní studie fáze 3 STAMPEDE (UK, 2061 pacientů) a HORRAD (Holandsko, 432 pacientů) zkoumaly význam RT primárního tumoru. Pacienti byli randomizováni do skupiny s androgen deprivací (ADT) a RT nebo do skupiny s ADT. Přidání RT k ADT nezlepšilo celkové přežití. Nicméně, plánovaná analýza podskupin ve studii STAMPEDE ukázala, že pacienti s malým objemem metastatické nemoci (absence viscerálních metastáz, 1–3 kostní metastázy kdekoliv, < 3 kostní metastázy omezené na obratlová těla a pánev) měli po RT prostaty lepší celkové přežití. Potenciál RT omezeného počtu metastáz testovalo několik prospektivních studií fáze II SABR-COMET (Kanada, Holandsko, UK, Austrálie), STOMP (Belgie), ORIOLE (US). Studie SABR-COMET (99 pacientů) prokázala, že stereotaktická ablativní radioterapie (SABR) 1–5 metastáz při kontrolovaném primárním tumoru zlepšuje 5leté celkové přežití. Ovšem zastoupení pacientů s karcinomem prostaty bylo ve studii omezené (n = 16). Projekt ORIOLE (54 pacientů) porovnával SABR s observací u pacientů s 1–3 metastázami bez ADT. Pravděpodobnost progresu nemoci po 6 měsících byla významně nižší ve skupině se SABR. Ve studii STOMP (62 pacientů) byli muži s 1–3 metastázami bez ADT randomizováni mezi lokální léčbu metastáz (chirurgie 19 %, RT 81 %) a sledování. Po 5 letech bylo významně více pacientů bez ADT ve skupině s lokální léčbou metastáz. **Závěr:** U pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty lze zvažovat RT primárního tumoru především v situaci, kdy je rozsah metastáz omezený. Vzhledem k analýze podskupin ve studii STAMPEDE je třeba opatrnosti, pokud jde o hodnocení vlivu léčby na celkové přežití. Pacientům s oligometastatickou nemocí můžeme nabídnout RT metastáz, ovšem přínos léčby ve smyslu oddálení progresu či oddálení ADT je diskutabilní. Stejně tak je problematické uspořádání klinických studií, kdy v rameni kontrolním je observace a nikoliv ADT, jakožto standardní léčba. Situaci dále komplikuje úroveň diagnostiky před léčbou – konvenční vyšetření vs. PET/CT. Jelikož síla důkazů je nízká, doporučení stran RT u metastazujícího karcinomu prostaty nejsou konzistentní.

VI/32. RIZIKO INFEKCE V PRŮBĚHU TSEI (TOTAL SKIN ELECTRON IRRADIATION) U MYCOSIS FUNGOIDES/ SÉZARYHO SYNDROMU (MF/SS): ROLE BAKTERIE STAPHYLOCOCCUS AUREUS V PROGRESI ONEMOCNĚNÍ

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

Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s.

Východiska: TSEI technika u MF je neefektivnější samostatná metoda. Dávka určuje léčebný efekt a toxicitu. Mezi toxicitu TSEI někteří autoři uvádí i infekci kůže vyžadující ATB: 1,5–32 %. Kožní infekce vede často k sepsi. Asi ½ zemřelých s MF, léčených TSEI, umírá na MF a sekundární infekci, 32 % u časného, 61 % u pokročilého onemocnění. Díky poškozené kožní bariéře s imunitní dysfunkcí jsou časně poiradiační změny, plaky, tumory nebo erythroderma často kolonizovány bakterií *Staphylococcus aureus* (St.a.), produkující enterotoxin (zvyšuje proliferaci maligních T buněk a vytváří maligní inflamaci). Studie ukazují, že ATB léčba vede k eliminaci infekce St. a. a je spojena i se významným klinickým zlepšením u kolonizovaných pacientů (58 %) a dochází ke snížení absolutního počtu CD4+ buněk. „Duvic systém“ doporučuje s ATB použít „whirlpool“ terapii a ošetření určenými mastmi. Koupel s rychlým oplachem 0,25 % kyseliny octové redukuje pH a tím sníží kolonizaci St.a., eradikuje 4x více bakterií ve srovnání s „whirlpool“ samotnou. **Soubor pacientů a metody:** Na ONO Nemocnice České Budějovice, a.s. od roku 1993 používáme TSEI (30–36 Gy) při léčbě MF/SS (n = 97). Ošetřováním kůže a cílenou ATB léčbou při TSEI likvidujeme infekci a pruritus. Součástí léčby je redukovaný systém podle Duvic M.: sprcha, ošetření postižené kůže argentinem sulfathiazolou. Oplachy kůže „octovou vodou“ při infekci St.a. jsme začali používat od roku 2020. **Výsledky:** Toxicitu TSEI u 97 pacientů dělíme do dvou skupin. U 1. skupiny 56/97 pacientů u TSEI 30–40 Gy, přerušení léčby a jeho délka byly závislé na akutní poiradiační reakci. Časná dermatitida – 100%, lokální mokvavá dermatitida – 1/3 pacientů. U 2. skupiny 41/97 pacientů díky týdennímu timingu od roku 2014 se významný erytém snížil asi na 30 %. Vážné časně reakce v průběhu TSEI u 4 pacientů s erythrodermou (T4 N0-1 M0 B1-2). Došlo k rozsáhlé mokvavé dermatitidě a septickému stavu s hlavním patogenem St.a. Žijí 2/4 (21 a 34 měsíců), 1 s min. ložisky MF (40 Gy) a 1 v remisi onemocnění (36 Gy), bez Sézaryho bb se systémovou léčbou a fotoferézou. Léčbu TSEI (20 Gy) z vlastní vůle nedokončil 1/4 pacientů, zemřel po 10 měsících na MF s kožní infekcí, 1 pacientka (36 Gy) zemřela za 23 měsíců s negativním nálezem na kůži při generalizaci MF. **Závěr:** Řada autorů nyní hodnotí jako neefektivnější léčbu MF/SS přímo poškozující maligní T buňky v kombinaci s léky zvyšující buněčnou imunitu, s léčbou inhibující protumorigenní prostředí a léčbou eliminují proonkogenní bakterie *Staphylococcus aureus*. Naše výsledky podporují tyto poznatky.

Literatura: [1] Lloyd S, Chen Z, Foss FM et al. Acute toxicity and risk of infection during total skin electron beam therapy for mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(4): 537–543. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.063. [2] Jones Get et al. Total skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003; 17(6): 1421–1434. doi: 10.1016/s0889-8588(03)00108-4. [3] Hoppe RT et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72 (2): 286–292. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.014. [4] Polívka J Primární kožní lymfomy: současný pohled na vzácná hemato-onkologická onemocnění. *Onkologie* 2016; 10(2): 66–71. [5] Krejsgaard T et al. Malignant inflammation in cutaneous T-cell lymphoma – a hostile takeover. *Semin Immunopathol* 2016; 39(3): 269–282. doi: 10.1007/s00281-016-0594-9. [6] Lewis DJ et al. The “Duvic regimen” for erythrodermic flares secondary to *Staphylococcus aureus* in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Int J of Dermatol* 2017; 57(1): 123–124. doi: 10.1111/ijd.13832. [7] Desai KR et al. Total skin electron irradiation for mycosis fungoides: relationship between acute toxicities and measured dose at different anatomic sites. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1988; 15(3): 641–645. doi: 10.1016/0360-3016(88)90306-9. [8] Duffy R et al. Special considerations in the treatment of mycosis fungoides. *Am J Clin Dermatol* 2019; 20(4): 571–578. doi: 10.1007/s40257-019-00431-z.

VI/57. CÍLENÁ STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE VÍCEČETNÝCH MOZKOVÝCH METASTÁZ

GARČIC J., POSPÍŠIL P., KAZDA T.

Klinika radiační onkologie LF MU a MOU Brno

Konkrétní provedení paliativní radioterapie mozkových metastáz je v denní klinické praxi ovlivněno také technickým zázemím daného pracoviště. Již 16 let se na Klinice radiační onkologie MOU pro léčbu vícečetných mozkových metastáz aplikuje cílená stereotaktická radioterapie. Prvních 11 let se používal

system kombinující standardní lineární urychlovač se speciální stereotaktickým přídatným mikrokolimatorem (šířka lamel 3 mm), posledních 5 let se používá nejmodernější lineární urychlovač s již zabudovaným mikrokolimatorem (šířka lamel 2,5 mm) s ozařovacím stolem nastavitelným v 6 směrech a s přesností polohování 0,1 mm a integrovaným 3D kV zobrazovacím systémem pro přesnou kontrolu polohy pacienta. Využívá se ozařovací technika s objemovou modulací (VMAT) a to s jedním izocentrem (jedním nastavením pacienta), výjimečně jiný postup (IMRT). K fixaci pacientů se používá buď standardní (avšak zesílená na 2 vrstvy) termoplastická maska, určená pro ozařování/fixaci hlavy, anebo speciální maska určená pro stereotaktickou radioterapii a radiochirurgii (tzv. frameless systém). K cílenému ozáření jsou indikováni pacienti v přiměřeně dobrém stavu a s max. počtem 6 (výjimečně ≥ 7) metastáz. Pokročilé techniky plánování, moderní plánovací systém a lineární urychlovač umožňují dosáhnout vysoké konformity (přesnosti ozáření) a vysokého spádu dávky mimo cílové objemy (šetření okolních tkání). Tím, že léčba probíhá obvykle v 1 až 5 frakcích a fixace je neinvazivní, je léčba pro pacienty komfortní a dobře tolerovaná. Díky vysokému dávkovému příkonu ozařovače (až 14 Gy/min) je možné dodat léčebnou dávku v krátkém čase, což dále zvyšuje komfort pacientů, ale také bezpečnost i přesnost ozáření. Při cíleném ozařování vícečetných mozkových metastáz je celkový čas (jedné frakce) ozařování klíčový z pohledu pacienta, kdy delší pobyt na ozařovně může být pro takto těžce nemocného pacienta nekomfortní. Tématem přednášky bude prezentace techniky simultánního cíleného ozařování vícečetných mozkových metastáz s nastavením pacienta do jednoho izocentra (tzv. SIMT technika), což je postup zkracující celkovou dobu pobytu pacienta na ozařovně na dobu několika minut.

Podpořeno grantovou agenturou AZV MZČR, No. 18-00469A.

VI/273. INCREASED RADIOSENSITIVITY IN A CARRIER OF HETEROZYGOUS ATAXIA TELEANGIECTASIA MUTATION

LOHYNŠKÁ R.¹, MAZANÁ E.¹, HORNOVÁ J.¹, NOVÁKOVÁ-JIREŠOVÁ A.¹, ČEJKOVÁ J.¹, LANGOVÁ M.²

¹ Department of Oncology, Thomayer University Hospital, Prague, Czech Republic, ² Department of Medical Genetics, Thomayer University Hospital, Prague, Czech Republic

Background: The vast majority of patients with heterozygous germline mutations of radiosensitivity syndromes tolerates radiotherapy without severe consequences. We report a case of extremely rare increased susceptibility to radiotherapy in patients with heterozygous germline ataxia telangiectasia mutation (ATM). **Methods:** Patients carrying the heterozygous ATM mutation treated with radiotherapy were retrospectively analysed. Six patients were examined and in one case severe late postradiotherapy reaction was found. A 61-year old woman with breast cancer pT1c pN1a and positive family history of breast cancer, colorectal cancer, submandibular gland cancer, lung cancer, leukaemia and uterine cancer was examined in the Department of Medical Genetics. Heterozygous mutation of the ATM gene was revealed. Patient was treated with breast conserving surgery, hormonal therapy and postoperative 3D conformal normofractionated photon radiotherapy 50 Gy and boost 16 Gy to tumour bed using linear accelerator at the Department of Oncology. **Results:** Genetic analysis revealed the heterozygous ATM mutation rs879254095 (intron variant, c.6096-9_6096-5del). Molecular RNA analysis was performed and erroneous RNA splicing of the entire exon 42 being lost with a frameshift and premature termination of translation. Acute post-radiation reaction during the treatment was mild, but 2 months after radiotherapy occurred severe late grade 3 toxicity with maximum changes at 6 months (severe subcutaneous induration, breast fibrosis, skin atrophy with telangiectasia and skin discolouration, and mild upper limb lymphedema). The cosmetic appearance remained stationary at 3 years after radiotherapy. In the ClinVar database (2016), the rs879254095 mutation in the ATM gene is described with conflicting interpretation as a variant that is probably pathogenic and a variant of unclear clinical significance. **Conclusion:** In the ClinVar database (2016), the rs879254095 mutation in the ATM gene is described with conflicting interpretation as a variant that is probably pathogenic and a variant of unclear clinical significance. We reported one patient with erroneous RNA splicing of the entire exon 42 with a frameshift and premature termination of translation associated with severe radiotherapy toxicity.

Supported by MH CZ – DRO (Thomayer University Hospital, 00064190).

VII. Nežádoucí účinky protinádorové léčby

VII/62. KARDIOVASKULÁRNÍ TOXICITA CÍLENÉ LÉČBY

VYSKOČIL J.

Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ Brno

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

VII/63. DESENZITIZACE PŘI APLIKACI CHEMOTERAPIE

TUČEK Š.¹, VYSKOČIL J.²

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

Východiska: Podání protinádorové systémové léčby může být provázeno různými nežádoucími účinky, které ji komplikují nebo dokonce znemožní další podání. U některých cytostatik jde o komplikaci celkem frekventní – např. u karboplatiny je popisována dokonce až ve 30 % případů. Někdy je cytostatický efekt natolik výrazný (i opakovaně) a zejména v případech předléčenosti nebo cílení na specifické nádorové struktury jiné léky v podstatě nenabízejí alternativu, proto může být podání léku natolik žádoucí, že vznikla snaha nežádoucí účinky „obejít“. Proto byly popsány „desenzitizační“ protokoly pro podání některých cytostatik – např. platinových derivátů, taxanů, ale i monoklonálních protilátek, které osvědčily účinnost ve snaze předejít výrazné IgE mediované reakci a umožnit podání léku např. s využitím delšího aplikačního času a proměnné rychlosti podání současně při zachování účinnosti. **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je prezentace několika úspěšných desenzitizačních protokolů z literatury, prezentace vlastní kazuistiky úspěšného použití a prezentace vážných komplikací použití tohoto protokolu v jiném případě. **Závěr:** Desenzitizace je účinnou a používanou metodou při podání cytostatické léčby. V některých případech umožňuje obejít časté nežádoucí účinky, které jinak znemožní využít potenciál cytostatika, zejména v případech předléčení, kdy jsou možnosti cytostatické léčby již omezené. Z vlastní zkušenosti autorů může být použití těchto protokolů efektivní, zároveň ale může být použití desenzitizačního protokolu provázeno jinými vzácnějšími vážnými alergickými projevy, proto je nutné použití za bedlivé monitorace a s opatrností.

Literatura: [1] Choi J, Harnett P, Fulcher DA. Carboplatin desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(2): 137–141. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61465-2. [2] Limsuwan T, Castells MC. Outcomes and safety of rapid desensitization for chemotherapy hypersensitivity. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(1): 39–53. doi: 10.1517/14740330903446936.

VII/66. MECHANIZMY IMUNITNĚ PODMÍNĚNÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ CHECKPOINT INHIBITORŮ

JUŘICA J.

Ústavní lékárna, MOÚ Brno

Systémová protinádorová imunoterapie protilátkami proti CTLA-4, PD-1 a PD-1L byla jedním z největších průlomů farmakoterapie solidních nádorů. Jejich cenou za vyšší účinnost jsou bohužel vzácné, avšak často život ohrožující nežádoucí účinky, které se liší od dříve známého spektra nežádoucí účinky protinádorové chemoterapie. Mechanizmy vzniku těchto imunitně podmíněných nežádoucí účinků (irAE) nejsou zatím dostatečně prozkoumány, podobně jako jejich epidemiologie, prognostický význam s ohledem na další průběh onemocnění a někdy i jejich management. Incidence jakéhokoli irAE může u checkpoint inhibitorů dosahovat až 60 %, v případě těžších stupňů (G3–4) 10–30 %. Z různých studií se přitom zdá, že tyto nežádoucí účinky jsou na dávce závislé. Kinetika jejich nástupu se mezi orgány a orgánovými systémy v mnohém liší a prozatím není známo, proč se některé irAE dominantně objevují s určitou latencí a jiné bezprostředně po zahájení terapie. V mechanismu rozvoje irAE se uplatňuje „přirozená“ farmakodynamika checkpoint inhibitorů. Po navázání na cílový receptor nedochází k potlačení kostimulačního signálu na antigen prezentujících buňkách a disinhbici imunitní odpovědi, a to jak buněčné, tak i humorální zprostředkované různými populacemi T lymfocytů. V příspěvku bude prezentována epidemiologie, kinetika a mechanismy rozvoje irAE checkpoint inhibitorů.

Tento výstup vznikl za podpory specifického vysokoškolského výzkumu (MUNI/A/1249/2020), kterou poskytlo MŠMT.

VII/70. KOMPLIKACE V DUTINĚ ÚSTNÍ (MUKOZITIDA, AFTÓZNÍ STOMATITIDA, MYKOTICKÉ POSTIŽENÍ, GVHD)

VOKURKA S.

Onkologická a radioterapeutická klinika LFP UK a FN Plzeň

Narůstající počet onkologicky léčených pacientů zvyšuje i nárůst souvisejících komplikací v dutině ústní a také možnost kontaktu s nimi i v rámci péče praktického lékaře. Mezi nejvýznamnější a klasická postižení v oblasti dutiny ústní patří toxicko-zánětlivá mukozitida po chemoterapii (erytém, defekty 1–2 týdny po aplikaci chemoterapie), po radioterapii (erytém, těžké defekty 2–6 týdnů, porucha salivace a kazivosti zubů měsíce), široká skupina infekcí (typicky kandidózy – soor), stomatitidy a gingivitidy při cílené terapii s inhibitory tyrozinkináz a m-TOR (atrofize, zvýšená citlivost, afty – aftózní stomatitida), reakce štěpu proti hostiteli (graft vs. host disease, GVHD) u pacientů po transplantaci kostní dřeně od dárce (dyskomfort, atrofize, defekty, hyperkeratózy týdny a měsíce), ale objevit se mohou také sekundární malignity a osteonekróza čelisti (typicky defekt dásně a kostní nekróza po extrakci zubu při terapii s bisfosfonáty, či denosumabem). Prakticky jakákoliv komplikace v dutině ústní zhoršuje kvalitu života pacienta, zvyšuje riziko malnutrice, infekčních komplikací, může vyžadovat redukce nebo přerušování onkologické terapie. V prevenci a péči je zásadní spolupráce pacienta a zdravotníků napříč obory. Základem je poučení pacienta, udržení řádných hygienických poměrů v dutině ústní a zvlhčování sliznic, tišení bolesti a zabezpečení adekvátního příjmu tekutin, výživy a léků. Důležitá je sanace chrupu stomatologem, zcela nezbytné pak před radioterapií hlavy a krku, transplantací krevetvorných buněk a před zahájením léčby s bisfosfonáty nebo denosumabem. Veliký význam má také péče zubního hygienisty, opatření snižující riziko poškození sliznice stravou (horké, pálivé, přesolené, tvrdé, ostré, kyselé). Lze využít přípravky určené pro hygienu dutiny ústní, zvlhčující gely, bolest omezující pastilky, při infekcích jsou nutné antimikrobiální přípravky (antimykotika, chlorhexidin), ve specifických případech (aftózní stomatitidy a reakce štěpu proti hostiteli) lze aplikovat přípravky s kortikoidy. Konzultace onkologa nebo stomatologa je vždy možná. Standardní postupy v péči v rámci prakticky národního konsenzu jsou dostupné v dokumentech Sekce podpůrné léčby a péče České onkologické společnosti JEP: <https://www.linkos.cz/ceska-onkologicka-spolecnost-cls-jep/organizace-cos/odborne-sekce-cos/sekce-podpurne-lecby-a-pece/vystupy-a-manualy/>.

VII/75. ZVLÁŠTNOSTI ONKOLOGICKÉ LÉČBY GERIATRICKÝCH PACIENTŮ

PALÁCOVÁ M., OBERMANNOVÁ R.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

S přibývajícím věkem stoupá i počet komorbidit. Naše léčebné rozhodnutí by mělo být ovlivněno citlivostí nemoci na léčbu, předpokládanou délkou života, fyziologickým stavem pacienta, jeho komorbiditami a také postojem pacienta k léčbě. Především u adjuvantní indikace onkologické léčby je podstatným faktorem ovlivňujícím naše rozhodnutí předpokládaná doba života. U starších pacientů podstupujících CHT jsou nejčastěji se vyskytujícími NÚL CHT myelosuprese, mukozitida, renální toxicita, kardiální toxicita a neurotoxicita. Několik retrospektivních studií neprokázalo, že toxicita u starších onkologicky nemocných starších 70 let je závažnější nebo prolongovaná. Nicméně tyto výsledky nemohou být generalizovány na veškerou populaci gerontoonkologicky nemocných z následujících důvodů: zahrnuto bylo velmi málo pacientů starších 80 let, tudíž informace o nejstarších pacientkách jsou minimální. Dalším důvodem je selekce pacientů, kteří byli do studií zařazeni. Individualizace přístupu je extrémně důležitá s cílem maximalizace benefitu. Vyšší věk je spojen se změnami ve farmakodynamice i farmakokinetice CHT, které zvyšují riziko toxicity. Byl vyvinut MAX2 index, na základě kterého lze stanovit individuální riziko toxicity CHT (Extermann). Jiní autoři vyvinuli nástroje, do kterých zakomponovali i CGA s cílem získat individuální riziko závažné toxicity CHT. Huria et al vyvinuli skórovací algoritmus na predikci toxicity u starších nemocných s nádory. Přítomnost následujících faktorů predikuje toxicitu CHT grade 3–5 : 1) věk >72 let; 2) typ nádoru (gastrointestinální nebo genitourinární); 3) standardní dávka CHT; 4) polychemoterapie; 5) hemoglobin u žen < 10 g/dl, u mužů < 11 g/dl; 6) clearance kreatininu < 34 ml/min; 7) poškození sluchu; 8) jeden nebo více pádů v posledních 6 měsících; 9) limitace v chůzi – pouze jeden blok, 10) nutná asistence při podávání léků; 11) pokles sociální aktivity v důsledku fyzického nebo emocionálního zdraví. Dalším možným nástrojem, jak zjistit toxicitu CHT je CRASH skóre. V tomto modelu jsou nejlepšími faktory pro hematologickou toxicitu hodnota diastolického TK, IADL, hodnota LDH a typ CHT. Pro nehematologickou toxicitu jsou nejlepšími parametry performance status, kognitivní funkce, nutriční stav a typ CHT. Součástí rozhodovacího algoritmu by měla být samozřejmě i předpokládaná doba života, která může být u určitého procenta starších nemocných jedním z důvodů, které ovlivní samotné podání adjuvantní CHT.

VII/81. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY RADIOTERAPIE: CO JE MOŽNO A CO JE NEHODNO PŘIPISOVAT RADIOTERAPII

BOBEK L.

Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

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

VII/203. JAK POSUZOVAT SENIORA PŘI ZVAŽOVÁNÍ SYSTÉMOVÉ ONKOLOGICKÉ TERAPIE?

PALÁCOVÁ M.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

S přibývajícím věkem stoupá i počet komorbidit. Naše léčebné rozhodnutí by mělo být ovlivněno citlivostí nemoci na léčbu, předpokládanou délkou života, fyziologickým stavem pacienta, jeho komorbiditami a také postojem pacienta k léčbě. Především u adjuvantní indikace onkologické léčby je podstatným faktorem ovlivňujícím naše rozhodnutí předpokládaná doba života. U starších pacientů podstupujících CHT jsou nejčastěji se vyskytujícími NÚL CHT myelosuprese, mukozitida, renální toxicita, kardiální toxicita a neurotoxicita. Několik retrospektivních studií neprokázalo, že toxicita u starších onkologicky nemocných nad 70 let je závažnější nebo prolongovaná. Nicméně tyto výsledky nemohou být generalizovány na veškerou populaci gerontoonkologicky nemocných z následujících důvodů: zahrnuto bylo velmi málo pacientů starších 80 let, tudíž informace o nejstarších pacientkách jsou minimální. Dalším důvodem je selekce pacientů, kteří byli do studií zařazeni. Individualizace přístupu je extrémně důležitá s cílem maximalizace benefitu. Vyšší věk je spojen se změnami ve farmakodynamice i farmakokinetice CHT, které zvyšují riziko toxicity. Byl vyvinut MAX2 index, na základě kterého lze stanovit individuální riziko toxicity CHT (Extermann). Jiní autoři vyvinuli nástroje, do kterých zakomponovali i CGA s cílem získat individuální riziko závažné toxicity CHT. Huria et al vyvinuli skórovací algoritmus na predikci toxicity u starších nemocných s nádory. Přítomnost následujících faktorů predikuje toxicitu CHT grade 3–5: 1) věk > 72 let; 2) typ nádoru (gastrointestinální nebo genitourinární); 3) standardní dávka CHT; 4) polychemoterapie; 5) hemoglobin u žen < 10 g/dl, u mužů < 11 g/dl; 6) clearance kreatininu < 34 ml/min; 7) poškození sluchu; 8) jeden nebo více pádů v posledních 6 měsících; 9) limitace v chůzi – pouze jeden blok; 10) nutná asistence při podávání léků; 11) pokles sociální aktivity v důsledku fyzického nebo emocionálního zdraví. Dalším možným nástrojem, jak zjistit toxicitu CHT je CRASH skóre. V tomto modelu jsou nejlepšími faktory pro hematologickou toxicitu hodnota diastolického TK, IADL, hodnota LDH a typ CHT. Pro nehematologickou toxicitu jsou nejlepšími parametry performance status, kognitivní funkce, nutriční stav a typ CHT. Součástí rozhodovacího algoritmu by měla být i předpokládaná doba života, která může být u určitého procenta starších nemocných jedním z důvodů, které ovlivní samotné podání adjuvantní CHT.

VII/204. EFEKTIVITA A TOXICITA IMUNOTERAPIE U STARŠÍCH NEMOCNÝCH

KUBALA E.

Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

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

VII/205. TOXICITA CÍLENÉ BIOLOGICKÉ TERAPIE U STARŠÍCH NEMOCNÝCH

JUREČKOVÁ A.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

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

VIII. Paliativní péče a symptomatická léčba

VIII/71. CO JE NOVÉHO V LÉČBĚ NÁDOROVÉ BOLESTI

POCHOP L.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

V ČR umírá ročně kolem 27 tisíc pacientů na onkologické onemocnění. Je třeba si uvědomit, že v pokročilých stádiích onkologického onemocnění je vystaveno bolesti až 90 % pacientů. Prozatím zůstává 30–40 % pacientů, kteří nemají dobře zmírněnou bolest. A právě proto je důležité, aby každý lékař byl obeznámen se základními principy léčby bolesti. Dobrá léčba bolesti se nezakládá jen na znalosti farmakoterapie, ale stejně důležitou složkou jsou naše diagnostické schopnosti, rovněž nelze podceňovat ani edukaci pacienta tedy na schopnosti jednoduše vysvětlit pacientovi náš záměr léčby. V průběhu času se ukázalo, že numerická škála bolesti je pro pacienty hůře uchopitelná, proto jsme se vrátili k slovnímu hodnocení bolesti (mírná, střední, nesnesitelná). Rozeznáváme různé typy bolesti – viscerální, somatickou a neuropatickou, ale u většiny pacientů není vyjádřen pouze jeden typ bolesti, ale jedná se o kombinaci těchto typů bolesti v různém poměru. Podle převládající složky je třeba zvolit dominantní lék. V případě viscerální bolesti dominují opioidy, naopak při neuropatické bolesti preferujeme antikonvulziva (gabapentin, pregabalin). Stejně tak důležité jsou koanalgetika, kde je třeba myslet jak na kortikoidy, benzodiazepiny, ale i antidepresiva. Zajímavým preparátem je léčebné konopí, které bylo spojeno s velkými očekáváními laické veřejnosti, ale stalo se spíše zajímavým koanalgetikem pro specifickou skupinu pacientů. Vzhledem k širokým farmakologickým možnostem je vhodnější jednotlivé léky kombinovat, protože tyto vzájemně potencují svůj efekt. V případě, že jdeme cestou navyšování dávky jednoho léku, dochází k neúměrnému navyšování nežádoucích účinků preparátu, nicméně efektivita spíše stagnuje. Při vysokých dávkách opioidů v rámci bezpečnosti zvažujeme převod na nově dostupný preparát Metadon, ale tento postup patří do rukou zkušeného algeziologa. S opioidy jsou spojeny i nepříjemné nežádoucí účinky, kterým dominuje zácpa. Mnozí pacienti užívají osmotická projímadla, ale pokud tyto nedostačují, pak je možné převést pacienta na kombinovaný preparát oxykodon + naloxon (Targin) nebo k opioidům přidat pegylovaný naloxegol (Moventig), který zácpu zmírňuje. Je třeba myslet i na průlomovou bolest a její řešení, protože vybavený a edukovaný pacient nemusí navštívit pohotovost či být hospitalizován. Je tedy potřeba k léčbě bolesti přistupovat pokorně s respektem, ale i poučeně a rzně.

VIII/72. AKUTNÍ STAVY V ONKOLOGICKÉ PALIATIVNÍ PÉČI – CO LZE A CO NELZE ZVLÁDNOUT DOMA

SLÁMA O.

Centrum paliativní medicíny a léčby bolesti, MOÚ Brno

Pokročilá stadia nádorových onemocnění se vyznačují výraznou „nestabilitou“ klinického stavu. Akutní zhoršení spojená s progresí základního onemocnění nebo souvisejícími komplikacemi u pacientů v domácím prostředí vyžadují rychlé zhodnocení stavu, vyjasnění celkového kontextu a cílů léčby a péče a často velmi intenzivní léčebnou intervenci.

Nejčastějšími symptomy a komplikacemi pokročilého onkologického onemocnění jsou:

- bolest;
- dušnost;
- úzkost/panika pacienta a pečující rodiny;
- ztráta schopnosti perorálního příjmu (stravy, tekutin, léků);
- krvácení;
- finální fáze – umírání.

Důležitým tématem je rozhodování o „místu péče“, tedy rozhodnutí, zda je stav bezpečně zvládnutelný v domácím prostředí, resp. v ordinaci praktického lékaře nebo je nutný převod do nemocnice. Ve sdělení budou prezentovány rozhodovací a léčebné postupy k řešení popsaných kritických situací. Budou diskutovány podmínky, za kterých lze tyto klinické situace na náležitě odborné úrovni a bezpečně pro pacienta a jeho blízké řešit v domácím prostředí. V rámci prezentace budou nabídnuty praktické paliativní „tipy a triky“ k řešení těchto klinických situací. Budou zhodnoceny možnosti a limity současného systému domácí ošetrovatelské péče (tzv. home care) a mobilní specializované paliativní péče při řešení akutních stavů v onkologické paliativní péči.

VIII/134. METADON V LÉČBĚ NÁDOROVÉ BOLESTI

SLÁMA O.

Centrum paliativní medicíny a léčby bolesti, MOÚ Brno

Základní lékovou skupinou pro léčbu středně silné a silné nádorové bolesti jsou silné opioidy. V ČR jsou v této indikaci používány preparáty morfinu, fentanyl, oxykodon, hydromorfon, buprenorfinu a v menší míře také tapentadol. I přes sofistikovanou kombinovanou analgetickou léčbu není u části pacientů (10–20 %) dosaženo uspokojivé kontroly bolesti. Jednou ze slibných možností je v této souvislosti ovlivnění dráhy N-methyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru, která hraje důležitou roli v rozvoji tolerance, hyperalgie a centrální senzitivace. Lékem, který je má v tomto ohledu velký potenciál, je metadon. Metadon je syntetický opioid. Na rozdíl od morfinu a ostatních opioidů je významný díl analgetického účinku metadonu zprostředkován před delta opioidní receptory a NMDA receptory. Po perorálním užití metadonu dochází k rychlé absorpci v GIT. Plazmatická koncentrace je měřitelná již po 30 minutách a svého maxima dosahuje po 4 hodinách. Biologická dostupnost při perorálním podání dosahuje 40–100 %. V ČR je metadon dostupný pouze ve formě roztoku k perorálnímu užití. Metadon je nejčastěji využíván jako lék 2. volby v rámci rotace z jiného opioidu kvůli nedostatečnému analgetickému účinku nebo závažným nežádoucím účinkům. Lze ho ale užít také jako lék 1. volby. Při rotaci z jiného silného opioidu na metadon je třeba zohlednit nekompletní zkříženou toleranci a také další farmakodynamické vlastnosti metadonu (např. antagonistické působení na NMDA receptorech). Ekvivalenční dávka

metadonu závisí na celkové dávce původního opioidu. Čím vyšší je původní dávka, tím je převodní poměr na metadon vyšší. V praxi jsou při rotaci na metadon využívány různé strategie. Některé jsou založené na postupném snižování dávky původního opioidu (během 3 nebo 5 dnů) při současném navyšování dávky metadonu (tzv. overlap strategy). Rotaci lze provést rovněž cestou úplného vysazení původního opioidu a současného nasazení metadonu (tzv. stop-start strategy). Metadon je metabolizován v játrech. Neaktivní metabolity jsou vylučovány žlučí do střeva. Vylučování ledvinami je zcela minimální. Metadon je proto vhodným opioidem pro léčbu bolesti u pacientů s renálním selháním. Metadon je silný opioid s jedinečnými vlastnostmi, které z něj činí zajímavou léčebnou alternativu u onkologických pacientů s komplikovanými bolestivými stavy (neuropatická bolest, tolerance k jiným opioidům, hyperalgezie). Klinické zkušenosti s metadonem budou ilustrovány třemi klinickými kauzistikami.

VIII/135. OLANZAPIN V ONKOLOGICKÉ PALIATIVNÍ PÉČI

SOUKALOVÁ Z.

Paliativní ambulance, onkologické oddělení, Nemocnice Jihlava

Východiska: Olanzapin je účinné antipsychotikum využívané v psychiatrii pro léčbu psychóz, zejména schizofrenie a schizoafektivních poruch. Patří mezi antipsychotika 2. generace, svým mechanismem účinku se řadí mezi tzv. MARTA (multireceptorové antagonisty), ovlivňuje jak dopaminový, tak serotoninový, adrenalinový, histaminový a muskarinový systém. Široký farmakodynamický profil olanzapinu je předpokladem pro široké indikační spektrum s lepším profilem nežádoucích účinků oproti klasickým antipsychotikům. **Cíl:** Cílem sdělení je představit olanzapin jako antipsychotikum, které je možné použít i v nepsychotických indikacích u onkologických pacientů v paliativní léčbě i v terminálních fázích onemocnění. Indikace použití olanzapinu v paliativní medicíně zahrnují kromě řešení deliria, úzkosti, také nevolnost, zvracení a nechutenství. Olanzapin má antiemetické účinky, je účinný v akutní i opožděné nevolnosti při podání vysoce i středně emetogenní chemoterapie. Jeho antiemetický účinek je možné využít u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním, kteří trpí nadorem indukovanou nevolností. Další indikací je opioidy navozená nevolnost, kde je účinnější než běžně používaný metoklopramid nebo setrony. U pacientů s anorexií a hubnutím olanzapin zvyšuje chuť k jídlu. Zlatým standardem při řešení delirantních stavů je haloperidol, olanzapin je však stejně účinný, s nižším profilem toxicity. Lze využívat jeho anxiolytický a náladu stabilizující efekt a můžeme zvážit jeho podání i v případech refrakterní bolesti nebo u tzv. total pain jako „psychokoanalgetikum“. Patří mezi synchronizátory biologických rytmů, v jistých situacích je vhodný i při řešení poruch spánku. Olanzapin se díky delšímu poločasu podává v jedné denní dávce, u pacientů s poruchou polykání ho můžeme podat ve formě orodispergovatelných tablet. K nežádoucím účinkům patří zejména sedace a zvýšení hmotnosti, dále pak ortostatická hypotenze, metabolické změny, periferní edémy a mírné anticholinergní účinky. Vzhledem k tomu, že dávky používané v paliativní medicíně jsou nižší než při použití z psychiatrických indikací, výskyt těchto nežádoucích účinků je zanedbatelný. **Závěr:** Přednáška představuje různé indikace použití olanzapinu v běžné praxi onkologa. Prokazatelně zvyšuje kvalitu pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním.

VIII/136. LÉČEBNÉ KONOPÍ V PALIATIVNÍ PÉČI

POCHOP L.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Konopí je k léčebným účelům využíváno dlouhá staletí. V rámci ČR bylo léčebné konopí legalizováno v roce 2013. V MOÚ předepisujeme konopí od roku 2018 zejména v indikaci neztížitelná bolest. Konopí využíváme výhradně jako koanalgetikum. Další indikací je neztížitelné zvracení a nechutenství, které však nevyužíváme, protože efektivita v této indikaci je nízká. Jako cestu podání používáme tobolky připravené v lékárně – jednotlivá dávka se pohybuje v rozmezí 30–125 mg. Další možností je vaporizace, ale tuto využíváme zřídka pro technickou náročnost. S konopím jsou spojena velká očekávání a tedy i mnoho dotazů. Je potřeba trpělivě vysvětlovat indikace, ale i limity léčebného konopí. Dramaticky roste počet publikovaných studií, ale jejich kvalita není vyrovnaná a metodika v některých případech zaostává za standardem. Nejspíše i proto zůstává mnoho základních otázek nezodpovězených. Příkladem je, že nevíme který poměr THC : CBD je pro daného pacienta vhodný. Na druhou stranu je třeba si uvědomit, že v rostlině Cannabis sativa či indica bylo popsáno celkem 144 kanabinoidů a více než 1 000 dalších aktivních látek (např. terpeny, flavonoidy). Tyto látky navzájem interagují a i proto je výzkum v této oblasti o to složitější. V roce 2020 měli čtyři lékaři v MOÚ certifikát umožňující předepisovat léčebné konopí – toto bylo předepsáno 51 pacientům v celkovém množství 768 g. V začátcích předepisování se po možnosti preskripce ptali zejména pacienti, kdy mnozí pacienti po krátkém užívání již pro nežádoucí účinky nepokračovali (nejčastěji pro zhoršení nálady, obluženost, vertigo). Postupně jsme se s lékem naučili zacházet (např. užívat 2 hod před spánkem) a s tímto počtem pacientů, kteří ukončili terapii, poklesl. Dále jsme si vytypovali pacienty vhodné pro jednotlivé poměry THC : CBD, zde se však nelze opřít o publikovaná data. Tyto naše zkušenosti vedli k obrácení situace – mnohem častěji pacientům doporučujeme konopí MY, lékaři. Většina pacientů udává zlepšení tolerance bolesti a zlepšení spánku. Léčebné konopí rozšiřuje naše armamentarium, ale je třeba s ním pracovat poučeně.

VIII/137. MOŽNOSTI PSYCHEDELIK V ONKOLOGICKÉ PALIATIVNÍ PÉČI

HORÁČEK J., BRAVERMANOVÁ A.

Národní ústav duševního zdraví Klecany

Konfrontace s život ohrožující onkologickou diagnózou bývá provázena úzkostnými a depresivními příznaky. Společně s dalšími doprovodnými symptomy se tato reakce označuje také jako „existenciální distres“. Zmíněný syndrom zhoršuje kvalitu života nemocných, podílí se na nepříznivém průběhu vlastního onkologického onemocnění včetně nižší compliance s protinádorovou léčbou. Existenciální tíseň rovněž zvyšuje riziko suicidia a celkovou mortalitu nemocných. Nejnovější metaanalýzy potvrzují, že standardní antidepresivní a psychotherapeutické intervence nevykazují výraznější účinnost. Touto nízkou reaktivitou na standardní terapii se fenotyp deprese doprovázející onkologická onemocnění odlišuje od primární depresivní poruchy. Sdělení přináší úvod do aktuálního stavu výzkumu psychedeliky asistované psychotherapie (PAP), se zaměřením na pacienty s život ohrožující nemocí. Předkládá přehled prací z 50–70. let a detailněji se zabývá soudobými studiemi, které poukazují na bezpečnost a dlouhodobý antidepresivní a anxiolytický potenciál této metody.

Nálezy podporují předpoklad, že individuální PAP je bezpečná a mimořádně účinná metoda v léčbě jinak obtížně ovlivnitelného psychického utrpení v podobě deprese a úzkostí, spojených s existenciálním ohrožením v důsledku onkologických onemocnění. Ve sdělení je stručně přiblížen terapeutický kontext moderní PAP, psychické a somatické účinky psychedelik včetně rizik, nastíněny jsou též možné mechanismy účinku psychedelik (zejména psilocybinu) z neurobiologické a psychologické perspektivy. Zmíněné jsou také hlavní limity dosavadního výzkumu s ohledem na možné využití psychedelik v paliativní péči. *Sdělení podpořeno projekty AZV NV18-04-00260 a NU21-04-00307.*

VIII/275. SPIRITUÁLNÍ PÉČE U ONKOGYNEKOLOGICKÝCH PACIENTEK

MOUKOVÁ L.¹, KOMOSNÝ J.²

¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ Brno, ² MOÚ Brno

Spirituální službu řadíme k jedné z podpůrných aspektů v rámci komplexní onkogynekologické péče. Patientky si mohou o duchovní službu požádat již v rámci přijímacího procesu. K dispozici je nemocniční kaplan Masarykova onkologického ústavu, který v rámci svých možností naplňuje konkrétní potřeby patientek (např. osobní pohovor, laskavé setkání, udělení svátostí, společná modlitba, četba z Bible). Nemocniční kaplan je vázán mlčenlivostí. Duchovní službu poskytuje všem bez rozdílu vyznání či náboženství. Nedílnou součástí je i poskytnutí podpory příbuzným. Kaplan hledá cesty, jakým způsobem je možné důstojně zvládnout obtížnou onkologickou situaci. Doprovází patientky v jejich nemoci svým chápavým přístupem. Pomáhá jim překonávat pocity osamění, hledá motivaci a porozumění, poskytuje pacientům naději. Stává se tak průvodcem v takto těžkém období. Pro ty patientky, které služeb kaplana využijí, může být proces onkogynekologické léčby přijatelnější. Masarykův onkologický ústav se svým širokým spektrem poskytovaných služeb řadí mezi světová pracoviště.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOU, 00209805).

IX. Nutriční podpora v onkologii

IX/61. VÝŽIVA PACIENTŮ V PERIOPERAČNÍM OBDOBÍ U PACIENTŮ PODSTUPUJÍCÍCH DVOUDUTINOVÉ VÝKONY

FURDEK M., DVORSKÝ J.

Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ Brno

Významnou součástí perioperační i pooperační péče u onkologických pacientů je nutriční podpora. Pacienti postupující operační výkony se souběžným chirurgickým přístupem hrudník-břicho představují rizikové pacienty jak po stránce následného pooperačního managementu, tak i po stránce nutriční, kde může být již výskyt nutričního rizika i předoperačně. Příprava pacientů k tomuto typu operační zátěži je komplexní a vyžaduje určení nutričně rizikových osob s dostatečným předstihem tak, aby případná nutriční intervence byla účinná. V pooperačním období je nutné zvládnout proces hojení a obnovení perorálního energeticko-proteinově adekvátního příjmu, kdy toto období může generovat řadu komplikovaných situací povahy jak metabolické a kardiovaskulární tak intervenční a chirurgické. Najít optimální nutriční řešení v co nejkratší době může být obtížné. Cílem je načrtnout principy poskytování nutriční podpory u pacientů hospitalizovaných na ARO-JIP MOÚ po dvoudutinových operačních výkonech a zdůraznit význam předoperační přípravy, stejně tak i závažnost a náročnost perioperačního nutričního managementu.

IX/280. SARCOPENIA IN ONCOLOGY – WHAT SHOULD AN ONCOLOGIST KNOW OF SARCOPENIA AND WHY

MUSCARITOLI M.¹, TUČEK Š.², RAUH S.³

¹ Sapienza University of Rome, Italy, ² Department of Comprehensive Cancer Care, MMCI Brno, ³ Centre Hospitalier Emile Mayrisch, Esch-sur-Alzette, Luxembourg

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

References: [1] Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol* 2017; 28(9): 2107–2118. doi: 10.1093/annonc/mdx271. [2] Blauwhoff -Buskermolen S, Versteeg KS, de van der Schueren MA et al. Loss of muscle mass during chemotherapy is predictive for poor survival of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(12): 1339–1344. doi: 10.1200/JCO.2015.63.6043. [3] Rier HN, Jager A, Sleijfer S et al. The prevalence and prognostic value of low muscle mass in cancer patients: a review of the literature. *Oncologist* 2016; 21(11): 1396–1409. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0066. [4] Büchler T., Hornová J. Sarkopenie u metastatického kolorektálního karcinómu. *Klin Onkol* 2019; 32(6): 406–410. doi: 10.14735/amko2019406.

X. Ošetřovatelská péče a rehabilitace

X/73. PÉČE O DRÉNY V DENNÍ PRAXI

PRÁŠEK M., KRÍSTEK J.

Oddělení radiologie, MOÚ Brno

Cíl: Cílem prezentace je seznámit s aktuální problematikou péče o drény a podrobněji ji vysvětlit, seznámit s technikou provádění jednotlivých výkonů, jejich indikacemi a možnými riziky, se zaměřením na praktické poznámky a zkušenosti s cílem zajistit co nejdelší možnou funkčnost a komfort pacienta a ukázat strategii používání drenáží v každodenní praxi s cílem dosáhnout co nejvyšší kvality života i při závažném onkologickém onemocnění. **Metody:** Problematika drenů všeobecně je velmi široké téma, prezentace se zaměří na péči o drény především u onkologických pacientů, kteří jsou indikováni k dlouhodobé drenáži. Budou postupně probírány všechny aktuálně prováděné drenáže u onkologických pacientů se zaměřením na techniku drenáží, materiál a především na péči o ně – konkrétně se jedná o nefrostomie, hrudní drenáže, drenáže ascitu, perkutánní drenáže žlučových cest. Okrajově bude zmíněna i péče o cévní katetry.

X/153. PRÁCE SESTRY NA INFEKČNÍ AMBULANCI V MOÚ

KŘENKOVÁ J.¹, CIPROVÁ T.²

¹Oddělení klinické onkologie, MOÚ Brno, ²Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Současná pandemie covidu-19 přináší nové situace a výzvy. Jelikož se jedná o vysoce infekční onemocnění, bylo nutné nastavit celou řadu nových postupů a bezpečnostních opatření, která vedou k minimalizaci přenosu nemoci na jiné pacienty a na zdravotnické pracovníky poskytující péči. Z těchto důvodů byla v dubnu 2020 zřízena specializovaná ambulance tzv. infekční ambulance pro onkologické pacienty, kteří vykazují známky možné infekce a mohli by být potenciálně rizikováni s ohledem na výskyt koronavirového onemocnění. Na tomto pracovišti probíhá diferenciatní diagnostika k vyloučení nebo potvrzení covidu-19. Sdělení popisuje vznik a plánování provozu ambulance, dále informace o vhodných opatření k prevenci šíření nemoci, poukazuje na specifickou a různorodou práci sestry a na naši připravenost bez ohledu na počet ošetřených případů.

X/281. DIALOG JESSENIUS O.P.S. – EDUKACE PACIENTŮ, SESTER A VÝSLEDKY SPOLUPRÁCE SE SEKCI PODPŮRNÉ LÉČBY A PÉČE ČOS ČLS JEP

TŮMOVÁ M.

Dialog Jessenius o.p.s., Praha

Dialog Jessenius o.p.s již od roku 2009 přináší informace pro onkologické pacienty a zdravotníky. V posledních letech svou práci úzce spojil se Sekcí podpůrné léčby a péče ČOS ČLS JEP. Jedním z hlavních témat jsou extravazace, protože paravazace cytostatik jsou obávanou a významnou komplikací v oblasti onkologické péče, stejně tomu je také v problematice péče o rány, vč. těch souvisejících s extravazací, onkologických pacientů. Jde o stále aktuální a s ohledem na možné následky, velmi důležitá témata, kterým by se měla pravidelně věnovat i edukační a osvětová činnost, ať už organizovaná odbornými společnostmi, vzdělávacími institucemi, či v rámci např. jednoho z edukačních programů Dialog Jessenius o.p.s. Ten pomohl mimo jiné i v případě přípravy edukačních karet s algoritmem postupu při extravazaci cytostatik podle doporučení dokumentu "Extravazace (paravazace) cytostatik – doporučení pro standardní péči v rámci ČR ze spolupráce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti pro porty a permanentní katetry", který byl publikován v časopisu Klinická onkologie 6/2019, byl připraven pracovní skupinou složenou z lékařů a sester, a který v celku zahrnuje praktické a v běžné praxi realizovatelné kroky standardní prevence extravazací a jejich ošetřování. S nadhledem lze komplikované extravazace řadit také do skupiny pestré problematiky ran, kterým rovněž patří pozornost v edukačních aktivitách. Kromě klasických ran, zahrnujících dekubity nebo pooperační rány, je zde nutnost ošetřování i specifických ran z rozpadu nádorů a různě rozsáhlá poškození kůže v souvislosti s onkologickou léčbou, jako např. po radioterapii (radiodermatitida), po cílené terapii a chemoterapii (dermatitidy se suchostí, exfoliaci a ragadami kůže, tzv. hand-foot syndrom, panaricium/paronychium), která vyžadují speciální péči, včetně využívání technik vlhkého hojení ran.

XI. Psychosociální péče

XI/200. EHEALTH V PODPOŘE DUŠEVNÍHO ZDRAVÍ ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH – MOBILNÍ APLIKACE MINDCARE A JEJÍ MOŽNOSTI V RÁMCI „CANCER SURVIVORSHIP“

SVĚTLÁK M.¹, ŠUMEC R.¹, SLEZÁČKOVÁ A.¹, HUMPOLÍČEK P.¹, LEKÁROVÁ M.¹, BAREŠOVÁ Z.¹, VIGAŠOVÁ D.¹, MALATINCOVÁ T.¹, ŠEDO J.², HALÁMKOVÁ J.²

¹ Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Podpora duševního zdraví pacientů s onkologickým onemocněním představuje jeden z hlavních pilířů komplexní onkologické péče. Pro jakoukoli léčbu obecně platí, že hledáme takové přístupy, které budou efektivní, a to s minimálními ekonomickými náklady, maximálním populačním dopadem a efektem na daný problém. Zvyšující se technická gramotnost populace, dostupnost internetu a „chytrých“ mobilních zařízení přináší medicíně nebývalé možnosti, jak zavádět do praxe metody v modu eHealth, které splňují právě zmíněná kritéria efektivní léčby. Zatímco psychoterapie a jiné nefarmakologické metody v modu „tváří v tvář“ jsou, přes svou jednoznačně prokázanou efektivitu, pro pacienty z různých důvodů nedostupné (např. dlouhé čekací doby, péče vázaná na nemocnici nebo centrum, finanční nedostupnost, nabízená péče není vhodná pro všechny pacienty atd.) ukazuje se, že eHealth verze různých programů představují další efektivní nástroj v podpoře duševního a tělesného zdraví lidí s onkologickým onemocněním a mají také velký populační dopad. Tvorba eHealth intervencí/programů, ověřování jejich efektivnosti, vhodnosti a implementace do standardní lékařské péče, představuje v kontextu vývoje mobilních technologií a přibývajících důkazů o jejich efektivitě, klíčovou výzvu komplexní onkologické péče. V podmínkách českého zdravotnictví a českých onkologických pracovišť zatím role eHealth intervencí/programů v managementu duševního zdraví pacientů nebyla doposud studována. Mobilní aplikace MindCare obsahuje tři standardizované, v komplexní onkologické péči běžně používané, intervence na podporu duševního zdraví, které jsou převedené do podoby mobilní aplikace určené pro tzv. chytré telefony: 1. mindfulness-based cognitive therapy for cancer patients. 2. pozitivní psychologie: mobilní verze 8týdenního programu založeného na modelu PERMA; 3. autogenní trénink: mobilní verze standardního 8týdenního programu autogenního tréninku. Aplikace funguje v asynchronní formě. Uživatelé programem provázejí lektoři prostřednictvím předem připravených videí. Účastníci budou pracovat s videi, textovými zadáními, připomínkami a podcasty, a tím budou procvičovat a získávat klíčové dovednosti jednotlivých programů. Průchod k jednotlivým týdnům se účastníkům otevírá postupně. Ke všem již splněným lekcím má účastník přístup v sekci „knihovna“. Součástí výzkumné verze aplikace je funkce monitorování aktuálního emočního stavu účastníka, a také sledování jeho aktivity v rámci aplikace.

XI/201. VLIV PSYCHOLOGICKÝCH INTERVENČÍ NA NEURO-ENDOKRINO-IMUNITNÍ MARKERY U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

LEKÁROVÁ M., VIGAŠOVÁ D., BAREŠOVÁ Z., SVĚTLÁK M., ŠUMEC R.

Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU Brno

V současnosti se výzkum v oblasti psychoonkologie zabývá vlivem psychologických intervencí na osobní pohodu (tzv. well-being) pacientů s onkologickým onemocněním v časovém kontinuu od stanovení diagnózy, přes průběh léčby, přechod do survivorshipu či ukončení kurativní léčby. Efekt intervencí, cílících na rozvoj psychologických mechanismů pro adaptivní zvládnání stresu, úzkosti, bolesti a jiných doprovodných symptomů spojených s onkologickým onemocněním, je ve výzkumu nejčastěji ověřován pomocí tzv. sebehodnotících dotazníků a škál. Jaký je však přesah intervencí a tedy měřitelná odpověď v biologickém zdraví člověka? Přednáška si klade za cíl sumarizovat neuro-endokrino-imunitní markery, které se statisticky významně mění v reakci na psychologické intervence, a zasadit tyto výsledky do stále neúplné mozaiky interakce těla a mysli v procesu onkologického onemocnění a zotavení.

XI/202. PROTEKTIVNÍ FAKTORY PROŽÍVANÉHO STRESU U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM

SLEZÁČKOVÁ A.¹, GEPRTOVÁ A.², SVĚTLÁK M.¹

¹ Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU Brno, ² Psychologický ústav, FF MU Brno

Kvalitě života pacientů s onkologickým onemocněním je v současné době věnována velká výzkumná pozornost, avšak studií zaměřených na populaci pacientů s mnohočetným myelomem (MM) zatím není mnoho [1,2]. Cílem této studie bylo zjistit úroveň prožívaného stresu u pacientů s MM v době epidemie koronaviru SARS-CoV-2 a odhalit protektivní vliv vybraných psychosociálních faktorů na míru jejich psychické zátěže. Výzkum probíhal ve spolupráci s Klubem pacientů mnohočetný myelom (KPMM) na podzim roku 2020. Pacienti byli osloveni s žádostí o vyplnění anonymního dotazníku, který byl vzhledem k epidemiologické situaci přístupný pouze v online podobě. Pro sběr dat byly použity ověřené škály zjišťující úroveň prožívaného stresu, naděje, vděčnosti a sebesoucitu. Zařazeny byly také tři otevřené otázky, jejichž účelem bylo odhalit, co je pro pacienty s MM největším zdrojem stresu, za co jsou vděční, a k čemu směřují své naděje. Výzkumný soubor se skládal ze 74 pacientů s MM (průměrný věk 65 let, 55,4 % žen). Výsledky matematicko-statistické analýzy odhalily, že pacienti s vyšší mírou naděje a sebesoucitu vykazovali signifikantně nižší úroveň prožívaného stresu. Pacienti, kteří projevovali vyšší hladinu naděje, také vykazovali vděčnější přístup k životu. Obsahová analýza odpovědí na otevřené otázky přinesla hlubší vhled do zkoumané oblasti. Tři hlavní tematické okruhy tvořily kategorie zdraví, osobní život a mezilidské vztahy. Podrobnější subkategorie zahrnovaly dílčí faktory související se stresem, nadějí a vděčností, jež významně ovlivňují kvalitu života pacientů s MM. Výsledky kvantitativní části studie jsou souladu s předešлыми zahraničními výzkumy poukazujícími na významné souvislosti naděje, stresu a sebesoucitu u onkologických pacientů [3,4]. Mohou být užitečným podnětem pro další výzkumná šetření i pro tvorbu intervencí zaměřených na zvýšení kvality života pacientů s MM.

Literatura: [1] Cuffe CH, Quirke MB, McCabe C et al. Patients' experiences of living with multiple myeloma. Br J Nurs 2020; 29(2):103–110. doi: 10.12968/bjon.2020.29.2.103. [2] Ramsenthaler C, Gao W, Siegert RJ et al. Symptoms and anxiety predict declining health-related quality of life in multiple myeloma: A prospective, multi-centre longitudinal study. Palliat Med 2019; 33(5): 541–551. doi: 10.1177/0269216319833588. [3] Todorov N, Sherman KA, Kilby C et al. Self-compassion and hope in the context of body image disturbance and distress in breast cancer survivors. Psycho-Oncology 2019; 28(10): 2025–2032. doi: 10.1002/pon.5187 [4] Abdollahi A, Panahipour H, Hosseini S et al. The effects of perceived stress on hope in women with breast cancer and the role of psychological hardiness. Psycho-Oncology 2019; 28(7): 1477–1482. doi: 10.1002/pon.5102.

XI/282. ROLE HUMORU V PÉČI O PACIENTA

HOUDEK L., STRNADOVÁ H.

Zdravotní klaun, o.p.s., Praha

Humor má své teorie antropologické, filozofické, psychologické i fyziologické. Zabývá se jím etika, estetika i přírodní vědy. Celá staletí byl přehlížen a marginalizován, poslední dobou se však mnozí výzkumníci intenzivně zajímají o jeho přínos lidskému zdraví a psychické rovnováze. Zdravotní klauni se humoru ve zdravotnickém prostředí věnují prakticky i teoreticky už bezmála 20 let a své kořeny mají v hnutí, které sahá ještě o dalších 15 let hlouběji, o roli klaunů v tradičních společnostech ani nemluvě. Všichni nemocniční klauni či „healthcare clowns“, jak se dnes souhrnně nazývají, přitom sdílejí přesvědčení, že každý hierarchický řád je z pohledu jeho lidských účastníků neúplný, pokud se s úsměvem nekonfrontuje s vlastními hranicemi a omezeními. Smích potom není škodolibým výsměchem, ale přitakáním životu i s jeho rozpory a zvraty, a může pomoci ne-li k faktickému, pak alespoň k psychologickému vítězství nad některými protivenskými existencemi. Cílem našeho příspěvku je znovu osvětlit, proč k sobě smích a nemocnice patří, a popsat způsoby, jimiž lze toto zdánlivě nesamozřejmé soužití sladit k maximálnímu prospěchu pacientů, a to v podobě různých programů a forem spolupráce. Kromě pravidelných klaunských návštěv sem patří i intenzivní programy koordinované v úzké spolupráci s klinickými psychology či paliativními týmy nebo zapojení lektorů z řad Zdravotních klaunů do vzdělávání mediček, mediků a budoucích zdravotních sester na 2. a 3. Lékařské fakultě Univerzity Karlovy. Mezi zdravotnická pracoviště, se kterými dlouhodobě spolupracujeme, patří mimo jiné Onkologická či Hemato-onkologická oddělení Dětské fakultní nemocnice v Brně, Fakultní nemocnice v Praze Motole a Fakultních nemocnic v Ostravě, Plzni či Hradci Králové.

XII. Hereditární nádorové syndromy

XII/212. DETEKCE KAUZÁLNÍCH VARIANT U HEREDITÁRNÍCH NÁDOROVÝCH SYNDROMŮ KOMBINACÍ METOD NGS A DIGIMLPA

BLAHÁKOVÁ I.^{1,2}, TRIZULJAK J.¹, MEJSTRÍKOVÁ S.^{1,2}, VRZALOVÁ Z.², DOUBEK M.^{1,2}, POSPÍŠILOVÁ Š.^{1,2}

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

Východiska: Předpokládá se, že asi 10 % nádorových onemocnění je zapříčiněno vrozenou predispozicí. Toto číslo však nemusí být konečné, neboť s rozvojem technologie sekvenování nové generace (NGS) se stále nacházejí další geny asociované s nádorovými onemocněními. Z detekovaných kauzálních variant jsou nejčastější jednonukleotidové záměny (SNV) a malé delece nebo duplikace. V menší míře bývají přítomny také rozsáhlejší genové aberace, pro jejichž záchyt je vhodná např. analýza variant v počtu kopií (CNV) pomocí NGS, dále metoda MLPA či nově digiMLPA (digitální MLPA). **Soubor pacientů a metody:** Pomocí NGS panelu BRONCO, který zahrnuje 296 genů asociovaných s dědičnými nádorovými predispozicemi, jsme analyzovali celkem 660 pacientů; 412 pacientů s podezřením na syndrom dědičného karcinomu prsu a ovarií (HBOC) a 248 pacientů s jinými nádorovými onemocněními (Lynchův syndrom aj.). Nově zavedenou metodou digiMLPA (D001; hereditary cancer panel 1) jsme doposud analyzovali 75 pacientů z obou výše zmíněných skupin. **Výsledky:** U HBOC pacientů jsme patogenní variantu prokázali v 80 případech (19 %), u ostatních jsme patogenní variantu našli ve 33 případech (13 %). Pomocí metody digiMLPA jsme detekovali dvě genové aberace (2,7 %). V prvním případě se jednalo o delecí 2. exonu genu *BRIP1*, což bylo také potvrzeno CNV analýzou. Ve druhém případě jsme identifikovali delecí genu *CHEK2*. CNV analýza tohoto pacienta prokázala rozsáhlou delecí zahrnující kromě *CHEK2* také několik přilehlých genů. Po provedení komparativní genomové hybridizace (aCGH) byl upřesněn rozsah delece na 22. chromozomu zahrnující oblast 22q12.1–22q12.3. **Závěr:** Kromě detekce patogenních variant v genech doporučených pro testování (dle NCCN), nalézáme patogenní varianty i v dalších genech, které mohou s diagnózou pacienta souviset (nejčastěji jde o geny zapojené do DNA reparačních drah). Pro interpretaci takových variant je vždy nutná úzká spolupráce s klinickým genetikem s ohledem na diagnózu a rodinnou anamnézu pacienta. DigiMLPA je přínosným doplněním analýzy NGS u pacientů s podezřením na dědičné nádorové syndromy. Metoda detekuje rozsáhlé genové aberace a současně ověřuje nálezy detekované CNV analýzou pomocí NGS.

Tato práce vznikla za podpory projektu A-C-G-T, reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_026/0008448 financovaného z EFRR a projektu MZČR – RVO FNBr 65269705.

XIII. Nádory prsu

XIII/89. SOUČASNÉ STANDARDY LÉČBY KARCINOMU PRSU – CHIRURGICKÁ LÉČBA AXILY

COUFAL O.

Klinika operační onkologie LF MU a MOÚ Brno

Východiska: Náhled na chirurgické výkony v axile u karcinomu prsu prochází historicky významným vývojem. Od původně léčebného významu je nyní operacím na uzlinách připisován význam převážně „stagingový“. Dá se však předpokládat, že s narůstajícím klinickým významem molekulárně-biologické klasifikace nádorů i stanovení rozsahu onemocnění pomocí tradičních chirurgických metod ustoupí poněkud do pozadí. Je možné, že i v tomto ohledu budou chirurgické výkony částečně či zcela nahrazeny méně invazivními zásahy. Vývoj operačních postupů souvisí nejen s narůstající léčebnou účinností systémové léčby, ale i s nutností vyjasňovat a upřesňovat její indikační kritéria. **Cíl:** Cílem tohoto přehledového edukačního příspěvku je podat aktuální přehled o standardech operačních výkonů v axile, zejména v diskutabilních situacích. Jedná se především o indikace sentinelové biopsie u preinvazivních a časných invazivních karcinomů; možnosti vynechání axilární disekce při pozitivní sentinelové biopsii a možnosti vynechání axilární disekce u klinicky diagnostikovaných uzlinových metastáz, a to ať již bez, nebo s využitím neoadjuvantní léčby. Cílem je též informovat o potenciálně perspektivních technikách, které se zatím neprosadily do běžné klinické praxe, a nastínit předpoklad dalšího vývoje. **Závěr:** Rozšiřování možností systémové léčby a vývoj nových méně invazivních technik přináší v oblasti chirurgie axily nové indikační i technické možnosti, především s sebou ale nese řadu nových otázek. Rychlost získávání poznatků prostřednictvím robustních studií s mnohaletým „follow-up“ je dnes již ve značném skluzu za reálnými klinickými potřebami a předpoklady. Do budoucna lze proto očekávat méně paušalizace a rozšíření spektra léčebných možností spojené s nutností individualizovaného přístupu založeného na rychlejší transformaci nových poznatků do klinické praxe.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

XIII/90. CHIRURGICKÉ VÝKONY PRSU

GATĚK J.

EUC klinika, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Cíl: Obecná doporučení v rozsahu výkonů na prsu v chirurgické léčbě karcinomu prsu. 1. Mastektomie. V současné době je v chirurgické terapii využíváno velké množství typů mastektomie, které se liší rozsahem výkonů a tím také uplatněním v klinické praxi (prostá a modifikovaná mastektomie, subkutánní mastektomie, kůži šetřící mastektomie, nipple sparing mastektomie, kontralaterální-oboustranná a preventivní mastektomie). Je velmi důležité a mnohdy velmi obtížné vybrat vhodný typ s ohledem na osobnost pacientky a lokální nález. U mnohých typů je jejich použití kontroverzní a v těchto případech by měla být úvaha zvláště odpovědná a po diskuzi v multidisciplinárním centru. 2. Konzervativní chirurgie na prsu. Masivní propagace zaměřená na vyhledávání časného karcinomu prsu a současně po léta úspěšně běžící screeningový mamografický program významně se zvýšily podíl časných stadií karcinomu prsu a z toho vyplývající převahu konzervativních výkonů na prsu. K dosavadním diskutovaným problémům spojených s prs zachovnými výkony, jako byl rozsah resekčních okrajů versus kosmetický efekt, vyvstaly obtíže s detekcí nehmátných lézí a nově i problematika neoadjuvantní chemoterapie, případně s kompletní patologickou odpovědí. Rozsáhlejší nálezy mohou být řešeny pomocí onkoplastických výkonů, které usnadní zajištění volných resekčních okrajů se solidním kosmetickým výsledkem. U složitějších výkonů však vyvstává otázka, jak naložit s pozitivními resekčními okraji a vybrat způsob řešení vzniklé situace. Rozhodování, kdy reoperovat a jaký výkon zvolit, může být zvláště obtížné u DCIS při resekční vzdálenosti od nálezu, kdy se nádor nedotýká resekční linie až vzdálenosti do 2 mm, což je doporučovaná a respektovaná hranice. 3. Rekonstrukční chirurgie prsu. Rekonstrukční chirurgie je nedílnou součástí chirurgické léčby karcinomu prsu, a nabízí celou škálu výkonů, které však spadají do působnosti plastického chirurga, který by měl být součástí rozšířeného multidisciplinárního týmu. Rekonstrukce může být bezprostřední nebo odložená. Dle použitého materiálu se jedná o rekonstrukci alloplastickou-silikonový implantát nebo autologní, kdy je použita vlastní tkáň (místní nebo vzdálený lalok). Jedná se o velmi citlivou oblast, kde je jen minimální počet zásadních doporučení. A jedná se spíše retrospektivní hodnocení zkušeností z předchozích výkonů. **Závěr:** Současná chirurgická léčba karcinomu prsu nabízí velkou škálu řešení, což vyžaduje individuální komplexní přístup k pacientkám, aby výsledkem léčby bylo nejen vyléčení, ale i výborná kvalita života.

XIII/91. RADIOTERAPIE KARCINOMU PRSU

BURKOŇ P.

Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

Východiska: Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným onemocněním u žen a druhou nejčastější příčinou úmrtí na onkologické onemocnění. Jeho léčba je multidisciplinární – kombinuje se lokální přístup (chirurgie, radioterapie) s léčbou systémovou (chemoterapie, hormonální a biologická léčba). Radioterapie (RT) hraje zásadní roli zejména u prs zachovávající léčebné strategie. Prospektivní randomizované studie s dlouhou dobou sledování prokázaly stejné celkové přežití (OS) a přežití bez nemoci (DFS) při prs zachovávající strategii ve srovnání s mastektomií u pacientek s karcinomem prsu I. a II. stadia. Přínos RT je v těchto případech nezávislý na pozitivitě uzlin. Po totální mastektomii zlepšuje RT lokální kontrolu (LC), DFS i OS v případě pozitivního nálezu v axile. V posledních letech je za standard při ozařování celého prsu považován hypofrakcionační režim. Nejčastěji aplikujeme 40,05 Gy v 15 frakcích nebo 42,56 Gy v 16 frakcích. Toto „zkracování léčby“ umožněné moderními technikami aplikace dávky a přesnějším vyhodnocením dávky v rizikových orgánech se dostává do popředí i při ozařování uzlinových oblastí. K aplikaci dávky běžně využíváme nejen 3D-konformních technik, ale také modulované techniky (IMRT, VMAT), které nám pomáhají u složitějších objemů s dávkovým pokrytím a ochranou rizikových struktur. Ke snížení dávky na srdeční sval je vhodné ozařování v maximálním inspiriu (DIBH). U vybraných pacientek s časnými karcinomy prsu lze po parciální mastektomii ozářit pouze lůžko tumoru (APBI), aniž bychom zvýšili riziko lokálních recidivy či diseminace. Kromě intraoperační RT a intersticiální brachyterapie se objevují práce využívající zevního

ozáření. APBI umožňuje zkrátit dobu léčby, snížit dávku na rizikové orgány a zlepšit tak kvalitu života. **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je poskytnout souhrn současných doporučených postupů při ozařování karcinomu prsu a seznámit s nejnovejšími trendy této léčby. **Závěr:** Radioterapie má v rámci komplexní léčby rakoviny prsu své nezastupitelné místo. Nejčastěji se používá adjuvantně, po parciální i totální mastektomii, kdy snižuje výskyt lokálních recidiv a má pozitivní vliv na celkové přežití pacientek. Kurativně indikujeme ozáření u inoperabilních nálezů s cílem onemocnění vyléčit či na dlouhé roky stabilizovat. Jako metoda paliativní tlumí RT bolesti, zabraňuje krvácení či patologickým zlomeninám. Cílená stereotaktická RT pomáhá při léčbě oligometastatického postižení.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a grantem MZ ČR č. 19-00354.

XIII/92. ADJUVANTNÍ A NEOADJUVANTNÍ LÉČBA ER POZITIVNÍHO HER2 NEGATIVNÍHO KARCINOMU PRSU

PETŘÁKOVÁ K.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Na základě retrospektivních studií, ve kterých nebyl prokázán benefit hormonální léčby u pacientek s pozitivitou estrogenních receptorů < 10 %, je doporučeno její podávání pouze u pacientek s hladinou $\geq 10\%$. Tento fakt by měl být zohledněn i při návržení nových klinických studií. O indikaci adjuvantní chemoterapie již nerozhoduje pouze parametr benefit hormonální léčby T (velikost nádoru) a N (počet postižených axilárních uzlin). Léčbu lze individualizovat na základě genomického vyšetření nádoru pomocí multigenových testů. Současná mezinárodní doporučení zohledňují dlouhodobé zralé výsledky robustních prospektivních randomizovaných studií s MINDACT, ADAPT, TAILORx and RxPonder, které prokázaly signifikantní snížení použití adjuvantní chemoterapie bez dopadu na léčebné výsledky a proto doporučují testování pacientek s N1 ale i N0. Multigenové testy však nejsou dostupné ve všech zemích. Nicméně pacientky s proliferací nádoru $\leq 5\%$ by neměly být léčeny adjuvantní chemoterapií. Přínos adjuvantní léčby CDK4/6 inhibitory byl zkoumán v klinických studiích PALLA, PENELOPE-B a MONARCH-E. Pouze abemaciclib v klinické studii MONARCH-E prokázal zlepšení bez invazivního onemocnění v době sledování 2 let. Na základě těchto výsledků lze adjuvantní léčbu abemaciclibem zvážit u pacientek s $N \geq 4$. Na konferenci ASCO 2021 byly prezentovány pozitivní výsledky klinické studie OlympiA. Adjuvantní léčba olaparibem u pacientek s prokázanou germinální mutací genů *BRCA1/2* prodloužila jejich přežití bez invazivního onemocnění nezávisle na pozitivitě ER nebo předchozí léčbě platinovým derivátem. Robustní výsledky této studie změnila současná doporučení. Adjuvantní olaparib je doporučen u pacientek s HER2 karcinomem prsu stadia 2 a 3. S tím souvisí i doporučení pro všechny pacientky, které splňují zařazovací kritéria do klinické studie OlympiA na germinální mutaci *BRCA1/2*. ESMO i ASCO doporučení podporují koncept neoadjuvantní léčby. Dosažení nebo nedosažení pCR pomůže k stratifikaci rizika pacientek s následnou možností eskalace a deeskalace léčby.

XIII/93. NEOADJUVANTNÍ A ADJUVANTNÍ LÉČBA TRIPLE NEGATIVNÍHO KARCINOMU PRSU

ZIMOVJANOVÁ M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Cílem neoadjuvantní léčby u pacientek s karcinomem prsu je dosažení downstagingu onemocnění s možností operačního řešení a provedení prs šetřícího výkonu s redukcí chirurgického výkonu v oblasti axily. Odpověď na neoadjuvantní léčbu přináší důležité prognostické informace o stupni rizika rekurence choroby a napomáhá ve volbě adjuvantní léčby. Neoadjuvantní terapie (NACHT) je stejně efektivní jako adjuvantní léčba v parametrech přežití bez známkem onemocnění (DFS), vzdáleného DFS a celkového přežití (OS). Metaanalýza 52 klinických studií u > 27 000 pacientek prokázala signifikantní zlepšení 5letého EFS a OS u pacientek s dosaženou pCR ve srovnání s reziduální chorobou (RD), s maximální diferencí v podskupině TNBC (90 vs. 57 %). Neoadjuvantní léčba s platinovými deriváty prokázala zvýšení počtu pCR ve studii CALGB 40 603, GeparSixto a BrigTNess, nicméně dlouhodobé výsledky v parametru EFS a OS nejsou v těchto studiích konzistentní; také vzhledem k navýšení toxicity je tato léčebná strategie stále kontroverzní. Neoadjuvantní studie I-SPY2, KEYNOTE-522 a Impassion 031 prokazují, že kombinace imunoterapie s chemoterapií zvyšuje procento pCR v populaci PD-L1 pozitivních i PD-L1 negativních TNBC. Podskupina pacientek se zárodečnou *BRCA1/2* mutací by mohla v budoucnu profitovat z deeskalace NACHT vzhledem k významné odpovědi na monoterapii PARP inhibitory v neoadjuvanci. V případě reziduální choroby po NACHT lze redukovat riziko relapsu podáním 6–8 cyklů adjuvantní terapie s kapecitabinem na podkladě studie CREATE X, která prokázala zlepšení 5letého DFS z 56 na 69 % u pacientek s TNBC. Tyto výsledky dále podporují užití NACHT oproti adjuvantní chemoterapii u TNBC, neboť pacientky s dosaženou pCR mají lepší dlouhodobé léčebné výsledky a pacientky bez dosažení pCR profitují s přidáním adjuvantní léčby s kapecitabinem. Primárně operované T1b/T1a N0 TNBC mají obecně dobrou prognózu i bez využití adjuvantní chemoterapie; 5leté přežití bez vzdáleného relapsu choroby (DRFS) u pacientek léčených CHT dosahuje 96–100 %, u neléčených 90–93 %. U pacientek s TNBC > 1 cm je adjuvantní chemoterapie na bázi antracyklinů, taxanů a alkylačních látek standardem. Pochopení klinických, genetických a molekulárních profilů karcinomů prsu musí vést k rozvoji validovaných prediktivních a prognostických markerů (TILs, PD-L1, gBRCA), které umožní individualizovat strategii léčby našich nemocných.

XIII/165. HER2 POZITIVNÍ KARCINOM PRSU

PETŘÁKOVÁ K.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Standardní léčbou metastatického (MBC) karcinomu prsu HER2 pozitivního v 1. linii léčby je kombinace duální blokady HER2 receptoru pertuzumab + trastuzumab + taxan na základě výsledků klinické studie CLEOPATRA. Do 2. linie léčby je na základě výsledků studie EMILIA doporučen tDM1 (trastuzumab emtansin). Léčba v dalších liniích již nebyla podložena výsledky klinických studií. Nově byly prezentovány výsledky klinické studie fáze II DESTINY-Breast01, ve které byly pacientky s MBC po předchozí léčbě tDM1 léčeny konjugátem trastuzumab deruxtekan. Léčebná odpověď byla pozorována

u 60 % patientek, klinický benefit až v 71 %. Délka trvání léčebné odpovědi byla 14,8 měsíce. Výborné léčebné výsledky rovněž v klinické studii fáze II prokázal další anti-HER2 lék, tukatinib. V klinické studii HER2CLIMB prokázal 46% redukcí rizika progresu onemocnění a 34% redukcí rizika úmrtí v kombinaci s kapecitabinem a trastuzumabem, přičemž byl srovnáván v kombinaci s placebem u patientek předléčených tDM1. Oba léky byly záhy registrovány evropským regulačním orgánem ke klinickému použití. V ČR nemá ani jeden z léků úhradu. Zlepšení léčebných výsledků u časného HER2 pozitivního karcinomu prsu přinese eskalace léčby u patientek s reziduálním nádorem po neoadjuvantní léčbě trastuzumabem. V klinické studii KATHERINE snížila adjuvantní léčba pomocí tDM1 u této skupiny pacientek riziko relapsu invazivního onemocnění o 50 % a riziko úmrtí o 30 % proti léčbě samotným trastuzumabem a stala se standardem léčby. V ČR již má úhradu. Další možnosti eskalace adjuvantní léčby je adjuvantní léčba neratinibem v době trvání jednoho roku po skončení adjuvantní roční léčby trastuzumabem. Patientky léčené neratinibem v klinické studii fáze III ExteNET v prodloužené adjuvanci měly o 27 % méně relapsů invazivního onemocnění v době sledování 5 let. Největší přínos léčby byl pozorován u podskupiny patientek s pozitivními hormonálními receptory a postižením axilárních uzlin, kde redukce rizika byla až 48 %. Neratinib má v této indikaci ČR úhradu.

XIII/195. EFEKTIVITA PLATINOVÉHO DERIVÁTU V NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII TRIPLE NEGATIVNÍHO KARCINOMU PRSU HODNOCENA POMOCÍ ČASNÉ KLINICKÉ ODPOVĚDI A DOSAŽENÍ PATOLOGICKÉ KOMPLETNÍ REMISE

HOLÁNEK M.¹, SELINGEROVÁ I.², KAZDA T.³, FABIAN P.⁴, FORETOVÁ L.⁵, OBERMANNOVÁ R.¹, COUFAL O.⁶, PETRÁKOVÁ K.¹, SVOBODA M.¹, POPRACH A.¹

¹Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ²MOÚ Brno, ³Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno, ⁴Oddělení onkologické a experimentální patologie, MOÚ Brno, ⁵Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ Brno, ⁶Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ Brno

Východiska: Dosažení patologické kompletní remise (pCR) po podání neoadjuvantní chemoterapie (NACHT) u patientek s karcinomem prsu je jedním ze základních léčebných cílů zásadně ovlivňujících dlouhodobé léčebné ukazatele, zvláště pak u patientek s triple negativním karcinomem (TNBC). Role přidání platinového derivátu ke standardním neoadjuvantním režimům je opakovaně diskutována, avšak jednoznačná léčebná doporučení nejsou doposud k dispozici. Cílem studie byla identifikace patientek, které mají z přidání platinového derivátu největší benefit. Soubor pacientů a metody: Do studie byly zařazeny patientky s histologicky verifikovaným TNBC, které byly v letech 2012–2019 operovány v Masarykově onkologickém ústavu a předtím podstoupily NACHT. Zhodnoceny byly standardní klinické a histopatologické prediktivní faktory, dosažení časně klinické odpovědi (ECR, early clinical response) na iniciální 4 cykly chemoterapie a dosažení pCR. Pomocí univariační a multivariační analýzy byly identifikovány nezávislé prediktory léčebné odpovědi na NACHT a prediktory léčebné odpovědi na platinový derivát. **Výsledky:** Zařazeno bylo celkem 237 patientek, medián sledování byl 36 měsíců. Přítomnost BRCA1/2 mutace, malý unifokální rozsah postižení v prsu a proliferační index Ki67 ≥ 65 % byly identifikovány jako nezávislé prediktory dosažení ECR. pCR byla dosažena u 41 % patientek, přičemž dosažení pCR bylo silně spojeno s dosažením ECR (OR = 15,1; $p < 0,001$). Dle výsledku multivariační analýzy byl signifikantní benefit přidání platinového derivátu pozorován u patientek s ECR starších 45 let, s vysokou proliferační aktivitou (Ki67 ≥ 65 %) a s přítomností perzistujícího uzlinového postižení po iniciálních cyklech NACHT, bez ohledu na BRCA1/2 status. Patientky s ECR, které dosáhly pCR, měly signifikantně nižší riziko úmrtí (HR = 0,28; $p < 0,001$) a relapsu onemocnění (HR = 0,26; $p < 0,001$). U patientek bez ECR, byla pCR dosažena pouze v 7 % případů. Avšak i u těchto patientek byl pozorován nesignifikantní benefit přidání platinového derivátu ve smyslu zlepšení dlouhodobých parametrů léčebné odpovědi. Toxicita jakéhokoli stupně byla pozorována častěji u patientek léčených platinovým derivátem ($p < 0,003$), avšak signifikantní rozdíl ve výskytu toxicity závažného stupně (grade 3/4) pozorován nebyl ($p = 0,155$). **Závěr:** Výsledky této studie z prostředí běžné klinické praxe podporují použití ECR, společně s ostatními výše uvedenými prediktory, k výběru patientek vhodných k léčbě platinovým derivátem v rámci neoadjuvantní léčby TNBC.

XIII/248. PŘÍPAD OPAKOVANÝCH OBJEMNÝCH SEROMŮ KOLEM SILIKONOVÉHO IMPLANTÁTU, KDE BYL V DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZE ZVAŽOVÁN I NOVÝ TYP LYMFOMU, SPOJOVANÝ S UŽITÍM TEXTUROVANÝCH PRSNÍCH IMPLANTÁTŮ

STÍSKALOVÁ K.¹, SCHNEIDEROVÁ M.¹, JUSTAN I.², ŠÁLEK D.³

¹Úsek radiologie, MOÚ Brno, ²SurGal Clinic, Brno, ³Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

V roce 2016 WHO začlenila jako novou entitu v klasifikaci lymfomů BIA-ALCL (breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma). Většina případů tohoto T-lymfomu je spojena s užitím texturovaných prsních implantátů. Onemocnění se nejčastěji projevuje kolekcí tekutiny kolem implantátů (většinou za 7–10 let, ale i za 1–28 let po implantaci). Méně častěji se projevuje kapsulární masou, lymfadenopatií a vzácněji může jít o bolesti, kožní zarudnutí, kapsulární kontrakturu nebo ulcerace. Nádor bývá dobře léčitelný, většinou stačí chirurgické odstranění kapsuly a implantátu. Riziko úmrtí je velmi malé, a vždy při nezjištěném, neléčeném nebo špatně léčeném a proto pokročilém nádoru. Zde bychom rádi prezentovali naši kazuistiku.

XIV. Nádory jícnu a žaludku

XIV/59. KONCEPT PREHABILITACE V PŘEDOPERAČNÍM OBDOBÍ U PACIENTŮ PODSTUPUJÍCÍCH DVOUDUTINOVÉ VÝKONY (OPERATIVA NÁDORŮ GEJ A JÍCNU)

DVORSKÝ J., ŽÁK D., VYSKOČIL J., FURDEK M.

Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ Brno

Nádory jícnu jsou v současnosti z celosvětového pohledu osmým nejčastějším nádorem se vzrůstající incidencí a s výraznou převahou spinocelulárního karcinomu. V Evropě a USA jejich incidence v posledních letech spíše mírně klesá, nicméně dochází k výraznému nárůstu podílu adenokarcinomů. V ČR je incidence 5,05/100 000 se vzrůstající tendencí ve věkové skupině 45–65 let. Nález adenokarcinomu, postihujícího převážně proximální 2/3 jícnu a gastroezofageální juncí, již převyšuje svou četností nález spinocelulárního karcinomu postihujícího převážně distální třetinu jícnu. Ezofagektomie je jedním z nejrizikovějších výkonů hrudní chirurgie s pooperační mortalitou až 14 % a morbiditou 30–60 %. Zdaleka nejčastější jsou komplikace plicní (20–40 %), a to zejména pneumonie (22 %), respirační selhání (6 %) a rozvoj „acute respiratory distress“ syndromu (1,5 %). Mezi další četné komplikace patří netěsnost v anastomóze (12,9 %) s následným rozvojem sepse, renální selhání (2 %) a paréza n. laryngeus recurrens (2 %). Léčba pacientů s karcinomem jícnu vyžaduje komplexní multioborový přístup v celém perioperačním období. Základní filozofii konceptu prehabilitace je s dostatečným předstihem (6–8 týdnů) identifikovat rizikové oblasti konkrétního pacienta, vytvořit léčebný plán zaměřený na optimalizaci v těchto oblastech a tím dosáhnou snížení četnosti pooperačních komplikací. Součástí tohoto léčebného plánu je celá řada opatření, která budou podrobněji diskutována v našem sdělení – mimo jiné rehabilitační cvičení, zhodnocení stavu výživy a event. ovlivnění malnutrice, zhodnocení stavu kardiovaskulárního/respiračního systému, odvykání kouření.

XIV/60. ÚSKALÍ ANESTEZIE A POOPERAČNÍ PÉČE U PACIENTŮ PODSTUPUJÍCÍCH DVOUDUTINOVÉ VÝKONY (OPERACE PLIC, MEDIASTINA, JÍCNU A HORNÍHO GIT)

ŽÁK D., DVORSKÝ J., VYSKOČIL J.

Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ Brno

Anestezie v hrudní chirurgii zahrnuje širokou škálu diagnostických a terapeutických procedur, mající vliv na dýchací cesty, plic a ostatní nitrohruční struktury. S rozvojem nekardiokirurgických hrudních výkonů se rozšiřují i různé anesteziologické postupy a techniky. Přestože i v současném postantibiotickém období přetrvávají indikace k nitrohručnímu výkonu v důsledku infekce (absces, bronchiektázie, empyém), je v současnosti nejčastější indikací k intervenci malignita (plicní, jícnová nebo mediastinální). Základní stavebním kamenem anestezie u těchto výkonů jsou izolace postižené plic a umožnění přístupu do hrudníku, ventilace jedné plic se zajištěním dostatečné oxygenace a zvládnutím udržení orgánové perfuze včetně ventilačně-perfuzních norem. Ovlivnění sympatoadrenálního systému a vhodný typ analgetizace je nedílnou součástí tohoto postupu. Celý koncept anestezie v hrudní chirurgii zahrnuje část těsně předoperační, kdy zhodnocujeme všechna rizika a úskalí anestezie u daného pacienta, provádíme zavedení hrudního epidurálního katetru k perioperační analgetizaci, biluminální tracheobronchiální intubaci s ověřením polohy, zajištění měření invazivního tlaku krve a zavedení vstupu do centrálního žilního řečiště. Velmi přínosné se v tomto ohledu jeví měření hemodynamiky formou analýzy pulzové křivky. Všechny tyto výkony jsou spojeny s potenciálním rizikem neúspěšnosti zavedení, malpozice či dislokace v průběhu výkonu. Další pooperační komplikace jsou spojeny s rizikem hypoventilace a hypoperfuzí v důsledku polohy pacienta, ventilace jedné plic a změn nitrohručního tlaku.

XIV/144. RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA KOMPLIKACÍ ASOCIOVANÝCH S KOVOVÝMI JÍCNOVÝMI STENTY ZAVEDENÝMI POD SKIASKOPICKOU KONTROLOU DO MALIGNÍCH STENÓZ JÍCNU

MATKULČÍK P.¹, ROHAN T.¹, UHER M.², HUSTÝ J.³, DASTYCH M.⁴, ANDRAŠINA T.⁵

¹ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno, ² ÚZIS ČR, Praha, ³ MU Brno, ⁴ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, ⁵ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

Cíl: Identifikovat rizikové faktory komplikací asociovaných s kovovými jícnovými stenty v maligních stenózách jícnu. **Materiál a metody:** Jedná se o retrospektivní analýzu pacientů se zavedeným kovovým jícnovým stentem do maligní stenózy jícnu v letech 2005–2019. Sledována byla četnost a typ komplikací (dislokace či neprůchodnost stentu, fistulace) v závislosti na typu (Ella, Wallflex, Boubella, Egis) a délce stentu, operatérovi, věku pacienta, přežití pacienta, adjuvantní chemoterapii či radioterapii, lokalizaci a charakteru maligní stenózy a míře prestenotické dilatace jícnu. Radiologické parametry byly hodnoceny z pasáže jícnem před a po zavedení stentu, ostatní informace byly získány z nemocničního informačního systému. Ze statistických metod byl u spojitéch proměnných použit Mann-Whitneyův test a t-test, u kategoriálních proměnných chí-kvadrát test u analýzy přežití Kaplanův-Meierův a log-rank test. **Výsledky:** V letech 2005–2019 bylo celkem zavedeno 115 kovových jícnových stentů u 96 pacientů (medián 1 na pacienta). Do proximálního jícnu bylo zavedeno 37 stentů (32,2 %), 78 (67,8 %) do distálního jícnu. U 25 (21,7 %) stentů byly pozorovány komplikace. Medián doby přežití od zavedení stentu byl 132 dní. Dislokace byly signifikantně častější u kratších stentů (96 ± 16 vs. 116 ± 24 mm; p = 0,008). U ostatních sledovaných parametrů nebyl pozorován signifikantní rozdíl ve výskytu komplikací. **Závěr:** Délka stentu byla jediným pozorovaným statisticky významným faktorem asociovaným s četností komplikací kovových stentů implantovaných do maligních stenóz jícnu, přičemž u kratších stentů bylo signifikantně vyšší riziko dislokace než u delších stentů.

XIV/171. OESOPHAGEAL AND GASTRIC CANCER

LORDICK F.

Department of Oncology, Gastroenterology, Hepatology, Pulmonology, and Infectious Diseases, University Cancer Centre Leipzig, Germany

Medical therapy for oesophageal and gastric cancer has changed considerably during the past decade. The value of sequential systemic therapy in the advanced setting was established and perioperative chemotherapy has become a standard of care. Based on positive phase III trials, three new drugs were approved in Europe: trastuzumab in combination with first-line chemotherapy for HER2-positive metastatic or recurrent gastric and oesophagogastric junction (OGJ) adenocarcinoma (ToGA), second-line ramucirumab in combination with paclitaxel (RAINBOW), and third-line trifluridine-tipiracil (TAGS study). Nowadays, we are entering a period with even larger expected increments in survival duration for patients with metastatic disease and higher cure rates in the perioperative and adjuvant setting. Based on deeper understanding of oesophagogastric cancer molecular biology, advances in biomarker-selected treatment stratification and the dynamic translation of immuno-oncology research into clinical practice, novel effective treatment options are occurring on the horizon. The lecture will touch upon the role and the assessment of older and new biomarkers such as HER2, Claudin-18.2, FGFR, MSI, and PD-L1. All of them open new avenues for targeted and biomarker-stratified treatment of oesophagogastric cancers. Additionally, an unprecedented number of positive randomised-controlled trials, most of them in the field of immunotherapy, were shown at scientific meetings and published in major medical journals in the past year. The lecture will summarise the results and outline their impact on clinical practice and European oncology guidelines. Finally, a brief outlook will be given on novel immunotherapy combinations and biotechnological innovations such as antibody-drug-conjugates, bispecific t-cell engagers and cancer vaccines, potentially pushing the boundaries of oesophageal and gastric cancer survival duration and cure rates.

XIV/177. ADJUVANT IMMUNOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER WITH HIGH RISK FOR RECURRENCE – A CASE REPORT

THIERFELDER L.

Universitätsklinikum Leipzig, Germany

Globally, gastric cancer is one of the most frequently encountered malignancies. Even though the incidence in the Western world is decreasing, cancer-specific overall mortality is high at 70 %, meaning that gastric cancer is on the third place worldwide in cancer-related mortality. Currently, immune checkpoint inhibitors are about to revolutionate cancer therapy and already brought significant changes in progression free and overall survival for a variety of cancer types. Their role in the treatment of locally advanced gastric cancer is still undetermined. Considering our case report of a 71-year old man, the prospects remain promising. Until May 2020, our patient was in good health condition apart from mild arterial hypertension and type II diabetes mellitus. The initial symptoms were nonspecific – weight loss and swallowing disorders 4 weeks ahead of the diagnosis. Esophagogastroduodenoscopy discovered a 15-cm gastric cancer. Due to the stenotic character of the tumour, endoscopic ultrasound was not performed. Histopathological examination revealed a poorly differentiated adenocarcinoma (G3) with signet ring cells. Computed tomography and FDG-position emission tomography revealed no evidence of metastatic disease. According to standard recommendations for UICC stage IB–III locally advanced gastric cancer, our patient received four cycles of neoadjuvant chemotherapy (using a combination of 5-fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin and docetaxel, called FLOT regimen). He then underwent transhiatal extended gastrectomy with D2 lymphadenectomy to accomplish R0 resection. The pathological stage was ypT3 ypN2 (6/41) indicating a high risk for recurrence with a median survival of only 16 months and a 5-year survival rate of approximately 20 % according to literature. The patient met the inclusion criteria for the clinical study EORTC-1707 Vestige: an open label randomized controlled phase II study, comparing adjuvant immunotherapy to postoperative chemotherapy following preoperative chemotherapy in patients with resected gastric cancer at high risk of recurrence. Our patient was enrolled in the experimental arm, thus receiving nivolumab 3 mg/kg Q2W plus ipilimumab 1 mg/kg Q6W for one year. He is now in the sixth month of treatment. As of now, the tolerability of the adjuvant treatment is good. A mild dermatitis CTC grade I is treated locally with prednisone-containing lotion. The latest staging after four months of immunotherapy showed no signs of recurrence. The presented case report gives an outlook on potential future therapy options for locally advanced gastric cancer including immunotherapy in addition to standard perioperative chemotherapy and surgery.

XIV/189. ENDOSKOPIKÉ ŘEŠENÍ SLIZIČNÍCH NEOPLAZIÍ V HORNÍM GIT

DASTYCH M., KROUPA R.

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

V jícnu, žaludku a duodenu nalézáme různé typy slizničních neoplazií, které mají menší či větší maligní potenciál. Endoskopické vyšetření je zásadní pro jejich detekci, diagnostiku a terapii. Diagnostika vyžaduje histologickou verifikaci klešťovou biopsií nebo vyšetření celé resekované léze, což může být zároveň terapeutickým výkonem. Endoskopicky odstranitelné jsou obecně všechny léze omezené na slizniční vrstvu, limitující může být plocha postižení nebo nepříznivé struktury (např. varixy jícnu). Slizniční lokalizace se týká všech benigních epitelových neoplazií. U maligních neoplazií (adenokarcinom, spinocelulární karcinom) je pro kurativní endoskopickou resekci nutné její omezení na slizniční vrstvu. Invaze do submukózy je vždy zatížena rizikem lymfatických metastáz. V určitých situacích (polymorbidní pacient, dobře diferencovaný karcinom omezený na horní třetinu submukózy Sm1, negativní resekční okraje) lze endoskopické odstranění považovat v kombinaci např. s radioterapií za dostatečné. Také získání validní histologie po endoskopickém resekčním výkonu může přispět ke správné strategii léčby. Resekce polypoidních lézí se provádí pomocí polypektomické kličky a elektrokoagulace. K odstraňování plochých neoplazií slouží metody endoskopické mukózní resekce (EMR) a endoskopické submukózní disekce (ESD). K odstranění dysplastické sliznice Barrettova jícnu slouží metoda radiofrekvenční ablace nebo hybridní argon-plazma koagulace. Typickou prekancerózou vhodnou k endoskopickému ošetřování je Barrettův jícen. Nález dysplastického epitelu a nodularit je indikací k odstranění prominujících lézí pomocí slizniční resekce a sliznice pomocí radiofrekvenční ablace. Nález časného karcinomu jícnu řešitelného endoskopicky je spíše vzácný, v tomto případě slouží endoskopie většinou k diagnostice. Benigní léze typu papilomu, hyperplastického a zánětlivého polypu jícnu mohou být resekovány a verifikovány endoskopicky. V žaludku jsou epitelální polypy tvořeny adenomy, fundickými žlázami a hyperplasticko-zánětlivou reakcí. Polypoidní formace mohou být také podmíněny neuroendokrinními buňkami (NET), lokalizovanou infiltrací (xantomy, lymfoidní proliferace) a intramurálními nádory (GIST, leiomyom, fibroidní zánětlivý polyp). Nález časného karcinomu žaludku odstranitelného endoskopicky je v naší geografické oblasti vzácný. Podmínkou je omezení infiltrace na mukózu, popř. horní třetinu submukózy. V duodenu lze léze typu lipomu, adenomu, ampulomu a NETu diagnostikovat a řešit endoskopicky.

XV. Nádory tlustého střeva a konečníku

XV/76. ZVLÁŠTNOSTI ONKOLOGICKÉ LÉČBY MLADÝCH PACIENTŮ

OBERMANNOVÁ R.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Východiska: Nádory zažívacího traktu, zvláště kolorektální karcinom (KRK), jsou vážným zdravotním problémem nejen u starší populace. Ačkoliv v poslední dekádě dochází k poklesu mortality tohoto onemocnění, některé epidemiologické studie ukazují významný vzestup výskytu kolorektálního karcinomu v populaci starší 50 let. Recentní SEER studie (založena na datech the Surveillance, Epidemiology and End Result) udává, že v letech 1992–2013 došlo ke kontinuálnímu vzestupu počtu kolorektálního karcinomu CRC u mladých nemocných, konkrétně u mužů o 1,5 % ročně a u žen o 1,6 % s nejvýznamnějším navýšením mezi 20. a 29. rokem života (muži 5,2 % ročně; ženy 5,6% ročně). S narůstající incidencí v mladších věkových kategoriích čelíme nejen jiným klinicko-patologickým charakteristikám onemocnění ale i jiným socioekonomickým dopadům. Mladí pacienti jsou typicky zdraví, bez závažných komorbidit, avšak jejich onemocnění je v době diagnózy charakterizováno větším rozsahem onemocnění a vyšší agresivitou. Vážnější průběh nemoci může být výsledkem odlišné nádorové biologie. Neméně závažným problémem jsou i komplikace a vedlejší účinky protinádorové terapie, jmenovitě zachování fertility a řešení pozdních nežádoucích účinků onkologické léčby. Kombinace narůstajícího počtu pacientů ve fertilním věku, vyšší efektivity onkologické terapie vedoucí k prodloužení celkového přežití pacientů s onkologickým onemocněním a tendence odkládat mateřství přináší naléhavou potřebu pojmenovat specifika mladých nemocných a upravit léčebný a poléčebný algoritmus dle jejich potřeb. **Závěr:** Přednáška shrnuje charakteristiky a specifika diagnostiky, léčby i řešení nežádoucích účinků onkologické terapie mladých nemocných.

XV/80. SOUČASNÉ MOŽNOSTI ENDOSKOPICKÉHO ŘEŠENÍ PREMALIGNÍCH A ČASNÝCH MALIGNÍCH LÉZÍ GIT

TRNA J., NOVOTNÝ I., ŠACHLOVÁ M.

Gastroenterologické oddělení, MOÚ Brno

Mezi potenciálně endoskopicky řešitelné léze patří adenomy s low a high grade dysplazií, intramukózní karcinomy a některé T1 karcinomy. Mezi možnosti endoskopické resekce patří endoskopická polypektomie (EPE), endoskopická mukózní resekce (EMR), endoskopická submukózní disekce (ESD) a endoskopická transmukózní resekce (full thickness resection – FTR). EPE je nejběžnější, určena primárně k resekci polypů, tj. stopkatých či polopřisedlých lézí. Jedná se o přerušení stopky léze mechanickou silou (většinou v kombinaci s elektrokoagulačním proudem) za pomoci polypektomické kličky. U malých lézí (≤ 9 mm) je v poslední době doporučována resekce kličkou bez použití proudu (cold snare polypectomy), která vykazuje mj. nižší riziko opožděného krvácení. U větších lézí je použití proudu vhodné až nutné. Při EMR je různými principy (nejčastěji submukózním podpichem) vytvořen z ploché nepolypoidní léze pseudopolyp, který je následně možné odstranit kličkou. Pokud lze (většinou léze velikosti do 30 mm) je preferováno odstranění vcelku (en bloc), větší léze je nutné odstranit po částech (piecemeal). Pokud nedochází při podpichu ke zvedání léze (příznak non-liftingu), může se jednat mj. o hlubší invazi léze a jedná se o kontraindikaci EMR. ESD je schopná „en bloc“ odstranění i větších lézí v kolonu. Metoda je efektivní, ale technicky a finančně náročná, vyžaduje dlouhý čas a je zatížena vyšším rizikem komplikací než EPE a EMR. Výkon je prováděn s průhledným nástavcem (capem) nasazeným na konec přístroje. Po označení okrajů léze a jejím podpichu je provedena incize a následná preparace v submukózní vrstvě za pomoci speciálních ESD nožů. V průběhu výkonu dochází k odtlačování (disekci) léze od zbylé stěny střeva za pomoci capu. Pozice ESD není zatím jednoznačná. Lze o ní uvažovat u lézí ≥ 20 mm se silným podezřením na submukózně invadující karcinom, především v oblasti rekta, kde chirurgický výkon vede k výraznému zhoršení kvality života. FTR je za pomoci speciálního instrumentária schopna resekovat celou stěnu kolon. Je tak možno resekovat i non-lifting léze (obtížně řešitelné jak EMR tak ESD) a léze vycházející z hlubších vrstev stěny. Výkon je prováděn za pomoci capu, který obsahuje kličku a velký OTS (over the scope) klip. Speciálními kleštěmi (grasperem) je léze vtažena do capu, následně uvolněn klip, který tak vytvoří duplikaturu střevní stěny a kličkou je odstraněna část nad klipem. I pozice FTR je ve stadiu ověřování. Za vhodné bývají považovány léze s příznakem non-liftingu, případně léze subepiteliální. FTR umožňuje precizní lokální staging vyšetřením celé stěny.

XV/179. CAN WE ACHIEVE LONG-TERM SURVIVAL WITH MAINTENANCE THERAPY IN METASTATIC COLORECTAL CANCER? – A CASE REPORT

PAZDEROVÁ N.

Second Department of Oncology, Faculty of Medicine, Comenius University, National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

Colorectal cancer is the second leading cause of cancer-related death worldwide. Approximately 20–25% of patients suffer from metastatic disease at the time of diagnosis. Within these patients, an accurate staging allows to plan adequate treatment strategy. Patient's clinical features, tumour characteristics and molecular profile should be considered during the treatment choice. In case of unresectable tumours, disease control is the best treatment approach for long term survival. For metastatic colorectal cancer, induction chemotherapy combined with a targeted agent is considered the mainstay of treatment. After objective response to active therapy, several local ablative methods can be included to treatment strategy. Here we report the case of a 71-year-old man affected by right-sided colorectal cancer with multiple liver metastases who achieved a complete radiological response after receiving capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab for 8 months with regression of liver metastasis. Then he continued with maintenance capecitabine plus bevacizumab for 4 years until one liver metastasis reoccurred. Based on MDT decision, patient underwent radiofrequency ablation and continued with maintenance therapy for other 4 months until the progression of liver metastasis. We have decided to reintroduce oxaliplatin. The patient now continues with CAPOX plus bevacizumab with mild pulmonary toxicity and low grade neuropathy. Six years after the beginning of first-line treatment, the patient remains in good condition with disease stabilization.

XV/180. MULTIMODAL THERAPY CONSISTING OF CONCURRENT CHEMO-RADIOTHERAPY, SURGERY AND SYSTEMIC CHEMOTHERAPY IS BENEFICIAL IN PATIENTS WITH STAGE II/III RECTAL CANCER – A CASE REPORT

HORVÁTHOVÁ B., NĚMEČEK R.

Department of Comprehensive Cancer Care, MCCI Brno, Czech Republic

Patients with locally advanced, node-positive, T3/T4 rectal tumors could benefit from the concept of total neoadjuvant therapy (TNT) in which the equivalent of standard adjuvant chemotherapy is given preoperatively. It is still a matter of debate whether chemotherapy should be used as induction therapy before the beginning of chemo-radiotherapy (CHRT) or after it. Furthermore, based on the randomized RAPIDO trial, short-course radiotherapy (RT) is considered as an appropriate alternative for patients with locally advanced rectal cancer undergoing TNT treatment. Here we present a case of a 56-year-old woman with MSI-high, locally advanced rectal cancer, initially stage IIIc (T4bN2M0). Respecting the high volume of the tumor, anatomic proportions and suspected significant inflammatory component of the lesion, we started systemic chemotherapy (FOLFOX regimen). Given the circumstances, the whole treatment strategy at the beginning could have been neoadjuvant as well as palliative. After a good clinical response to the chemotherapy, proven by promising results of imaging methods, we decided to continue with long-course chemo-RT with capecitabine followed by surgery; thus, the applied preoperative therapy equaled to a TNT. Despite the good clinical response, the extensive surgery in a form of pelvic exenteration resulted in R1 resection and the histological analyses showed no regression at all (Mandard 5). After a short period of time, the progression of the disease to stage IV was evident. The patient received standard systemic chemotherapy and then, given the MSI-high status of the tumor, the immunotherapy with checkpoint inhibitors as well. The role of neoadjuvant therapy (TNT in our case) and potential benefit of RT in locally advanced MSI-high rectal cancer remain highly controversial.

XV/190. ENDOSKOPICKÉ ŘEŠENÍ DYSPLASTICKÝCH LÉZÍ A ČASNÝCH KARCINOMŮ V DOLNÍM GIT

TRNA J., NOVOTNÝ I., ŠACHLOVÁ M.

Gastroenterologické oddělení, MOÚ Brno

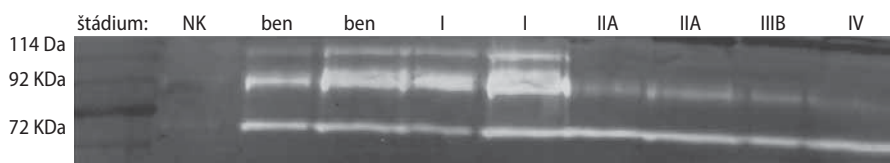
Mezi potenciálně endoskopicky řešitelné léze patří adenomy s low a high grade dysplazií, intramukózní karcinomy a některé T1 karcinomy (s postižením horní 1/3 submukózy). Mezi současné možnosti endoskopické resekce patří endoskopická polypektomie (EPE), endoskopická mukózní resekce (EMR), endoskopická submukózní disekce (ESD) a endoskopická transmukální resekce (full thickness resection – FTR). EPE je nejběžnější metodou, určenou k resekci stopkatých či polopřisedlých lézí. Jedná se o odstranění léze mechanickou silou (většinou v kombinaci s elektrokoagulačním proudem) za pomoci polypektomické kličky. U malých lézí (≤ 9 mm) je v poslední době doporučována resekce bez použití proudu (cold snare polypectomy), která vykazuje mj. nižší riziko opožděného krvácení. U větších lézí je použití proudu vhodné až nutné. Při EMR je různými principy (nejčastěji submukózním podpichem) vytvořen z ploché nepolypoidní léze pseudopolyp, který je následně odstraněn kličkou. Pokud lze (léze velikosti do 30 mm) je preferováno odstranění vcelku (en bloc), větší léze je nutné odstranit po částech (piecemeal). Pokud nedochází při submukózním podpichu ke zvedání léze (příznak non-liftingu), může se jednat mj. o hlubší invazi léze a jedná se o kontraindikaci EMR. ESD je schopná en bloc odstranění i větších lézí v kolonu. Metoda je efektivní, ale je technicky a finančně náročná, vyžaduje dlouhý čas a je zatížena vyšším rizikem komplikací než EPE a EMR. Výkon je prováděn s průhledným nástavcem (capem) nasazeným na konec přístroje. Po označení okrajů léze a jejím podpichu je provedena incize a následná preparace v submukózní vrstvě za pomoci speciálních ESD nožů. V průběhu výkonu dochází k odtlačování (disekci) léze od zbylé stěny střeva za pomoci capu. O ESD lze uvažovat u lézí ≥ 20 mm se silným podezřením na submukózní invadující karcinom, především v oblasti rekta, kde chirurgický výkon vede k výraznému zhoršení kvality života. FTR je za pomoci speciálního instrumentária schopna resekovat celou stěnu kolon. Je tak možno resekovat i non-lifting léze (obtížně řešitelné jak EMR tak ESD) a léze vycházející z hlubších vrstev stěny. Výkon je prováděn za pomoci capu, který obsahuje integrovanou kličku a velký OTS (over the scope) klip. Speciálními kleštěmi (grasperem) je léze vtažena do capu, pak je uvolněn klip, který vytvoří duplikaturu střevní stěny a kličkou je odstraněna část nad klipem. FTR je vhodná u lézí s příznakem non-liftingu, případně léze subepiteliální. FTR umožňuje precizní lokální staging vyšetřením celé stěny. Velikost léze nesmí přesahovat velikost capu (15–30 mm).

XV/223. VYUŽITIE ŽELATÍNOVEJ ZYMOGRAFIE PRI DIAGNOSTIKE KOLOREKTÁLNEHO KARCINÓMU

VEČURKOVSKÁ I., MAŠLANKOVÁ J., STUPÁK M., TOMEČKOVÁ V.

Ústav lekárskej a klinickej biochémie, LF UPJŠ Košice, Slovenská republika

Úvod: Na Slovensku je najvyššia mortalita na kolorektálny karcinóm (CRC) z celej EÚ, a to 82,7 % mužov a 42,9 % žien. Mnoho publikácií popisuje procesy súvisiace s karcinogéznou rôznymi typmi nádorov, pričom značná pozornosť sa zameriava na aktivitu matrixových metaloproteináz (MMP) v extracelulárnom matrix (ECM). Táto skupina enzýmov hrá dôležitú úlohu v progresii nádoru tým, že degradáciou ECM odstraňuje fyzické bariéry a umožňuje inváziu nádorových buniek do krvných a lymfatických ciev. Dochádza tým k rastu nádoru, neoangiogenéze a extravazácii. **Ciele:** Cieľom predkladanej práce bolo posúdenie vhodnosti využitia želatínovej zymografie pri stanovení neaktívnych a aktívnych foriem vybraných MMP v sére a tkanivách pacientov v rôznych štádiách CRC.

**Obr. 1. Zymogram séra pacientov s CRC.**

114 kDa – MMP-2 dimér, 92 kDa – pro-MMP-9, 72 kDa – pro-MMP-2; NK – negatívna kontrola

Materiál: Biologický materiál (sérum, tkanivo) bol odobratý na I. chirurgickej klinike UNLP v Košiciach od 100 pacientov, z ktorých 32 bolo benigných. **Metódy:** Na stanovenie aktivity vybraných MMP sme využili želatínový zymograf, ktorá prebiehala v 10% polyakrylamidovom géli kopolymerizovanom s 1 mg/ml želatínou pri 150 V. Po elektroforéze bol gél premývaný v 2,5% Triton X-100 (2x) a následne inkubovaný pri 37 °C vo vyvíjacom (renaturačnom) roztoku obsahujúcom ióny Zn^{2+} a Ca^{2+} . Po inkubácii bol gél farbený 0,5 % roztokom Coomassie Brilliant Blue G-250 a následne odfarbovaný v odfarbovacom roztoku I a II. Enzymatické aktivity jednotlivých foriem MMP boli rozoznané ako biele pásy na modrom pozadí. **Výsledky:** Výsledný zymogram sme spracovali pomocou programu ImageJ. V sére pacientov s CRC (obr. 1) sme detekovali iba neaktívne formy MMP-2 a MMP-9, zatiaľ čo v tkanivách pacientov boli prítomné aj ich aktívne formy, pričom v nižších štádiách neboli prítomné aktívne formy MMP-2. **Záver:** Želatínová zymografia vo vzorkách tkaniva pacientov s CRC sa zdá byť vhodnou metódou na monitorovanie progresie CRC a následnej úspešnosti liečby. *Táto práca bola podporená projektom VEGA 1/0333/20.*

XV/225. LAZARŮV EFEKT ANEB KOMBINOVANÁ IMUNOTERAPIE (NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB) VSTUPUJE DO LÉČBY KOLOREKTÁLNIHO KARCINOMU S FENOTYPOM MSI-H/MMR-D

OSTŘÍŽKOVÁ L.¹, KOSÍKOVÁ I.¹, ANDRAŠINA T.², KALA Z.³, MAN M.⁴, PAVLOVSKÝ Z.⁵

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ² Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN Brno, ³ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ⁴ Chirurgické oddělení, NTGM Hodonín, ⁵ Ústav patologie, FN Brno

Úvod: Léčba checkpoint inhibitory nastartovala imunoterapeutickou tsunami nejprve u pokročilého melanomu, ale její vliv se začíná uplatňovat napříč celou řadou nádorů. V tuto chvíli je léčba anti-PD1 či anti-PD-L1 inhibitory schválena nejméně u 15 indikací, přičemž poslední schválenou léčbou nivolumabu (v kombinaci s nízkou dávkou ipilimumabu) je předléčený kolorektální karcinom (KRK) vykazující vysokou mikrosatelitovou instabilitu (MSI-H) či deficit v „mismatch-repair genech“ (MMR-D). Pacienti s tímto fenotypem vykazují sníženou schopnost opravovat mutace v DNA a výsledkem je vysoký počet mutací v nádoru a větší „atraktivita“ těchto nádorů pro imunitní systém. Pacienti s MSI-H/MMR-D KRK mají také nádor s vyššími počty tumor-infiltrujících lymfocytů (TILs). Tito pacienti tvoří 4–5 % pacientů s metastatickým KRK a mají horší prognózu po léčbě konvenční chemoterapií. **Cíl práce:** Tato práce si dává za cíl diskutovat aktuální klinická data pro kombinaci nivolumabu s ipilimumabem u předléčených pacientů s MSI-H/MMR-D KRK a vysvětlit, proč tyto nádory odpovídají tak výrazně na léčbu anti-PD1 terapií. Budeme také prezentovat naše zkušenosti s anti-PD1 léčbou u těchto pacientů. **Výsledky:** Kombinace anti-PD1 a anti-CTLA-4 byla schválena na základě studie CM-142, která sledovala bezpečnost a účinnost nivolumabu 3 mg/kg Q3W spolu s ipilimumabem (1 mg/kg) ve 4 dávkách s následným podáváním nivolumabu 3 mg/kg Q2W. Celkem bylo ve studii léčeno 119 pacientů. S metastazujícím KRK s MSI-H/MMR-D. Celkem 36 % pacientů mělo za sebou minimálně 2 systémové chemoterapie a 40 % pacientů mělo za sebou ≥ 3 linie léčby. Při mediánu sledování 51,1 měsíce byla odpověď dosažena u 65 % pacientů (CR 13 %, PR 52 %). Medián doby do nástupu odpovědi byl 2,8 měsíce a medián trvání odpovědi nebyl dosažen. Medián PFS byl odhadnut na 56 měsíce a celkově přeživalo po 3 a 4 letech 71,4 a 70,5 % pacientů. V přednášce budou prezentována data našich KRK pacientů s MSI-H/MMR-D fenotypem a na 2 klinických případech ukážeme tzv. Lazarův efekt imunoterapie, kdy bylo pacientům s tímto fenotypem predikováno přežití v řádu několika týdnů. **Diskuze a závěry:** Analýza vlastních pacientů s MSI-H/MMR-D fenotypem ukázala vysokou účinnost léčby i samotným nivolumabem. Tito pacienti mají z léčby imunoterapií výrazný efekt, o čemž svědčí data PFS a OS a naše osobní zkušenosti s léčbou nivolumabem. Důležité bude otestovat ve spolupráci s patologií na tento biomarker každého pacienta s KRK, protože benefit z imunoterapie se zdá být mezi solidními nádory ještě výraznější než v případě melanomu či Hodgkinova lymfomu.

XV/244. MIKROBIOM PACIENTŮ S RAKOVINOU KOLOREKTA A JEHO KORELACE S KLINICKÝMI PROMĚNNÝMI

BUDINSKÁ E.¹, ZWINSOVÁ B.², PETROV V.², HRIVŇÁKOVÁ M.², ŠEFR R.³, BENCSIKOVA B.⁴, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.⁵, NENUTIL R.⁶, VÍDEŇSKÁ P.²

¹ Institut biostatistiky a analýz LF MU a FN Brno, ² RECETOX, MU Brno, ³ Klinika operační onkologie LF MU a MOÚ Brno, ⁴ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ⁵ Oddělení klinické mikrobiologie a imunologie, FN Brno, ⁶ Úsek diagnostické biotické patologie, MOÚ Brno

Východiska: Nejnovější výzkumy dokazují, že mikrobiom ovlivňuje vznik a vývoj kolorektálního karcinomu (KRK) a to porovnáním mikrobiomu zdravých jedinců a pacientů s KRK. Studií, které se věnují asociaci mikrobiomu s klinickými parametry KRK, je málo a jsou provedeny na malém počtu pacientů a obvykle jedním typem vzorku. **Metody:** U 178 pacientů diagnostikovaných s KRK ve stadiu 0–IV jsme korelovali mikrobiální složení stěrů z nádorové mukózy, mukózy přilehlé zdravé tkáně a stolice s klinickými a molekulárními charakteristikami (grade, stadium, přítomnost metastáz, lokalizace nádoru, MSI, přítomnost KRAS a BRAF mutace). Mikrobiální složení bylo zhodnoceno na základě sekvenace genu pro 16S rRNA. **Výsledky:** Analýza β -diverzity ukázala, že lokalizace nádoru byla faktorem s největším vlivem na celkové složení mikrobiomu pro všechny typy vzorků, zatímco histologický grade nádoru ovlivňoval pouze mikrobiom nádorové mukózy. Ve vzorcích z mukózy nádoru bylo nalezeno 31 rodů významně asociovaných s grade nebo lokalizací, z toho 15 s významnou interakcí mezi těmito dvěma proměnnými. Rody *Fusobacterium*, *Campylobacter* a *Leptotrichia* se významně zvyšovaly se zvyšujícím se grade nádoru bez ohledu na jeho lokalizaci (FDR < 0,1). Mukóza pravostranných nádorů grade 3 byla obohacena o bakterie rodu *Prevotella* a *Selenomonas* a *Selenomonas* 3. U pokročilých (III–IV) stadií nádorů jsme identifikovali zvýšenou abundanci *Akkermansia*. Přítomnost lokálních metastáz byla asociována se zvýšeným výskytem bakterií rodu *Akkermansia* ve stolici pacientů, přítomnost vzdálených metastáz zas se zvýšeným výskytem rodů *Porphyromonas*, *Streptococcus* and *Ruminococcaceae* UCG-005 na nádorové mukóze a *Akkermansia* na vizuálně zdravé mukóze. **Závěr:** V naší studii jsme identifikovali bakteriální rody, které dříve nebyly spojeny s nádorovou mukózou KRK, klinickými proměnnými nebo vůbec s kolorektálním karcinomem. Tyto rody by měly být podrobněji studovány, aby bylo možné popsat jejich mechanismus interakce s onemocněním. Naše studie dále ukázala, že asociace bakterií na nádorové mukóze nebo přilehlé zdravé mukóze s klinickými proměnnými jsou u mikrobiálním složení stolice zřídka zachovány a naopak. Zdá se, že mikrobiom sliznice a stolice se komplementuje s ohledem na modulaci jejich účinků na progresi onemocnění. Pro efektivní využití mikrobiomu pro screeningové nebo diagnostické účely bude zřejmě nutné kombinovat vzorky biopsie nádorů se vzorkováním stolice.

Tento výzkum byl podpořen grantem AZV 16-31966A.

XV/245. STRATIFIKACE PACIENTŮ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM NA ZÁKLADĚ NÁDOROVÉHO MIKROBIOMU

ZWINSOVÁ B.¹, PETROV V.², HRIVŇÁKOVÁ M.¹, MICENKOVÁ L.¹, ŠEFR R.³, BENCSIKOVÁ B.⁴, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.¹, NENUTIL R.⁵, VÍDEŇSKÁ P.¹, BUDINSKÁ E.¹

¹ PFF MU Brno, ² MU Brno, ³ Klinika operační onkologie LF MU a MOÚ Brno, ⁴ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ⁵ Oddělení onkologické patologie, MOÚ Brno

Východiska: Kolorektální karcinom (KRK) je velmi heterogenní onemocnění, které se projevuje i v prognóze a rozdílné odpovědi pacientů na protinádorovou léčbu. Molekulární profilování zatím přineslo pouze dílčí úspěchy. Střevní mikrobiom, v poslední době často asociovaný se vznikem a vývojem KRK, by mohl být chybějícím dílkem v komplexní charakteristice heterogenity KRK. Cílem naší studie bylo identifikovat skupiny pacientů na základě mikrobiálního složení mukózy jejich nádorů, přilehlé normální tkáně a stolice. **Metody:** Mikrobiální složení stěrů z nádorů a přilehlé zdravé tkáně u 178 pacientů diagnostikovaných s KRK ve stadiu 0–IV bylo provedeno na základě sekvenace genu pro 16S rRNA. U 127 pacientů bylo navíc k dispozici mikrobiální složení stolice. **Výsledky:** Porovnáním mikrobiálního složení stěrů z nádorů, přilehlé zdravé tkáně a stolice u 127 pacientů bylo identifikováno 57 druhů bakterií specifických pro tumorovou tkáň. Zajímavostí bylo, že část těchto bakterií byly patogeny orálního původu. Na základě výskytu či absence těchto bakterií byli pacienti stratifikováni do tří podtypů. Pro první podtyp (TMS1) byla charakteristická zvýšená abundance patogenních bakterií jako *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Leptotrichia*, *Peptoclostridium* a *Selenomonas* a nižší abundance typicky komenzálních bakterií stolice (*Bifidobacterium*, *Ruminococcus 2*, *Anaerostipes* a *Coprococcus 1*). V tomto podtypu převažovaly pravostranné nádory (60,9 %), nádory stupně 3 (58,7 %), pT3 a pT4 (95,6 %). V porovnání s ostatními podtypy navíc obsahoval významně více nádorů s mikrosatelitovou nestabilitou (34,8 %) a mutací genu BRAF (15,2 %). Druhý podtyp (TMS2) byl definovaný chybějícím výskytem bakterií ze skupiny *Selenomonas*. Tento podtyp obsahuje levostranné nádory a nádory rektosigmoidea nebo rekta (70,9 %). Poslední podtyp (TMS3) byla charakteristická absencí patogenu *Fusobacterium* u nejméně poloviny nádorů, dále absencí bakterií specifických pro vyšší stupně nádorů a zvýšeným podílem nádorů stupně 1 (15,6 %). V TMS3 byly rovnoměrně zastoupeny pravostranné a levostranné nádory. Tyto podtypy se navíc významně lišily v mediánu proporcí výskytu bakteriálních patogenů orálního původu (TMS1 15,8 %, TMS2 12,3 % a TMS3 5,3 %). **Závěr:** Při detailní analýze 57 bakterií specifických pro nádory se nám podařilo identifikovat tři hlavní mikrobiální podtypy pacientů s KRK, které korelují s klinickými proměnnými, jako je stupeň nádoru, lokalizace a TNM stadia. Nádorově specifické bakterie pak obsahují patogeny orálního původu.

Práce byla podpořena projektem AZV 16-31966A

XV/246. KONSENZUÁLNÍ MOLEKULÁRNÍ PODTYPY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU SE LIŠÍ S MORFOLOGICKOU VARIABILITOU NÁDORU

BUDINSKÁ E.¹, POPOVICI V.², IVKOVIČ T.³, HRIVŇÁKOVÁ M.², NENUTIL R.⁴, NĚMEČEK M.⁴, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.⁵, SLABÝ O.⁶, BENCSIKOVÁ B.⁶

¹ Institut biostatistiky a analýz LF MU Brno, ² RECETOX, MU Brno, ³ CEITEC, MU Brno, ⁴ Úsek diagnostické biopické patologie, MOÚ Brno, ⁵ Oddělení klinické mikrobiologie a imunologie, FN Brno, ⁶ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Východiska: Konsenzuální molekulární podtypy (CMS) [1] kolorektálního karcinomu (KRK), definují čtyři odlišné skupiny KRK s klinickým významem. Souvislost mezi morfologií nádoru a CMS byla dříve popsána kvalitativně [2] i kvantitativně [3,4]. Vnitřní morfologická heterogenita nádorů a různé strategie odběrů vzorků pro molekulární profilování významně ovlivňují CMS klasifikaci [5]. Pro lepší charakterizaci této heterogenity a nalezení stabilních oblastí pro extrakci RNA, jsme porovnali CMS klasifikaci celonádorových řezů a jejich morfologických regionů. **Metody:** Do studie bylo zařazeno 100 KRK nádorů stadia II a III z MOÚ. Morfologické regiony (komplexní tubulární, desmoplastický, mucinózní, papilární, zoubkovaný – serrated, solidní trabekulární a normální a stromální oblasti sousedící s nádorem) byly ručně anotovány a makro-disekované. Z regionů byla extrahována RNA a pro transkriptomické profilování byl použit mikročip human Clariom™ D Assay. Pro klasifikaci podtypů byl použit R balík CMScaller. **Výsledky:** Celkem bylo získáno 100 transkriptomických celonádorových profilů a 152 profilů morfologických regionů. Pokud byl celonádorový profil klasifikován jako CMS1 až 3, většinou (73, 62 a 78 %) byl stejně klasifikován alespoň jeden z jeho morfologických regionů. Výjimkou byl celonádorový podtyp CMS4 (44 %). Komplexní tubulární regiony byly většinou označeny jako CMS1 (41 %) a CMS2 (32 %), desmoplastické regiony jako CMS4 (54 %) a CMS1 (31 %). Podtyp desmoplastického regionu (i v kombinaci s jinými typy regionů) určoval podtyp celonádorového profilu. Zoubkované regiony byly většinou označeny jako CMS2 (42 %) a CMS3 (32 %). Stroma sousedící s nádorem bylo označeno jako CMS4 a překvapivě také většina mucinózních regionů (60 %). Geny kanonické Wnt dráhy měly vyšší expresi v mucinózních, zoubkovaných a stromálních regionech, geny epiteliální mesenchymální tranzice zas v desmoplastických, mucinózních a stromálních regionech. **Závěr:** Morfologické regiony nádoru mohou mít odlišný CMS podtyp než profily odvozené z celonádorového řezu. Morfologické vyhodnocení nádoru v kombinaci s výběrem reprezentativních oblastí je nezbytné pro zlepšení stability klasifikace CMS. Multiregionální vzorkování zároveň otevírá možnosti upřesnění stávající CMS klasifikace. Molekulární charakterizace CMS4 jako EMT je důsledkem přítomnosti desmoplastické reakce.

Tento výzkum byl podpořen grantem GAČR 19-08646S.

Literatura: [1] Guinney J, Dienstmann R, Wang X. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21(11): 1350–1356. doi: 10.1038/nm.3967. [2] Dunne PD, McArt DG, Bradley CA et al. Challenging the cancer molecular stratification dogma: intratumoral heterogeneity undermines consensus molecular subtypes and potential diagnostic value in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22(16): 4095–4104. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0032. [3] Budinska E, Popovici V, Tejpar S et al. Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. *J Pathol* 2013; 231(1): 63–76. doi: 10.1002/path.4212. [4] Popovici V, Budinska E, Dušek L et al. Image-based surrogate biomarkers for molecular subtypes of colorectal cancer. *Bioinformatics* 2017; 33(13): 2002–2009. doi: 10.1093/bioinformatics/btx027. [5] Kim DH, Choi SH, Park SH et al. Meta-analysis of the accuracy of Liver Imaging Reporting and Data System category 4 or 5 for diagnosing hepatocellular carcinoma. [online]. Available from: <https://gut.bmj.com/content/68/9/1719>.

XV/247. SUBPOPULACE T-LYMFOCYTŮ, REGULAČNÍ T-LYMFOCYTY, U PACIENTŮ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM

ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.¹, BENCSIKOVÁ B.², BUDINSKÁ E.³, SELINGEROVÁ I.⁴, PILÁTOVÁ K.⁵, GREPLOVÁ K.⁶, VALÍK D.⁷, NENUTIL R.⁸, GESCHIEDTOVÁ L.⁶, OBERMANNOVÁ R.⁹

¹ Oddělení klinické mikrobiologie a imunologie, FN Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ³ RECETOX PřF MU Brno, ⁴ MOÚ Brno, ⁵ Farmakologický ústav, LF MU Brno, ⁶ Úsek laboratorní medicíny, MOÚ Brno, ⁷ Katedra laboratorních metod, LF MU Brno, ⁸ RECAMO, MOÚ Brno, ⁹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Východiska: V prospektivní studii s dlouhodobým sledováním jsme analyzovali subpopulace cirkulujících T-lymfocytů u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinodem (mCRC) a to v kontextu stranovosti primárního nádoru, mutačního stavu KRAS a odpovědi na léčbu. Naším primárním cílem bylo zjistit, zda hladiny cirkulujících subpopulací T-lymfocytů před zahájením systémové onkologické léčby s anti-VEGF mohou sloužit jako ukazatel klinické odpovědi na léčbu u pacientů s mCRC. Hodnocená skupina se skládala z 36 pacientů s kolorektálním adenokarcinodem, kteří zahájili první linii chemoterapie s bevacizumabem pro metastazující onemocnění. Před zahájením léčby jsme v periferní krvi kvantifikovali subsety T-lymfocytů včetně regulačních (T-reg) a CD8+ cytotoxických T-lymfocytů. Klinický benefit byl hodnocen jako přežití bez progresu (PFS), celkové přežití (OS) a míra objektivní odpovědi (ORR). Výsledky: 1) pacienti s mCRC s KRAS wt měli vyšší proporcii cirkulujících CD8+ cytotoxických T-lymfocytů, ale také vyšší hodnoty T-reg, a to jak absolutní počet, tak proporcii v CD4+; 2) nízký podíl cirkulujících T-reg mezi CD4+ buňkami a vysoký poměr CD8/T-reg při zahájení léčby s anti-VEGF byly spojeny s příznivým klinickým výsledkem; 3) u podskupiny pacientů s mCRC s primárním tumorem v pravé straně kolorekta byly v případech vysokého poměru CD8/T-reg pozorovány vyšší PFS a OS. **Závěry:** Hladiny cirkulujících imunitních buněk před zahájením léčby mohou přispět k predikci klinického benefitu z léčby anti-VEGF bevacizumabem. U pacientů s mCRC s primem v pravé části kolorekta bylo možné identifikovat podskupinu s lepší léčebnou odpovědí na základě poměru CD8/T-reg.

XV/250. ROZSÁHLÝ TUMOR REKTA – PŘEKVAPUJÍCÍ ETIOLOGIE

BARKMANOVÁ J.¹, MAŠEK T.²

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

Úvod: Pacienti s defekačními obtížemi nebo s krvácením z GIT bývají v první době vyšetřeni gastroenterologem nebo chirurgem. Všechny nálezy pacienta by měly být zhodnoceny multidisciplinárním týmem, který doporučí posloupnost jednotlivých terapeutických modalit dle charakteru a rozsahu onemocnění. **Popis případu:** Jednatřicetiletý pacient byl odeslán pro 2týdenní krvácení z konečníku do koloproktologické ambulance. V osobní anamnéze neměl nic pozoruhodného, byl kuřák, pracoval jako sociální pracovník. Otec pacienta byl léčen pro polypózu tlustého střeva kolem 50. roku a absolvoval 2x polypektomii. Při endoskopii byl na polovině obvodu patrný rozsáhlý tumor spíše měkké konsistence, velikosti 7 × 7 cm, nasedající těsně na svěrač, od anu do 9 cm téměř cirkulárně exulcerovaná infiltrace stěny rekta. Endosonograficky (EUS) také podezření na tumor rekta rozsahu T3, NO, s infiltrací horního okraje svěrače. Histologicky popsány jen zánětlivé změny. Na CT břicha a malé pánve i magnetické rezonanci (MR) pánve nález nízkého tumoru rekta T3 s metastázami do uzlin mezorektálních a mezosigmatických. Vzhledem k negativní biopsii multidisciplinární seminář zamítl možnost neoadjuvantní léčby nebo operace bez řádné verifikace procesu. Druhá histologie byla uzavřena jako chronický transmuralní zánět rekta nejasné etiologie. Při podrobnější osobní anamnéze bylo zjištěno, že pacient je homosexuál. Pro podezření na venerologickou etiologii tumoru byl pacient odeslán na dermatovenerologickou ambulanci VFN v Praze. Ze stěru z rekta byly prokázány: lymphogranuloma venereum, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*. Ve smyslu *Neisseria gonorrhoe*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* a sérologie na syfilis a HIV byl nález negativní. Uzavřeno jak lymphogranuloma venereum. **Výsledky:** Pacientovi byl aplikován Doxyhexal 100 mg tbl à 12 hod po dobu 4 týdnů. Po léčbě nález výrazně ustoupil, těsně za svěračem bylo ještě zánětlivé reziduum zaujímající plochu 30 × 30 mm. Po 2 měsících v anu ještě několik reziduálních polypózních útvarů. Koloskopická kontrola po 5 měsících byla již bez patologických změn, histologicky bez zánětu. Celková doba léčby trvala 5,5 měsíce se zhojením afekce v rektu *ad integrum*. **Závěr:** Kazuistika dokazuje nutnost multidisciplinárního přístupu k patologickým afekcím v rektu. Histologická verifikace, osobní a epidemiologická anamnéza jsou nezbytné. Doporučením neoadjuvantní chemoradioterapie nebo operace pouze na základě velmi sugestivních výsledků zobrazovacích vyšetření bychom pacienta výrazně poškodili.

XVI. Nádory slinivky, jater a žlučových cest

XVI/11. CHIRURGICKÁ LÉČBA METASTATICKÉHO KARCINOMU PANKREATU – KDY ANO A KDY NE?

GÜRLICH R.

FN Karlovy Vary

Maligntní stenóza žlučových cest je způsobená nejčastěji nádory hlavy pankreatu a nádory žlučových cest, méně často metastázami jater či lymfadenopatií v jaterním hilu. Metodou první volby ke zprůchodnění žlučových cest je ERCP se zavedením plastového drénu. Tento postup často selhává u vysokých stenóz žlučových cest – v oblasti jaterního hilu z důvodu nemožnosti překlenout celou oblast stenózy duodenobiliárním drénem nebo nutností komplikované selektivní drenáže jednotlivých větví postižených nádorem. U vysokých biliárních, perihilárních maligních stenóz tak metodou volby je perkutánní transhepatální drenáž. Kontraindikací k výkonu jsou koagulopatie, v případě že pacient má cholangioitidu nebo je ohrožen rychlým zhoršením již alterovaných jaterních funkcí, je výkon proveden neodkladně – akutně! Očekávaným efektem zavedení jednoho nebo několika zevně-vnitřních drénů je pokles obstrukčních jaterních enzymů a bilirubinu. Cílem těchto intervencí je zabránit jaternímu selhání z důvodu obstrukce žlučových cest a zajistit transport žluči do tenkého střeva, kde se účastní trávení lipidů. Výsledkem je prodloužení přežití a zlepšení kvality života zejména u pacientů se zavedenými metalickými stenty. Kromě provedení pouhé drenáže žluči do duodena či tenkého střeva, na výkon mohou navazovat i další diagnostické či terapeutické intervence. Nejčastějším z nich je odběr vzorků z místa stenózy pro histologické vyšetření endoluminálními klíšťkami, kde senzitivita odběru se pohybuje mezi 60–75 %. To má význam zejména u infiltrativních typů cholangiocelulárních karcinomů, které jsou nevhodné pro biopsii pod CT vzhledem k absenci lokalizované masy tumoru. U pacientů s dobrým celkovým stavem a předpokládaným přežitím delším než 3 měsíce je vhodné plastový zevně-vnitřní drén nahradit metalickým stentem a doplnit ozáření oblasti stenózy žlučových cest endoluminálně zavedeným zářičem (brachyterapie). Výhodou vnitřního záření je maximalizace radiační dávky do oblasti tumoru, přičemž vzdálenější zdravé tkáně jsou radiace ušetřeny. Spektrum technik, jejichž cílem je zpomalení růstu tumoru doplňuje endoluminální radiofrekvenční ablace. Možností je aplikovat ablaci před zavedením stentu jako prevenci jeho obturace, nebo použít endoluminální ablaci ke zprůchodnění již obturovaného stentu přerůstající sliznicí nebo nádorovou tkání. Kombinaci perkutánních metod léčebných a paliativních u nádorů postižující žlučové cesty jsme schopni zásadně prodloužit přežití pacientů. Ve skupině pacientů s inoperabilním perihilárním cholangiokarcinomem tak medián přežití přesahuje 14 měsíců od diagnózy.

XVI/83. KARCINOM PANKREATU V ROCE 2021 Z POHLEDU ONKOLOGA

NĚMEČEK R.¹, NOVOTNÝ I.², KISS I.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ² Gastroenterologické oddělení, MOÚ Brno

Cílem sdělení je stručný souhrn současných možností diagnostiky a léčby karcinomu pankreatu. Karcinom pankreatu (KP) představuje třetí nejčastější příčinu úmrtí na zhoubné nádorové onemocnění a jeho incidence i mortalita neustále narůstají. Onemocnění probíhá dlouho asymptoticky a diagnostikuje se většinou až v pokročilém stadiu. Jediným typickým příznakem je (u nádorů hlavy pankreatu) nebolestivý obstrukční ikterus, ostatní příznaky jsou nespecifické (dyspepsie, bolesti, nechutenství a váhový úbytek atd.). Jen u cca 10–20 % pacientů je diagnostikován lokalizovaný, primárně operabilní KP. Další cca 30 % pacientů má v době diagnózy onemocnění lokálně pokročilé a u více než 50 % pacientů jsou již primárně přítomny vzdálené metastázy. Mezi základní diagnostické metody patří především CT, endosonografie a v případě obstrukčního ikteru i ERCP, spolupráce se zkušeným endoskopistou je u této diagnózy tedy naprosto esenciální. V případě lokalizovaného onemocnění je indikována primární Whippleova operace (HPDE) následována adjuvantní chemoterapií (CHT) režimem FOLFIRINOX po dobu 6 měsíců. U pacienta s lokálně pokročilým karcinomem pankreatu je indikována neoadjuvantní chemoterapie (většinou opět režimem FOLFIRINOX) s následným přešetřením a zvážením možnosti sekundární resekce. Pokud inoperabilita trvá, lze zvážit stereotaktickou radioterapii po předchozím zavedení lokalizačního klipu do nádoru samotného cestou endosonografie. Metastatické onemocnění léčíme paliativní chemoterapií režimem FOLFIRINOX nebo gemcitabin/nab-paklitaxel, při progresi pak cytostatika měníme. Novinkou posledních 2 let je možnost cílené léčby podskupin: 1) PARP inhibitory u cca 7 % pacientů s hereditární mutací BRCA1 nebo BRCA2; 2) moderní imunoterapie checkpoint inhibitory u cca 1 % pacientů s nádory MSI-H a 3) NTRK-inhibitory u cca 1 % pacientů s tzv. NTRK fúzí. Již v průběhu protinádorové léčby klademe značný důraz na léčbu podpůrnou se zaměřením na terapii bolesti a nutriční podporu. I přes dosažené pokroky v diagnostice a léčbě však zůstává prognóza pacientů s tímto onemocněním nadále tristní. I v případě lokalizovaného onemocnění je po radikálně provedené resekci a adjuvantní chemoterapii pravděpodobnost relapsu kolem 85 % a pěti let se dožívá méně než 30 % pacientů. Medián celkového přežití pacientů s lokálně pokročilým onemocněním se uvádí v rozmezí 9–16 měsíců, u onemocnění metastatického pak bývá medián přežití uváděn mezi 5 a 11 měsíci. Prognózu ovlivňuje především rozsah onemocnění a celkový stav pacienta, důležitá je i hladina nádorového markeru CA 19-9.

XVI/84. EFEKTIVNÍ MANAGEMENT NEMOCNÝCH S PODEZŘENÍM NA KARCINOM PANKREATU

RYSKA M.

Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha

Východiska: Karcinom pankreatu je agresivní a devastující malignita s mediánem celkového přežití > 6 měsíců, s 5letým přežitím > 5 %. Většina nemocných je diagnostikována jako lokálně pokročilý či metastazující nádor. Chirurgická i systémová léčba za posledních 25 let doznala pokroku zejména v časných stadiích, nicméně populační data 5letého přežití v ČR se změnila z 3,5 na 5,4 %. Současně literárně dostupné zdroje, které se zařazují mezi klinické doporučené postupy (KDP) v počtu několika tisíc, splňují přísná kritéria tvorby KDP jen v malém procentu. **Cíl:** Cílem sdělení je návrh na management těchto nemocných v rámci nepodkročitelné spolupráce praktických lékařů a kliniků specializovaných center v ČR.

XVI/143. TRANSARTERIÁLNÍ CHEMOEMBOLIZACE HEPATOCELULÁRNÍCH KARCINOMŮ U PACIENTŮ S ANAMNÉZOU PŘEDCHOZÍ ONKOLOGICKÉ MALIGNITY V CELKOVÉ REMISI

STRAKA M.¹, ROHAN T.¹, ANDRAŠINA T.¹, HUSTÝ J.¹, KRAUS D.²

¹ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno, ² Ústav matematiky a statistiky, PřF MU Brno

Východiska: Analyzovat, zda dříve diagnostikována malignita v úplné remisi je nezávislým rizikovým faktorem ovlivňující celkové přežití pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) léčených transarteriální chemoembolizací (TACE). **Materiál a metody:** Do této retrospektivní studie bylo zařazeno 153 pacientů s HCC léčených TACE v letech 2005–2019. Studijní skupinu tvořili pacienti s anamnézou jednoho maligního nádoru (n = 8) či dvou typů malignity (n = 3) extrahepatálního původu (kolorektální, plicní, hypofaryngeální, adenokarcinomy močového měchýře a prostaty, lymfom, uroteliální karcinom, nádor vaječnickových granulózních buněk), u kterých byla dosažena úplná remise před diagnostikováním HCC. Kontrolní skupinu tvořilo 142 pacientů bez jiné známé malignity. Mezi oběma skupinami bylo porovnáno přežití od 1. TACE (Kaplan Meier a log-rank test, Coxův regresní model) a další potenciální rizikové faktory ovlivňující toto přežití (věk, počet TACE na pacienta, velikosti největšího ložiska HCC, Child-Pugh grade). **Výsledky:** Mezi studijní a kontrolní skupinou nebyl pozorován signifikantní rozdíl v přežití od 1. TACE (29,0 vs. 22,4 měsíce; p = 0,57), ačkoli pacienti ve studijní skupině byli signifikantně starší (74,3 vs. 67,7 let; p = 0,03). Historie předchozí malignity v celkové remisi nebyla signifikantním nezávislým rizikovým faktorem přežití pacientů s HCC od 1. TACE (HR 0,86; 95% CI 0,38–1,97). Mezi studijní a kontrolní skupinou nebyl nalezen významný rozdíl v počtu embolizací (4 vs. 3; p = 0,27), velikosti tumoru (6,0 vs. 6,0 cm; p = 0,63), Child-Pugh klasifikaci (p = 0,97). **Závěr:** Historie předchozí malignity v celkové remisi nebyla signifikantním nezávislým rizikovým faktorem přežití u pacientů s HCC léčených transarteriální chemoembolizací jater.

XVI/173. HEPATOBILIARY CANCER

KISS I.

Department of Comprehensive Cancer Care, MMCI Brno, Czech Republic

The treatment of hepatobiliary tumors is based on interdisciplinary cooperation. In the case of advanced disease, palliative systemic treatment is the basis. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) is indicated in patients in good general condition, BCLC-B stage after failure or contraindication of regional palliative methods, and BCLC-C stage while maintaining good hepatic CP-A-B function. The most effective systemic treatment is the combination of atezolizumab / bevacizumab, with sorafenib or lenvatinib being an alternative when unavailable. The expected effect is to achieve the survival of up to 19 months. In biliary tract cancer, combination of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin is more effective than monotherapy. It is recommended as a standard of care for patients in very good general conditions. The combination of FOLFOX (oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil) can be used as another treatment line. Advances in molecular diagnostics show that cholangiocellular cancer is a very heterogeneous disease. This is why NGS (next-generation sequencing) testing should be considered for patients in good general condition. The examination aims to detect drug-responsive "targetable" mutations. BRAF mutation is an example. Treatment with a combination of BRAFi and a multikinase inhibitor (MEKi) demonstrated the efficacy of a 34% response rate (ORR) with a median time to progression (PFS) of 9.2 months in patients with iCC. NTRK fusion protein indicates treatment with larotrectinib or enretrectinib with an expected ORR effect of 57–75%. The presence of HER2 amplification/mutation in bile duct tumors can indicate treatment with anti-HER-2 monoclonal antibodies. New drugs targeting other molecular characteristics are coming into clinical practice, and the concept of tumor agnostic therapy is expanding. The examples are: IDH1/IDH2 mutations (19%) affectable by ivosidenib or chromosomal changes of FGFR-2 (10–16%) due to newly registered FGFRi pemigatinib. Developments in this area of cancer treatment are continuing, and the lecture will also mention other possible pathways and promising drugs that are currently the subject of clinical trials.

XVI/178. LOCALLY ADVANCED PANCREATIC ADENOCARCINOMA – A CASE REPORT

TAGHIZADEH H.

Medizinische Universität Wien, Austria

Here, we report the history of a 48-year-old male patient with a locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (LA-PDAC). To achieve negative margins (R0) via surgical resection of the tumor mass, the patient received systemic neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine + nab-paclitaxel (GemNP). After attaining tumor shrinkage, the tumor mass was deemed as resectable by the Pancreatic Surgical Team and a successful resection with negative margins was performed. In the adjuvant setting, the patient was applied gemcitabine mono for 6 cycles (18 applications). However, after 5 months of finishing the adjuvant chemotherapy, the tumor markers increased and a subsequent CT scan revealed the recurrence of PDAC with liver metastases (early relapse). Thus, a systemic palliative chemotherapy with nanoliposomal irinotecan (Nal-IRI) combined with 5-fluorouracil and leucovorin was started to control the disease. After 3 cycles of palliative therapy, a partial response was observed. The patient maintained a sustained response in the period of 18 months where he received 16 cycles Nal-IRI/5FU/LV (32 applications). In March 2021, a progressive disease with new lung metastases was seen. Consequently, the therapy was switched to FOLFOX.

XVI/191. MOŽNOSTI ŘEŠENÍ AMPULÁRNÍCH LÉZÍ DUODENA

KROUPA R., KUNOVSKÝ L.

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

Ampulomy – nádory oblasti Vaterské papily v duodenu jsou diagnostikovány náhodně v rámci horní digestivní endoskopie nebo jako symptomatické způsobující obstrukci. Volba terapie ampulární neoplazie se odvíjí dle předpokládané hloubky invaze a rizika postižení lymfatických uzlin. Iničiální zhodnocení zahrnuje endoskopický popis velikosti, povrchové charakteristiky, vyhodnocení odběru povrchové biopsie, endosonografické posouzení hloubky invaze do stěny duodena a šíření do vývodů, při podezření na maligní charakter i další zobrazovací metody CT a MRCP. Kurativní endoskopická léčba je možná u adenomů, při absenci hluboké invaze – většinou u lézí do 2–3 cm, mobilních vůči spodině, bez ulcerace a s intraduktálním šířením do 20 mm. V případě hraničně pokročilých nálezů

Ize definitivní lokální staging dokončit až vyšetřením resekátu. U nemocných nezpůsobitelných podstoupit operační výkon je možné paliativní snesení části tumoru k odblokování odtoku žluče nebo zajištění biliární drenáže pomocí plastových nebo metalických stentů. Techniky endoskopické papilektomie/ampulektomie (EP) jsou založeny na snesení patologické tkáně Vaterské papily pomocí kličky s následným zajištěním drenáže pankreatického vývodu jako prevence sekundární pankreatitidy. Dle charakteru a umístění leze a zkušeností pracoviště existuje řada doplňkových kroků jako použití submukózní injekce, snesení laterálně se šířící adenomové tkáně pomocí endoskopické slizniční resekce a ošetření limitovaného intraduktálního šíření adenomu pomocí radiofrekvenční ablace. Při EP je třeba počítat až s 20–30 % pravděpodobností komplikací (vývoj pankreatitidy, krvácení, cholangitidy, perforace či stenózy vývodů). Chirurgická terapie je možná pomocí transduodenální resekce a reinzerce vývodů u lokálně limitovaných nálezů, avšak kurativní potenciál u invazivního karcinomu papily (kdy riziko postižení uzlin je u T1 karcinomu papily již 9–45 %) má jen radikální resekční výkon – hemipankreatoduodenektomie (HPDE) s adekvátní lymfadenektomií. Vzhledem k významné morbiditě radikálního chirurgického výkonu (cca 30–50 % u HPDE) je endoskopická intervence preferována u high grade dysplazie a carcinoma *in situ*. Naopak operace má být vždy zvážena u karcinomu s postižením T1 a hlubším, špatně diferencovaných neoplazií, adenomů větších jak 2–3 cm, s významným intraduktálním šířením nebo při velkém divertiklu. Po lokálním odstranění ampulární leze je nutná pečlivá dispenzarizace, v úvodu opakovaně po 3 měsících. Výsledky a limitace jednotlivých přístupů budou prezentovány na kazuistikách.

XVI/192. PALIATIVNÍ ENDOSKOPICKÉ ŘEŠENÍ OBSTRUKČNÍHO IKTERU MALIGNÍHO CHARAKTERU

REPÁK R.

II. interní klinika LFHK UK a FN Hradec Králové

Endoskopie zůstává v dnešní době hlavní metodou k drenáži maligních biliárních stenóz, ale v posledních letech dochází k změnám v diagnosticko-terapeutickém algoritmu. Mezi nejčastější příčiny maligní biliární obstrukce patří karcinom pankreatu, cholangiokarcinom a ampulární neoplazie. Optimálním postupem je stanovení stagingu, a tím i operability neoplazie před zavedením drenáže (CT, MRCP, EUS). Současné guidelines (vč. ESGE) nedoporučují rutinně provádět předoperační biliární drenáže u operabilních maligních obstrukcí, drenáž je indikována u pacientů s akutní cholangitidou nebo těžkou symptomatickou cholestázou a dále při plánovaném chirurgickém řešení ve druhé době nebo před neoadjuvantní chemoterapií. U inoperabilních nádorů je technikou volby drenáže endoskopie (ERCP, nebo v současnosti i EUS asistované drenážní výkony), která je nadřazena PTD nebo chirurgické drenáži. Pro volbu typu stentu je důležitá etáž stenózy. U extrahepatických stenóz je doporučeno použití samo-expandibilního metalického stentu průměru 10 mm před plastovými stenty. U hilových stenóz (klasifikace Bismuth II–IV) je stále kontroverzní otázka unilaterální vs. bilaterální drenáže, za dostatečnou je považována funkční drenáž > 50% objemu jater, současně je nutné zabránit zásahům (vč. aplikace kontrastní látky) do těch segmentů žlučových cest, které nebudou po výkonu drénovány. U hilových stenóz není použití kovových nepotahovaných stentů jednoznačně nadřazeno před plastovými stenty, průchodnost kovových stentů je ale delší. Pokrok technologie v endoskopii přináší i nové diagnostické možnosti u těchto nádorů – např. cholangioskopie s možností odběru biopsie pod kontrolou zraku, techniky EUS-FNB s novým designem biopických jehel a možností odběru většího množství tkáně. Tzv. lumen apoziční metalické stenty (LAMS) zase přináší nové terapeutické možnosti v drenáži biliárních stenóz v případě selhání ERCP z technických, ale hlavně anatomických důvodů – jde o výkony EUS asistované (hepatiko-gastroanastomóza, choledochoduodenanastomóza event. drenáž žlučníku).

XVI/193. PALIATIVNÍ PERKUTÁNNÍ TRANSHEPATÁLNÍ ŘEŠENÍ OBSTRUKČNÍHO IKTERU MALIGNÍHO CHARAKTERU

ANDRAŠINA T.

Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

Maligní stenóza žlučových cest je způsobená nejčastěji nádory hlavy pankreatu a nádory žlučových cest, méně často metastázami jater či lymfadenopatií v jaterním hilu. Metodou první volby ke zprůchodnění žlučových cest je ERCP se zavedením plastového drénu. Tento postup často selhává u vysokých stenóz žlučových cest – v oblasti jaterního hilu z důvodu nemožnosti překlenout celou oblast stenózy duodenobiliárním drénem nebo nutností komplikované selektivní drenáže jednotlivých větví postižených nádorem. U vysokých biliárních, perihilárních maligních stenóz tak metodou volby je perkutánní transhepatální drenáž. Kontraindikací k výkonu jsou koagulopatie, v případě že pacient má cholangitidu nebo je ohrožen rychlým zhoršením již alterovaných jaterních funkcí, je výkon proveden neodkladně – akutně! Očekávaným efektem zavedení jednoho nebo několika zevně-vnitřních drénů je pokles obstrukčních jaterních enzymů a bilirubinu. Cílem těchto intervencí je zabránit jaternímu selhání z důvodu obstrukce žlučových cest a zajistit transport žluči do tenkého střeva, kde se účastní trávení lipidů. Výsledkem je prodloužení přežití a zlepšení kvality života zejména u pacientů se zavedenými metalickými stenty. Kromě provedení pouhé drenáže žluči do duodena či tenkého střeva, na výkon mohou navazovat i další diagnostické či terapeutické intervence. Nejčastějším z nich je odběr vzorků z místa stenózy pro histologické vyšetření endoluminálními klišťkami, kde senzitivita odběru se pohybuje mezi 60–75 %. To má význam zejména u infiltrativních typů cholangiocelulárních karcinomů, které jsou nevhodné pro biopsii pod CT vzhledem k absenci lokalizované masy tumoru. U pacientů s dobrým celkovým stavem a předpokládaným přežitím delším než 3 měsíce je vhodné plastový zevně-vnitřní drén nahradit metalickým stentem a doplnit ozáření oblasti stenózy žlučových cest endoluminálně zavedeným zářičem (brachyterapie). Výhodou vnitřního záření je maximalizace radiační dávky do oblasti tumoru, přičemž vzdálenější zdravé tkáně jsou radice ušetřeny. Spektrum technik, jejichž cílem je zpomalení růstu tumoru doplňuje endoluminální radiofrekvenční ablace. Možností je aplikovat ablací před zavedením stentu jako prevenci jeho obturace, nebo použít endoluminální ablací ke zprůchodnění již obturovaného stentu přerůstající sliznicí nebo nádorovou tkání. Kombinaci perkutánních metod léčebných a paliativních u nádorů postihujících žlučové cesty jsme schopni zásadně prodloužit přežití pacientů. Ve skupině pacientů s inoperabilní perihilárním cholangiokarcinomem tak medián přežití přesahuje 14 měsíců od diagnózy.

XVI/194. EUS V OBLASTI DISPENZÁRNÍ A PREVENTIVNÍ ONKOLOGIE PANKREATU

TRNA J., NOVOTNÝ I.

Gastroenterologické oddělení, MOÚ Brno

Incidence karcinomu pankreatu (CaP) v posledních desetiletích trvale narůstá. Za posledních 20 let se roční počet diagnostikovaných případů CaP v ČR více než zdvojnásobil. 80–85 % případů CaP je diagnostikováno v již radikálně neoperovatelném stadiu, přitom pouze radikální chirurgický výkon skýtá šanci na

vyléčení. Příčinou pozdního rozpoznávání je absence časných příznaků. V období objevení se známých symptomů je nemoc již pokročilá, použité zobrazovací metody zpřesní rozsah onemocnění, ale na prognózu pacientů nemají vliv. CaP vzniká z prekursorových stadií, tzv. prekanceróz, jichž v současnosti poznáme několik s různým potenciálem malignizace a různým histologickým nálezem. Jsou to: intraduktální tubulopapilární neoplazie (ITPN), intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN), pankreatická intraepitelová neoplazie (PanIN), mucinózní cystická neoplazie (MCN), solidní pseudopapilární neoplazie (SPN) serózní mikrocytický adenom (SMCA). Vývoj prekursoru do invazivní formy CaP trvá dle modelů asi 11 let, vývoj metastatické skupiny buněk v primárním nádoru trvá asi 6 let. Z toho vyplývá dostatečný časový interval pro časnou diagnostiku. Je známých několik rizikových faktorů, jejichž nositelé jsou zatíženi vyšším rizikem vzniku CaP v porovnání s běžnou populací. U CaP s familiární vazbou máme k dispozici parametry identifikující ohrožené pacienty, u nichž možno uplatnit preventivní opatření, preventivní odborné vyšetření (USG, EUS a další). Podobně je tomu u známých nebo suspektních prekursorových lézí, z kterých některé, díky nižšímu malignímu potenciálu, možno včas identifikovat a dispenzarizovat (IPMN, MCN, SPN, SMCA) a v případě nepříznivého vývoje včas léčit. Komplikovanější je situace u sporadického CaP. Není reálné uplatnit masový preventivní program. Nezbývá, než pomocí rizikových faktorů a časných symptomů a jejich kombinace identifikovat teoreticky nejohroženější část populace a tuto předat diagnostickým centrům k dalšímu preventivnímu vyšetření a sledování. Metoda endoskopické ultrasonografie (EUS) má v našem regionu historii dlouhou asi 25 let. Jeden v prvních endosonografiích na jižní Moravě se začal používat v roce 1996. EUS umožní detailně zobrazit slinivku, žlučové cesty, okolní cévní struktury, lymfatické uzliny apod. Je suverénní metodou pro zobrazení malých ložiskových lézí do 1 cm.

XVI/196. SCREENING KARCINOMU PANKREATU U OSOB S VYSOKÝM RIZIKEM

KARÁSEK P.¹, FORETOVÁ L.², HALÁMKOVÁ J.¹, NOVOTNÝ I.³, KŘÍSTEK J.⁴, HRSTKA R.⁵, ČERMÁKOVÁ Z.⁶

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, ² Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ Brno, ³ Gastroenterologické oddělení, MOÚ Brno, ⁴ Oddělení radiologie, MOÚ Brno, ⁵ RECAMO, MOÚ Brno, ⁶ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ Brno

Východiska: Duktální adenokarcinom pankreatu patří mezi nádorová onemocnění s nejhorší prognózou. Obvykle je diagnostikován v pokročilém stadiu, což je dáno často asymptomatickým průběhem onemocnění nebo nespecifickými symptomy, nedostatkem senzitivních a specifických nádorových markerů a obtížnou diagnostikou zobrazovacími metodami v počátečních stadiích. Screening karcinomu slinivky není vhodný pro neselektovanou populaci. Naopak má význam u jedinců s vysokým rizikem vzniku tohoto onemocnění. U těchto osob byl včasou diagnostikou při screeningu prokázán vyšší počet provedených kurativních resekcí a delší přežití. V Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ) je nyní zahajována prospektivní klinická studie „Screening karcinomu pankreatu u osob s vysokým rizikem“. V MOÚ jsou příznivé podmínky pro tento vlastní pilotní screeningový program cestou klinického hodnocení díky personálnímu zajištění a technické vybavenosti na vysoké úrovni. Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů je schopno pomocí genové analýzy metodou masivního paralelního sekvenování (MPS, NGS) vyšetřovat geny asociované se zvýšeným rizikem karcinomu pankreatu. Na gastroenterologickém oddělení je možnost využití nového přístroje pro detailní endosonografické vyšetření a diagnostiku. Oddělení radiologie disponuje kvalitními CT a MR přístroji. Pro dispenzarizaci osob se zvýšeným rizikem lze využít již existující Centrum onkologické prevence. Identifikaci případných nových diagnostických a prognostických biomarkerů zajistí Výzkumné centrum aplikované molekulární onkologie (RECAMO). **Cíl:** Implementace screeningového programu karcinomu pankreatu v podmínkách MOÚ; časná diagnostika karcinomu pankreatu v populaci osob s vysokým rizikem jeho vzniku; prostřednictvím „liquid biopsy“ zavedení metody izolace volně cirkulující DNA (cfDNA), ve které bude pomocí digitální PCR (ddPCR) stanovena přítomnost mutace v genu K-RAS; stanovení lipidomického profilu, případně definice lipidomického panelu jako biomarkeru. **Závěr:** Účast v této studii umožní osobám s vysokým rizikem vzniku karcinomu pankreatu absolvovat bezplatně v pravidelných intervalech preventivní kontroly a vyšetření, která nejsou běžně hrazena ze zdravotního pojištění. Absolvováním těchto preventivních vyšetření se předpokládá významné zvýšení pravděpodobnosti včasné diagnostiky karcinomu slinivky a prekancerózního stavu, kdy je možná kurativní chirurgická léčba.

XVI/197. PILOTNÍ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU LOKÁLNĚ POKROČILÉHO KARCINOMU PANKREATU S VYUŽITÍM STEREOTAKTICKÉ RADIOTERAPIE V MOÚ

NĚMĚČEK R.¹, BURKOŇ P.², NOVOTNÝ I.³

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ² Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno, ³ Gastroenterologické oddělení, MOÚ Brno

Východiska: Karcinom pankreatu (KP) představuje třetí nejčastější příčinu úmrtí na zhoubné nádorové onemocnění a jeho incidence i mortalita neustále narůstají. Onemocnění probíhá dlouho asymptomaticky a diagnostikuje se většinou až v pokročilém stadiu. Jediným typickým příznakem je (u nádorů hlavy pankreatu) nebolestivý obstrukční ikterus, ostatní příznaky jsou obvykle nespecifické. Lokalizovaný, primárně operabilní KP je diagnostikován pouze u cca 10–20 % pacientů, naopak 50–60 % pacientů má v době diagnózy již přítomné vzdálené metastázy. U cca 30 % je onemocnění diagnostikováno ve stadiu lokálně pokročilém (LAPC), tedy bez vzdálených metastáz, ale s infiltrací důležitých cévních kmenů ve svém okolí (např. arteria nebo vena mesenterica superior nebo truncus coeliacus). U těchto pacientů se doporučuje podání systémové paliativní chemoterapie režimem FOLFIRINOX případně gemcitabin/nab-paklitaxel s potenciálně neoadjuvantním záměrem. Dojde-li k dostatečné regresi nádoru, je indikována radikální resekce. U většiny pacientů se však s ohledem na chemorezistenci onemocnění a denzní vazivové stroma obklopující nádor této regrese nedočkáme. Nedojde-li současně k lokální či systémové progresi onemocnění, je dle současných guidelines indikováno pokračování v dosud efektivní systémové chemoterapii, tentokrát již s paliativním záměrem. Alternativou je zařazení vysoce cílené stereotaktické radioterapie (SBRT) s cílem dosažení lokální kontroly nad onemocněním a snížení rizika lokoregionální recidivy. Tato metoda je však kontroverzní a názory na její efektivitu se mezi jednotlivými odborníky významně liší. Důvodem je mimo jiné vysoká technická náročnost, nutnost zavedení lokalizačního klipu přímo do nádoru pankreatu, absence standardizace pojmu „lokálně pokročilý KP“ a malé množství správně odléčených pacientů. **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je po stručném přehledu dostupné literatury prezentovat pilotní výsledky skupiny 8 pacientů s LAPC léčených metodou SBRT v MOÚ v letech 2019–2021. **Závěr:** Stereotaktická radioterapie je proveditelnou, efektivní a bezpečnou metodou léčby lokálně pokročilého karcinomu pankreatu přinášející v indikovaných případech dosažení lokální kontroly nad onemocněním se šancí na prodloužení života léčených pacientů a zlepšení jeho kvality.

XVII. Nádory skeletu a sarkomy

XVII/213. SARKOMOVÉ PROGRESIVNÍ SÉRIE JAKOŽTO NÁSTROJ K POCHOPENÍ KOMPLEXNÍ BIOLOGIE SARKOMŮ

HATINA J.¹, KRIPNEROVÁ M.¹, HOUFKOVÁ K.¹, BIERNACKI K.², HOUDEK Z.¹, PEŠTA M.¹, KUNCOVÁ J.³, TICHÁNEK F.⁴, ŠÁNA J.⁵, SLABÝ O.⁵

¹ Ústav biologie, LF UK v Plzni, ² Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, Poland, ³ Ústav fyziologie, LF UK v Plzni,

⁴ Ústav patologické fyziologie, LF UK v Plzni, ⁵ CEITEC, MOÚ Brno

Sarkomy jsou charakterizovány rozsáhlou heterogenitou, jak co se týče rozsahu diagnostické klasifikace, tak pokud jde o klinické chování sahající od převážně indolentních lézí až po rychle metastazující nádory. Geny zodpovědné za tuto rychlou progresi sarkomů nejsou zatím dostatečně charakterizovány. Vedle této interindividuální variability se některé typy sarkomů vyznačují rovněž rozsáhlou intratumorální heterogenitou v podobě komplexní klonální a subklonální struktury, přičemž rovněž buněčné a molekulární principy klonální kompetice a kooperace zůstávají z větší části neobjasněny. Analýza progresivních sérií fibrosarkomových [1] a liposarkomových [2] buněčných linií nám umožnila dosáhnout pokroku v obou těchto aspektech nádorové biologie. U obou progresivních sérií jsme získali specifický transkriptomický profil agresivních sarkomových linií, jejichž překryv nám poskytl základní soubor kandidátních genů potenciálně zodpovědných za progresi. Ten byl následně konfrontován se dvěma obsáhlými soubory transkriptomických profilů klinických sarkomů a s daty přístupnými na TCGA (The Cancer Genome Atlas). Některé z těchto takto validovaných genů již byly popsány v souvislosti s prognózou relativně úzkých skupin sarkomů měkkých tkání nebo osteosarkomu (c-jun, Tbx3, Tgfb1, Rab3ip, Alcam, Crabp1, Ecm1, periostin), přičemž naše analýza naznačuje širší klinický dopad, některé byly charakterizovány v souvislosti s progresí různých karcinomů (Snx6, urea transporter Slc14A1, Dpysl3, Ulk2, Trpc1, Steap3, Morc4, Crp2 a Coronin 1C), přičemž naše data ukazují na možnou úlohu rovněž v sarkomogenezi. Výše uvedená fibrosarkomová progresivní série nám rovněž umožnila adresovat otázku klonální interakce. Tato série zahrnuje sarkomové buněčné linie velmi rozdílné proliferativní rychlosti. Kokultivace intenzivně proliferující sarkomové linie JUN-3 a pomalu proliferující linie JUN-2 nevede k rychlé eliminaci JUN-2 buněk, nýbrž k ustavení stabilního rovnovážného stavu, přičemž majoritní populace JUN-3 buněk krátkodobě tlumí proliferaci, ale dlouhodobě stimuluje kmenovost JUN-2 buněk. Transkriptom JUN-3 – stimulovaných JUN-2 buněk tak představuje potenciálně velmi přímou cestu k novým markerům sarkomových kmenových buněk; prominentními aktivovanými geny jsou Crabp1, Gremlin-1, Sox-2, Semaforin 3A a Rares-2.

Podpořeno projektem Grantové agentury ČR 17-17636S.

Literatura: [1] Kripnerová M, Parmar HS, Šána J et al. Complex interplay of genes underlies invasiveness in fibrosarcoma progression model. *J Clin Med* 2021; 10(11): 2297. doi: 10.3390/jcm10112297. [2] Mariani O, Bennetot C, Coindre JM et al. *Cell* 2007; 11(4): 361–374. doi: 10.1016/j.ccr.2007.02.007.

XVII/226. MOŽNOSTI LÉČBY AGRESIVNÍ FIBROMATÓZY – SORAFENIB V KLINICKÉ PRAXI – KAZUISTIKA

HOLUBEC L., ŠAFANDA M., LISNEROVÁ L.

Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Východiska: Desmoidní fibromatóza je nádor vláknité tkáně pocházející ze svalů, aponeurózy, fascie a kolagenu. Patologie je benigní nebo níže potencionálně maligní. Patofyziologický problém spočívá ve skutečnosti, že nádor nemá žádné biologické ohraničení, invazivní růst a zjevné maligní biologické chování je v průběhu vývoje zásadním faktorem kvality života nemocných a následně prognózy tohoto potencionálně maligního onemocnění. Léčebné možnosti jsou značně omezené, opírá se o klinické kazuistiky a studie fáze II – stran systémové léčby i invazivních metod (tamoxifen + NSAID, doxorubicin, vinorelbin, HIF, MWA, opakované chirurgické resekce). Jediná klinická studie fáze III, byla zaměřena na přínos sorafenibu u nemocných s desmoidní fibromatózou. Tato léčba je stran plátců léčebné péče majoritně odmítána, klinická kazuistika je zaměřena na přínos léčby sorafenibem u tohoto typu semimaligního onemocnění. **Popis případu:** Pacientka byla po odstranění agresivního desmoidu levého prsu na rozhraní ZHK a ZDK L prsu (MOÚ) Brno, 1/2017. St.p. odstranění implantátu L prsu a IL exstirpace agresivní fibromatózy – neradikální operace 5/2017. Následně byla zahájena léčba TMX + NSAID – dosaženo stabilizace onemocnění do 5/20. Následně dle MR levé hrudní stěny progresse onemocnění. Pacientka podstoupila chirurgické konzilium se závěrem: exstirpace by byla vysoce riziková, doporučena konzervativní léčba. V 6/20 dle zobrazovacích metod byla potvrzena progresse agresivní fibromatózy. Následně byla pojišťovnou dle P16 schválena úhrada zahájení léčby sorafenibem ve fixní dávce 400 mg p.o. na 3 měsíce. Po 3 měsících byla dokumentována parciální regrese s následně dlouhodobou stabilizací onemocnění. Dle posledního MR vyšetření v 6/21 došlo k další parciální regresi nádorového onemocnění, které zaručuje možnost dalších invazivních léčebných metod k radikálnímu odstranění původně neléčitelné agresivní fibromatózy hrudní stěny mladé pacientky bez dalších komorbidit. **Závěr:** Vzácné onemocnění, vč. semimaligní, ale vysoce rizikové agresivní fibromatózy, vyžaduje specifický léčebný přístup, který může, zvláště u mladých nemocných (zde matka od několika nezabezpečených dětí) zajistit potencionálně kvalitní a adekvátní léčbu vzácných onemocnění. Mimořádně schválená léčba na P16 zde má velmi významnou klinickou odpověď, kromě zlepšení kvality života můžeme nyní uvažovat o radikálních léčebných metodách s cílem kompletní regrese nádorového onemocnění u mladé nemocné.

XVII/283. VÝZNAM PROTEINU C-MYB V PROGNÓZE OSTEOGENNÍHO A EWINGOVA SARKOMU

ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D.¹, ŘÍHOVÁ K.², DRÁPELA S.^{2,3,4}, SOUČEK K.^{2,3,4}, KUBELKOVÁ I.⁵, STANICZKOVÁ ZAMBO I.⁶, ZAPLETALOVÁ D.⁷, MÚDRY P.⁷, KNOPFOVÁ L.^{2,3}, BENEŠ P.^{2,3}

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ² Ústav experimentální biologie, PřF MU Brno, ³ Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně, ⁴ Biofyzikální ústav AV ČR, ⁵ Ústav patologie, FN Brno, ⁶ 1. Ústav patologie, FN u sv. Anny v Brně a LF MU Brno, ⁷ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Východiska: Aberantní aktivace onkogenu c-Myb podporuje proliferaci a přežívání buněk, a přispívá tak k jejich maligní transformaci. Onkogenní význam tohoto proteinu byl v předchozích studiích potvrzen u různých typů leukémií, karcinomu mléčné žlázy, střeva a adenoidně cystického karcinomu

slinných žláz. Jeho prognostický význam u sarkomů kostí však nebyl dosud studován. Cílem této studie bylo posouzení významu proteinu c-Myb v progresi osteogenního a Ewingova sarkomu s využitím nádorových buněčných linií, myších modelů a retrospektivní klinické studie. **Soubor pacientů a metody:** Do studie bylo zařazeno celkem 94 pacientů s high grade osteogenním sarkomem a 94 pacientů s Ewingovým sarkomem, kteří byli léčeni v letech 2007–2021 v rámci Komplexního onkologického centra Brno (na Masarykově onkologickém ústavu nebo Klinice dětské onkologie FN Brno). Expresce c-Myb byla hodnocena pomocí imunohistochemie na archivním materiálu nádorové tkáně. V experimentální části práce byly pomocí metody CRISPR/Cas9 připraveny osteosarkomové buněčné linie 143B a SAOS-2 LM5 deficientní v produkci proteinu c-Myb, u kterých byla analyzována jejich schopnost proliferace, metastatická aktivita a citlivost k chemoterapii. **Výsledky:** Expresce c-Myb v archivních vzorcích osteogenního a Ewingova sarkomu byla nižší než v předchozích studiích u karcinomů střeva a mléčné žlázy. Přesto byla pozorována statisticky významná asociace mezi frekvencí c-Myb-pozitivních buněk a celkovým 3letým přežitím u pacientů s osteogenním sarkomem. U dětských pacientů korelovala zvýšená exprese c-Myb rovněž s výskytem metastáz. U pacientů s Ewingovým sarkomem prognostický význam proteinu c-Myb nebyl zjištěn. U osteosarkomových nádorových buněčných linií jsme pozorovali, že deplece exprese c-Myb vede k výraznému snížení tvorby metastáz v imunodeficientních myších a současně k potlačení proliferace buněk a zvýšení jejich citlivosti k metotrexátu a doxorubicinu. **Závěr:** Naše výsledky ukazují, že protein c-Myb představuje negativní prognostický faktor u pacientů s osteogenním sarkomem, což pravděpodobně souvisí s jeho schopností ovlivňovat proliferaci, chemosenzitivitu a metastatickou aktivitu nádorových buněk. *Podpořeno z programového projektu MZ ČR s reg. č. NV18-07-00073.*

XVIII. Nádory hlavy a krku

XVIII/33. MĚNÍCÍ SE PROFIL PACIENTA S KARCINOMEM OROFARYNGU A PROGNOTICKÉ FAKTORY

KLOZAR J.

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

Vysoce rizikové typy lidských papilomavirů (HPV) jsou jasně prokázaným rizikovým faktorem části dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku. Jde o většinu nádorů orofaryngu, zejména v oblasti patrových tonzil. K rizikovým faktorům nádorů hlavy a krku patří především užívání tabáku a excesivní konzumace alkoholu. Charakteristický typ pacienta s dlaždicobuněčným nádorem hlavy a krku se vyznačuje významným abusem těchto faktorů, často též nižším vzděláním a zpravidla též nižším zájmem o vlastní zdraví. Profil pacientů s HPV pozitivními tumory je však odlišný od pacientů s nádory negativními. Pacienti s HPV pozitivními nádory jsou zpravidla poněkud mladší, vzdělanější, mají méně komorbidit, vyšší socioekonomický status a liší se v kuřáckých zvyklostech a podle některých studií i v konzumaci alkoholu a v sexuálním chování. HPV pozitivní primární nádory jsou často menší, ale mají větší regionální metastázy, které jsou často cystické. Nezřídka je u metastáz v krčních uzlinách s neznámým primárním nádorem dalším vyšetřováním nalezen HPV pozitivní tumor orofaryngu. Pozitivita p16 metastázy tak může indikovat pravděpodobnou lokalizaci primárního tumoru. Mnoho studií prokázalo lepší prognózu u pacientů s HPV asociovanými nádory. HPV status je silnějším prognostickým faktorem než dosud běžně používané klinické ukazatele. To je hlavním důvodem pro vznik zvláštní kategorie pro HPV pozitivní orofaryngeální tumory v osmém vydání TNM klasifikace. Z klinických odlišností vyplývají úvahy o modifikaci léčebné strategie pro pacienty s HPV pozitivními karcinomy ve smyslu deeskalace léčby. Probíhá řada studií a k dispozici jsou již výsledky některých z nich. V současné době neexistují léčebná doporučení, která by modifikovala výběr modalit nebo intenzity léčby pro pacienty s HPV pozitivními karcinomy hlavy a krku.

XVIII/34. AKTUÁLNÍ KLINICKÝ VÝZNAM HPV POZITIVITY – KONCEPT DEESKALACE

PÁLA M.

Ústav radiační onkologie, FN Na Bulovce, Praha

Spinocelulární karcinomy orofaryngu jsou heterogenní skupinou nádorů s různými mechanismy patogeneze – první je spojený s kouřením a konzumací alkoholu, druhý pak s infekcí lidským papilomavirem (HPV). HPV asociované karcinomy mají odlišné epidemiologické a molekulární charakteristiky provázené odlišným biologickým chováním. Četné retrospektivní studie poukázaly na lepší odpověď na léčbu a lepší prognózu u HPV asociovaných orofaryngeálních karcinomů. Koncept deeskalace předpokládá možnost snížení toxicity bez diskriminace výsledků onkologické léčby u této prognosticky příznivější skupiny nádorů. Probíhající klinické studie testují u těchto pacientů možnosti deeskalace u chirurgické, radiační a systémové léčby. Tři recentně publikované randomizované studie prokázaly nevhodnost záměny cetuximabu za cisplatinu v konkomitantním podání u HPV asociovaných karcinomů orofaryngu a konkomitantní chemoradioterapie s cisplatinou tak zůstává standardním postupem pro všechny lokoregionálně pokročilé karcinomy hlavy a krku. Výsledky dalších klinických studií, které by měly podpořit deeskalaci u HPV asociovaných karcinomů hlavy a krku očekáváme.

XVIII/35. AKTUÁLNÍ STANDARD LÉČBY R/M SCCHN

VOŠMIK M.

Klinika onkologie a radioterapie LFHK UK a FN Hradec Králové

Donedávna byly kausální léčebné možnosti pro rekurentní a metastatické skvamózní karcinomy hlavy a krku (R/M SCCHN) limitované pouze na chemoterapii, u které navíc nebyl dosud podán jasný průkaz klinického benefitu ve smyslu prodloužení celkového přežití ve srovnání se symptomatickou léčbou. První studií, která prodloužila celkové přežití v této indikaci, byla studie EXTREME, která k standardní chemoterapii platina + 5FU zařadila cetuximab. V posledních letech ovšem standardní léčebné algoritmy ovlivnily klinické studie s imunoterapií založenou na blokádě imunologických kontrolních bodů, především anti-PD1 protilátkami pembrolizumab a nivolumab. V případě nivolumabu se jedná o jednoznačně prokázaný benefit v randomizované studii fáze III CheckMate 141, díky které se nivolumab zařadil do léčebných standardů pro metastatické a recidivující dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku po selhání platinového derivátu, a to v paliativní nebo i kurativní indikaci. Studie Check Mate 141 porovnávala léčbu nivolumabem s léčbou zvolenou zkoušejícím (metotrexát, docetaxel nebo cetuximab v monoterapii). V rameni s nivolumabem bylo statisticky signifikantně prodlouženo celkové přežití. Navíc terapie nivolumabem byla spojena s výrazně nižší počtem nežádoucích účinků léčby i vyšší kvalitou života. Obdobný design jako CheckMate 141 měla studie Keynote 040 s pembrolizumabem. I v této studii bylo prodlouženo přežití pacientů v rameni s anti-PD-1 terapií, zejména u pacientů s expresí PD-L1. Studie Keynote 048 porovnávala přínos pembrolizumabu v první linii – téměř 900 pacientů bylo randomizováno do tří ramen: monoterapie pembrolizumabem, kombinace pembrolizumab s chemoterapií a standardní režim chemoterapie s cetuximabem (režim EXTREME). Kombinovaná léčba pembrolizumab + chemoterapie byla ve smyslu prodloužení celkového přežití efektivnější v celé populaci pacientů. Pembrolizumab v monoterapii proti standardnímu rameni má statisticky signifikantní přínos pro pacienty s nádory CPS ≥ 1 . V současné době probíhá řada studií s těmito nebo dalšími protilátkami (anti PD-1, anti PD-L1), a to v první a dalších liniích RM HNSCC, ale také v kombinaci s radioterapií či chirurgickou léčbou v kurativní indikaci u lokálně a regionálně pokročilých onemocnění.

XVIII/36. VÝZNAM PET/CT U NÁDORŮ HLAVY A KRKU

KORANDA P.¹, DOLEŽEL M.²

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

PET/CT vyšetření provedené po aplikacích intravenózně aplikovaného radiofarmaka i jodové kontrastní látky umožňuje kombinovat tomografické metabolické a nutné plnohodnotné morfologické zobrazování. Na hladině významné evidence je třeba považovat 18F-FDG PET/CT za účinný nástroj diagnózy, stážování a plánování a hodnocení efektu terapie u pacientů s dlaždicobuněčnými nádory, které představují nejčastější typ malignit ze skupiny tumorů hlavy a krku. U pacientů s tumory s neznámou primární lokalizací užití 18F-FDG PET/CT zvyšuje pravděpodobnost detekce primárního ložiska, což umožňuje následnou bioptickou verifikaci této léze. 18F-FDG PET/CT vyšetření je také užitečným nástrojem stážování především pokročilých forem nádorového onemocnění, zvláště zpřesňuje detekci uzlinových a vzdálených metastáz. Při plánování radioterapie existuje možnost modifikovat ozařovací pole na základě zobrazení rozložení metabolické aktivity v nádoru. Při hodnocení efektu radioterapie nebo radiochemoterapie má být vyšetření provedeno až v období, kdy odezní postradiační změny vyvolané, tzn. v odstupu 12–16 týdnů od ukončení léčby. V této indikaci je přínosná především vysoká negativní prediktivní hodnota vyšetření, která umožňuje upustit od disekce lymfatických uzlin. Pozitivní prediktivní hodnota vyšetření je limitována možností nespecifické abnormní akumulace 18F-FDG v nenádorových lézích především charakteru zánětlivého nebo aktivního granulacního procesu. Odlišnosti v zařazení 18F-FDG PET/CT do doporučení renomovaných odborných společností odpovídají rozdílům v pojetí jejich tvorby. Text NCCN doporučení se věnuje prakticky všem výše uvedeným indikačním situacím. Při srovnání předchozích a aktualizovaných verzí doporučení ESMO i německých doporučeních (S3-Leilinie) je pak zřetelný nárůst indikací 18F-FDG PET/CT. Společným rysem těchto doporučení je konstatování významu 18F-FDG PET/CT pro detekci vzdálených metastáz při diagnostice onemocnění a zdůraznění nutnosti provádět toto vyšetření po chemoradioterapii u pacientů s původně prokázaným metastatickým postižením lymfatických uzlin k posouzení potřeby provádět případnou disekci lymfatických uzlin. V ČR je v rámci specifického léčebného programu dostupné vyšetření 18F-MISO PET/CT hodnotící hypoxii maligní tkáně, která snižuje účinnost terapie nádorů. Toto vyšetření má nejen prognostický význam, ale je předpokladem pro možnou intenzifikaci radioterapie v hypoxickém okrsku. V literatuře je zdokumentována také možnost sledovat změny v rozložení hypoxických okrsků v průběhu terapie.

XVIII/37. ADAPTIVNÍ RADIOTERAPIE U NÁDORŮ HLAVY A KRKU – ZKUŠENOSTI Z MOÚ BRNO

SLÁVIK M.¹, ČERVENÁ R.¹, NOVOTNÝ T.¹, PROCHÁZKA T.², BURKOŇ P.³, SLÁVIKOVÁ M.¹, VRZAL M.², POLÁCHOVÁ K.¹, STAŇKOVÁ J.², ŠLAMPA P.¹

¹ Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno, ² Oddělení radiologické fyziky, MOÚ Brno, ³ Oddělení stereotaktické radioterapie, MOÚ Brno

Východiska: Radioterapie má významné místo v kurativní i paliativní léčbě nádorů hlavy a krku. V průběhu léčebného kurzu se však skutečně aplikovaná dávka může od původně plánované a předepsané dávky lišit. Hlavní rozdíly jsou zapříčiněny zejména změnou anatomických poměrů v průběhu radioterapie např. v důsledku váhového úbytku, nebo při regresi nádorové tkáně. **Metody:** V MOÚ jsme u 15 pacientů s nádorem hlavy a krku podstupujících obrazem řízenou radioterapii technikou VMAT-RapidArc provedli z důvodu změn anatomických poměrů v průběhu léčby nové plánovací CT. Následně jsme v plánovacím systému po registraci a obrazové fúzi a případné úpravě kontur cílových objemů a rizikových orgánů vložili parametry původního ozařovacího plánu do nového plánovacího CT. Poté byla spočtena a vyhodnocena nová dávková distribuce pro všechny frakce ozáření, která reflektovala změny anatomických poměrů. Jednalo se tedy o plánovací studii, ve které jsme získali situaci ukazující původní dávkové rozložení v nových anatomických poměrech. Těchto 15 nových „virtuálních“ plánů jsme porovnali s dávkovou distribucí z původních plánovacích CT a zjišťovali rozdíly v minimální, maximální a průměrné dávce v jednotlivých cílových objemech, v maximální dávce na míchu a střední dávce na příušní slinné žlázy. U všech pacientů byl samozřejmě vypracován i nový optimální ozařovací plán, který byl použitý v další léčbě. **Výsledky:** Byl zjištěn rozdíl v procentuální minimální dávce v cílovém objemu s předepsanou nejvyšší dávkou (PTV70) – minimální dávka snižena v mediánu o 8,8 % (–3,2; 28,8 %), maximální dávka v tomto objemu byla naopak zvýšena v mediánu o 1,1 % (0,0; 7,4 %). Podobné rozdíly byly nalezeny i pro cílové objemy s nižší předepsanou dávkou (biologicky odpovídající 50 Gy resp. 60 Gy). V průměrné dávce ale velké rozdíly ve všech 3 posuzovaných objemech zaznamenány nebyly. Medián rozdílu maximálních dávek na míchu byl 1,2 Gy, a směřoval k vyšším hodnotám (–2,2; 5,1 Gy), přičemž ale maximální limitní dávka na míchu překročena nebyla. Medián rozdílu středních dávek na pravou parotidu byl 0 Gy (–5,8; 3,0 Gy), na levou parotidu také 0 Gy (–7,1; 5,3 Gy). **Závěr:** I když se léčebné plány technikou VMAT zdají být dostatečně robustní na pokrytí možných změn v anatomických strukturách, použití adaptivní radioterapie může vést k dalšímu zlepšení léčebných výsledků a většímu šetření zdravých tkání. Její velký potenciál do budoucna je také v možnosti dalšího bezpečného navýšení dávky do oblasti nádorové tkáně např. do oblasti nádorové hypoxie.

XIX. Nádory hrudníku, plic, průdušek a pleury

XIX/1. DOSTUPNOST RADIOTERAPIE KARCINOMU PLIC V KOMBINACI S DALŠÍMI TERAPEUTICKÝMI MODALITAMI V ČR

ZEMANOVÁ M.

1. LF UK v Praze

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

XIX/2. MALOBUNĚČNÝ KARCINOM PLIC – DOSTUPNOST MODERNÍ PNEUMONKOLOGICKÉ LÉČBY

PEŠEK M.

Klinika pneumologie a ftizeologie LFP UK a FN Plzeň

Malobuněčný karcinom plic představuje přibližně 15 % z celého spektra plicních karcinomů. Tyto nádory patří mezi nádory neuroendokrinního původu. Mají charakteristickou morfologii, i když i v jejich diagnostice se využívá panel markerů zaměřený na neuroendokrinní diferenciaci (synaptofyzin, chromogranin A, NCAM1 a insulinoma-associated protein-1 (INSM1)). Malobuněčný karcinom plic bývá téměř výlučně spojen s kuřáctvím, vyskytuje se přibližně stejně často u mužů i u žen, medián těchto nemocných v naší populaci činí 67 let. Až na výjimky bývá diagnostikován v pokročilých stadiích a nemocní tak bývají kandidáty iniciační systémové léčby. Výsledky léčby malobuněčného karcinomu plic – dále SCLC – významně závisí na stadiu onemocnění v době stanovení diagnózy. Nemocní se stadiem I přežívají 5 let v 31 %, se stadiem II v 19 %, se stadiem III v 8 % a se stadiem IV ve 2 %. Frekvence léčebných odpovědí je u nemocných s limitovaným onemocněním 66–90 %, frekvence remisí kompletních 40–70 % a střední čas do progresu onemocnění 15 měsíců. Asi 25 % nemocných má šanci žít déle než 5 let od stanovení diagnózy a tyto nemocné je možno považovat za vyléčené. Nemocní s extenzivními formami onemocnění mají frekvence léčebných odpovědí 40–70 %, frekvence remisí kompletních bývá jen u 10–20 % pacientů. Střední doba do progresu onemocnění je cca 6 měsíců. Méně než 5 % nemocných přežije dva roky od stanovení diagnózy a pět let od stanovení diagnózy žije jen 1–2 % nemocných. Střední doba života nemocných s limitovanou chorobou se uvádí v rozmezí 15–20 měsíců, u extenzivní nemoci to bývá 8–13 měsíců. Zlatým standardem systémové chemoterapie je kombinace etopozidu, event. irinotekanu v kombinaci s platinovými deriváty. Třebaže cisplatina a karboplatina mají rozdílné spektrum nežádoucích účinků, rozdíly v jejich protinádorových účincích u nemocných s SCLC nejsou prokázány. Malobuněčné karcinomy mají vysoké hodnoty mutačních náloží, univerzálně se u nich vyskytují inaktivační změny v genech RB1 a TP53. Kromě těchto změn genetická vyšetření dokládají další mnohočetné změny genomu, které se spolu se změnami epigenetickými uplatňují v procesech progresu těchto nádorů. V přednášce jsou uvedeny geneticky definované podskupiny SCLC –ASC-1, NEUROD, POU2F3 a YAP1 a další genetické charakteristiky těchto nádorů. Autor uvádí přehled klinických studií, které dokládají přínos inhibitorů kontrolních bodů imunologické odpovědi v kombinaci s chemoterapií u nemocných s extenzivními malobuněčnými karcinomy plic.

XIX/3. NEMALOBUNĚČNÝ KARCINOM (NSCLC) – DOSTUPNOST MODERNÍ PNEUMONKOLOGICKÉ LÉČBY

SKŘIČKOVÁ J.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

V letech 2013–2017 onemocnělo NSCLC 21 537 nemocných, což představuje 65,2 % ze všech zhoubných plicních novotvarů. Skvamózní karcinom představoval 26,4 %, adenokarcinom 25,8 % a neskvamózní jiný 13,0 %. Zastoupena byla především pokročilá klinická stadia IIIb a IV. Pětileté přežití se u nemocných s NSCLC od roku 1990 do roku 2017 zvýšilo o téměř 10 %. Pokud by byla moderní pneumoonkologická léčba v ČR opravdu dostupná, lze předpokládat i další zlepšení 5letého přežití. Pokud mluvíme o moderní pneumoonkologické léčbě, nelze zapomínat na to, že doposud jedinou léčbou, která vede k vyléčení, je léčba chirurgická. Aby byla léčba NSCLC co nejúspěšnější, měl by o ní rozhodovat multidisciplinární tým, ve kterém je zastoupen pneumolog, onkolog, chirurg, radioterapeut, radiolog a ideálně i patolog. V případě, že je reálná operace, měl by být nemocný operován v některém z pneumoonkochirurgických center.

Z moderní systémové pneumoonkologické léčby, která je indikována především u místně pokročilých a metastatických onemocnění NSCLC, se do ČR dostala nejprve cílená biologická léčba (léčba terčová). Jedná se o preparáty, které zasahují selektivně do nitrobuňkových pochodů v nádorové buňce. Díky preparátům cílené biologické léčby došlo u nemocných především s neoperabilním místně pokročilým a metastatickým NSCLC ke zlepšení přežití. Proloužení přežití je nejvýraznější u nemocných, u kterých jsou přítomny jasné prediktivní znaky. Rozebíráme indikace jednotlivých preparátů a jejich reálné využití v ČR a také to, co činí nedostupným jejich podání tam, kde je stanovena úhrada. Nejprve se věnujeme inhibitorům tyrozinkinázy (TKI) EGFR 1. a 2. generace erlotinibu, gefitinibu, afatinibu a dakomitinibu. Dále TKI EGFR 3. generace osimertinibu. Léčba TKI EGFR je indikována především u nemocných s průkazem aktivizačních mutací genu EGFR. Osimertinib je indikován u nemocných s rezistentní mutací 790M. ALK inhibitory alectinib, crizotinib a ceritinib jsou indikovány v první i dalších liniích léčby u nemocných s pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Crizotinib je dále indikován pro léčbu dospělých pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC. V dalších liniích léčby jsou indikovány také brigatinib a lorlatinib. BRAF inhibitor dabrafenib v kombinaci s trametinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s mutací V600 genu BRAF. NTRK inhibitor larotrectinib je v monoterapii indikován k léčbě pacientů se solidními nádory s průkazem fúzního genu neutrofin receptorové tyrozinkinázy (NTRK). Nintedanib je inhibitor angiogeneze. Je indikován ve 2. linii léčby u adenokarcinomu společně s docetaxelem. Dále zmiňujeme monoklonální protilátky – bevacizumab, necitumab, ramucirumab. K vývoji preparátů, které prodlouží přežití neoperabilních NSCLC vedl pokrok v pochopení imunitní odpovědi organismu při setkání s nádorovými buňkami. Imunoterapie využívá imunitní systém ke kontrole a případné eliminaci nádoru. Uvádíme preparáty, jejich indikace a úhradu a opět se věnujeme tomu, co činí tuto léčbu pro některé nemocné s NSCLC nedostupnou. Zmiňujeme nivolumab, což je plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka cílená na PD-1 receptor. Je indikován u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím skvamózním i neskvamózním NSCLC, kteří byli léčení předchozí chemoterapií bez ohledu na expresi PD-L1. Pembrolizumab je plně humanizovaná IgG-4 monoklonální protilátka cílená proti PD-1. Je v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1. Indikováni jsou nemocní se skóre nádorového podílu (tumour proportion score – TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK. Dále je indikován v 1. linii léčby i v kombinaci s chemoterapií. Má indikaci i v dalších liniích léčby pokročilého NSCLC, pokud nemocní progredují při léčbě chemoterapií a je u nich prokázáno TPS $\geq 1\%$. Atezolizumab je protilátkou namířenou proti PD-L1 a představuje léčebnou volbu do 2. linie pro pacienty s nemalobuněčným karcinomem plic, bez ohledu na stav PD-L1 exprese v nádoru je potvrzena účinnost atezolizumabu v 1. linii léčby NSCLC v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem a bevacizumabem. Durvalumab je humanizovaná IgG-1 protilátka, která se váže na ligand PD-L1. Je indikován u lokálně pokročilého NSCLC, který neprogredoval po chemoradioterapii. V ČR je v této indikaci registrován pro pacienty s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ nádorových buněk. Durvalumab dosáhl také dlouhodobé odpovědi u vysoce předlčených pacientů (ve 3. a další linii) s NSCLC, bez přítomnosti aktivující mutace.

XIX/4. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ Z POHLEDU PATOLOGA VE VZTAHU K DOSTUPNOSTI MODERNÍ PNEUMOONKOLOGICKÉ LÉČBY V ČR

NĚMEJCOVÁ K.

Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

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

XIX/211. VYUŽITÍ KOMBINACE SLEDOVÁNÍ HLADIN CÍKULUJÍCÍ NÁDOROVÉ DNA (CTDNA) A FUNKČNÍCH ZOBRAZOVACÍCH METOD PRO ČASNÉ ZHODNOCENÍ EFEKTU LÉČBY POKROČILÉHO NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC (NSCLC)

BENEŠOVÁ L.¹, PTÁČKOVÁ R.¹, MINÁRIK M.², BAXA J.³, HÁLKOVÁ T.¹, SVATOŇ M.⁴, FIALA O.⁵, PEŠEK M.⁴

¹ Genomac výzkumný ústav, Praha, ² Elphogene Praha, ³ Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň, ⁴ Klinika pneumologie a ftizeologie LFP UK a FN Plzeň, ⁵ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Východiska: Navzdory pokrokům v diagnostice a léčbě, pokročilý NSCLC patří mezi hlavní příčiny úmrtí na rakovinu. Situaci by mohly zlepšit nové metody pro predikci a hodnocení efektu léčby. Zdá se, že velký potenciál má identifikace somatických mutací a jejich sledování v krvi, resp. plazmě, v podobě cirkulující nádorové DNA (ctDNA). Dalším slibným nástrojem jsou tzv. funkční zobrazovací metody (např. PET-CT). Přínosem by mohla být také kombinace těchto přístupů. **Materiál a metody:** V této prospektivní výzkumné studii byli analyzováni pacienti s NSCLC (stadia III, IV) typu adenokarcinomu, kteří byli léčení standardní chemoterapií na bázi platiny. V době diagnózy a po druhém cyklu léčby byli pacienti vyšetřeni pomocí PET-CT. Ve vzorcích plazmy odebraných před zahájením léčby (P0), po prvním a druhém cyklu (P1, P2) a dále v pravidelných intervalech v rámci dlouhodobého sledování (až P10)

jim bylo provedeno vyšetření ctDNA. Prvním krokem byla mutační analýza nádorové tkáně a poté analýza nádorově specifické mutace pacienta v plazmě pomocí metody založené na PCR s tvorbou heteroduplexů a následném rozdělení normálních a mutovaných DNA fragmentů pomocí denaturační kapilární elektroforézy. Získané výsledky (i) hodnoty a změny parametrů PET-CT: objem, metabolická aktivita (SUV), metabolický objem (MTV), celková glykolýza (TLG), koncentrace jódu (IC), celkový obsah jódu (IU) a nekróza, (ii) hladina a dynamika ctDNA, byly korelovány s odpovědí na léčbu (RECIST), přežitím bez progresu (PFS) a celkovým přežitím (OS). Statistické hodnocení bylo provedeno na 84 pacientech. **Výsledky a závěr:** Hladina ctDNA před léčbou a její dynamika (P0 vs. P2) vykazuje stejný trend jako hodnoty, resp. změny objemu, TLG, MTV a IC. S RECIST se shodovaly změny SUV a hladina ctDNA v náběrech P1 a P2. Pro predikci PFS a OS byly vypovídající hodnoty SUVmax, SUVmean, IU, změna v nekróze, hladina ctDNA v náběrech P1, P2 a dynamika ctDNA. Dále bylo potvrzeno, že hladiny ctDNA během léčby korelují s klinickým vývojem pacienta. Dosažené výsledky ukazují především využití ctDNA pro časné hodnocení efektu léčby (už po prvním cyklu). Výhodou testování ctDNA je minimální zátěž pro pacienta, použitá metoda je navíc rychlá, nenáročná na přístrojové vybavení, přitom dostatečně citlivá, a tedy vhodná pro klinickou praxi. Výsledky rovněž naznačují, že vybrané parametry PET-CT a jejich kombinace s ctDNA by mohly zpřesnit predikci efektu léčby a vylepšit tak management pacientů s pokročilým NSCLC.

Podpořeno z programového projektu MZ ČR s reg. č. 17-30748A.

XIX/227. NIVOLUMAB, PD-1 CHECKPOINT INHIBITOR, V LÉČBĚ NESKVAMÓZNÍHO NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC VE 2. A VYŠŠÍ LINII V REÁLNÉ KLINICKÉ PRAXI – ANALÝZA PODSKUPIN

ZEMANOVÁ M.¹, KULTAN J.², DROSSLEROVÁ M.³, KREJČÍ D.⁴, HRNČIARIK M.⁵, SVATOŇ M.⁶, JAKUBÍKOVÁ L.⁷, KOUBKOVÁ L.⁸, BROŽOVÁ L.⁹, ŠŤASTNÝ M.¹⁰

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ² Klinika plicních nemocí a TBC LF UP a FN Olomouc, ³ Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN Praha, ⁴ Klinika pneumologie 3. LF UK a FN Na Bulovce, Praha, ⁵ Plicní klinika LFHK UK a FN Hradec Králové, ⁶ Klinika pneumologie a ftizeologie LFP UK a FN Plzeň,

⁷ Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí LF MU a FN Brno, ⁸ Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, ⁹ Institut biostatistiky a analýz, MU Brno, ¹⁰ Bristol-Myers Squibb, Praha

Východiska: Léčba nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) prochází v posledních 5 letech obrovskými změnami. Vstup moderních přístupů využívajících léčbu checkpoint inhibitory znamenal zásadní změnu a v tuto chvíli je v EU schváleno minimálně 5 léků cílících na PD-1 či PD-L1. Všechny tyto léky byly schváleny na základě registračních studií, nicméně se ukazuje, že pacienti ve studiích nemusí úplně přesně odrážet profil pacientů, se kterými se lékař setkává v reálné klinické praxi. Pacienti ve studiích jsou obecně více selektováni a musí splňovat striktní kritéria pro vstup do studií. Pacienti v reálné praxi jsou více heterogenní, mívají více komorbidit, mohou být o něco starší a mít nižší toleranci k nežádoucím účinkům. **Cíl práce:** Tato práce si dává za cíl diskutovat a analyzovat předběžné výsledky léčby anti-PD1 protilátkou nivolumabem u neskvamózního NSCLC v české klinické praxi v rámci sběru dat pro registr VILP. **Výsledky:** Bylo analyzováno > 200 pacientů, kde převažovali muži (54 %). I přes relativně krátkou dobu sledování tato data potvrzují účinnost nivolumabu v reálné klinické praxi. Ukazuje se výrazný rozdíl v celkovém přežití (OS – overall survival), pokud jsou pacienti léčeni ve 2. a 3. linii (medián (m) OS nedosažen) oproti léčbě ve 4. a vyšší linii (mOS 7,0 měsíce (més)). Celkové přežití i doba do progresu (PFS) velmi výrazně korelovala s nejlepší dosaženou odpovědí na léčbu: mPFS pro CR + PR vs. SD vs. PD = 20,4 vs. 6, 3 vs. 2,0 měs, p < 0,001. Podobně bylo OS a PFS lepší u pacientů bez jaterních metastáz oproti pacientům s jaterními metastázami (mPFS 3,5 vs. 2,8 měs, p = 0,008). Dále budou prezentována data přežití u jednotlivých skupin pacientů podle věku, podle počtu metastáz a počtu zasažených orgánů, a přežití bez progresu podle výskytu nežádoucích účinků. Zajímavá data budou prezentována vzhledem k možnému vlivu předchozí chemoterapie, protože některé analýzy naznačují, že by typ použité chemoterapie mohl ovlivňovat následnou účinnost imunoterapie. **Diskuze a závěry:** Analýza dat léčby z reálné klinické praxe je důležitá nejen proto, aby se ukázalo, jestli léčebné výsledky naplňují očekávání, která vzešla z klinických studií, ale je důležitá i pro získání dalších informací. Přestože retrospektivní analýzy „trpí“ řadou potenciálních „bias“ a nemohou nahradit randomizované klinické studie, jejich výsledky mohou prohloubit znalosti týkající se účinnosti a bezpečnosti checkpoint inhibitorů a tato data pak mohou pomoci v individualizovaném přístupu k léčbě pacientů s karcinomem plic.

XIX/228. EFEKTIVITA AFATINIBU VS. GEFITINIBU V REÁLNÉ KLINICKÉ PRAXI – ČESKÁ MULTICENTRICKÁ STUDIE

SVATOŇ M.¹, BRATOVÁ M.², FISCHER O.³, KREJČÍ J.⁴, KOUBKOVÁ L.⁵, ČERNOVSKÁ M.⁶, HRNČIARIK M.⁷, ČOUPOKOVÁ H.⁸, HURDÁLKOVÁ K.⁹, ZEMANOVÁ M.¹⁰

¹ Klinika pneumologie a ftizeologie LFP UK a FN Plzeň, ² Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, ³ Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc, ⁴ Klinika pneumologie 3. LF UK a FN Na Bulovce, Praha, ⁵ Pneumologická klinika 2. LF a FN Motol, Praha, ⁶ Pneumologická klinika 1. LF a FTN Praha, ⁷ Plicní klinika LFHK UK a FN Hradec Králové, ⁸ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ⁹ IBA Brno, ¹⁰ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Východiska: Cílem této studie bylo porovnat účinnost afatinibu s gefitinibem v reálné klinické praxi v ČR u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC) s EGFR mutacemi. **Pacienti a metody:** Retrospektivně jsme analyzovali data 343 pacientů s NSCLC s EGFR mutacemi s výkonnostním stavem ECOG PS 1 léčených afatinibem vs. gefitinibem. Rozdíly v objektivní odpovědi na léčbu (ORR) byly stanoveny pomocí Fisherova exaktního testu. Celkové přežití (OS) a doba do progresu (PFS) pak pomocí Kaplan-Meierovy metody. Výsledky byly porovnávány jednak mezi oběma léčenými skupinami jako celky a pak i dle typů EGFR mutací (delece exon 19, mutace L858R a ostatní vzácné mutace). **Výsledky:** ORR se nelišil v celkové skupině ani podskupinách. V celkové populaci jsme pozorovali signifikantně delší PFS u pacientů léčených afatinibem vs. gefitinibem (medián 13,4 vs. 9,5 měsíce, p = 0,026), ale pouze nesignifikantní trend byl pozorován pro OS. Pro podskupinu častých mutací (delece exon 19, mutace L858R) jsme pozorovali pouze nesignifikantní trend k lepšímu PFS a OS ve skupině léčené afatinibem. Ve skupině vzácných mutací bylo PFS obdobné, OS vykazovalo nesignifikantní trend k prodloužení při léčbě afatinibem. **Závěr:** Afatinib prokázal delší PFS pro pacienty s běžnými EGFR mutacemi, ale ne u těch s naším mixem vzácných mutací. Pro všechny skupiny pak byl pozorován trend k delšímu přežití ve skupině s afatinibem, kde však naše studie nemusela mít potřebnou sílu k průkazu signifikantních rozdílů.

XX. Gynekologická onkologie

XX/97. PŘEDOPERAČNÍ DIAGNOSTIKA A INDIVIDUALIZACE OPERAČNÍ LÉČBY CERVIKÁLNÍCH KARCINOMŮ

ROB L., ROBOVÁ H., HALAŠKA M., TIKOVSKÝ K., PICHLÍK T., DROZENOVÁ J., MALÍKOVÁ H.

3. LF UK Praha a FN Královské Vinohrady, Praha

Screening cervikálních karcinomů v ČR vede k poklesu incidence invazivních cervikálních karcinomů. V roce 2018 dle ÚZIS byla incidence 13,6/100 000 žen, tj. v absolutních číslech 734 nových karcinomů. Ve stadiu I bylo pouze 303 nových karcinomů, navíc téměř jednu třetinu detekovaných karcinomů stadia I tvoří mikrokarcinomy. Tento trend jednoznačně zdůrazňuje význam centralizace radikální chirurgické léčby do onkogynekologických center. Vysoká léčitelnost operabilních časných stadií otevírá řadu otázek, kdy a jak identifikovat podskupinu žen vhodných k radikální operační léčbě, jaká je optimální radikalita, jak minimalizovat morbiditu námi léčených žen a jak dosáhnout co nejlepší kvalitu života. Zpochybnění onkologických výsledků miniinvazivních metod laparoskopie a robotické chirurgie publikovanými studiemi LACC a analýzou SEER dat se otevřela další velké kontroverze v operační léčbě časných stadií cervikálních karcinomů. Standardem léčby invazivních karcinomů v roce 2021 je abdominální radikální hysterektomie. Trendem je snaha o redukci radikality a tím snížení morbidity bez ovlivnění onkologických výsledků. Nové technologie nám k tomu pomáhají. Předoperační ultrazvukové vyšetření a vyšetření magnetickou rezonancí kvalitním přístrojem a erudovaným hodnotitelem, detekce sentinelových uzlin s kvalitním histopatologickým vyšetřením a využití moderních koagulačních technologií jsou v současnosti klíčovými postupy v individualizované léčbě invazivních cervikálních karcinomů. Sami více než 20 let používáme laparoskopické operace pouze u časných stadií prognosticky příznivých nádorů do 2 cm s invazí méně než poloviny stromatu pouze v protokolu LAP I a LAP III u fertilitu zachovávajících operací a LAP II se schválením etické komise. Co lze považovat za největší přínosy pro management chirurgické radikální léčby v posledním deceniu, se pokusíme shrnout v několika následujících bodech: 1) předoperační identifikaci objemu nádoru v děložním hrdle; 2) peroperační detekci sentinelových uzlin a jejich histopatologické zpracování; 3) využití nových koagulačních technik, zejména řízené bipolární koagulace technologií LigaSure™. Chirurgický management má redukovat časnou a pozdní morbiditu bez zhoršení onkologických výsledků. Centralizace operační léčby do onkogynekologických center, zejména v kontextu příznivého trendu poklesu invazivních karcinomů, je správným trendem.

XX/98. GYNEKOLOGICKÉ MALIGNITY U NEJSTARŠÍ VĚKOVÉ SKUPINY

ŠPAČEK J.

Porodnická a gynekologická klinika LFHK UK a FN Hradec Králové

Východiska: Nárůst počtu případů nádorových onemocnění ve věku nad 85 let je evidentní. Kromě stadia onemocnění a typu nádoru je nejvýznamnějším prognostickým faktorem celkový výkonnostní stav, který reflektuje i závažnost komorbidit. Samotný věk je neoddelitelnou součástí, která by měla zejména akcentovat faktor kvality života. Základní léčebnou modalitou zůstává také v této věkové skupině chirurgie a plánované operace je možné považovat i u starších osob za relativně bezpečné. Častým podceňováním klinické symptomatologie se však o to častěji setkáváme v tomto věkovém období s pokročilejšími případy nevýjímaje ani eventuální nutnost akutní chirurgické intervence. Neplánované výkony jsou mnohdy prováděny v rámci ústavní pohotovostní služby (zejména tělo děložní, ovarium, vejcovod, peritoneum) a prognóza těchto pacientek je o to závažnější. Ohledně radioterapie platí to, že pacientky v dobrém výkonnostním stavu tolerují léčbu zářením velmi dobře a tato léčebná modalita může být vhodnou alternativou k chirurgickému výkonu zejména pro nemocné, které jsou limitované kardiopulmonální nedostatečností a nemohou podstoupit chirurgický výkon (zevní genitál, pochva, čípek). Největší omezení však platí v tomto věkovém období pro systémovou léčbu. Věk nad 65 let je obecným rizikovým faktorem pro útlum krvetvorby. Chemoterapii je proto nutné provádět u starších pacientek vždy se zvýšenou opatrností. Pečlivé sledování běžně monitorovaných parametrů včetně funkcí ledvin je samozřejmostí. Využití cílené léčby u pacientek starších 80 let není v gynekologické onkologii indikované. Závěr: Proces stárnutí souvisí s postupným úbytkem funkčních rezerv tělesných orgánů a nárůstem výskytu dalších onemocnění. Neopominutelnou součástí diagnosticko-léčebného algoritmu by mělo být multiparametrické geriatrické vyšetření, které zahrnuje nejen vyhodnocení závažnosti přidružených chorob, ale též zhodnocení funkčního, mentálního a nutričního stavu pacientky. Vždy je však nutné pečlivě zvažovat prospěch a možná rizika. Zásadní otázkou potom zůstává, do jaké míry máme zohledňovat samotný faktor věku. Otázka radikálního a paliativního záměru by proto neměla být ovlivněna stářím nemocné, ale jejím celkovým stavem – biologickým věkem.

XX/99. ROBOTICKÁ CHIRURGIE V LÉČBĚ KARCINOMU HRDLA DĚLOŽNÍHO – UPDATE

PILKA R.

Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc

Minimálně invazivní chirurgie (MICH) se v průběhu posledních tří dekád stala nedílnou součástí gynekologického chirurgického repertoáru. U žen podstupujících hysterektomii, myomektomii, sakrokolpopexi, výkony na adnexech a stagingové výkony u vybraných gynekologických zhoubných nádorů demonstrují randomizované kontrolované prospektivní studie a vybrané retrospektivní studie spojení MICH s nižšími krevními ztrátami, kratší délkou hospitalizace, menším výskytem peroperačních a pooperačních komplikací a zvýšenou kvalitou života ve srovnání s operacemi prováděnými laparotomicky. Robotická chirurgie představuje jednu z nejnovějších verzí MICH, která je široce adoptována v řadě zemí světa. Navzdory cytologickému screeningu a HPV vakcinaci zůstává karcinom hrdla děložního významnou globální příčinou morbidity a mortality. Je čtvrtým nejčastěji diagnostikovaným karcinomem u žen a čtvrtou nejčastější celosvětovou příčinou smrti u žen. Dle doporučených postupů National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and European Society of Gynecological Oncology (ESGO) je radikální hysterektomie zlatým standardem chirurgické léčby FIGO stadií IA2–IB1. Po řadu desetiletí byla u žen s karcinomem hrdla děložního prováděna abdominální radikální hysterektomie s vynikajícími výsledky. V roce 1992 byla poprvé popsána laparoskopicky asistovaná radikální hysterektomie. Robotem asistovaná laparoskopická radikální hysterektomie nabízí lepší kontrolu a vizualizaci operačního pole než

laparoskopie. Retrospektivní studie demonstrovaly srovnatelné výsledky robotické a otevřené chirurgie ve smyslu rekurencí a přežití. Po zveřejnění LACC studie (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer) v říjnu 2018 byla však bezpečnost minimálně invazivního přístupu u radikální hysterektomie pro časná stadia karcinomu hrdla děložního zpochybněna. Radikální hysterektomie představuje ve své podstatě komplexní chirurgický výkon s nezbytnou délkou learning curve. Pokud je prováděna minimálně invazivně, např. laparoskopicky, může vést k řadě variací v souvislosti s technikou a osvojenými dovednostmi. Tři nedávno publikované studie zkoumaly dopad learning curve na onkologické výsledky po robotické radikální hysterektomii pro časná stadia karcinomu hrdla děložního a zjistily zlepšení přežívání s nárůstem zkušeností chirurga.

XX/100. IMUNOTERAPIE V GYNEKOLOGICKÉ ONKOLOGII

NÁLEŽINSKÁ M.¹, LAKOMÝ R.², CHOVANEC J.³

¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ³ Klinika operační onkologie LF MU a MOÚ Brno

Imunoterapie vstupuje do terapeutického portfolia v gynekologické onkologii se značným zpožděním. Hlavním důvodem je obecný profil gynekologických malignit, které jsou z imunologického pohledu charakteristické nízkou mutační náloží a vysoce imunosupresivním nádorovým prostředím. Z tohoto důvodu se v klinických studiích ukázalo jako výhodnější kombinovat dosud známé modalities lokální i systémové konvenční terapie s cílenou léčbou a s inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce. Nejlepší výsledky byly popsány ve studiích s pokročilým karcinomem endometria (kombinace antiangiogenního preparátu levantinibu a checkpoint inhibitoru pembrolizumabu). V přehledovém sdělení jsou prezentovány výsledky klinických studií zaměřené na zapojení imunoterapeutik do managementu pokročilých a recidivujících gynekologických nádorů, tak jak byly publikovány a prezentovány na odborných sympoziích. Současně platí, že vedoucí terapeutickou modalitou časných stadií maligních nádorů rodidel zůstává onkochirurgie.

XX/101. ÚLOHA RADIOTERAPIE V ONKOLOGYNEKOLOGII

PRINC D.

Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

Východiska: Radioterapie využívá ionizující záření v léčbě nádorových i nenádorových onemocnění. Hraje důležitou úlohu také v terapii gynekologických malignit buď samostatně, nebo jako součást multimodálního přístupu. V léčbě gynekologických malignit se uplatňuje jak zevní radioterapie, tak i brachyterapie. Ozařování se často používá v léčbě nádorů zevního genitálu, pochvy, hrdla děložního, těla děložního a spíše výjimečně u nádorů vaječníků. U gynekologických malignit může radioterapii indikovat s kurativním, adjuvantním i paliativním léčebným záměrem. Obecně můžeme říct, že časná stadia gynekologických malignit je většinou možné řešit operační léčbou a adjuvantní radioterapie je indikována v případech zvýšeného rizika lokální recidivy. Kurativní radioterapii zase častěji používáme u lokálně pokročilých stadií onemocnění, inoperabilních nálezů nebo v případech kontraindikace operačního výkonu. Paliativní ozařování je důležitou součástí léčby symptomů velmi pokročilého, resp. diseminovaného onemocnění s cílem zlepšení kvality života pacientky a úlevy od potíží. **Cíl:** Prezentace se zaměřuje na konkrétní možnosti využití radioterapie u jednotlivých gynekologických nádorů. Podrobně rozebírá indikace léčby zářením a klade důraz na změny a novinky v doporučených postupech léčby ozařováním zejména u nádorů děložního hrdla a těla. Konkrétně popisuje moderní techniky zevní radioterapie a brachyterapie. Zabývá se také doporučenými dávkami na cílové objemy a rizikové orgány. V neposlední řadě se věnuje i nežádoucím účinkům radioterapie, doporučenému sledování pacientek po léčbě zářením a léčebným výsledkům u jednotlivých diagnóz. **Závěr:** Radioterapie hraje zásadní roli v léčbě gynekologických malignit a je nedílnou součástí multimodálního přístupu v onkogynekoilogii. Pro určení správného léčebného postupu, šitého na míru konkrétní pacientce, je důležitá multioborová spolupráce radiačního onkologa, gynekologa a klinického onkologa, ideálně v rámci onkogynekoilogické indikační komise.

XX/102. PROBLEMATIKA EXENTERAČNÍCH VÝKONŮ V ONKOLOGYNEKOLOGII

JELENEK G., CHOVANEC J., FERANEC R.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ Brno

Pánevní exenterace je specifická, komplexní a rozsáhlá operace umožňující erudovanému týmu při vhodné selekci pacientky s pánevní recidivou dosáhnout jejího vyléčení. Výkon je radikální a s specifickou potřebou chirurgických zkušeností výjimečný a vyžaduje multioborový tým a centralizaci. Operace obnáší u totální exenterace při abdominální fázi operace „en-bloc“ odstranění ženských pohlavních orgánů (dělohy, vejcovodů, vaječníků, pochvy), závěsného aparátu dělohy (parametrií), distální části uropoetického systému (močového měchýře, uretry), anorekta a části levátorových svalů. U přední exenterace je zachováno rektum, u zadní exenterace je zachován močový měchýř a uretra. Součástí perineální fáze operace je v některých případech resekce anu, uretry, části vulvy. Exenterační operace nemá svůj standardní výkon a je modifikovaná dle peroperačního nálezu, lokalizace nádoru, technických a anatomických možností, i s ohledem na absolvovanou radioterapii a přání pacientky. Většinou je operace indikována při centrální rekurenci gynekologického nádoru jako poslední možnou volbou k záchraně života – salvage operace s 5letým přežitím přibližně 50 %.

XX/168. NEWS IN OVARIAN CANCER TREATMENT

ZVARÍKOVÁ M.

Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk MIMI, Brno, Czech Republic

Epithelial ovarian cancer is the most common cause of death in patients with gynaecological malignancy. The five-year survival ranges between 46%, which can be explained by the fact, that more than 60% of patients are diagnosed in advanced stages of the disease. The main treatment modality is cytoreductive

surgery with sequential chemotherapy based on the platin derivative with adjuvant or neoadjuvant purpose. The neoadjuvant chemotherapy is then followed by interval debulking surgery (IDS). More than 75% of patients with advanced ovarian cancer relapse despite high sensitivity to the primary treatment. Thus, there is an urge to find novel therapeutic possibilities due to the high risk of relapse and bad prognosis of patients with advanced epithelial ovarian cancer. Although the cytostatics and maximal surgical efforts stay the basic pillars of ovarian cancer treatment, the targeted therapy becomes nowadays an integral part of the therapeutic regimens. With their increased use, poly-ADP-ribose polymerase inhibitors (PARP inhibitors) have improved the progression-free survival in the first line of the palliative treatment as well as in patients with recurrent disease. At present, there are three registered PARP inhibitors in different indications; together, they are registered for the maintenance therapy in diseases sensitive to the platin derivative. Even if the specific indications of PARP inhibitors recommend genetic testing of the germ-cell mutations in all patients with epithelial ovarian cancer, new drug approvals indicate that patients could benefit even from the somatic mutation analysis. With developing data about the surgical techniques and targeted therapy (including antiangiogenic agents, PARP inhibitors, immunotherapy, novel therapeutic agents, and their combinations), we believe that epithelial ovarian cancer will transform from a mainly deadly disease into a more and more curable one.

XX/210. ZMĚNY N-GLYKANOVÝCH PROFILŮ V SÉRECH A TKÁNÍCH PACIENTEK S KARCINOMEM VAJEČNÍKŮ PŘEDPOVÍDALY REZISTENCI K CHEMOTERAPEUTICKÉ LÉČBĚ NA BÁZI PLATINY

HERNYCHOVÁ L.¹, IHNÁTOVÁ I.², LATTOVÁ E.², BENEŠOVÁ I.¹, URMINSKÝ A.¹, UHRÍK L.¹, HENEK T.¹, NÁLEŽINSKÁ M.³, CHOVANEC J.³, NENUTIL R.⁴

¹ RECAMO, MOÚ Brno, ² PFM MU, Brno, ³ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ Brno, ⁴ Úsek diagnostické biotické patologie, MOÚ Brno

Východiska: Glykosylace je posttranslační modifikace proteinů, která se zapojuje do mnoha biologických procesů a významně zasahuje i do dějů spojených s karcinogenezí a progresí. Přítomnost proteinů s abnormální glykosylací v séru je spojována s jejich uvolňováním z nádoru. U mnoha onkologických onemocnění je proto jejich přítomnost spojována s diagnostikou, progresí, prognózou onemocnění nebo účinností léčby. Právě léková rezistence se stala hlavní překážkou úspěšné léčby pacientů s pokročilými stadii onemocnění. **Materiál a metody:** Sérum pacientek (n = 83) s karcinodem vaječníků bylo odebráno před léčbou s následným zjištěním rezistence nebo citlivosti k chemoterapeutické léčbě založené na platinových derivátech. Odebrané tkáně byly rozděleny do dvou skupin podle velikosti ponechaného pooperačního nádoru. N-glykany uvolněné z tkání a sér byly permetylovány a analyzovány pomocí hmotnostní spektrometrie. Výsledky založené na rozdílech relativní kvantifikace signálů N-glykanů ve spektrech byly hodnoceny biostatistickými nástroji. **Výsledky:** Z hmotnostně spektrometrických dat bylo detekováno 68 (tkáně) a 63 (sérum) spektrálních signálů patřících N-glykanům. Osm glykanů izolovaných z tkání s ponechaným postoperačním reziduem a jeden izolovaný ze séra vykazovaly vyšší relativní intenzity spektrálních signálů u pacientek rezistentních k léčbě ve srovnání se skupinou senzitivní k léčbě. Z toho šest tkáňových komplexních glykanových struktur bylo statisticky významně spojených s primární rezistencí k léčbě, s poloviční dobou celkového přežití a přežití bez progresie. Žádné statisticky významné glykany nebyly nalezeny v tkáních a sérech pacientek bez ponechaného rezidua nádorové tkáně. **Závěr:** Přítomnost glykanů v tkáních s ponechaným reziduem nádoru (m/z 3053,54; 3880,96; 4055,04; 4128,09; 4603,20 a 4777,39) by mohla predikovat alternativní léčebné postupy pro danou skupinu pacientek. Stále však velkou překážkou zůstává vysoká heterogenita nádorů a tedy variabilita glykanových struktur.

Podpořeno: Evropský fond pro regionální rozvoj – ENOCH (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868) a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

XX/220. MIKRORNA V PORUCHÁCH ŽENSKÉHO REPRODUKČNÉHO SYSTÉMU

KALINOVÁ K., BIŠČÁKOVÁ Z., MAREKOVÁ M., RABAJDOVÁ M.

LF UPJŠ v Košiciach, Slovenská republika

Onkologické ochorenia ženského reprodukčného systému majú v súčasnosti vysokú prevalenciu a sú jednou z hlavných príčin mortality žien. Včasná diagnostika gynekologických malignít môže pozitívne prispieť k celkovej prognóze ochorenia ako aj k samotnému priebehu ochorenia. Genetické regulácie spojené s mikroRNA (miRNA) predstavujú nový rozmer v molekulárnej epidemiológii nádorových ochorení. miRNA môže fungovať ako onkogén alebo ako nádorový supresor. Onkogénna miRNA má v nádorovej bunke zvýšenú hladinu a reguluje nádorové supresory, zatiaľ čo expresia nádorovej supresorovej miRNA je v nádore znížená a reguluje onkogény. Zmeny hladín relatívnej expresie miRNA naznačujú jej možné využitie pri diagnostike prekancerózných stavov alebo onkologických ochorení. Aktuálne neexistuje spoľahlivý marker vývoja a progresie gynekologických malignít z moču pacientov. Využitie analýzy nekódujúcich RNA je možnou perspektívou pre diferenciálnu diagnostiku endometriózy a karcinómu endometria. Štúdium molekulových zmien expresie miR-17-5p a miR-99 pri vybraných malignitách ženského reprodukčného systému – endometrióza, karcinóm endometria corpus uteri, karcinóm cervix uteri. Experimentálna skupina (n = 19) bola tvorená pacientkami s vybranými ochoreniami ženského reprodukčného systému – endometrióza, karcinóm corpus uteri, karcinóm cervix uteri. Hladina expresie miR-17-5p a miR-99 bola detegovaná zo vzoriek moču pomocou qRT-PCR a výsledky boli porovnané s kontrolnou skupinou bez predošlej pozitívnej anamnézy (n = 5). Hladina expresie miR-17-5p bola o 92,53 % vyššia u pacientov s endometrióznymi ložiskami na sakrouterinných ligament a o 634,31 % vyššia u pacientov s „frozen pelvis“ v porovnaní s kontrolnou skupinou. Expresia miR-99 bola u pacientov s endometrióznymi ložiskami na sakrouterinných ligament down-regulovaná o 47,33 % v porovnaní s kontrolnou skupinou. Zmeny expresie spomínaných miRNA boli rovnako pozorované aj v skupine pacientov s karcinómom krčka maternice, hladina expresie miR-17-5p bola o 69,89 % vyššia oproti kontrolnej skupine, porovnaním s kontrolnou skupinou sa zistilo zvýšenie hladiny expresie miR-99 o 37,41 %. V skupine pacientov s karcinómom corpus uteri bola hladina expresie miR-99 zvýšená o 35,89 % v porovnaní s kontrolnou skupinou. Zmeny expresie miR-17-5p boli zvýšené o 106,81 % v porovnaní so zdravou kontrolou. Signifikantné pozorované zmeny hladiny expresie miRNA miR-17-5p a miR-99 boli analyzované na hladine významnosti s p ≤ 0,05. Výsledky rozdielných hladín relatívnej expresie miR-17-5p a miR-99 naznačujú možné využitie v diferenciálnej diagnostike.

XX/251. NEVYZPYTATELNOST PONECHÁNÍ OVARIÍ PŘI TERAPII CERVIKÁLNÍHO KARCINOMU DĚLOHYMOUKOVÁ L.¹, FERANEC R.¹, KOLÁŘOVÁ H.¹, ZATOČIL P.¹, KREJČÍ E.², CHOVANEC J.¹¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ Brno, ² Úsek diagnostické bioptické patologie, MOÚ Brno

Východisko: U spinocelulárních karcinomů děložního hrdla je možné v rámci operační léčby ponechat ovaria s jejich transpozicí, zejména v zájmu zachování hormonální substituce žen. **Popis případu:** U pacientky narozené v roce 1972 byl diagnostikován spinocelulární karcinom děložního hrdla G3 z konizace děložního čípku v 10/2010 v Kyjově. Následovala radikální hysterektomie gr. III s transpozicí ovarií, pánevní lymfadenektomií a appendektomií v MOÚ v 1/2011. Dle definitivní histologie bylo popsáno reziduuum CIN III v junkci, invaze nenalezena, uzlinové metastázy nenalezeny, klasifikace pT1b1 pN0(0/34) M0 dle původní klasifikace. Následně pacientka absolvovala pravidelné dispenzární kontroly. Koncem 7/2011 si pacientka začala stěžovat na tlaky podbříšku. Provedeno přešetření PET, CT s dg. TU pelvis – v.s. ovarií, s podezřením na MTS peritonea. Současně elevace nádorových markerů. V 8/2011 provedena v MOÚ bilaterální adnexektomie a totální omentektomie. Histologicky potvrzen G3 serózní adenokarcinom obou ovarií, nádorová infiltrace cavum Douglasi, nádorové buňky v ascitu, mikrometastázy v omentu, metastázy v probatorních excizích ze serózy sigmoidea, přední stěny břišní pravého mezogastria a plíky močového měchýře, FIGO IIIc. Poté pacientka absolvovala 6 sérií chemoterapie v režimu Taxol/CBDCA do 1/2012. V 8/2012 si pacientka vyhmatala MTS ve stěně břišní a současně v polypu pochvy histologicky prokázána recidiva invazivního serózního papilárního karcinomu ovariálního typu. K další léčbě se již pacientka odmítla dostavit, naposledy v MOÚ v 10/2012, genetické testování odmítla. Volila alternativní cestu. Zemřela v 11/2013. **Závěr:** U spinocelulárních karcinomů děložního hrdla není provedení bilaterální ovarektomie vždy nutné pro zachování hormonální substituce v aktivním věku ženy. Provedení rozsahu výkonu záleží i na přání pacientky. V současné době jsou u pacientek s ovariálním karcinomem nové možnosti biologické i imunologické terapie, k čemuž nám napomáhá i genetické vyšetření. Finálně je vše o tom, jaký k léčbě pacientka zaujme postoj.

*Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).***XX/252. VÝZNAM KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ LÉČBY U ŽENY S PRIMÁRNÍM PERITONEÁLNÍM KARCINOMEM**MOUKOVÁ L.¹, KALÁBOVÁ R.¹, KOLÁŘOVÁ H.¹, FERANEC R.¹, LŽIČAŘOVÁ E.², ŠACHLOVÁ M.³, ZATOČIL P.¹, PRINC D.⁴, ONDRÁK M.⁵, KLEINOVÁ J.³¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ Brno, ² Úsek diagnostické bioptické patologie, MOÚ Brno, ³ Gastroenterologické oddělení, MOÚ Brno,⁴ Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno, ⁵ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ Brno

Východiska: Komplexnost onkologické léčby je nesmírně důležitá pro osud pacientů. Multioborová spolupráce je základem k úspěšnosti léčby. **Popis případu:** Pacientka narozená 1978 odeslána do MOÚ ke kolonoskopii, kde nalezena tu infiltrace střeva. V anamnéze žena udávala půl roku trvající zácpu – řešeno laxativy. Dle gynekologického a stagingových vyšetření suspektní Ca ovaria gr. III. V 9/2005 provedena debulking operace s exstirpací MTS cavum Douglasi, s resekci omenta, ovarií, APPE, exstirpací MTS mesenterii a jejuní a paliativní ileostomie – radikálně inoperabilní nález. Histologicky verifikován serózní papilární karcinom s psammomaty, low-grade, primární peritoneální. Popsána mikroskopická ložiska na povrchu ovarií, ložiska v omentu a apendixu, nádorové buňky v laváži dutiny břišní. Uzavřeno jako Ca peritonei IIIc pT3c pNx pM0. Následovala chemoterapie I. linie v režimu paklitaxel/CBDCA do 5/2005 s regresí 70 % v pánvi. V 8/2006 provedena revize dutiny břišní, salpingektomie vpravo, dále inoperabilní. Pokračováno v chemoterapii II. linie v režimu CAP. V 5/2007 provedena debulking oboustranná adnexektomie (děloha inoperabilní). Histologicky regrese se sporadickými mikrorezidui serózního karcinomu na obou ovariích. Poté aplikována III. linie chemoterapie v režimu „paclitaxel weekly“ do 3/2008. V 11/2008 dle PET a TUM prokázána recidiva nemoci. Aplikovány 2 série IV. linie chemoterapie v režimu CBDCA/CFA – ukončena pro závažný křečový stav a alergickou reakci. Navázáno V. linií chemoterapie v režimu „topotecan weekly“ do 5/2009. V období 8–9/2009 provedena paliativní radioterapie na oblast tumorózní infiltrace pánve (40 Gy) a paliativně per os podávána VI. linie VP. Dle CT 11/2010 progresse s MTS v oblasti hilu sleziny a v pánvi. Do 5/2011 aplikována VII. linie chemoterapie v režimu „docetaxel weekly“. V 5/2011 diagnostikována recidiva v oblasti pochvy s následnou brachyterapií (7,0 Gy) v 6/2011 a pokračováno v aplikaci VIII. linie chemoterapie v režimu Caelyx. Po 2 sériích ukončeno pro kožní toxicitu gr. IV. Od 11/2011 paliativně podávána IX. linie chemoterapie v režimu CFA per os. V 5/2012 onkologická léčba ukončena. Pacientka zemřela 9/2012. **Závěr:** Pacientka s primárním peritoneálním tumorem, který opakovaně radikálně inoperabilní, dokázala přežít 7 let díky komplexní onkologické léčbě v Masarykově onkologickém ústavu. Bohužel, svůj boj prohrála. Nové možnosti léčby v podobě biologické léčby a imunoterapie nám v současné době přináší naději na lepší zítřky.

*Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).***XX/253. CHARAKTERIZÁCIA ÚČINKU A TERAPEUTICKEJ FUNKCIE KOMPLEXOV NESTEROIDNÝCH ANTIFLOGISTÍK NA ĽUDSKÉ ENDOMETRIÁLNE BUNKY**

ABRAHAMOVSKÁ M., SMOLKO L., KLEPCOVÁ Z., MAREKOVÁ M., RABAJDOVÁ M.

Ústav lekárskej a klinickej biochémie, LF UPJŠ v Košiciach, Slovenská republika

Endometrióza je zápalové ochorenie definované prítomnosťou funkčného endometria v atypickej oblasti mimo dutiny maternice. Primárnou liečbou aplikovanou vo väčšine prípadov endometriózy je terapia liekmi. Nedávne štúdie naznačujú, že niektoré komplexy prechodných kovov vykazujú oproti pôvodnému liečivu zlepšenú protizápalovú, antioxidantnú aj protirakovinovú aktivitu. Existujú komplexy, ktoré vykazujú podstatné vlastnosti špecifického viazania DNA, čo naznačuje ich potenciál modifikácie bunkového metabolizmu aj na transkripčnej úrovni. Špecifické rozpoznávanie väzobnej sekvencie súvisí so štruktúrou a tvarom komplexných molekúl. Nový zinočnatý komplex s kyselinou niflumovou a neukupronóm so zložením (Zn(neo)(nif)₂), bol pripravený dvojkrakovou syntézou a bol izolovaný v kryštalickej forme. Centrálné atómy Zn(II) v komplexných molekulách sú tetrakoordinované dvoma atómami kyslíka nif ligandom a dvoma atómami dusíka chelátovo viazaného neo. Pripravený komplex bol charakterizovaný elementárnou analýzou, IR, UV/VIS a fluorescenčnou spektroskopiou a jeho molekulová štruktúra bola stanovená röntgenovou štruktúrnou analýzou. Nedávno publikované štúdie konformačných zmien DNA a chromatinu pomocou mikroskopie atómových síl poukazujú na prítomnosť definitívnych zmien v štruktúre DNA u pacientov s potvrdenou endometriózou a karcinómom endometria corpus uteri, čo naznačuje potencionálnu schopnosť komplexu selektívnej väzby štruktúrne zmenených oblastí DNA. Cytotoxické účinky komplexu boli študované *in vitro* na dvoch bunkových líniiach endometria (hTERT a 12Z) analýzou buniek bez označenia v reálnom čase (xCELLigence)

a jeho väzbové vlastnosti k DNA boli skúmané spektroskopickými metódami. Z výsledkov analýz vyplýva, že komplex vykazuje významne vyššiu cytotoxicitu pre endometriotickú bunkovú líniu 12Z s hodnotou indexu selektivity (IC50 (hTERT)/IC50 (12Z)) 4,58, zatiaľ čo voľná kyselina niflumová ovplyvňuje bunkovú líniu hTERT viac ako 12Z. Hodnoty IC50 získané z meraní xCELLigence ukázali, že komplex je veľmi aktívny už pri nízkej koncentrácii. Pokračovanie pilotnej štúdie môže dopomôcť k získaniu nových informácií pri charakterizácii účinku a terapeutickú funkcie nových vysoko špecifických komplexov na báze kovov so selektívnou cytotoxicitou na endometriotické bunky.

Táto práca bola podporovaná z projektu VEGA 1/0620/19 a VEGA 1/0540/2021.

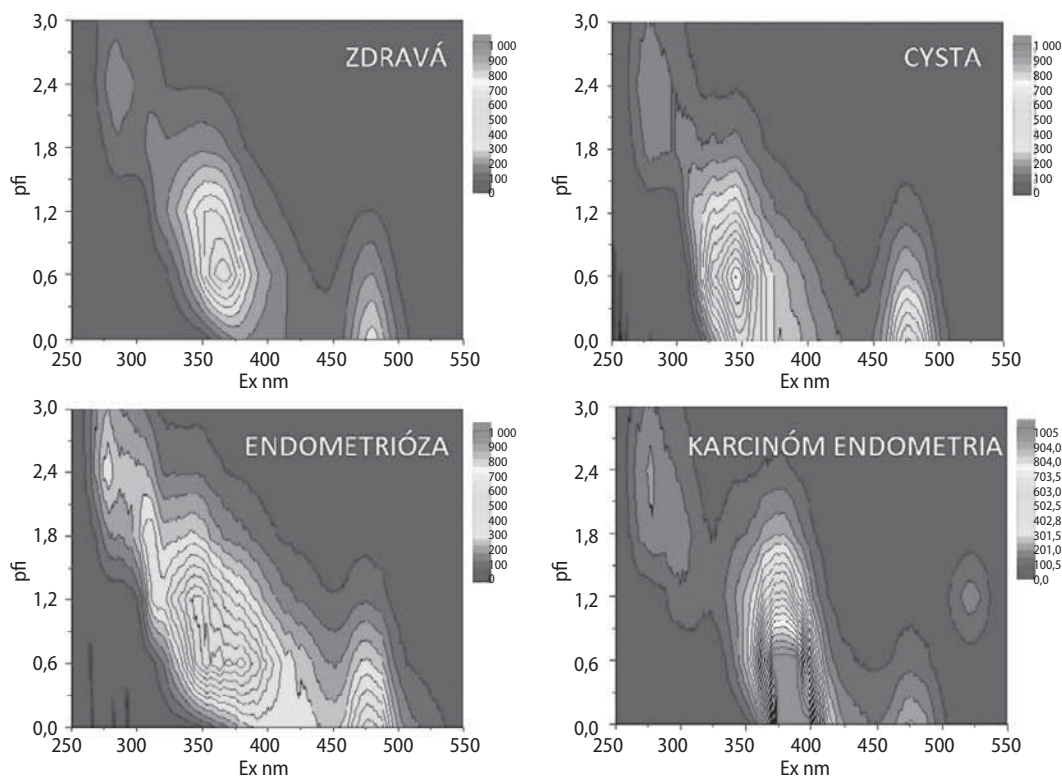
XX/254. VYUŽITIE FLUORESCENČNÉHO FINGERPRINTINGU PRI DIAGNOSTIKE ENDOMETRIÓZ

ŠVECOVÁ M., DUBAYOVÁ K., BIŠČÁKOVÁ Z., RABAJDOVÁ M., MAREKOVÁ M.

UPJŠ v Košiciach, Slovenská republika

Východiská: Endometrióza predstavuje estrogén dependentné ochorenie charakterizované ektopickým výskytom endometriálneho tkaniva. Táto prekanceróza komplikuje tehotenstvo a môže viesť až k infertilite. Dodnes neexistuje spoľahlivý marker vývoja a progresie endometriózy z moču pacientok. Použitie spektrálnych metód je jednou z možných perspektívnych ciest pri získavaní nových informácií o výskyte endometriózy. Fluorescenčná analýza telových tekutín, ako sú krv a moč, sa v poslednej dobe čoraz častejšie v rôznych podobách aplikuje na monitoring rôznych chorobných procesov. **Ciele:** Cieľom predkladanej práce bolo využitie fluorescenčného fingerprintingu na detekciu rôznych foriem endometriózy na základe snímania synchronných fluorescenčných spektier moču a ich spracovania do grafického formátu fluorescenčných koncentračných matic. **Metódy:** Fluorescenčná analýza bola realizovaná na vzorkách moču gynekologických pacientok s rôznou formou endometriózy. Porovnávaciu skupinu tvorili zdravé ženy bez gynekologických ochorení s negatívnym močom. Detekcia zmien v zložení moču bola realizovaná pomocou fluorescenčných koncentračných matic. Pre posúdenie rozdielov v zložení biologického materiálu boli sledované hladiny vybraných endogénnych fluorófov: aromatické aminokyseliny a ich metabolity, NADH a FAD. Synchronne excitačné spektrá boli merané luminiscenčným spektrofotometrom Perkin Elmer LS 55. Synchronne vrstevnicové mapy boli vytvorené manuálne v počítačovom programe WinLab. **Výsledky:** Z grafického zobrazenia fluorescenčných koncentračných matic bol už na základe vizuálneho porovnania zrejмый rozdiel v zložení moču v jednotlivých skupinách pacientok (obr. 1). Hodnoty sledovaných parametrov boli výrazne odlišné u pacientok s karcinómom endometria oproti porovnávej skupine zdravých žien a pacientok s nenádorovými zmenami ako sú cysty či zápalové ochorenia. U pacientok s endometriózou boli sledované parametre odlišné od zdravých žien, ale ešte nedosahovali hodnoty pacientok s karcinómom endometria, čo potvrdzuje prekancerózný stav a zvýšenú obozretnosť pre ďalšie pravidelné sledovanie týchto pacientok. **Záver:** Výrazné rozdiely medzi skupinou zdravých žien, sledovanou skupinou endometriózy a karcinómu endometria potvrdzujú optimistický predpoklad aplikácie fluorescenčného neinvazívneho diagnostického monitoringu, avšak vyžadujú väčší súbor pacientok. Výhodou tohto prístupu je zvýšený komfort vyšetrenia pre pacientky.

Táto práca bola podporovaná z projektu VEGA 1/0620/19.



Obr. 1. Fluorescenčné koncentračné matrice močov gynekologických pacientok.

XX/256. ANALÝZA ANGIOGÉNNYCH FAKTOROV U ŽIEN PRI PATOLÓGIÁCH UTERUKLEPCOVÁ Z.¹, NAGYOVÁ A.², RABAJDOVÁ M.¹¹ Ústav lekárskej a klinickej biochémie, LF UPJŠ v Košiciach, Slovenská republika, ² Gynekologicko-pôrodnica klinika UN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

Východiská: Endometrióza (EE) spolu s endometriálnym karcinómom (EC) patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce gynekologické patológie u žien. EE je charakteristická výskytom ektopického endometriálneho tkaniva mimo uteru a je často asociovaná s EC v dôsledku spoločného mechanizmu stimulácie s estrogénmi a chronickým zápalom. Karcinómu endometria corpus uteri často predchádza endometriálna hyperplázia a je sprevádzaný deregulovanou bunkovou proliferáciou, migráciou, diferenciáciou a apoptózou. V dospelosti sa angiogenéza vyskytuje len sporadicky a to za fyziologických podmienok počas menštruačného cyklu, resp. pre vznik receptívneho endometria, naopak nekontrolovateľná angiogenéza je charakteristická pri raste, metastázovaní a progresii nádorov. Normálna (tzv. self-limited) angiogenéza závisí od rovnováhy medzi pozitívnymi a negatívnymi angiogénnymi faktormi a zahŕňa aktiváciu niekoľkých molekúl vrátane proteínov extracelulárnej matrix, proteolytických enzýmov a angiogénnych faktorov ako napr. placentárny rastový faktor (PIGF) a endoglin. PIGF zvyšuje stabilitu ciev a spolu s endoglinom regulujú bunkovú proliferáciu, diferenciáciu, migráciu a adhéziu. Keďže je angiogenéza kľúčová pre progresiu endometriotických lézií a nádorov, rozhodli sme sa študovať tieto angiogénne faktory, nakoľko akákoľvek nerovnováha môže viesť k progresii ochorenia. **Cieľ:** Cieľom tejto práce bola detekcia angiogénnych proteínov PIGF a endoglinu v sére pacientiek s endometriózou a karcinómom endometria. **Metódy:** Experimentálna skupina (n = 47) pozostávala z pacientiek s endometriózou (EE) (n = 37) a karcinómom endometria corpus uteri (CE) (n = 10). Na kvantitatívne stanovenie vybraných proteínov bola použitá metóda ELISA. K špecifikácii a kvantifikácii rozdielov štatisticky významných proteínov slúžil Student-Newmanov test a Spearmanova korelácia. **Výsledky:** Analyzované proteíny preukázali štatistickú významnosť ($p \leq 0,05$) a Spearmanov korelačný koeficient (r) sa pohyboval na úrovni $-0,4$. Pri PIGF bola zistená stredne silná vzájomná závislosť ($r = -0,411$, $p = 0,004$) a pre endoglin bola zistená slabá korelačná interakcia ($p = 0,007$, $r = -0,387$) medzi pacientkami s endometriózou a karcinómom endometria. **Záver:** Detekcia špecifických angiogénnych proteínov môže napomôcť pri včasnej diferenciálnej diagnostike.

Táto práca bola podporovaná z projektov VEGA 1/0620/19, VEGA 1/0540/2021.

XXI. Uroonkologie

XXI/104. KARCINOM PROSTATY, DEFINICE BIOCHEMICKÉHO RELAPSU A JEHO LÉČBA

ŠTUDENTOVÁ H.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty vede často k trvalému vyléčení, nicméně přibližně 27–53 % pacientů po lokální léčbě (radikální prostatektomii či radioterapii) dospěje do tzv. biochemického relapsu (BCR – biochemical recurrence). Selháním lokální terapie se obáváme progresi nemoci a rozvoje metastatického onemocnění. Do jaké míry je tato situace u konkrétního pacienta reálná, záleží na řadě faktorů. Je to především primární léčebná metoda a hodnota prostatického specifického antigenu (PSA), které rozhodují o další léčebné strategii. O biochemickém relapsu (biochemickém selhání) u pacientů po radikální prostatektomii (RP) hovoříme při vzestupu PSA > 0,4 ng/ml a dále stoupající hladině. V případě radioterapie (RT) bez ohledu na použití androgen-deprivační terapie (ADT) je biochemický relaps definován vzestupem PSA o > 2 ng/ml nadadir. Předpokladem dobře vedené léčby BCR je na jedné straně adekvátní terapie indikovaná ve správný moment, na druhou stranu minimalizace nežádoucích účinků z terapie plynoucích včetně možného „overtreatment“. Neméně důležitým momentem je diagnostika lokalizace relapsu, zda je lokální nebo vzdálený. Léčebné možnosti BCR po RP zahrnují RT lůžka prostaty, ADT (kontinuální či intermitentní) či observaci. V případě BCR po RT můžeme zvažovat salvage RP, kryoterapii, kontinuální či intermitentní ADT, brachyterapii, vysoce intenzivní fokusovaný ultrazvuk (HIFU) či observaci, v tomto případě je důležitá dostupnost zmiňovaných modalit. Individualizovaný přístup v léčbě BCR se zapojením multidisciplinárního týmu a aktivní účast pacienta v rozhodovacím procesu představují v dnešní době nezbytné součásti managementu BCR.

XXI/105. ADJUVANTNÍ LÉČBA TUMORŮ VARLAT, JE ČAS NA ZMĚNU?

BÜCHLER T.

Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

Riziko recidivy u pacientů s testikulárními germinálními nádory (TGN) klinického stadia I je podle vstupního rozsahu a typu onemocnění 10–30 %. Tito pacienti tvoří přibližně dvě třetiny nemocných s tímto typem nádoru a i vzhledem k jejich mladšímu věku má otázka adjuvantní terapie prioritní význam. U nepokročilých tumorů bez známek vzdálených metastáz je standardním postupem pooperační adjuvantní chemoterapie (seminomy: 1–2 cykly monoterapie karboplatinou, neseminomy: 1–2 cykly kombinované chemoterapie BEP – bleomycin, etoposid, cisplatin). U malých nádorů s příznivými biologickými charakteristikami je možné i pooperační aktivní sledování s frekventními kontrolami. U nás méně využívanými alternativami jsou pooperační radioterapie paraaortálních uzlin u seminomů nebo modifikovaná retroperitoneální lymfadenektomie u neseminomů. Z důvodu možných pozdních následků (chemoterapie: indukce malignit, kardiovaskulární a neurologické komplikace, radioterapie: indukce malignit, lymfadenektomie: poruchy erekce a ejakulace) je současným trendem u nemocných s TGN minimalizace adjuvantní terapie. Dochází zároveň i k omezení sledování pomocí zobrazovacích metod využívajících ionizujícího záření. Nové poznatky o genetické variabilitě umožňují identifikovat osoby s rizikem specifických dlouhodobých následků léčby – jedním z prvních příkladů je polymorfismus v genu SLC16A5 asociovaný s ototoxicitou po podání platinové chemoterapie.

XXI/106. PRVNÍ LINIE LÉČBY METASTATICKÉHO RENÁLNÍHO KARCINOMU – KDY, JAKÉMU PACIENTOVÍ A KTEROU TERAPIÍ?

FÍNEK J.

Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň

Po dlouhá léta reprezentoval sunitinib v 1. linii léčby nepřekonatelnou autoritu, za ním se po noninferioritní studii vyhříval pazopanib. Vývoj jde kupředu, PD-L1 inhibitory imunitních kontrolních bodů, samostatné či v kombinaci, se stávají standardem v léčbě mnohých pokročilých malignit, ledviny nevyjímaje. Máme k dispozici kombinace avelumab a axitinib, ipilimumab a nivolumab, pembrolizumab a axitinib. Z toho je patrné, že axitinib je vítanou součástí kombinačních schém. Axitinib je výhodným partnerem imunoterapie pro své antiangiogenní a další přidružené formy účinku. Pembrolizumabu v našich podmínkách nepomůže, neboť držitel registrace nemůže nabídnout konkurenceschopnou cenu a žádost o úhradu z veřejného zdravotního pojištění pro tuto diagnózu nepodal. Nivolumab v monoterapii se již uplatnil ve 2. linii léčby mRCC, jeho přínos v 1. linii byl očekáván. Kombinace ipilimumab a nivolumab prokázala svoji účinnost u střední a špatné prognostické skupiny nemocných dle IMDC. A to se objevují nové kombinace nivolumab a kabozantinib, kde čekáme na úhradu. Jaká kombinace je vhodná pro jakého nemocného?

XXI/107. CHEMOTERAPIE A CÍLENÁ LÉČBA METASTATICKÉHO UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU, SOUČASNOST A BUDOUCNOST

KATOLICKÁ J.

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

Management systémové léčby do svaloviny invazivního a pokročilého karcinomu močového měchýře primárně spočíval v chemoterapii na bázi platiny. Neoadjuvantní režimy chemoterapie na bázi cisplatiny prokázali významný benefit. U pacientů, kteří podstoupili radikální cystektomii, bylo 33 % patologických

kompletních odpovědí a dalších 17 % mělo nižší stupeň onemocnění na < pT2 se negativním stavem lymfatických uzlin (< pT2N0). Downstaging po neoadjuvantní chemoterapii byl korelovan se zlepšeným přežitím. Stále ale není úplně jasné, zda může být adjuvantní chemoterapie spojena s přínosem pro pacienty s pT3–pT4 nebo onemocněním infiltrujícím lymfatické uzliny. V retrospektivním hodnocení je potenciální zlepšení v celkovém přežití s podáním adjuvantní chemoterapie ve srovnání s žádnou chemoterapií. Velmi významně lze chemoterapii uplatnit v rámci trimodální terapie (TMT), skládající se z maximální transuretrální resekce následované souběžnou chemoterapií a radioterapií. Jedná se o přístup šetřící močový měchýř a je jednou z léčebných modalit svalovinu infiltrujícího karcinomu močového měchýře. Jako paliativní chemoterapie u metastatické fáze onemocnění se doporučuje použití režimů MVAC, ddMVAC, gemcitabin/cisplatinu u nemocných způsobilých na cisplatinu. Pro pacienty, kteří nejsou způsobilí pro cisplatinu, jsou v současné době gemcitabin/karboplatina nebo taxany preferovanými režimy chemoterapie pro první linii léčby. V rámci druhé line léčby metastatického onemocnění lze z cytostatik uplatnit vinflunin nebo taxany. V posledních letech došlo k prohloubení našeho chápání patogeneze a odhalení nových potenciálních terapeutických možností. Změny FGFR, zejména FGFR3, mohou být přítomny v přibližně 20 % u pokročilejších uroteliálních nádorů (UC). Změny FGFR3 jsou potenciálně citlivé na FGFR3-cílené terapie. Studie s erdafitinibem ukázala, že pokročilý UC s mutací FGFR3, odolný vůči platině má v 42 % objektivních odpovědi a kontrolu onemocnění lze dosáhnout u 80 % pacientů. Na základě těchto výsledků byl erdafitinib schválen pro pacienty FGFR2-mutací a FGFR3-mutací, s pokročilým UC po předchozí chemoterapii na bázi platiny. Zkouší se několik nových inhibitorů FGFR (pemigatinib, rogaratinib, infigratinib, derazantib, debio 1 347, AZD4547 a TAS-120) a monoklonální protilátka specifická pro FGFR3 (MoAb) (vofatamab) jsou zkoumány v různých fázích klinických studií. Hodnocená u pokročilého UC byla také antiangiogenní terapie. Inhibitory VEGF/VEGFR jako monoterapie mají skromnou protinádorovou aktivitu, mohou být ale účinnější v kombinaci s chemoterapií.

XXI/108. MODERNÍ IMUNOTERAPIE DISEMINOVANÝCH ZHOUBNÝCH NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

POPRACH A., LAKOMÝ R.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Diseminované nádory močového měchýře a močových cest jsou onemocnění se špatnou prognózou. Patří sice mezi onemocnění chemosenzitivní, ale efekt chemoterapie (založené hlavně na platinových derivátech) je krátkodobý a naprostá většina pacientů má recidivu/progresi onemocnění v rámci prvního nebo následného přešetření. V současné době jsme svědky nebyvalého rozvoje terapie pomocí imunoterapie u řady onkologických onemocnění, vč. nádorů močového měchýře. Imunoterapie se ukázala jako účinná nejen u lokálně pokročilého nádoru močového měchýře, ale i u metastatického onemocnění. V uvedeném přehledu se budeme věnovat nejen „maintenance“ terapii pomocí moderní imunoterapie, ale i primární léčbě metastatického onemocnění, jak v první linii, tak i vyšších liniích paliativní léčby. Na závěr je třeba zdůraznit, že léčba checkpoint inhibitory přinesla, podobně jako u jiných onkologických onemocnění, změnu v celkovém přežívání pacientů s nádory močového měchýře ve srovnání s chemoterapií.

XXI/170. GENITOURINARY TRACT TUMORS

MEGO M.

Second Department of Oncology, Faculty of Medicine, Comenius University, National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

The past year has brought several significant advances in clinical oncology, including advances in genitourinary (GU) tract tumors. The advances have covered several areas, including molecular diagnostics, personalized therapy, immunotherapy and survivorship. The most significant advances with an impact on clinical practice include the results that have shown the effectiveness of lutetium-177-PSMA radionuclide therapy in metastatic castration resistant prostate cancer. In metastatic castration sensitive prostate cancer, adding abiraterone to androgen deprivation therapy and docetaxel significantly improve patient's outcome. In kidney cancer updated results of clinical trials confirmed high efficacy of new combinations of immunotherapy and anti-VEGF therapy. In bladder cancer, current trend is to include immunotherapy in neoadjuvant setting as well as bladder sparing approaches. Survivorship in GU malignancies comprise mainly testicular cancer and several trials assess risk of late toxicity, especially second non-testicular cancer according to previous treatment burden. Overall, these data suggest, advances in combination therapy and the introduction of targeted and biologic therapies, lead to improved patient survival in genitourinary (GU) tract tumors.

XXI/224. ENZALUTAMID V LÉČBĚ METASTATICKÉHO HORMONÁLNĚ SENZITIVNÍHO KARCINOMU PROSTATY

MATOUŠKOVÁ M.^{1,2}, BLAŽEK T.^{1,3}

¹ Urocentrum Praha, ² Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha, ³ Onkologická klinika LF OU a FN Ostrava

Začátek tisíciletí v léčbě karcinomu prostaty je spojen se začleňováním nových léčivých přípravků do léčby metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty (mCRPC), změnám v algoritmech léčby a především novému pohledu na karcinom prostaty. Postupně se mění i pohled na metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty (mHSPC); molekuly dříve zařazené do léčby mCRPC nacházejí svou pozici i v režimech léčby mHSPC. Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty při androgen deprivaci přechází v průběhu 12–30 měsíců v mCRPC, bez ohledu na to, zda je podávána v kontinuálním nebo intermitentním režimu, s mediánem OS 42–48 měsíců. Nové režimy umožňují prodloužení odpovědi. Enzalutamid je trimodálně působící antiandrogen nové generace. Byl schválen pro mCRPC, zprvu po selhání docetaxelu, posléze v prechemo indikaci. Předkládáme dlouholetou zkušenost s podáním u 2 pacientů, kteří postupně progredovali do mHSPC po primární léčbě lokalizovaného onemocnění. Kostní postižení (> 4 ložiska), bez měkkotkáňové léze. U obou byla zahájena léčba LHRH analogy a do 3 měsíců od jejího zahájení rozšířena o podání enzalutamidu. Oba nemocní si hradili péči cestou pojištění mimo ČR. Doba sledování 81 a 74 měsíců. Na scinti skeletu u jednoho z nemocných prakticky vymizení ložisek, stabilizace ICTP. Čas do progresu PSA 58 a 60 měsíců, delší čas do radiologické progresu kopíroval vzestup ICTP. S výjimkou únavy byla léčba dobře tolerována a nehoršila kvalitu života, u obou umožňovala zapojení do pracovního života. Přidání enzalutamidu k LHRH analogům do 1. linie léčby mHSPC vede k prodloužení doby do progresu onemocnění, a to jak biochemické, tak i na zobrazovacích metodách, nejspíše i doby přežití. Naše zkušenosti podporují výstupy ze studie Arches, která má výstupy z významně kratšího sledování u mužů s mHSPC s přidáním enza k ADT oproti placebo. Obdobná studie Enzamet srovnává přidání enza k LHRH oproti MAB s nesteroidními antiandrogeny.

Kombinace LHRH s NSAA však není doporučována pro její nízkou efektivitu ve srovnání s monoterapií LHRH. Podle výstupů studie Enzamet je však kombinace ADT a enzalutamidu u pacientů s high-volume onemocněním pro nemocné přínosem.

XXI/229. VYHODNOCENÍ VLASTNÍHO SOUBORU PACIENTŮ S KARCINOMEM PROSTATY LÉČENÝCH ARTA V LETECH 2013–2018 V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU

NAVRÁTIL J.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Východiska: Karcinom prostaty patří mezi nejčastější mužské onkologické onemocnění s maximem výskytu kolem po 70. roce věku. Primární léčba u pacientů s diseminovaným onemocněním se opírá o hormonální léčbu, nejčastěji ve formě chirurgické či hormonální kastrace. Postupem času ale onemocnění dospěje do kastračně rezistentní formy. V léčbě se pak uplatňuje chemoterapie docetaxel nebo preferenčně hormonální preparáty druhé generace tzv. ARTA léky (abirateron a enzalutamid). Cílem naší práce bylo vytvořit reprezentativní vzorek pacientů s diseminovaným karcinodem prostaty, kteří byli v Masarykově onkologickém ústavu léčeni ARTA preparáty v letech 2013–2018. **Soubor pacientů a metody:** Na konsekutivním souboru 195 pacientů s diseminovaným karcinodem prostaty jsme provedli základní klinicko-patologickou a epidemiologickou analýzu. **Výsledky:** Medián věku pacientů v době diagnózy byl 66 let, rozpětí 43–85 let. Medián délky léčby ARTA 9 měsíců. Medián celkového přežití od nasazení ARTA byl 69 měsíců. Větší polovina pacientů podstoupila orchiektómii proti farmakologické kastraci. Abirateron byl indikován v prechemo indikaci častěji než enzalutamid. Poměrové zastoupení mezi jednotlivými preparáty byla stejná. Detailní a finální výsledky budou prezentovány v přednášce. **Závěr:** I přes významné pokroky v léčbě zůstává diseminovaný karcinom prostaty stále nevyhládivým onemocněním. Nové hormonální léky ale významně prodlužují celkové přežití pacientů a zachovávají dobrou kvalitu života.

XXI/267. VYUŽITÍ DLOUHÝCH NEKÓDUJÍCÍCH RNA V PŘEDPOVĚDI ČASNÉHO RELAPSU PO NEFREKTOMII U PACIENTŮ S RENÁLNÍM KARCINOMEM

BOHOŠOVÁ J.¹, KOŽELKOVÁ K.¹, KOLÁRIKOVÁ E.², POPRACH A.², SVOBODA M.², SLABÝ O.³

¹CEITEC, MU Brno, ²Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ³CEITEC, Biologický ústav, LF MU, Brno

Východiska: Renální karcinom je nejčastějším typem nádoru ledviny mimo ledvinovou pánevku, představujícím víc než 80 % všech nádorů ledviny a 3–5 % nádorů dospělého věku v závislosti na pohlaví. Pro RCC je charakteristický asymptomatický průběh až do vysokých stadií, k nalezení nádoru tedy dochází náhodně během vyšetření z jiného důvodu a častokrát pozdě. Vzhledem na heterogenitu a chemorezistenci nádoru se nejčastěji u nemetastatického RCC volí nefrektomie, nicméně téměř u třetiny pacientů dojde k relapsu onemocnění, který v současnosti nelze předpovědět a tyto pacienty předem identifikovat. Navíc je poptávka po přesných diagnostických biomarkerech schopných odhalit RCC dříve a pomoci identifikovat podtyp tumoru. Dlouhé nekódující RNA (long non-coding RNA, lncRNA) jsou skupinou nekódujících RNA, dysregulace jejichž hladin byla popsána u mnoha nemocí. Jako regulátory buněčných dějů na mnoha úrovních genové exprese představují ideální kandidáty na nové diagnostické, prognostické a prediktivní biomarkery. **Materiál, metody:** Z 496 párových vzorků zmražené nádorové a nenádorové tkáně byla izolována RNA a z 96 párových vzorků byly připraveny sekvenční knihovny pro analýzu transkriptomu, které byly následně osekvenovány na platformě Nextseq 500/550 (Illumina, San Diego, CA, USA). Na základě výsledků analýzy sekvenčních dat bylo vybráno 10 diagnostických a 10 prognostických kandidátních lncRNA. Validace diagnostických a prognostických schopností vybraných lncRNA proběhla na 160 párových vzorcích zmražené nádorové a nenádorové tkáně pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce a komerčních sond TaqMan Gene Expression Assay (Applied Biosystems, Waltham, MA, USA). **Výsledky:** Pomocí sekvenování nové generace bylo identifikováno > 2800 lncRNA dysregulovaných u nádorové tkáně ve srovnání s tkání nenádorovou, a 3 lncRNA dysregulované u pacientů s brzkým relapsem (RFS < 25 měsíců) ve srovnání s pacienty s pozdním nebo žádným relapsem (RFS > 50 měsíců). Ve validační fázi byl potvrzen diagnostický potenciál u 14 lncRNA, včetně pěti lncRNA původně vybraných pro jejich prognostické vlastnosti. U pěti lncRNA byla také prokázána korelace se stadiem. U čtyř lncRNA byl také potvrzen prognostický potenciál. **Závěr:** Podařilo se identifikovat nové biomarkery pro diagnostiku a odhad prognózy u pacientů s RCC po nefrektomii.

Podpořeno MZ ČR – RVO (RVO (MOÚ, 00209805), dále projektem BBMRI-CZ č. LM2018125 a z programového projektu MZ ČR s reg. č. NV18-03-00554. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

XXII. Neuroendokrinní a endokrinní nádory

XXII/5. VYUŽITÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

VOŠMIK M.

Klinika onkologie a radioterapie LFHK UK a FN Hradec Králové

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

XXII/6. NÁDORY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY – DIFERENCOVANÉ KARCINOMY A MEDULÁRNÍ KARCINOM

KOPEČKOVÁ K.

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Nejčastějším typem je papilární karcinom, který představuje 85–95 % všech nádorů štítné žlázy, následuje folikulární karcinom (3–5 %) a medulární karcinom. Vysoký nárůst incidence je dáván do souvislosti s dostupností diagnostických metod, více než 80 % nádorů je < 2 cm a v minulosti nebyly vůbec diagnostikovány. Základní diagnostikou metodou pro nádory štítné žlázy je sonografie a aspirační biopsie. Tenkojehlová biopsie je indikována u uzlové strumy, při solitárním uzlu > 1 cm, u rychle rostoucí strumy či prokázané progresi uzlu, u nejasných chronických lymfocytárních zánětů štítné žlázy a nejasných případech subakutního zánětu štítné žlázy. V rukou zkušeného cytologa dosahuje senzitivita této metody 90–95 %. U nemocných s diferencovanými karcinomy po chirurgickém výkonu následuje podání radiojodu 131-I. Důvodem je eliminace možného pooperačního rezidua a snížení výskytu lokální recidivy a mortality, dále časná detekce recidivy při sledování sérových hladin tyreoglobulinu. Po podání diagnostické dávky a dle výsledků akumulačního testu následuje podání terapeutické dávky v indikovaných případech. Medulární karcinom radiojód nevyčytává. U metastatického onemocnění je možno použít diagnosticky 123I-MIBG (metajodobenzylguanidin) a následně terapeuticky 131I-MIBG. Nemocní s diferencovanými karcinomy mají velmi dobrou prognózu, až 85 % nemocných je vyléčeno. Medulární karcinomy mají horší prognózu, 10leté přežití se pohybuje kolem 75 %. Mají sporadický či familiární výskyt, jehož příčinou je aktivující mutace RET protoonkogenu. Tyto nádory bývají součástí hereditárních syndromů mnohočetné endokrinní neoplazie typu 2 (MEN2). Medulární karcinomy produkují kalcitonin, který se užívá pro diagnostiku. U 5–10 % nemocných s diagnózou karcinomu štítné žlázy dojde k vývoji metastatické choroby. Nádory nejčastěji metastazují do plic (50 %), skeletu (25 %), u 20 % jsou přítomny simultánně jak plicní tak kostní metastázy. 60–70 % těchto nemocných dospěje k radiojod refrakternosti, což je < 5 % všech nemocných s karcinomy štítné žlázy. Jako radiorefrakterní tumory definujeme nádory bez vyčytávání jódu v minimálně jedné měřitelné lézi nebo u kterých dochází k progresi choroby do 12 měsíců od aplikace jódu nebo perzistence choroby po léčbě RAI s kumulativní dávkou > 600 mCi. Takovéto nádory se nejčastěji vyskytují u starších nemocných, dále se často jedná o špatně diferencované či dobře diferencované tumory s přítomností nekrózy, s velkou nádorovou masou.

XXII/7. LÉČBA MEDULÁRNÍHO KARCINOMU ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

BRANČÍKOVÁ D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Medulární karcinom štítnice patří mezi velmi vzácné malignity (2 % zhoubných nádorů štítnice), indolentně progredující, sporadicky se vyskytuje u 80 % nemocných, jinak bývá germinální sdružen s dalšími malignitami v rámci syndromů MEN 1 + 2. Vzhledem k tomu, že nádory nevyčytávají radiojód, je léčba radioizotopy problematická, i když jsou limitované zkušenosti s ⁹⁰Y-DOTATOC, kde byly zaznamenány dlouhodobé stabilizace onemocnění. Kromě rozhodnutí kdy započít a role zdvojeovacího času je podstatným faktorem i přítomnost somatické mutace RET a to nejen jako prognostického faktoru, ale i jako potenciálně léčebného cíle, kterým je i mutace MEK. Systémová léčba cytostatiky nemá významnější efekt, prosadil se jen dakarbazin, ale počet léčebných odpovědí a jejich trvání je nesrovnatelné s léčbou inhibitory TKI, kde je mezi nejefektivnější patří léčba vandetanibem (lze užít i sunitinib a sorafenib, ale jejich efekt není tak významný) a kabozantinibem – registračními studii jsou ZETA a EXAM. Z novějších selektivních inhibitorů lze zvážit selpercatinib (studie fáze I/II LIBRETTO-001) a pralsetinib (studie fáze II ARROW), cílené přímo na mutaci RET. Sekvence podávané léčby nemá jednoznačné doporučení, i když většinou se vandetanib používá v 1. linii. Průkaz PD-L1 je negativním prognostickým faktorem, léčba pembrolizumabem zatím byla zkoušena na malém počtu pacientů a o jejím efektu zatím není důkaz.

XXII/8. ⁶⁸GA-DOTA-TOC PET/CT V DIAGNOSTICE DOBŘE DIFERENCovaných NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ – KLINICKÉ ASPEKTY

BENCSIKOVÁ B.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

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

XXII/9. ⁶⁸GA-DOTATOC PET/CT V DIAGNOSTICE NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ: PRAKTICKÉ ASPEKTY

ŘEHÁK Z.¹, VAŠINA J.¹, BUDINSKÝ M.², BENCSIKOVÁ B.³

¹ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno, ² Ústavní lékárna, MOÚ Brno, ³ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Od června 2019, kdy jsme vyšetřili prvního pacienta, jsme na našem pracovišti provedli celkem 203 vyšetření ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT u 181 pacientů a PET vyšetření tzv. „somatostatinových receptorů“ je nedílnou součástí portfolia našeho oddělení. Současná omezení dovolují tato vyšetření provádět bohužel jen u gastro-entero-pankreatických neuroendokrinních nádorů, ač přínosné medicínské indikace jsou mnohem širší (plicní karcinoid, feochromocytom, paragangliom, medulární karcinom štítnice, ale třeba i meningeom...). Vyšetření je pro pacienty relativně komfortní (bez nutnosti složitých příprav a lačnění) s relativně nízkou radiační zátěží a je i relativně rychlé. V současné době jsou v ČR tři pracoviště, která toto vyšetření nabízí – MOÚ Brno, VFN v Praze a FN Plzeň. Limitací pro možnost provádět vyšetření je mít tzv. galiový generátor (představuje investici v řádu mil. Kč/rok) a personál zaučený práci s galiovými radiofarmaky. V přednášce budou prezentovány nálezy pacientů vyšetřených v různých indikacích GEP NET (pátrání po primárním ložisku, staging, restaging, stanovení rozsahu nemoci před PRRT) i typické fyziologické rozložení radiofarmaka v těle, časté vedlejší nálezy.

XXII/10. MOŽNOSTI POUŽITÍ METODY PRRT V ČR

TÁBORSKÁ K.¹, LANČOVÁ L.¹, SEDLÁČKOVÁ E.², ZOGALA D.³

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

Peptidová receptorová radionuklidová terapie (PRRT) pomocí ¹⁷⁷Lu-oxodotretotidu (Lutathera) spojuje antiproliferační a antisekreční efekt léčby s cíleným vnitřním ozářením nádorových buněk a je určena pro nemocné s dobře diferencovaným (G1 a G2) neresekovatelným nebo metastazujícím tumorem gastroenteropancreatického původu (GEP-NET) v progresi, u kterých byla scintigraficky verifikována přítomnost somatostatinových receptorů. Mimo úhradu léčby ze zdravotního pojištění stojí zatím nemocní s plicním karcinoidem nebo s NET ovarii. Léčba spočívá ve čtyřech intravenózních aplikacích 7,4 GBq ¹⁷⁷Lu-oxodotretotidu (Lutathera) v odstupu 8 týdnů. Je preferováno podání Lutathera za hospitalizace na uzavřeném lůžkovém oddělení nukleární medicíny, aby nedošlo k nežádoucímu úniku radioaktivity do životního prostředí a ozáření osob pečujících o nemocného. Dle dosavadních měření může být pacient propuštěn do domácí péče obvykle druhý den po aplikaci, ale je nutné, aby určitá opatření dodržoval i několik následujících dnů. Jako nefroprotektivum se současně podává roztok aminokyseliny i.v., proto jsou monitorovány vitální funkce po dobu hospitalizace. Léčba je nevhodná pro pacienty s renální insuficiencí (clearance kreatininu < 50 ml/min) a je nutné zvážit rizika podání u nemocných s hyperbilirubinemií, leukopenií a trombocytopenií. Vzhledem k možným komplikacím, nežádoucím účinkům a v neposlední řadě i k finančním nákladům musí indikaci k léčbě schválit multidisciplinární tým, ve kterém jsou zastoupeni jak onkologové specializující se na léčbu NET, tak tým odborníků nukleární medicíny zodpovědných za samotný průběh radionuklidové terapie.

XXII/77. ENDOKRINNÍ NÁDORY

JUREČKOVÁ A.

Klinika komplexní onkologické LF MU a MOÚ Brno

Endokrinní nádory vycházejí ze žláz s vnitřní sekrecí a zahrnují nádory štítné žlázy, nadledvin, příštítných tělísek, hypofýzy a v širším slova smyslu také neuroendokrinní nádory, se kterými se lze setkat prakticky v celém těle. Řadíme je mezi nádory vzácné, jejich incidence se však v průběhu doby postupně zvyšuje. Mohou být asociovány s dědičnými syndromy mnohočetných neoplazií, případně jako sekundární malignity po proběhlé radioterapii. Klinický obraz je různorodý, často se projeví příznaky vyplývajícími z abnormální sekrece hormonů, případně z útlaku či postižení životně důležitých struktur. Od ostatních běžných epitelových nádorů se liší také svým mikroskopickým obrazem a biologickým chováním. Proto může uplynout poměrně dlouhá doba do stanovení přesné diagnózy. Prezentace si klade za cíl seznámit posluchače s klinickým obrazem a diagnostikou endokrinních malignit, se zaměřením na důležité postřehy týkající se každodenní praxe praktického lékaře. Uveden bude také stručný přehled možností léčby jednotlivých typů nádorů, s důrazem na moderní modalita onkologické terapie, např. cílenou léčbu. Na péči o tyto pacienty se podílejí především lékaři z endokrinologických ambulancí a také kliničtí onkologové z vybraných specializovaných komplexních onkologických center, kterých je v ČR celkem šest.

XXIII. Nádory nervového systému

XXIII/26. PROTONOVÁ TERAPIE ATYPICKÝCH A MALIGNÍCH MENINGEOMŮ

VINAKURAU S.¹, ONDROVÁ B.¹, KUBEŠ J.¹, EMMEROVÁ R.², VONDRÁČEK V.¹, HAAS A.¹, NAVRÁTIL M.¹

¹ Protonové centrum Praha, ² Krajská nemocnice Liberec a.s.

High-grade meningeomy tvoří 5–15 % všech meningeomů a mají významně horší prognózu v porovnání s benigními tumory. Pooperační radioterapie je asociována se zlepšením celkové prognózy, ale zároveň se projevuje v alteraci neurokognitivních funkcí, vyššímu riziku poškození orgánů sluchu a zraků a také zvýšením rizika vzniku sekundárních malignit. Použití protonové terapie umožňuje aplikaci vysoké dávky ozařování do oblasti makroskopického s minimalizací ozaření okolních zdravých tkání. V příspěvku jsou uvedeny současné možnosti, technické aspekty a úskalí aplikace protonové terapie.

XXIII/44. ÚLOHA CYTOTOXICKÝCH GAMA-DELTA T BUNĚK NA TERAPEUTICKÉ REZISTENCI A RECIDIVĚ GLIOBLASTOMA MULTIFORME

KNIGHT A.¹, KOHLOVÁ B.¹, PISKÁČEK M.¹, ZMÁTLO V.¹, TOMANDLOVÁ M.¹, SOVA M.², JURÁŇ V.², KAZDA T.³, VYBÍHAL V.², FADRUS P.²

¹ LF MU, Brno, ² Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ³ Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

Gama-delta ($\gamma\delta$) T lymfocyty patří mezi významné efektorové buňky přirozené imunity s prokázanou protinádorovou reaktivitou proti agresivnímu nádoru mozku glioblastoma multiforme (GBM) [1]. Terapeutické přístupy imunoterapie GBM mají omezenou úspěšnost, zejména v důsledku ochranné bariéry mozku a imunosupresivního mikroprostředí nádoru. Cílem projektu je detailní analýza V δ 1 a V δ 2 populací $\gamma\delta$ T lymfocytů infiltrovaných v nádorové tkáni a párových vzorcích periferní krve pacientů GBM. V projektu je zařazeno 33 pacientů GBM; 16 žen (48 %) a 17 mužů (52 %), medián věku pacientů byl 60 let (rozmezí 33–80 let). Všichni pacienti byli operováni na Neurochirurgické klinice FN Brno se snahou o maximální možnou cytoredukci a získání reprezentativních vzorků patologické tkáně. Po operaci byla u pacientů v Neuroonkologickém centru Brno na Neuroonkologické komisi MOÚ indikována komplexní onkologická terapie zahrnující standardní terapii podle Stuppova protokolu tj. konkomitantní chemo-radioterapii a adjuvantní chemoterapii temozolomidem, která včetně paliativních režimů probíhá na Klinice radiační onkologie a Klinice komplexní onkologické péče MOÚ. Populace CD3+V δ 1 $\gamma\delta$ T buněk byla určena u zdravých dárců (HD, n = 35, medián věku je 61 let) v periferní krvi průtokovou cytometrií v rozmezí 0,1–6,5 % (medián 1,8 %), CD3+V δ 2 $\gamma\delta$ T lymfocyty u HD stanoveny v rozmezí 0,3–12,5 % (medián 3,6 %). U GBM pacientů byl nalezen signifikantní nárůst V δ 1 $\gamma\delta$ T buněk (p < 0,01) ve srovnání se zdravými dárci. V δ 2 $\gamma\delta$ T buňky byly u GBM pacientů sníženy (p < 0,05). Vzorky tumorů zpracováváme pomocí enzymatických kitů (disociátor Miltenyi), buněčné suspenze jsou analyzovány průtokovou cytometrií pro stanovení exprese receptorů NKG2D, DNAM1, TIGIT, PD-1 a Tim3. Nádorové buňky jsou fenotypovány protilátkami stresových ligandů MICA/B, ULBP a CD122, CD155. Dále jsme demonstrovali cytotoxickou reaktivitu $\gamma\delta$ T lymfocytů vůči nádorovým liniím U251 a U373, a zejména vůči primárním nádorovým buňkám. Popsali jsme významnou úlohu EphA2 tyrozinikázy v interakcích s V δ 1 T lymfocyty. Blokováním exprese EphA2 protilátkou a pomocí inhibitoru ALW-II-41-27 jsme pozorovali významně snížení specifické cytotoxicity. Analýza solubilních proteinů v plazmě pacientů metodou Luminex určila významně zvýšené hladiny MICA, checkpoint inhibitorů B7-H3 (CD276) a PD-L1 (B7-H1, CD274).

Literatura: [1] Knight HE, Self A, Kennedy SH. Why are women dying when they reach hospital on time? A systematic review on the 'third delay'. [online]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0063846>.

Podpořeno z programového projektu MZČR (AZV), grant č. NV19-05-00410.

XXIII/45. TUMORIFORMNÁ DEMYELINIZÁCIA INICIÁLNE DIAGNOSTIKOVANÁ AKO GLIÓM

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

¹ Unilabs, s. r. o., Bratislava, Slovenská republika, ² II. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika, ³ Dr. Magnet, s. r. o., Bratislava, Slovenská republika

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

XXIII/48. INTEGROVANÁ DIAGNOSTIKA DIFUZNÍCH GLIOMŮ – UPDATE

HENDRYCH M., HERMANOVÁ M.

I. ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

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

Tato práce byla podpořena Grantovou agenturou Masarykovy univerzity (MUNI/A/1645/2020).

XXIII/49. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ NEUROONKOLOGICKÉ KLINICKÉ STUDIE PUBLIKOVANÉ V ROCE 2020KAZDA T.¹, LAKOMÝ R.², POSPÍŠIL P.¹, HYNKOVÁ L.¹, BELANOVÁ R.¹, FADRUS P.³, JANČÁLEK R.⁴, ŠÁNA J.⁵, ŠLAMPÁ P.¹¹ Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ³ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno,⁴ Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁵ CEITEC, MU Brno

V přednášce budou prezentovány a diskutovány nejdůležitější klinické studie zabývající se primárními i sekundárními nádory mozku publikované v roce 2020. Jedná se o již tradiční přehledové sdělení na GlioMeetingu. V úvodu budou představena nová EANO guidelines diagnostiky a léčby difuzních gliomů dospělých. Z randomizovaných studií budou diskutovány především výsledky interim analýzy studie CATNON hodnotící radioterapii a chemoterapii u anaplastických astrocytomů bez kodelece 1p/19q. Dále bude zmíněna studie GEINO 14-01 srovnávající 6 a 12 měsíců adjuvantního temozolomidu u glioblastomů. U mozkových metastáz bude diskutována cílená stereotaktická radioterapie u mnohočetných metastáz.

XXIII/50. NOVINKY V TERAPII GLIOMŮ V ÉŘE PRECIZNÍ ONKOLOGIE – KDE JSME A KAM KRÁČÍMEPOLÍVKA J. JR.¹, ŠVAJDLER M.², POLÍVKA J.³¹ Neurologická klinika LF UK v Plzni a FN Plzeň, ² FN Plzeň a Biopoptická laboratoř s.r.o., Plzeň, ³ LF UK v Plzni a FN Plzeň

Gliální nádory, tzv. gliomy, představují početnou skupinu primárních malignit centrálního nervového systému (CNS). Především gliomy vysokého stupně malignity (tzv. high-grade gliomy) patří k nejagresivnějším nádorům CNS s velmi nepříznivou prognózou. Standardní multimodální terapie přináší pouze limitovaný benefit s relativně nízkým procentem dlouhodobých léčebných odpovědí. Pokrok ve výzkumu molekulárních biomarkerů posledních let vyústil v recentně představenou pátou edici 2021 WHO klasifikace nádorů CNS, která zároveň umožní další optimalizaci a personalizaci léčebných strategií. Hlubší analýza nádorového mutačního profilu umožňuje identifikovat potenciálně léčebně ovlivnitelné aberace, např. fúze onkogenů NTRK nebo FGFR, mutace genů IDH1, BRAF a dalších. Extenzivně je u nádorů CNS zkoumána role moderní protinádorové imunoterapie. V rámci sdělení budou diskutovány novinky z těchto oblastí a další perspektiva využití přístupů precizní onkologie a personalizované medicíny u gliomů.

Podporováno projektem Institucionálního výzkumu MZČR – FNPI, 00669806 a Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres Q39).

XXIII/52. 18F-FET A 18F-FLT PET/CT V DIAGNOSTICE LOW-GRADE GLIOMŮ: PILOTNÍ STUDIEVAŠINA J.¹, JANČÁLEK R.², HODOLIČ M.³, MACKERLE Z.², HENDRYCH M.⁴, KAZDA T.⁵, ŘEHÁK Z.⁶¹ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno, ² Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ³ Klinika nukleární medicíny LF UP a FN Olomouc,⁴ I. ústav patologie, FN u sv. Anny v Brně, ⁵ Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno, ⁶ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

Východiska: Stanovení diagnózy low-grade gliomu (LGG) je nelehké vzhledem k tomu, že konvenční diagnostické metody často poskytují nejednoznačné výsledky. PET svým charakterem metabolického zobrazení může diagnostiku upřesnit. Tymidin je nukleosidem obsaženým v DNA, jeho analog, 3'-deoxy-3'-[18F]-fluorothymidin (18F-FLT) byl zaveden do PET diagnostiky jako marker proliferační aktivity. 18F-FLT má vysokou senzitivitu pro high-grade gliomy (HGG), ale poskytuje systematicky horší výsledky v diagnostice LGG. O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrozin (18F-FET) je radiofarmakum schválené pro diagnostiku a upřesnění gliomových ložisek. **Cíl:** Cílem této studie bylo zjistit diagnostickou přesnost 18F-FET a 18F-FLT PET/CT u pacientů s primárním LGG. **Materiál a metody:** Pacienti se suspekci na LGG dle MR s plánovanou biopsií nebo resekčním výkonem předoperačně podstoupili vyšetření 18F-FET a 18F-FLT PET/CT v průběhu jednoho týdne. Chirurgický výkon s patologickou diagnostikou následoval v průběhu dalších dvou týdnů. Histopatologické nálezy byly korelovány s nálezem PET vyšetření. **Výsledky:** Šest pacientů (22–43 roků) s podezřením na LGG dle MR podstoupilo 18F-FET a 18F-FLT PET/CT s následnou chirurgickou resekci a patologickou klasifikací. Nálezy z PET vyšetření byly rozděleny do tří skupin dle positivity 18F-FET a 18F-FLT PET vyšetření. První skupina obsahovala jednoho pacienta (n = 1/6) s pozitivním 18F-FET PET (SUVmax 5,52/T5, 6,05/T40) a negativním 18F-FLT PET, s histologickou diagnózou oligodendrogliomu (grade II). Druhá skupina s pacienty s pozitivními nálezy na 18F-FET PET a jen mírně pozitivním nálezem na 18F-FLT PET. Tuto skupinu tvořili dva pacienti (n = 2/6) s nižším SUVmax u pacienta s difuzním astrocytmem WHO grade II (18F-FET PET SUVmax 3,13/T5, 3,48/T40; 18F-FLT PET SUVmax 0,84/T15) a pacientem s anaplastickým astrocytmem WHO grade III (18F-FET PET SUVmax 5,6/T5, 5,9/T40; 18F-FLT PET SUVmax 0,96/T15). Třetí skupinu tvořili pacienti

s výrazně pozitivními nálezy v obou PET vyšetřeních. V této skupině byli tři pacienti (n = 3/6) s nálezy 18F-FET (SUV_{max} 6,69/T5, 4,74/T40; 8,85/T5, 6,85/T40; a 13,31/T5, 9,15/T40) a 18F-FLT PET (SUV_{max} 2,69/T15; 3,91/T15; a 1,75/T15) metabolicky aktivních lézí a finálními diagnózami difuzního středočárového gliomu s H3 K27M mutací (grade IV), anaplastickým astrocytome (grade III), resp. anaplastickým astrocytome (grade III). **Závěr:** Předběžné výsledky v našem malém souboru pacientů potvrzují potřebu přesnější diagnostiky pacientů s LGG při nízké specifitě MR vyšetření. FET PET vyšetření je s přesnějšími výsledky než FLT u pacientů s LGG.

XXIII/53. DÉLKA ŽIVOTA PACIENTŮ PO BIOPSII S DIAGNÓZOU GLIOBLASTOMA MULTIFORME – ZKUŠENOSTI NEUROONKOLOGICKÉHO CENTRA FN OLOMOUC

HALAJ M.¹, KALITA O.¹, ŠPORÍKOVÁ Z.², TUČKOVÁ L.³, VAVERKA M.¹, HRABÁLEK L.¹, CWIERTKA K.⁴, TROJANEC R.², DRÁBEK J.², HAJDÚCH M.²

¹ Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, ² Laboratoř experimentální medicíny, Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci,

³ Laboratoř molekulární patologie, Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP v Olomouci, ⁴ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Východiska: Prognóza pacientů s diagnostikovaným multiforním glioblastomem je již několik let stacionárně neúspěšná. Největší šanci na dlouhodobé přežívání dosahujeme radikální a bezpečnou chirurgickou resekci, po které následuje multimodální adjuvantní chemoradioterapie. V malém počtu případů však nejsme schopni radikální resekci nabídnout, protože jsou tyto pacienti indikováni k provedení biopsie. **Cíl:** Cílem přednášky je zhodnocení výsledků terapie a délky přežití pacientů po biopsii s multiforním glioblastomem. **Metodika:** Retrospektivně jsme hodnotili pacienty s podezřením na gliální nádor, vyšetřených na naší klinice od roku 2006. Za zásadní jsme považovali výchozí klinický stav pacienta, předoperační MRI a PET/CT nález, typ operačního výkonu a následně histologický typ nádoru. Pro účely studie byli vyselektováni pacienti, kteří absolvovali pouze biopsii s jasným histologickým potvrzením multiforního glioblastomu, operovaných od června 2006 do prosince 2016. Indikací k provedení biopsie (stereotaktické či navigované) byla lokalizace nádoru, kterou jsme považovali za nerezekabilní, klinický stav pacienta (KS < 60, PS WHO < 2) a věk pacienta. Po histologickém potvrzení, jsme pacienty v případě dobrého klinického stavu indikovali k adjuvantní konkomitantní chemoradioterapii. Pooperačně následovala dispenzarizace s hodnocením MR nálezu a klinického stavu, každé 3 měsíce až do úmrtí pacienta. **Výsledky:** Šedesát dospělých pacientů (27 žen a 33 mužů) od 58 do 78 let bylo zařazených do této studie. Čtrnáct z nich (23 %) absolvovalo izolovanou radioterapii. Pouze 5 pacientů absolvovalo adjuvantní chemoradioterapii v celém rozsahu. Celkem 41 pacientů (69 %) progredovalo v klinickém nálezu, který neumožňoval absolvování kterékoliv formy navazující onkologické terapie. Průměrná délka přežití v skupině u pacientů s kompletní adjuvantní chemoradioterapií byla 6,6 měsíce, s radioterapií 3,1 měsíce a bez onkologické terapie pouze 2,3 měsíce. V celé skupině byla průměrná doba přežití 2,8 měsíce. **Závěr:** Dle doporučení EANO, je biopsie indikována u pacientů, kteří nejsou schopni další onkologické terapie. Dle našeho názoru, je biopsie indikována u pacientů s nepříznivým klinickým stavem, u pacientů s objemným nádorem zasahujícím do hlubokých mozkových struktur a u starých pacientů. Důvodem k provedení biopsie by měla být zejména histologická verifikace nádoru a zabránění chybné diagnóze. Neméně důležitý je pak i sběr biologického materiálu pro účely dalších studií. Z výše uvedených důvodů taktéž nedoporučujeme zařazení těchto pacientů do souborů hodnotících délku přežití po radikální resekci.

XXIII/54. GLIOMY LIMBICKÉHO A PARALIMBICKÉHO SYSTÉMU, TECHNIKA A VÝSLEDKY RESEKČÍ

BARTOŠ R.¹, MALUCELLI A.¹, TŘEBICKÝ F.², RADOVNICKÝ T.¹, SAMEŠ M.¹

¹ Neurochirurgická klinika, Masarykova nemocnice v Ústí na Labem, Krajská zdravotní a.s., ² FN Na Bulovce, Praha

Gliomy limbického a paralimbického systému představují anatomicky a tím pádem i operačními přístupy unikátní skupinu mozkových nádorů. Mikrochirurgie v kombinaci s moderními perioperačními postupy zvyšuje šance na radikální odstranění těchto gliomů. Z hlediska lokalizace je dělíme do 3 základních skupin: 1) gliomy inzuly; 2) gliomy amygdalohippokampálního komplexu; 3) gliomy oblasti gyrus cinguli. V přednášce se věnujeme anatomii i funkci limbického a paralimbického systému a v návaznosti na ni představujeme ucelený pohled na jednotlivé neurochirurgické přístupy k těmto oblastem. Maximální resekce za zachování funkční integrity mozku je předpokladem následné smysluplné onkologické léčby. Taktéž prezentujeme výsledky operací našeho pracoviště ve smyslu morbidity a radikality za posledních 10 let.

XXIII/55. GLIOBLASTOM: FENOMÉN RYCHLÉ PROGRESE PŘED ZAHÁJENÍM ADJUVANTNÍ LÉČBY

LAKOMÝ R.¹, KAZDA T.^{2,3}, SELINGEROVÁ I.⁴, BELANOVÁ R.⁵, POPRACH A.¹, SMRČKA M.⁶, FADRUS P.⁶, JANČÁLEK R.⁶, SLABÝ O.^{1,3}, ŠLAMPA P.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ² Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno, ³ CEITEC, MU Brno, ⁴ RECAMO, MOÚ Brno,

⁵ Oddělení radiologie, MOÚ Brno, ⁶ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Standardní léčba glioblastomu se za posledních 15 let zásadně nezměnila. Stále spočívá v maximální bezpečné resekci nádoru, adjuvantní konkomitantní chemoradioterapii a následné chemoterapii s temozolomidem. U cca poloviny pacientů s glioblastomy se na plánovacím MR vyšetření před zahájením pooperační radioterapie objevuje časná progresse nádoru. **Soubor pacientů a metody:** Retrospektivní analýza souboru 155 pacientů s glioblastomem léčených v našem onkologickém centru od 1/2014 do 12/2017 se zaměřením na incidenci, lokalizaci a predikci časné progresse (REP) nádoru po operaci a srovnání přežití pacientů s nebo bez progresse ve vztahu k použité léčbě. Do analýzy bylo vybráno celkem 90 pacientů, kteří měli provedeno předoperační, pooperační a plánovací MR vyšetření. **Výsledky:** Medián věku byl 59 let, v 59 % se jednalo o muže a 39 pacientů (43 %) podstoupilo makroskopicky radikální resekční výkon. Stuppův režim byl indikován u 64 (71 %) pacientů, u 26 (29 %) byla podána samotná radioterapie. Časná progresse nádoru (REP) na plánovacím MR vyšetření byla zachycena u 46 (51 %) pacientů, nejčastěji v lůžku po operaci a hlavním prediktorem pro její výskyt byl neradikální resekční výkon (p < 0,001). Přítomnost REP na plánovacím MR vyšetření potvrdila roli silného negativního prognostického faktoru, medián celkového přežití (OS) pacientů s REP byl 10,7 vs. 18,7 měsíce, 2leté OS 15,6 % vs. 37,7 % (HR 0,53 pro pacienty bez REP; p = 0,007). Pacienti s REP, kteří

byli léčeni Stuppovým režimem měli delší OS ve srovnání se samotnou radioterapií, medián OS byl 16,0 vs. 7,5 měsíce (HR = 0,5; p = 0,022), 2leté OS 22,3 % vs. 5,6 %. Interval mezi operací a zahájením radioterapie neměl na OS vliv, a to jak u pacientů s REP, tak v celém souboru. **Závěr:** Časná progresie glioblastomu na plánovacím MR vyšetření je silný negativní prognostický faktor, který by měl být zohledněn při zařazování pacientů do klinických studií. Výskyt REP je častější u pacientů po neradikálních resekcích. Absolvování kompletního Stuppova režimu u pacientů s REP je příznivým prognostickým faktorem.

Práce byla podpořena MZ ČR – Koncepční rozvoj výzkumné organizace (MOÚ 00209805 a FN Brno 65269705) a grantem AZV NU20-03-00148 a NV19-05-00410.

XXIII/56. ANTIVIROVÁ TERAPIE U GLIOBLASTOMŮ

KALITA O., HRABÁLEK L.
FN Olomouc

Cílem toho sdělení je seznámení se současným stavem antivirové terapie u glioblastomů, vč. studie a grantu, do kterého jsou zahrnuta i pracoviště v ČR. Mnoho proteinů cytomegaloviru (CMV), např. IE protein apod., mají schopnost kontrolovat buněčný cyklus, diferenciaci, chromosomální stabilitu, angiogenezi, metabolismus a migraci buněk. U 90–100 % primárních maligních mozkových nádorů byla jednoznačně potvrzena přítomnost nukleových kyselin CMV. Vše ukazuje k tomu, že CMV může ovlivňovat i progresi glioblastomu (GBM). Experimentální a klinická data ukázala rozdíl v celkovém přežití (OS) mezi „low grade infection“ (33 měsíců) a „high grade infection“ GBM (13 měsíců). Tyto závěry vedly k testování antivirové terapie u GBM. Studie VIGAS zkoušela nejprve bezpečnost a potenciační efektivitu vangancikloviru u GBM. Pacienti dostávali dávku 900 mg vangancikloviru 2krát denně po dobu 3 týdnů, a následně 450 mg 2krát denně po dobu 21 týdnů. Dvouleté OS bylo 50 % ve srovnání s 18 % v kontrolní skupině. Medián OS byl 24,1 měsíce u skupiny s vanganciklovirem a 13,1 měsíce v kontrolní skupině. Na základě těchto dat byla v současnosti započata multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze II (Vigas-2). Dospělí pacienti jsou randomizováni do skupiny se Stuppovým režimem + placebo a do skupiny se Stuppovým režimem + valganciklovir. Distribuce do skupin je v poměru 1 : 1, s ohledem na metylaci promotoru MGMT a použití Optune. Souběžně probíhá i grant zabývající se hodnocením vzorků nádoru vzhledem k detekci CMV infekce a reakce na antivirovou terapii. Projekt ve formě grantu (Strategie antivirové léčby glioblastomu: hodnocení klinické odpovědi a studie biomarkerů – AZV (NU21-03-00195) má tyto hlavní cíle: 1) optimalizovat v současné době nejednotný imunohistochemický (IHC) protokol pro detekci proteinů HCMV v biopsiích GBM; 2) provést translační laboratorní testy s lidskými astrocyty a modely GBM infikovanými či neinfikovanými HCMV nebo exprimujícími hlavní transkripční faktory HCMV IE72/86, sledovat biologické chování a odpověď na experimentální terapii; 3) provést rozsáhlou IHC analýzu buněčného cyklu, odpovědi na poškození DNA, kmenových buněk a proteinů asociovaných s virem jako kandidátních prediktivních biomarkerů pomocí vzorků GBM z Olomouce a Švédska; 4) korelovat naše laboratorní výsledky s klinickým výsledkem pacientů pro posouzení dopadu antivirové léčby a identifikovat potenciální biomarkery, které by vedly k budoucí terapii GBM. Doufáme, že uvedené projekty zlepší naše porozumění patogeneze GBM a významu HCMV jako cíle léčby.

XXIII/58. ONKOLOGICKÁ LÉČBA PO OPERACÍCH LOW GRADE GLIOMŮ POHLEDEM OD OPERAČNÍHO STOLU

NEUMAN E.¹, SOVA M.¹, VYBÍHAL V.¹, KOŠTÁLOVÁ M.², PROCHÁZKOVÁ K.³, DOLEŽELOVÁ A.¹, KYJAS P.¹, SMRČKA M.¹

¹ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ² Neurologická klinika LF MU a FN Brno, ³ FN Brno

Onkologická léčba po operacích low grade gliomů se řídí doporučeními EANO 2021. Málo se však myslí na to, že následná onkologická léčba (myšleno radioterapie, ne chemoterapie) negativně ovlivní možnost reoperace recidiv těchto nádorů. V současné době, kdy se operativa téměř všech low grade gliomů přesunuje do sféry awake resekce, je důležité zachování kognitivních funkcí. Deficit kognitivních funkcí (k němuž radioterapie vede) výrazně omezuje spolupráci pacienta při operaci. V součtu s poradacími změnami na MR, které věrně imitují low grade gliom, tak pooperační radioterapie víceméně znemožňuje smysluplné provedení operace recidivy. A přitom chirurgická léčba je ze všech léčebných modalit nejučinnější. Doporučení EANO 2021 stojí především na studii RTOG 9802, která sama má ale vratké základy (jak bude v přednášce doloženo). A přitom existuje jiný přístup k léčbě, spočívající v opakovaných operacích, následně chemoterapii a teprve nakonec radioterapii, když už není jiné východisko. Publikované výsledky (máme na mysli pouze délku přežití) jsou více než srovnatelné. Není tedy čas na změnu?

XXIII/257. ZVÝŠENÁ EXPRESIA DLHEJ NEKÓDUJÚCEJ RNA BTN2A3P PRISPIEVA K MALÍGNEMU FENOTYPU GLIOBLASTOMU

JASÍK M.¹, SOUČKOVÁ K.¹, VEČERA M.¹, SMRČKA M.², ŠÁNA J.^{1,3}, SLABÝ O.^{1,4}

¹ CEITEC, MU Brno, ² Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ³ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ⁴ Biologický ústav LF MU, Brno

Východiska: Dlhé nekódující RNA (lncRNA) sú významným regulátorom širokého spektra bunkových procesov. V zdravom tkanive vykazujú vysoko špecifické expresné profily. Dysregulácia lncRNA je predmetom štúdia u rady nádorov vrátane glioblastomu, ktorý je najčastejším primárnym maligným nádorom mozgu. Podľa dát získaných z TCGA a nezávislej kohorty pacientov analyzovanej na našom pracovisku bola expresia BTN2A3P lncRNA v tkanivách glioblastomu zvýšená oproti normálnemu tkanivu. Funkcia tohoto transkriptu nebola zatiaľ popísaná. **Materiál a metódy:** Knockdown BTN2A3P lncRNA v bunecnej línii U251-MG bol docielený metódou CRISPR/Cas9 s využitím lentivírusového represorového konštruktu dCas-KRAB v kombinácii s gRNA cieľiacimi na pozície -22, +137 a +256 nt od miesta počiatku transkripcie. K tvorbe línii slúžiacich ako negatívna kontrola boli využité necieľiace gRNA. Expresia BTN2A3P bola analyzovaná pomocou qRT-PCR (TaqMan Gene Expression Assay). Stabilita expresie bola monitorovaná po dobu 16 pasáží. Línie boli podrobené panelu *in vitro* testov a analýze bunecného cyklu. Ortotopická xenotransplatacia do NOD scid gama myší (n = 11) poslúžila k posúdeniu vplyvu miery expresie BTN2A3P na maligný fenotyp buniek *in vivo*. **Výsledky:** Expresia BTN2A3P sa vo vygenerovaných líniiach líšila v závislosti na použitej gRNA. Pokles v efektívite

represie so stúpajúcou pasážou poukazoval na možnú selekčnú výhodu klonov s vyššou hladinou BTN2A3P. U línie s najefektívnejšou represiou BTN2A3P (B3) bola pozorovaná nižšia schopnosť zakladať kolónie ($p < 0,05$), oproti negatívnej kontrole. Analýza vzťahu medzi expresiou BTN2A3P a počtom kolónií odhalila pozitívnu koreláciu ($p < 0,05$). Priemerná veľkosť nádorových ložisiek u myšieho ortotopického modelu sa medzi pokusnými skupinami nelíšila. V kontrolnej skupine došlo k rozvoju nádoru u všetkých myší, zatiaľ čo v skupine B3 tomu tak bolo len u 60 % jedincov. Pilotný experiment ukázal, že by sa BTN2A3P lncRNA mohla podieľať na regulácii expresie miR-34a-p5. **Záver:** Z našich experimentov vyplýva, že zvýšená expresia BTN2A3P sa podieľa na malignite glioblastomu *in vitro*. Výsledky pilotného experimentu na myšom ortotopickom modeli naznačili, že zvýšená hladina BTN2A3P môže prispievať k schopnosti zakladať nádory *in vivo*. Molekulárny mechanizmus, prostredníctvom ktorého BTN2A3P reguluje génovú expresiu je v súčasnosti predmetom skúmania. Podporené z programového projektu MZ ČR s reg. č. NV19-03-00501, NV19-03-00559, NV18-03-00398. Všetky práva podľa predpisov na ochranu duševného vlastníctva sú vyhradené.

XXIV. Hematoonkologie

XXIV/18. CAR-T LYMFOCYTY V LÉČBĚ HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT – PRAKTICKÉ ZKUŠENOSTI

FOLBER F.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Autologní T lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (CAR-T) představují novou naději pro pacienty s dosud obtížně léčitelnými nebo zcela nevléčitelnými malignitami. V současné době jsou registrovány tři preparáty pro léčbu 3. linie některých nonhodgkinských B-lymfomů (axikabtagen ciloleucel, brexukabtagen autoleucel a tisagenlekleucel) a akutní B-lymfoblastické leukemie dětí a mladých dospělých (tisagenlekleucel). V ČR je pro léčbu pomocí těchto přípravků certifikováno již několik center, přičemž pouze naše pracoviště disponuje všemi třemi. Ve sdělení budou uvedeny zkušenosti z reálné praxe, zejména celý proces léčby, její účinnost a specifické nežádoucí účinky. V blízké době můžeme čekat registraci dalších preparátů pro pacienty s lymfomy a mnohočetným myelomem. Zmíněny budou také zkoumané aplikace v solidní onkologii.

XXIV/234. PSEUDOHYPERFOSFATEMIE U PACIENTA S MNOHOČETNÝM MYELOMEM

ČERMÁKOVÁ Z.¹, GOTTWALDOVÁ J.¹, TOMANOVÁ J.², ADAM Z.³, VACULOVÍČ T.⁴

¹ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ Brno, ² Oddělení klinické biochemie, FN Brno, ³ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ⁴ PĚF MU, Brno

Východiska: Pseudohyperfosfatemie u pacientů s mnohočetným myelomem je fenomén, který je v literatuře popisován. Jako příčina se uvádí analytická interference při stanovení fosfátů nebo vznik vazby fosfátů s monoklonálním proteinem. U pacienta s mnohočetným myelomem typu IgG kappa vzniklo podezření na pseudohyperfosfatemii (fosfáty > 3 mmol/l, bez renálního postižení, PTH a vitamin D v normě). Naším cílem bylo prokázat, že se jedná o pseudohyperfosfatemii a určit její původ. **Metody:** Anorganické fosfáty byly měřeny rutinní molybdenátovou metodou v séru. Byla provedena simulace průběhu měření ve zkumavkách, dle metodického listu pro analyzátor v desetinasobném objemu. Retrospektivně byly vyhodnoceny detailní záznamy měření z analyzátoru. Další měření fosfátů bylo provedeno po deproteinaci séra kyselinou sulfosalicylovou. Způsob deproteinace byl ověřen na 20 kontrolních vzorcích. Fosfáty a monoklonální imunoglobulin byly sledovány v průběhu léčby pacienta. Dále bylo provedeno stanovení celkového fosforu ve smíšeném vzorku séra pacienta před a po deproteinaci metodou hmotnostní spektrometrie. Stejným postupem i metodou bylo vyšetřeno 10 kontrolních vzorků. **Výsledky:** Koncentrace fosfátů v séru pacienta byla v séru 3,38 mmol/l. Při manuálním provedení reakce došlo ke vzniku zákalu, což se shoduje s neobvyklým zvyšováním absorbance na detailním záznamu analyzátoru. Po deproteinaci byla hodnota fosfátů 1,17 mmol/l. Na 20 kontrolních vzorcích (bez přítomnosti monoklonálního proteinu) jsme ověřili způsob deproteinace. Korelační koeficient mezi koncentracemi fosfátů a monoklonálního proteinu v průběhu léčby pacienta byl $R_2 = 0,8948$. Hodnoty celkového fosforu ve smíšeném vzorku pacienta byly 3,60 mmol/l před a 1,20 mmol/l po deproteinaci a shodovaly se s mediány hodnot pro kontrolní skupinu (3,40; 95% IS: 3,01–4,12 mmol/l před a 1,01; 95% IS: 0,79–1,28 mmol/l po deproteinaci). **Závěr:** U pacienta jsme potvrdili výskyt pseudohyperfosfatemie. Dle výrazného rozdílu v koncentraci fosfátů v séru před a po deproteinaci společně s normální hodnotou celkového fosforu usuzujeme, že se jedná o interferenci analytickou. Vzhledem k narůstajícímu počtu pacientů s mnohočetným myelomem je třeba myslet na možné interference a vzorky individuálně zpracovat.

XXIV/258. ALOGENNÍ TRANSPLANTACE U AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE – ZKUŠENOSTI CENTRA

KUPSA T.¹, VANĚK J.¹, VÍŠEK B.², LÁNSKÁ M.², ZAVŘELOVÁ A.², JEBAVÝ L.¹, RADOCHA J.², HORÁČEK J.¹, ŽÁK P.²

¹ Fakulta vojenského zdravotnictví, UO, Brno, ² IV. interní hematologická klinika, LFHK UK a FN Hradec Králové

Východiska: Pacienti s akutní myeloidní leukemií (AML) středního a vysokého rizika jsou indikováni k alogenní transplantaci krvetvorných buněk v případě dostupnosti vhodného dárce a absence závažných komorbidit. Pro tyto nemocné jde o zatím nejlepší možnost konsolidační léčby, která prodlužuje trvání remise onemocnění i celkové přežití, ale je spojena s významnou morbiditou i mortalitou. Naším cílem bylo při retrospektivní analýze souboru nemocných identifikovat jedince, kteří profitovali z intenzifikace léčby. **Metodika:** Analyzovali jsme soubor 80 pacientů s AML diagnostikovanou v období let 2010–2016. Všichni nemocní byli léčeni indukční chemoterapií „3 + 7“ následovanou konsolidační terapií zahrnující alogenní transplantaci krvetvorných buněk u 57 jedinců (71 %), nebo pouze chemoterapií. Všichni přežívající pacienti byli sledováni nejméně dva roky od diagnózy AML. V léčbě těchto nemocných nebyly používány FLT3 inhibitory. **Výsledky:** U 55 nemocných (69 %) bylo indukční chemoterapií dosaženo kompletní remise AML. Celkové přežití v souboru bylo ovlivněno hematologickým relapsem ($p < 0,001$), vysokým cytogenetickým rizikem ($p = 0,001$) a věkem nad 65 let ($p = 0,033$). Pacienti, u kterých se v období dvou let od diagnózy nerozvinul relaps AML, měli nízké riziko relapsu a delší celkové přežití ($p < 0,001$). Alogenně transplantovaní nemocní byli mladší ($p = 0,009$) a měli delší celkové přežití ($p = 0,010$). Selhání indukční terapie u nemocných s nízkým a středním rizikem AML (8/47, 17 %) nebylo spojeno s horším celkovým přežitím. U nemocných s vysokým rizikem AML došlo k selhání indukční terapie u 52 % případů. Medián přežití byl v této kohortě nemocných 6,7 měsíce, resp. 12 měsíců u 8 alogenně transplantovaných jedinců. **Závěr:** U nemocných s AML nízkého a středního rizika lze rezistenci k indukční chemoterapii překonat alogenní transplantací krvetvorby. Významná část nemocných s AML vysokého rizika je k indukční terapii rezistentní. U těchto nemocných je účinnost alogenní transplantace krvetvorby značně limitovaná a jejich celkové přežití je krátké. Tito nemocní by jistě profitovali z inovativních léčebných postupů.

Práce byla podpořena z MO ČR – DZRO 1011 (FVZ UO).

XXIV/259. SÉROVÉ HLADINY INTERLEUKINU-8 A INTERLEUKINU-GAMA SOUVISÍ S LÉČEBNOU ODPOVĚDÍ NA AZACYTIDIN U NEMOCNÝCH S MYELODYSPLASTICKÝM SYNDROMEM VYSOKÉHO RIZIKA

KUPSA T.^{1,2}, HORÁČEK J.^{1,2}, BĚLOHLÁVKOVÁ P.², JEBAVÝ L.^{1,2}, ŽÁK P.²

¹ Fakulta vojenského zdravotnictví, UO, Brno, ² IV. interní hematologická klinika LFHK UK a FN Hradec Králové

Výhodiska: Léčebné možnosti u myelodysplastického syndromu (MDS) vysokého rizika jsou omezené. Kurativním přístupem je alogenní transplantace krvetvorných buněk. Tato léčba je dostupná mladším nemocným bez závažných komorbidit. Základním lékem tak zůstává hypometylační látka azacytidin. Zjišťovali jsme, zda lze využít sérových hladin vybraných cytokinů jako prognostických markerů u nemocných s MDS léčených azacytidinem. **Metodika:** Hodnotili jsme sérové hladiny 16 analytů na souboru 32 pacientů ve věku $71,2 \pm 3,1$ roku, medián 72 let. Vzoroky séra byly odebrány před zahájením léčby. Měřili jsme hladiny interleukinů IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, epidermal growth factor, interferon- γ , monocyte chemoattractant protein-1, tumor necrosis factor- α , vascular endothelial growth factor, solubilní receptor α pro IL-2, solubilní receptor pro IL-6 a solubilní receptory pro TNF typu I a II. Analyty byly stanoveny metodou proteinového biočipu na analyzátoru Evidence Investigator (Randox). U všech nemocných odpovídalo IPSS skóre vyššímu střednímu nebo vysokému riziku. Nemocní byli také skórováni podle revidovaného IPSS (IPSS-R). IPSS-R vysoké nebo velmi vysoké bylo u 26 nemocných. V 6 případech odpovídalo IPSS-R střednímu riziku. Nemocní byli léčeni azacytidinem v dávce 75 mg/m^2 v 7 následujících pracovních dnech cyklu o délce 4 týdny, s možností redukce dávky pro závažné cytopenie nebo infekce. Hodnotili jsme časnou léčebnou odpověď po 6 cyklech léčby a celkové přežití. Pouze 4 nemocní v tomto souboru podstoupili alogenní transplantaci krvetvorných buněk, u nich byl azacytidin aplikován před transplantací. **Výsledky:** Riziková kategorie dle IPSS ani IPSS-R nesouvisela s hladinami měřených analytů. Hodnocením časné léčebné odpovědi na azacytidin jsme identifikovali 8 nemocných (25 %) s časnou progresí MDS při léčbě. Tito nemocní měli vyšší hladiny IL-8 ($167,09 \pm 139,18$ vs. $44,24 \pm 38,17$ pg/ml, $p = 0,0125$) a interferonu- γ ($2,53 \pm 3,33$ vs. $0,52 \pm 0,30$ pg/ml, $p = 0,0303$). V souboru bylo 7 nemocných přežívajících déle než 18 měsíců. Tito nemocní měli nižší hladiny IL-1 α ($0,15 \pm 0,07$ vs. $0,28 \pm 0,19$ pg/ml, $p = 0,0431$). V této skupině byli více zastoupeni jedinci se středním rizikem dle IPSS-R ($p = 0,0122$) v porovnání s ostatními nemocnými z této kohorty. **Závěr:** Odhad prognózy u MDS vysokého rizika dle IPSS a IPSS-R není zcela přesný. V této skupině souvisely vyšší hladiny IL-8 a Interferonu- γ s časným selháním léčby azacytidinem. Střední riziko dle IPSS-R a nižší hladiny IL-1 α byly prediktory delšího celkového přežití.

Práce byla podpořena z MO ČR – DZRO 1011 (FVZ).

XXIV/260. SÉROVÉ HLADINY VYBRANÝCH CYTOKINOVÝCH RECEPTORŮ U AKUTNÍ LYMFOLASTICKÉ LEUKEMIE DOSPĚLÝCH: SOLIBILNÍ RECEPTOR PRO INTERLEUKIN-2 KORELUJE S BCR/ABL POZITIVITOU

HORÁČEK J.^{1,2}, KUPSA T.^{1,2}, VANĚK J.¹, JEBAVÝ L.^{1,2}, ŽÁK P.²

¹ Fakulta vojenského zdravotnictví, UO, Brno, ² IV. interní hematologická klinika LFHK UK a FN Hradec Králové

Výhodiska: Cytokiny jsou důležitou součástí nádorového mikroprostředí. V některých studiích byl popsán diagnostický a/nebo prognostický význam cytokinů u akutních leukemií a dalších hematologických malignit. Cílem studie bylo vyhodnocení sérových hladin vybraných cytokinů u akutní B-lymfoblastické leukemie (B-ALL) při diagnóze a v kompletní remisi (CR), a jejich souvislost s prognostickými faktory, přežitím bez relapsu (RFS) a celkovým přežitím (OS). **Soubor pacientů a metody:** Do studie bylo zařazeno 42 pacientů s nově diagnostikovanou B-ALL (medián věku 49, rozmezí 19–75 let; 28 mužů, 14 žen; 19 BCR/ABL pozitivních). Byla použita Cytokine IV Array (Randox) obsahující následující analyty: solubilní receptor α pro IL-2 (sIL-2R α), solubilní receptor pro IL-6 (sIL-6R), solubilní receptor pro TNF- α typu I a II (sTNFR-1, sTNFR-2) a matrix metaloproteináza-9 (MMP-9). Všechny analyty byly měřeny pomocí biočipové technologie na analyzátoru Evidence Investigator při diagnóze a při dosažení CR. Byly hodnoceny korelace mezi cytokiny, uznávanými prognostickými faktory (věk, počet leukocytů, imunofenotyp, BCR/ABL pozitivita, nedosažení CR indukční léčbou), RFS a OS. Statistické hodnocení bylo provedeno profesionálním statistikem pomocí softwaru R 3.5.3 (R Core Team 2019). Hodnoty pravděpodobnosti ($p < 0,05$) po korekci na vícenásobné testování byly považovány za statisticky významné. **Výsledky:** Při diagnóze B-ALL byly ve srovnání s CR zjištěny významně vyšší hladiny sIL-2R α , sIL-6R, sTNFR-1, sTNFR-2 a nižší hladiny MMP-9 ($p < 0,001$ ve všech případech). V CR sIL-2R α koreloval se sIL-6R, sTNFR-1, TNFR-2 ($p < 0,001$) a sIL-6R koreloval se sTNFR-2 ($p < 0,001$). BCR/ABL pozitivní pacienti měli při diagnóze vyšší hladiny sIL-2R α ($r = 0,484$; $p = 0,014$). V naší kohortě bylo CR po jednom cyklu indukční terapie dosaženo u 88 % pacientů, 1letý RFS byl 74 % a 1letý OS 86 %. Sérové hladiny hodnocených cytokinů nekorelovaly s dosažením CR po jednom cyklu indukční terapie, RFS nebo OS. **Závěr:** Sérové hladiny všech hodnocených cytokinů jsou významně alterované u nově diagnostikované B-ALL a odráží aktivitu onemocnění. Byla zjištěna statisticky významná korelace mezi BCR/ABL pozitivitou a hladinami sIL-2R α při diagnóze. Zatím jsme nenalezli významné korelace s odpovědí na první indukční terapii, RFS nebo OS. Budou potřebné další studie s větším spektrem cytokinů a delším sledováním.

Podpořeno z MO ČR – DZRO 1011 (FVZ UO) a MZ ČR – RVO 00179906 (FN HK).

XXIV/261. ANALÝZA MIKROPROSTŘEDÍ KOSTNÍ DŘEŇ POMOCÍ EXOZOMÁLNÍCH MIKRORNA U MNOHOČETNÉHO MYELOMU, EXTRAMEDULÁRNÍHO ONEMOCNĚNÍ A PLAZMOCELULÁRNÍ LEUKEMIE

GREGOROVÁ J.¹, ŽÁRSKÁ M.¹, VLACHOVÁ M.¹, RADOVÁ L.², ALMÁŠI M.³, ŠTORK M.⁴, POUR L.⁴, ŠEVČÍKOVÁ S.⁵

¹ MU, Brno, ² CEITEC, MU, Brno, ³ Ústav patologické fyziologie, LF MU a FN Brno, ⁴ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ⁵ Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno

Výhodiska: MikroRNA (miRNA) jsou krátké, nekódující molekuly RNA, které se podílejí na mnoha fyziologických, ale i patologických procesech. Mnohočetný myelom (MM) je druhé nejčastější hematologické onemocnění plazmatických buněk (PC). Přežití pacientů je negativně ovlivněno tzv. extramedulárním onemocněním (EM), které je způsobeno ztrátou závislosti PC na mikroprostředí kostní dřve a jejich vycestováním mimo kostní dřeň. Plazmocelulární leukemie (PCL) je vzácná, ale agresivní forma monoklonálních gamapatií. PCL je nejčastěji definována přítomností > 20 % cirkulujících plazmatických buněk v periferní krvi. Exozomy jsou malé membránové vezikuly, které jsou aktivně vylučovány různými typy buněk za účelem mezibuněčné komunikace. Komunikace je zprostředkována přítomností proteinů, DNA a RNA obsažených uvnitř vezikul. Význam exozomálních miRNA v patogenezi MM byl prokázán několika studiemi. Předpokládáme, že se podílejí i na rozvoji EM. Cílem této práce byla analýza dysregulace miRNA u EM onemocnění ve srovnání s MM.

Cíle: Cílem této práce bylo analyzovat expresi exozomálních mikroRNA (miRNA) v plazmě kostní dřeně u pacientů s mnohočetným myelomem (MM), extramedulárním onemocněním (EMD) a plazmocelulární leukémií (PCL). **Závěr:** Tato studie prokázala, že existují rozdílně exprimované exozomální miRNA mezi MM, EMD a PCL pacienty. Tyto miRNA mohou podporovat maligní změny v mikroprostředí kostní dřeně a napomáhat tak růstu a invazivitě EMD a PCL buněk. V explorativní fázi bylo celkově osekvenováno 1128 miRNA, přičemž do následné analýzy bylo vzato 222 miRNA s minimálně jedním readem na milion v alespoň osmi vzorcích. Analýza prokázala šest odlišně exprimovaných miRNA ($p < 0,095$) mezi třemi skupinami pacientů. Všechny tyto miRNA byly použity ve validační fázi studie. Validační fáze je v současné době analyzována.

Tato práce byla podpořena grantem MZ ČR AZV 18-003-00203.



VÁŠ PARTNER V ONKOUROLOGII

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

XXV/17. PANELOVÁ DISKUSE ÚČASTNÍKŮ CZECRIN ONCO NETWORK

DEMLOVÁ R.¹, OBERMANNOVÁ R.², LOJOVÁ M.³

¹ Oddělení klinických hodnocení, MOÚ Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ³ Úsek klinických hodnocení, MOÚ Brno

Velká výzkumná infrastruktura Czech Clinical Research Infrastructure Network (VVI CZECRIN) je národní infrastrukturou pro klinicky orientovaný medicínský výzkum, realizovaný cestou nekomerčně iniciovaných klinických studií. Pod vedením Masarykovy univerzity v Brně ve spolupráci s Fakultní nemocnicí u sv. Anny v Brně byla vytvořena dlouhodobě udržitelná klinicko-výzkumná expertní síť se zapojením fakultních nemocnic a univerzitních pracovišť. Dlouhodobým cílem VVI CZECRIN je zvýšení kvality a počtu nekomerčních klinických studií probíhajících v ČR a současně ve spolupráci s ECRIN-ERIC jejich realizace na mezinárodní úrovni. Dopad nekomerčních klinických studií je zcela zásadní, vzhledem k tomu, že se věnují se klíčovými otázkám z klinické praxe, často v oblastech opomíjených farmaceutickým průmyslem. Jejich výsledky přináší potřebná nezávislá Evidence-Based Data (EBM), která mohou pozitivně ovlivnit doporučení odborných společností a zefektivnit systém zdravotní péče o naše pacienty. Velká výzkumná infrastruktura Czech Clinical Research Infrastructure Network realizuje rovněž vlastní nekomerční klinický výzkum s prioritami vývoje inovativních léčiv personalizované somatobuněčné terapie v oblastech onkologie, pediatrie a vzácných onemocnění. Dalšími výzkumnými oblastmi VVI CZECRIN jsou klinické studie v oblasti hodnocení klinických dat z reálné klinické praxe (Real World Data), farmakoeconomiky a Health Technology Assessment a oblast regulační vědy (Regulatory Science). Plně rozvinutá VVI CZECRIN má ambici podpořit akademický výzkumný rozvoj, který bude globálně kompetitivní, současně se sociálně-ekonomickým a zdravotním dopadem na zdraví populace. Od roku 2020 je realizován koncept výzkumných spoluprací v tzv. DISEASE ORIENTED CLINICAL INVESTIGATION NETWORK, přičemž jednou z prvních je budována oborová síť pro oblast onkologických klinických studií (CZECRIN ONCO) s koordinující institucí MOÚ a se zapojením všech komplexních onkologických center, které se věnují klinickému výzkumu. V rámci BOD 2021 se v rámci bloku PharmAround budeme věnovat realizovaným klinickým studiím v rámci sítě CZECRIN ONCO, včetně dalších rozvojových oblastí nekomerčního klinického výzkumu.

XXV/19. SOMATOBUNĚČNÁ PROTINÁDOROVÁ IMUNOTERAPIE NA BÁZI DENDRITICKÝCH BUNĚK: ZKUŠENOSTI S VÝROBOU LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PILÁTOVÁ K.¹, HLAVÁČKOVÁ E.², MÚDRY P.², MERHAUTOVÁ J.¹, KAŠKO T.¹, SELINGEROVÁ I.³, DEMLOVÁ R.¹, ŠTĚRBA J.², VALÍK D.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.¹

¹ Farmakologický ústav, MU, Brno, ² Klinika dětské onkologie FN Brno, ³ MOÚ Brno

Protinádorová vakcína na bázi dendritických buněk (DC) představuje jednu z léčebných modalit tumorů vysokého rizika u dětí a mladých dospělých. Tuto vakcínu vyrábíme v čistých prostorách Farmakologického ústavu Masarykovy univerzity v rámci akademického klinického hodnocení fáze I/II „Kombinovaná protinádorová terapie s ex vivo manipulovanými dendritickými buňkami produkujícími interleukin-12 u dětských, adolescentních a mladých dospělých pacientů s progredujícími, relabujícími nebo primárně metastatickými malignitami vysokého rizika“, jehož primárním cílem je zhodnocení bezpečnosti intradermálního podávání vyrobených DC. Výroba vakcíny probíhá ve dvou fázích. Nejprve je připraven nádorový lysát jako zdroj nádorových antigenů pacienta. Následně jsou z monocytů pacienta získaných leukaferézou připraveny DC pulzované antigeny autologního nádorového lysátu. Výstupní kontrola kvality vyrobené vakcíny zahrnuje stanovení viability, výtěžnosti, imunofenotypu a imunostimulačních vlastností DC (tj. produkce cytokinů: IL-10 a IL-12, schopnost stimulace T lymfocytů) a ověření neinfekčnosti. Výroba vakcíny je však z pohledu výtěžnosti i imunobiologických vlastností DC velice variabilní. Negativní vliv na výrobu vakcíny má zejména protinádorová terapie ovlivňující biologické vlastnosti monocytů. Určitá kombinace protinádorových léčiv podávaná až 60 dní před leukaferézou je spojena se sníženou produkcí IL-12 a nedostatečnými imunostimulačními vlastnostmi DC, což následně často vede k nesplnění specifikací kontroly kvality a nepropuštění vakcíny pacientovi k aplikaci. S ohledem na výsledky krevního obrazu pacienta před leukaferézou a složení leukaferetického produktu jsme pozorovali, že kombinace nízkého relativního počtu lymfocytů a vysokého relativního počtu neutrofilů v krevním obrazu a vysokého podílu monocytů v leukaferetickém produktu je spojena s nepříznivě vysokou expresí CD14 na vyrobených buňkách. Vysoký počet nezralých granulocytů v periferní krvi v důsledku podávání růstových faktorů granulocytů je navíc spojen se sníženou schopností DC stimulovat alogenní T lymfocyty. Optimální doba pro odběr monocytů by tedy byla před podáním interferující terapie, což by s ohledem na výrobu vakcíny u většiny pacientů znamenalo implementaci výroby DC z kryokonzervovaných monocytů. Zaměřili jsme se tedy na studium vlivu kryokonzervace monocytů na diferenciaci, maturaci a imunostimulační vlastnosti DC. Budou prezentovány výsledky pilotních experimentů.

Práce byla podpořena projekty CZECRIN (LM2015090) a CZECRIN_4PATIENTY (Reg. No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826).

XXV/67. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY CHECKPOINT INHIBITORŮ – ŘEŠENÍ A PRAKTICKÉ DOPADY

GONĚC R.

Ústavní lékárna, MOÚ Brno

Používání checkpoint inhibitorů píše novou kapitolu v léčbě nádorových onemocnění. Od té doby, co se tyto monoklonální protilátky dostaly do praxe, staly se postupně úspěšným standardem v léčbě některých typů rakoviny. Tím, že zvyšují imunitní odpověď proti nádorovým buňkám, mohou úspěšně bránit rozvoji onemocnění, případně bránit jeho návratu. V minulých letech v rámci MOÚ absolvovalo nebo absolvuje tento typ imunoterapie asi 350 pacientů. Ve většině

případů se jedná o velmi bezpečnou léčbu s minimem nežádoucích účinků. U přibližně každého sedmého pacienta ale dojde k rozvoji autoimunitní poruchy. Ta může zasáhnout prakticky jakoukoliv tkáň v organismu a bez včasného rozpoznání a patřičné léčby může i ohrozit život pacienta. Tento typ nežádoucího účinku se může objevit jak po jediném podání, tak po několika měsících léčby. Nejčastěji se setkáváme s pneumonitidou, hepatitidou a kolitidou. Léčba zahrnuje nasazení kortikoidů ve vysokých dávkách a postupným vysazováním, obvykle po dobu 6 týdnů. V rezistentních závažných případech je nutné nasadit i jiná imunosupresiva (mykofenolát, infliximab). Po úspěšné léčbě nežádoucích účinků a dostatečném snížení dávky kortikoidů je často možné vrátit se k imunoterapii. Některé nežádoucí účinky ale mohou chronicky přetrvávat, případně hrozí rozvoj nežádoucích účinků z dlouhodobého užívání imunosupresivní léčby, zejména kortikoidů.

XXV/274. DESKRIPTIVNÍ ANALÝZA NEKOMERČNÍCH ONKOLOGICKÝCH KLINICKÝCH STUDIÍ S PODPOROU VÝZKUMNÉ INFRASTRUKTURY CZECRIN

KUBÁTOVÁ J., UNAR VINKLEROVÁ J., DEMLOVÁ R.

CZECRIN & Farmakologický ústav, LF MU, Brno

V posledních letech se i v ČR rozvíjí oblast nekomerčních klinických studií, které iniciují výzkumné organizace, univerzity a zdravotnická zařízení. Od roku 2014 v této oblasti působí CZECRIN – Český národní uzel Evropské sítě infrastruktur klinického výzkumu. Cílem CZECRIN je podpořit nekomerční klinické studie léčiv, zdravotnických prostředků a diagnostických a terapeutických metod a zapojení českých nemocnic do mezinárodních výzkumných projektů. Od roku 2014 do konce roku 2020 se CZECRIN podílel na 62 projektech klinického výzkumu. Nejpočetnější skupinou byly právě studie onkologické (27 projektů; 44 %). Tři studie již byly ukončeny, 5 projektů je v přípravě, 17 studií aktuálně probíhá a 2 nakonec nebyly realizovány. Dvě třetiny studií byly zaměřeny na solidní nádory, a to hlavně CNS tumory, kolorektální karcinom a sarkomy. Celkem 8 studií umožňovalo zařazení pediatrických pacientů se solidními nádory, žádná studie zatím nebyla z oblasti pediatrické hematoonkologie. Cílem bylo nejčastěji zhodnotit protinádorovou léčbu (15 studií), diagnostickou metodu (6 studií) nebo jejich kombinaci (4 studie). V rámci terapie se jednalo především o cílená léčiva, chemoterapii a jejich kombinace, ale také např. o léčivé přípravky pro moderní terapie, optimalizaci dávkování nebo správný postup vysazování cílené léčby při dosažení remise. Kromě terapie a diagnostiky studie řešily dále např. vakcinaci onkologicky nemocných proti covidu-19 nebo léčbu nežádoucích účinků chemoterapie. Zadávatelům studií byla častěji česká instituce (17 studií; 63 %), především Masarykův onkologický ústav a Masarykova univerzita. Ze zahraničních zadavatelů byly nejčastější univerzity německé (Jena, Drážďany, Hamburg, Halle) a britské (Birmingham). Polovina klinických hodnocení léčiv byla fáze II (14 studií). Výsledky této deskriptivní analýzy onkologických studií podpořených infrastrukturou CZECRIN jsou v souladu s informacemi, které jsou o nekomerčním klinickém výzkumu dobře známy. Jednalo se především o studie ranějších fází, pro pacienty s méně běžným typem onemocnění. Nižší počet pediatrických studií odpovídá nižšímu počtu center, které se dětské onkologii v ČR věnují. Zajímavým zjištěním je disproporce pediatrických studií při rozdělení na solidní nádory a hematologické malignity. Čeští lékaři a lékařky jsou v rámci svého působení v nemocnicích a na univerzitách aktivními účastníky i iniciátory nekomerčního klinického výzkumu.

Infrastruktura CZECRIN a tato práce byla podpořena z programu MŠMT (LM2018128, CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826).

XXVI. Základní a aplikovaný výzkum v onkologii

XXVI/42. BIOLOGICAL EFFECTS OF IONIZING RADIATION OF DIFFERENT TYPES AS MANIFESTED BY DNA DAMAGE AND REPAIR AT THE MICRO-SCALE AND NANO-SCALE

FALK M.¹, HAUSMANN M.², KOPEČNÁ O.¹, PAGÁČOVÁ E.¹, NEITZEL C.², FALCOVÁ I.¹, CHRAMKO T.³, DOBEŠOVÁ L.¹, TOUFAR J.¹, PARSIMEHR E.¹

¹Institute of Biophysics, Czech Academy of Sciences, Brno, Czech Republic, ²Kirchhoff Institute for Physics, Heidelberg University, Germany,

³Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

The development of photon and particle radiotherapy and radioprotection in space research confront us with urgent need of our better understanding of the relationship between the physical properties and the biological effects of various types of ionizing radiation, including heavy ions with high linear energy transfer (LET). In this lecture, we present our results on the induction, repair, and misrepair of DNA double strand breaks (DSBs) – the most serious radiation DNA lesions – in the context of chromatin architecture analysed at the correlated micro- and nano-scale. The results are compared for different normal and cancer cell types exposed to low-LET gamma rays (60Co) and various high-LET ions (11B (7.5 MeV/n, 148.3 keV/μm)), 15N (13.1 MeV/n, 181.4 keV/μm)), 20Ne (33.9 MeV/n, 170.9 keV/μm)), respectively, generated by particle accelerators at JINR Dubna. Based on the interconnection of unique technologies – medical treatment irradiation sources, particle accelerators and advanced optical immunofluorescence microscopy methods, including single molecule localization microscopy (SMLM) with resolution down to 10 nm (i.e. single molecules), we mainly focus on the question whether and potentially how the higher-order architecture of distinct chromatin domains determines the character of DNA damage and consequently the decision-making process for a particular repair pathway at each individual DSB site, the efficiency of DSB repair, the risk of formation of chromosomal aberrations and finally the overall cell type-specific radiosensitivity. We show repair mechanism-dependent re-arrangements of damaged chromatin and IRIF architecture, and classify γH2AX repair clusters accordingly.

The work was supported by the projects for cooperation with JINR Dubna to M.F. (The Government Commissioner Projects and The 3+3 Projects; 2012-2020), GACR 20-04109J, and GACR 19-09212S. The Czech-German collaboration was supported by the Heidelberg University Mobility Grant for International Research Cooperation within the excellence initiative II of the Deutsche Forschungsgemeinschaft, the DFG-grant H1601/16-1 to M.H., and DAAD-19-03 Project.

XXVI/43. FIBROBLASTOVÝ AKTIVAČNÍ PROTEIN – MOŽNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ CÍL V MIKROPROSTŘEDÍ GLIOBLASTOMU A V MOZKOVÝCH METASTÁZÁCH

ŠEDO A.¹, BUŠEK P.¹, BALÁŽIOVÁ E.¹, ZUBAL M.¹, VÝMOLA P.¹, VANÍČKOVÁ Z.¹, KŘEPELA E.¹, ŠÁCHA P.², KONVALINKA J.²

¹1. LF UK v Praze, ²Ústav organické chemie a biochemie, ČS AV Praha

Fibroblastový aktivační protein (FAP, sepráza) je membránová proteáza typicky exprimovaná v embryonálních tkáních, místech tkáňové přestavby a v řadě nádorů různého původu. Cílem našich studií je určení role FAP a FAP pozitivních buněk v nádorovém mikroprostředí v rozvoji primárních a sekundárních mozkových nádorů a posoudit potenciál FAP jako možného léčebného cíle. Expresi FAP jsme prokázali v nádorových i stromálních buňkách glioblastomů (GBM). Popsali jsme roli transformujícího růstového faktoru beta 1 (TGF beta 1) jakožto pozitivního regulátoru exprese FAP v buňkách GBM a prokázali, že FAP exprimující stromální elementy zvyšují migraci transformovaných buněk a stimulují nádorovou neovaskularizaci. Naše výsledky dále prokázaly vysokou přítomnost FAP exprimujících stromálních buněk v sekundárních mozkových nádorech. Ačkoliv role FAP v mozkových nádorech není dosud zcela objasněna, jeho velmi nízká exprese v nenádorové tkáni nabízí možnost selektivního zacílení nádorového mikroprostředí mozkových nádorů. V současné době testujeme originální PET/SPECT 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.

Práce byla podpořena grantovým projektem AZV 15-31379A, Progres Q28/1LFUK a LM2015064 EATRIS-CZ.

XXVI/46. GLOBÁLNÍ PROFILOVÁNÍ EXPRESE MIKRORNA V MOZKOVÝCH METASTÁZÁCH

VEČEŘA M.¹, RADOVÁ L.¹, SIDOROVÁ S.¹, SIEGL F.¹, SMRČKA M.², JANČÁLEK R.³, HERMANOVÁ M.⁴, KŘEN L.⁵, ŠÁNA J.^{1,6}, SLABÝ O.^{1,7}

¹CEITEC, MU, Brno, ²Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ³Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁴Ústav patologie

LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁵Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ⁶Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ⁷Biologický ústav, LF MU, Brno

Východiska: Mozkové metastázy (BM) jsou nejčastější intrakraniální nádory vyskytující se u 20–40 % dospělých onkologických pacientů. BM byla dlouho věnována malá pozornost a obecně byla indikována symptomatická paliativní péče bez snahy o výrazné prodloužení celkového přežívání (OS). Současný přístup k léčbě BM se mění, protože incidence v čase roste jako důsledek účinnější léčby primárních nádorů prodloužující OS a také zlepšení zobrazovacích metod k detekci menších asymptomatických BM. Ačkoliv přežívání pacientů s BM je obecně nepříznivé, prognóza se individuálně výrazně liší. Proto by bylo užitečné posílit prognostické nástroje novými výkonnými molekulárními markery. V tomto ohledu jsou slibné mikroRNA (miRNA), nekódující RNA o délce 18–25 nt, které posttranskripčně regulují genovou expresi umlčením mRNA cílů. Jsou stabilní, a tak vhodné pro sekvenování (RNA-Seq) i retrospektivní analýzy ve tkáních fixovaných ve formalínu a zalitých v parafínu (FFPE). Ačkoliv dysregulovaná exprese (DE) a diagnostický potenciál miRNA byly popsány u mnoha nádorů včetně BM, existuje jen malé množství studií popisujících expresní profilování miRNA v BM a hodnotících asociaci BM s OS. **Materiál a metody:** Pomocí RNA-Seq jsme provedli expresní analýzu čerstvě zmrazených histopatologicky potvrzených 71 tkání BM (ca plíc 37 %, melanom 23 %, ca prsu 18 %, RCC 15 %, CRC 7 %). Informovaný souhlas schválený etickou komisí byl obdržen od pacientů před započítáním léčby. Příprava knihoven byla provedena pomocí QIAseq miRNA Library Kit. Statisticky hodnoceno bylo 2 437 maturovaných miRNA. Pro mapování čtení na

referenční genom a součet čtení připadajících na cílovou sekvenci byl použit nástroj miraligner a pro diferenciální analýzu exprese limma. **Výsledky:** Diferenciální analýza objevila 373 miRNA s významně DE v 5 skupinách BM ($p < 0,001$). Neřízené shlukování založené na expresi 58 miRNA bylo schopné správně zařadit 42 % BM ca plic, 81 % BM melanomu, 85 % BM ca prsa, 82 % BM RCC a 100 % BM CRC. Pro následnou validaci byly vybrány miR-200c-3p, miR-141-5p, miR-141-3p, miR-200c-5p, miR-215-5p, miR-200b-3p, miR-211-3p, miR-429, miR-200a-3p a miR-200b-5p. **Závěr:** Uvedené výsledky potvrdily statisticky významnou dysregulovanou expresi miRNA v BM. Tyto RNA tak mají potenciál stát se vhodnými diagnostickými markery u BM. Výsledky budou ověřeny na nezávislém retrospektivním souboru FFPE tkání a statisticky analyzovány v souvislosti s OS a současnými prognostickými skórovacími systémy.

Tato studie byla vypracována s grantovou podporou Ministerstva zdravotnictví ČR – grant č. NV18-03-00398.

XXVI/47. STUDIUM PIWI-INTERAGUJÍCÍCH RNA V RÁMCI PATOLOGIE GLIOBLASTOMU – NOVÁ ÚROVEŇ REGULACE GLIOBLASTOMOVÝCH KMENOVÝCH BUNĚK?

SIEGL F.¹, VEČEŘA M.¹, TRACHTOVÁ K.¹, AL TUKMACHI D.¹, BUŠEK P.², FADRUS P.³, SLABÝ O.^{1,4}, ŠÁNA J.^{1,5}

¹CEITEC, MU Brno, ²Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. LF UK v Praze, ³Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno,

⁴Biologický ústav, LF MU, Brno, ⁵Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Východiska: Glioblastom (GBM) je nejčastějším maligním nádorem mozku astrocytárního původu. Navzdory radikální terapii je recidiva GBM častou a poměrně brzkou událostí v průběhu onemocnění. Jedním z mechanismů recidivy GBM je existence glioblastomových kmenových buněk (GSC), schopných odolávat terapii a zakládat nová ložiska GBM. Klíčovou roli v jejich biologii mohou hrát PIWI-interagující RNA (piRNA), zodpovědné za udržování stability genomu, zejména u zárodečných a kmenových buněk. Nicméně dysregulace jejich exprese byla popsána u řady nádorových onemocnění, vč. GBM. Identifikace specifických piRNA u GSC by mohla vést k odlišení těchto buněk od diferencovaných buněk GBM a k jejich možnému zacílení. **Materiál a metody:** Pro derivaci párových buněčných primokultur byla využita disociovaná nativní GBM tkáň, následně rozdělená do dvou alikvotů s odlišnými podmínkami kultivace. GSC byly kultivovány v DMEM/F12 médiu s přidavkem růstových faktorů bFGF a EGF, pro diferencované buňky bylo využito DMEM médium s FBS (10 %). Pro sekvenční analýzu (NGS) byly vybrány párové kultury na základě exprese neurálních kmenových markerů CD133 a SOX2, schopnosti zakládat nádory v imunodeficientních myších a schopnosti diferencovat. Pro přípravu cDNA knihoven byl využit NEXTFLEX Small RNA-Seq Kit v3. V rámci přípravy knihoven byla prodloužena ligace 3' adapteru a vzorky byly ošetřeny blokovacími oligonukleotidy pro YRNA a tRNA fragmenty. Sekvenční analýza byla provedena s využitím Next500/550 High Output v2 Kitu pro 75 cyklů a sekvenátoru NextSeq 500. **Výsledky:** Pro NGS bylo vybráno 12 párových primokultur na základě exprese CD133 (průměrné množství CD133+ buněk = 67,5 %, jednotlivé GSC kultury se pohybují v intervalu 22,5–99,2 % CD133+ buněk, diferencované linie v intervalu 0,14–1,17 % CD133+ buněk), SOX2 (průměrné množství SOX2+ buněk = 51,2 %, jednotlivé GSC kultury se pohybují v intervalu 97,2–1,34 % SOX2+ buněk, diferencované linie v intervalu 2,96–0,23 % SOX2+ buněk), schopnosti zakládat nádory v imunodeficientních myších a schopnosti diferencovat v případě GSC linií. Výsledky NGS se bioinformaticky zpracovávají a budou publikovány na konferenci Brněnské onkologické dny 2021. **Závěr:** PiRNA specificky dysregulované v GSC mohou představovat slibný nástroj pro identifikaci a terapeutické zacílení těchto buněk, což by v konečném důsledku mohlo významným způsobem ovlivnit prognózu pacientů s GBM.

Podpořeno z programového projektu MZ ČR s reg. č. NV19-03-00501. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

XXVI/118. PŘEDSTAVENÍ CENTRA UMĚLÉ INTELIGENCE V ONKOLOGII

KOZUBEK M.

Centrum analýzy biomedicínského obrazu, MU, Brno

Východiska: Umělá inteligence postupně proniká do různých oblastí lidské činnosti nevyjímaje zdravotnictví včetně onkologie. Pro zlepšení uplatnění umělé inteligence v onkologii je nezbytná spolupráce expertů z oblastí informatiky, biologie a medicíny. Za tímto účelem vzniká v Brně Centrum umělé inteligence v onkologii zkoumající aplikace umělé inteligence v boji s rakovinou. **Cíl:** Posláním Centra umělé inteligence v onkologii je výzkum vzniku, diagnostiky a léčby rakoviny. Naše hlavní zaměření je analýza biomedicínských obrazů, ale rovněž se věnujeme dolování dat ze záznamů o pacientech. Rozvíjíme dialog a spolupráci expertů různých odborností pocházejících z univerzit, výzkumných ústavů, nemocnic a průmyslu. Zaměřujeme se na využití umělé inteligence v těch onkologicky relevantních úlohách, které jsou příliš časově náročné nebo dokonce nevládnutelné lidským úsilím. Snažíme se přispět jak k obecnému pokroku v pochopení jevů souvisejících s rakovinou, tak k personalizované péči o pacienta. Pracujeme se třemi druhy vstupních dat: data z medicínského zobrazování (2D/3D obrazy nebo videa vyšetřovaného orgánu pacienta s nádorem získaná pomocí MRI, CT, PET, UZ nebo jiných modalit), data z biologického zobrazování (2D/3D obrazy nebo videa nádorových buněk nebo tkání včetně uměle pěstovaných sféroidů nebo organoidů po aplikaci určitého léčiva získaná pomocí mikroskopie) a neobrazová data (údaje o pacientech, např. fyzické, rodinné nebo „lifestyle“ charakteristiky + klinické poznámky a další lékařské záznamy integrované se souvisejícími biomedicínskými datovými soubory zahrnující např. geny, mutace, proteiny, buněčné cesty, nemoci, intervence, léky nebo publikace). Vstupní data jsou zpracovávána pomocí umělé inteligence, typicky pomocí postupů strojového učení, zpravidla hlubokého učení. Jelikož se většinou používá učení s učitelem, musí být dostatečné množství dat doplněno správnými odpověďmi poskytnutými experty (tzv. zlatý standard co se týče referenčních anotací) pro fázi vývoje algoritmu. Po trénovací a validační fázi může být vyvinutý postup/model aplikován na další neanotovaná data. Výsledek umělé inteligence by měl být následně interpretován s obezřetností a kombinován s lidskou inteligencí. **Závěr:** Výstupy umělé inteligence slouží finálně lékařům jako pomůcka pro přijímání rozhodnutí ohledně prevence, diagnózy nebo léčby buď ve formě obecného know-how, které by se mělo vzít v potaz, anebo jako specifický podnět pro konkrétního pacienta. Bližší informace lze nalézt na webových stránkách Centra umělé inteligence v onkologii na <https://onco.fi.muni.cz/>.

XXVI/198. INFEKCE VIREM SARS-COV2 PŘEDEVŠÍM U DĚTÍ SE ZHOUBNÝMI NÁDORY: LÉČBA REMDESIVIREM

PETRUS J.¹, DUNOVSKÁ K.¹, KLAPKOVÁ E.¹, HOSNEDLOVÁ B.², JAKUBEK M.², ČEPOVÁ J.¹, PRŮŠA R.¹, KIZEK R.¹

¹ FN Motol, Praha, ² BIOCEV, 1. LF UK v Praze

Virus SARS-CoV2 (+ssRNA) se váže na receptory ACE2 a (TLR)2. Nedávno bylo zjištěno, že (TLR)2 interaguje s SARS-CoV2 (a dalšími β-koronaviry). Receptor řídí zánětlivou cytokinovou produkci. Potencionálně přispívá k narušení regulace imunitní odpovědi u pacientů s covidem-19 a způsobí vážné zdravotní komplikace. Předpokládáme, že nemocní se zhubnými nádory jsou rizikovou skupinou. Pro léčbu je doporučován remdesivir (analog adenosinu). Remdesivir se metabolizuje systémem cytochromů (CYP2C8, CYP2D6 a CYP3A4) na aktivní formu. Jako analog adenosinu ovlivňuje virovou replikaci. Cílem práce bylo z dostupné literatury provést srovnávací analýzu virové infekce u dětských pacientů se zhubným nádorem a použitou léčbou a zavést metodu pro stanovení remdesiviru v biologickém vzorku pomocí LC-MS/MS. Podle aktuálních dat WHO bylo k 25. 6. 2021 potvrzeno 179 513 309 případů a zemřelo 3 895 661 (2,17 %) nemocných. V původních sděleních bylo zařazeno 720 pacientů a zemřela 2,4 %. V přehledových studiích bylo uvedeno 527 pacientů a zemřela 3 %. V běžné populaci se pohybuje smrtnost souvisejících s SARS-CoV2 kolem 2–5 %; u dětí se pohybuje kolem 1 %. Monitorování hladiny remdesiviru a jeho metabolitů se rutinně neprovádí, a proto by bylo vhodné zavést metodu stanovení remdesiviru a jeho metabolitu u onkologických pacientů pro vhodnější nastavení léčby. Zaměřili jsme se na optimalizaci techniky LC-MS/MS v biologickém vzorku s využitím gradientu mobilních fází. Vyvinutá metoda umožní studovat léčbu remdesivirem a jeho případné interakce s bílkoviny (především albuminem) u pacientů s vážným průběhem onemocnění. Zavedení metody LC-MS/MS pro monitorování hladiny remdesiviru a jeho metabolitu do klinické praxe by mohlo přinést zcela nové poznatky a informace o farmakokinetice a farmakodynamice a zlepšit šance pacientů s infekcí SARS-CoV2.

Práce byla realizována za podpory organizace Liga proti rakovině Praha a za institucionální podpory FN Motol.

XXVI/206. STUDIUM INTRATUMOROVÉ HETEROGENITY A SESTAVENÍ TROJROZMĚRNÝCH MUTAČNÍCH PROFILŮ U POKROČILÝCH KOLOREKTÁLNÍCH LÉZÍ

SEMYAKINA A.¹, PTÁČKOVÁ R.¹, MINÁRIK M.², HÁLKOVÁ T.¹, SUCHÁNEK Š.³, TRABOULSI E.⁴, BROGYUK N.³,

ZAVORAL M.³, BENEŠOVÁ L.¹

¹ Genomac výzkumný ústav, s.r.o., Praha, ² Elphogene, s.r.o., Praha, ³ Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha, ⁴ Oddělení patologie, ÚVN Praha

Východiska: V posledních letech výzkum kolorektálního karcinomu (CRC) a jeho premaligních lézí postupuje stále více směrem ke stanovení přítomnosti, lokalizace a rozšíření genetických změn v rámci nádoru, tzv. intratumorové genetické heterogenity (ITH). Ta má význam pro charakterizaci jednotlivých nádorových klonů, zejména pokud jde o jejich vznik, vývoj v prostoru a čase, vzájemné vztahy s okolním prostředím, vliv na průběh nemoci a odpověď na různé druhy léčby. V naší studii jsme zkoumali ITH 34 premaligních lézí a navrhli trojrozměrné modely jejich mutačních klonů. **Materiál a metody:** Do studie bylo zařazeno celkem 34 lézí (z nich 29 adenomů, 4 hyperplastické polypy a 1 intramukozální karcinom) o velikosti > 10 mm, které byly získány během screeningového kolonoskopického vyšetření. Vzorky byly rozkrájeny na 6–26 dílků v závislosti na velikosti a byla k nim pořízena podrobná fotodokumentace pro následující sestavení trojrozměrného modelu. Z každé části byla izolována DNA a provedena heteroduplexní analýza přítomnosti mutací v 11 oblastech 5 genů: KRAS, BRAF, TP53, PIK3CA, APC. Genetická data byla porovnána s histopatologickými. Následně byly navrženy 3D modely mutačního profilu každé léze. **Výsledky a závěr:** Molekulárně-genetická analýza odhalila výraznou heterogenitu adenomů, a to jak v počtu mutací, tak i v zastoupení mutačních klonů v rámci každé léze. Při srovnání mutačních profilů bylo zjištěno, že stejné typy lézí vykazují shody. Vytvořené trojrozměrné modely ukazují, že mutační klony vznikají nezávisle v různých částech lézí, což podporuje tzv. big-bang teorii vzniku kolorektálních neoplazií. Kromě lepšího porozumění molekulární morfogenezi premaligních lézí by získané výsledky také mohly pomoci při jejich endoskopické resekci, zejména v případech, kdy není (většinou z důvodu umístění či velikosti) možnost jejich odstranění v jednom celku a snížit tak riziko lokální rekurence.

Podpořeno z projektu MZ ČR s reg. č. 17-31909.

XXVI/207. REGULACE KONTROLNÍCH BODŮ IMUNITNÍ REAKCE U NÁDOROVÝCH BUNĚK POMOCÍ HSP90 INHIBITORŮ

ZATLOUKALOVÁ P.¹, BONCZEK O.², MÜLLER P.³, KREJČÍŘ R.², HRABAL V.², FRIEDLOVÁ N.⁴, COATES P.⁵, VOJTĚŠEK B.²

¹ Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, MOÚ Brno, ² Výzkumná skupina B. Vojtěška, MOÚ Brno, ³ Výzkumná skupina P. Müllera, MOÚ Brno, ⁴ RECAMO, MOÚ Brno, ⁵ Výzkumná skupina P. J. Coats, MOÚ Brno

Molekulární chaperony se podílejí na udržení homeostázy proteinů v buňce a to tím, že regulují vytvoření správné konformace „klientských“ proteinů, z nichž mnohé jsou důležité pro proliferaci a přežití buněk. Klíčovým chaperonem je Hsp90, který spolu s proteiny rodiny Hsp70 je součástí chaperonového systému. Mnoho onkogenních proteinů umožňujících proces maligní transformace buňky vyžaduje stabilizaci molekulárními chaperony. Proto u řady nádorových buněk byla zjištěna zvýšená hladina HSP90, která je požadovaná pro jejich růst a přežití v nepříznivých podmínkách nádorového prostředí. Závislost nádorových buněk na zvýšené aktivitě chaperonu činí z Hsp90 slibný cíl protinádorové terapie a intenzivní výzkum v této oblasti vedl k syntéze řady látek inhibujících jejich funkci. Kontrolní body imunitní reakce jsou považovány za efektivní imunoterapeutické cíle. Značná pozornost je věnována především inhibiční dráze PD-1/PD-L1, jejíž blokadou dochází k obnovení účinnosti imunitních mechanismů a ke zvýšení protinádorové aktivity. I přes určité úspěchy této terapie mnoho pacientů vykazuje minimální odezvu nebo vznik rezistence. V posledních letech se objevují data ukazující, že chaperonový aparát může ovlivňovat imunitní odpověď a to regulací kontrolních bodů exprimovaných na povrchu nádorových buněk. Z našich předběžných výsledků vyplývá, že HSP90 ovlivňuje expresi PD-L1. Zjistili jsme také, že proteiny IFITM (transmembránové proteiny indukované interferonem) mohou působit obdobně jako PD-L1. Cílem projektu je objasnit, jakým způsobem inhibitory Hsp90 modifikují hladinu PD-L1 (i IFITM) a tím citlivost nádorových

buněk na imunitní ataku. Transkripční faktory regulující bazální a indukované hladiny PD-L1/IFITM budou identifikovány pomocí CRISPR-Cas9 screeningu a validovány v kombinaci s různými inhibitory Hsp90. Mechanismy aktivace imunitní odpovědi pomocí inhibitorů budou studovány na více úrovních, což nám poskytne celkový pohled na principy umožňující kombinovat více imunoterapeutických přístupů.

XXVI/208. HODNOCENÍ PROTILÁTKOVÉ ODPOVĚDI U TERAPIE CHECKPOINT INHIBITORY

MÜLLER P.¹, BARDELČÍK M.², ŠIMONČÍK O.³, TICHÝ V.³, KŘIVÁNKOVÁ K.³, JAŠČUROVÁ J.⁴, GRELL P.⁵

¹ RECAMO, MOÚ Brno, ² Úsek diagnostické biotické patologie, MOÚ Brno, ³ Výzkumná skupina P. Müllera, MOÚ Brno, ⁴ LF MU, Brno, ⁵ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Zavedení inhibitorů PDL1 a PD1 CTLA4 přinesly v posledních letech průlom do imunoterapie solidních nádorů. Monoklonální protilátky blokující aktivaci receptorů PD-1 a CTLA4 a ligandu PD-L1 vedou k aktivaci buněčné imunitní reakce namířené proti nádorům nesoucím velkou mutační nálož. Mutované peptidy vystavené jako neoantigeny na povrchu nádorových buněk prostřednictvím MHC I jsou rozlišovány T buněčným receptorem (TCR), který vede k aktivaci buněčné imunity. Nádorové buňky zabraňují protinádorové imunitní odpovědi zvýšenou expresí ligandu PD-L1, který se váže na PD1 receptor na povrchu T buněk a blokuje tak jejich aktivaci. Další významnou roli v regulaci protinádorové imunitní odpovědi hraje checkpoint protein CTLA4, který obdobně jako PD1 inhibuje aktivaci T lymfocytů. Inhibičním signálem pro CTLA4 je pak vazba ligandů B7-1 a B7-2, které se nacházejí na povrchu antigen prezentujících buněk. Zatímco aktivace T lymfocytů je po aplikaci checkpoint inhibitorů dobře popsána, není jasné, zda může docházet i k aktivaci protilátkové odpovědi a tvorbě nádorově specifických protilátek nebo autoprotilátek zodpovědných za nežádoucí vedlejší účinky. Dosavadní studie věnující se protilátkové odpovědi u terapie checkpoint inhibitory se soustředili pouze na stanovení standardních autoprotilátek vyšetřovaných v rámci známých autoimunitních onemocnění. Otázkou proto zůstává, zda v důsledku působení checkpoint inhibitorů dochází ke vzniku nádorově specifických protilátek a zda se tyto protilátky podílejí na účinku terapie.

XXVI/209. PROTEINOVÁ KORONA A JEJÍ VÝZNAM PRO CÍLENOU LÉČBU U NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

KIZEK R.¹, HOSNEDLOVÁ B.², SEHNAL K.³, JAKUBEK M.², PARÁK T.⁴, PRŮŠA R.⁵, KEPINSKA M.⁶

¹ FN Motol, Praha, ² BIOCEV, 1. LF UK v Praze, ³ CONEM Metallomics Nanomedicine Research Group, Praha, ⁴ Oddělení klinických laboratoří, Nemocnice Milosrdných bratří, Brno, ⁵ Ústav lékařské chemie a klinické biochemie, 2. LF a FN Motol, Praha, ⁶ Wroclaw Medical University, Poland

Nádorová onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých zemích. Proteinová korona je souhrn všech proteinů reagujících s povrchem. Taková modifikace může významným způsobem ovlivnit chování povrchu/částice. Různé typy částic mohou mít potenciál využití v léčbě zhoubných nádorů. Cílem práce je ukázat výhody a nevýhody proteinové korony. Je známo, že protinádorová terapie vykazuje řadu závažných nežádoucích účinků. Významným je nedostatek selektivity pro nádorovou tkáň s relativně nízkou terapeutickou koncentrací v místě nádoru. Nízká koncentrace protinádorového léčiva umožní buněčnou selekci a způsobuje rezistenci až multirezistenci nádorových buněk vůči léčivům. Personalizovaný přístup pro cílenou léčbu představuje moderní a efektivní způsob protinádorové terapie. Nanotechnologie přináší nové možnosti pro biologickou aplikaci. Lze připravit různé druhy nanotransportérů, které jako základ využívají uhlíkové, zlaté, stříbrné a další nanočástice. Nanotransportéry do buňky mohou vstoupit nezávisle na jejím typu a funkční skupině. Kromě toho fyzikálně-chemické vlastnosti nanočástic hrají rozhodující roli v jejich potenciální buněčné toxicitě. Metody cílení jsou založeny na mechanismu účinku EPR a specifickém kyselém prostředí v nádoru. Hledány jsou strategie cílení na vybraný nádor pomocí ligandů nebo protilátek. Velkou roli v specifickém zacílení nanotransportéru hraje proteinová korona. Proteinovou korunou se rozumí soubor všech proteinů, které se na nanočástice mohou vázat. Vytvoření proteinové korony je většinou asociováno s výrazným snížením terapeutického potenciálu nanočástic, ale mohou být využity i pro zvýšení tohoto potenciálu. Nezodpovězenou otázkou je interakce nanočástic s thiolovými sloučeninami, jako jsou nízkomolekulární glutation nebo metalothionein. Výzkum v této oblasti nanomedicíny je zcela otevřený a jistě přinese mnoho nečekaných objevů v blízké budoucnosti.

XXVI/215. PROTINÁDOROVÁ LÉČBA S VYUŽITÍM KONJUGÁTŮ SPECIFICKÝCH PROTILÁTEK A CHEMOTERAPEUTICKÝCH LÁTEK

TICHÝ V., ŠIMONČÍK O., BARDELČÍK M., KŘIVÁNKOVÁ K., MÜLLER P.

Výzkumná skupina P. Müllera, MOÚ Brno

Konjugáty specifických protilátek a léčiv (antibody-drug conjugates – ADC) představují elegantní přístup k léčbě rakoviny, který spojuje specifitu monoklonálních protilátek s cytotoxicitou klasických chemoterapeutických látek, což teoreticky umožňuje zvýšenou aktivitu a sníženou toxicitu. Konjugáty typu ADC se skládají ze tří částí – monoklonální protilátky, cytotoxického činidla a linkeru, přičemž všechny tři prvky mají významný dopad na účinnost konjugátu. Protilátka je odpovědná za rozpoznání cílového antigenu, který je v ideálním případě nádorově specifický a oproti zdravým buňkám nadměrně exprimovaný. Chemoterapeutická látka by měla vykazovat dostatečnou účinnost vzhledem k jejímu omezenému množství, které vstoupí do buňky. Nejčastěji používanými látkami jsou analogy auristatinu a maytansinu, což jsou klasická cytotoxická činidla, jejichž cílem je narušení mechanismu tvorby mikrotubulů. Linker spojuje monoklonální protilátku s chemoterapeutickou látkou a ovlivňuje rozpustnost a stabilitu konjugátu během výroby a také uvolňování účinné látky. Konjugáty typu ADC lze rozdělit na dvě skupiny, a to konjugáty se štěpitelným linkerem (např. SYD985), které uvolňují léčivo v závislosti na koncentraci glutathionu, Ph nebo prostřednictvím enzymatické proteolýzy, a konjugáty s nestěpitelným linkerem (např. T-DM1), které vyžadují degradaci uvnitř lysozomu po internalizaci. Praktickým příkladem je již zmíněný T-DM1, který je dosud jediným schváleným konjugátem typu ADC pro léčbu rakoviny prsu. Je postaven na monoklonální protilátce trastuzumab, která se váže na specifický epitop receptoru HER2. Účinnou látkou je emtansin (DM1), derivát maytansinu, který je silným inhibitorem polymerace tubulinu nezbytného pro buněčné dělení. Počáteční úspěchy s T-DM1 daly vzniknout mnoha dalším studiím, které se v současné době zabývají vývojem účinnějších preparátů s vyšší specificitou a nižší systémovou toxicitou. V naší laboratoři se také snažíme navázat na tyto studie a připravit konjugát typu ADC s vysokou specificitou pro nádorové buňky produkující

extracelulární molekulární chaperon Hsp90 (eHsp90). Protein Hsp90 se uplatňuje při skládání a stabilizaci funkční konformace klientských proteinů, což hojně využívají nádorové buňky pro udržování aktivovaného stavu onkoproteinů. Na rozdíl od zdravých buněk však maligní buňky vystavují Hsp90 také na membráně, odkud je procesem internalizace přijímán zpět do buňky. Právě lokalizace a internalizace proteinu eHsp90 představují slibný potenciál pro vývoj konjugátu typu ADC.

XXVI/216. DETECTION OF CANCER-SPECIFIC LONG NON-CODING RNAs IN EXOSOMES AND TISSUE SAMPLES FROM COLORECTAL CANCER PATIENTS

MADRZYK M.¹, CATELA IVKOVIČ T.¹, VYCHYTILOVÁ P.¹, KOTOUČEK J.², MAŠEK J.², SLABÝ O.¹

¹ CEITEC, MU, Brno, ² Veterinary Research Institute (VÚVL), Brno

Background: Exosomes are nanosized extracellular vesicles that facilitate cell-to-cell communication on a local and systemic level. They contain nucleic acids, proteins and other bioactive molecules that reflect biological properties of the parental cell [1]. Cancer-derived exosomes carry tumour specific molecules which makes them a potentially interesting source of circulating cancer-specific markers [2]. In colorectal cancer (CRC), late diagnosis is associated with poor prognosis. Therefore, non-invasive, and clinically validated biomarkers that can detect cancer at an early stage are needed [3]. This gap could be filled by circulating exosomal long non-coding RNAs (lncRNAs). Some lncRNAs are enriched and more stable in exosomes, suggesting they might have an important role in the cancer development and progression [4]. We focused on the detection of cancer-specific lncRNAs in exosomes isolated from CRC patient serum samples and compared it to their expression in CRC tissue and adjacent normal mucosa. **Material and methods:** Exosomes were isolated from human blood serum collected from CRC patients and healthy donors. Exosomes were validated according to the ISEV guidelines. Long ncRNAs were preamplified and then quantified by qRT-PCR. **Results:** We successfully detected cancer specific lncRNAs in exosomes that were isolated from CRC patient blood sera. ZFAS1, MALAT1, NEAT1 were detected both in exosomes and colonic tissue, HOTAIR and CRNDE-h were found only in the tissue but not in the exosomes. **Conclusion:** Some lncRNAs present in CRC tissue were also found in circulating exosomes which shows that cancer-specific lncRNAs could be detected by non-invasive methods. Our data also show that exosomal lncRNAs can be detected even in low amount of patient samples and therefore they could potentially be used in the clinical application.

This work was supported from the projects GA20-18889S, BBMRI-CZ no. LM2018125, CZ.02.1.01/0.0/0.0/15_003/0000495, and MZE-RO0518.

References: [1] Pickl J, Heckmann D, Ratz L et al. Novel RNA markers in prostate cancer: functional considerations and clinical translation. Biomed Res Int 2014; 2014: 765207. doi: 10.1155/2014/765207. [2] Sun W, Luo JD, Jiang H et al. Tumor exosomes: a double-edged sword in cancer therapy. Acta Pharmacol Sin 2018; 39(4): 534–541. doi: 10.1038/aps.2018.17. [3] Yang Y, Yan X, Li X et al. Long non-coding RNAs in colorectal cancer: novel oncogenic mechanisms and promising clinical applications. Cancer Lett 2021; 504: 67–80. doi: 10.1016/j.canlet.2021.01.009. [4] Yu M, Song XG, Zhao YA et al. Circulating serum exosomal long non-coding RNAs FOXD2-AS1, NR1R, and XLOC_009459 as diagnostic biomarkers for colorectal cancer. Front Oncol 2021; 11: 618967. doi: 10.3389/fonc.2021.618967.

XXVI/217. PENTAMETINIOVÁ SŮL – NOVÝ FOTOSENZIBILIZÁTOR S POTENCIÁLEM VE FOTODYNAMICKÉ TERAPII NÁDORŮ

KREJČÍ R.¹, BRÍZA T.², ŠTĚRBA M.¹, MÜLLER P.¹, COATES P.¹, MARTÁSEK P.³, VOJTĚŠEK B.¹, ZATLOUKALOVÁ P.¹

¹ RECAMO, MOÚ Brno, ² Vysoká škola chemicko-technologická; 1. LF UK v Praze ³ Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Fotodynamická terapie je léčebná metoda využívající kombinaci fotosenzitizující látky a světla k selektivní eliminaci nádorových buněk. Mezi výhody této metody patří její neinvazivní charakter, přesné zaměření na nádorovou tkáň a nízká toxicita pro organismus. Základem léčby je lokální nebo systémová aplikace fotosenzibilizátoru, který v kombinaci se světlem o vhodné vlnové délce produkuje reaktivní kyslíkové radikály (fotodynamický efekt) poškozující nádorové buňky. V naší studii jsme se zaměřili na látku ze skupiny pentametiniových solí (sůl 1), která sama o sobě vykazuje protinádorové působení a současně interaguje se světlem za vzniku fototoxické reakce. S využitím kultivovaných nádorových buněk *in vitro* jsme zjišťovali, jaké světlo je pro fotoexcitaci soli 1 nejvhodnější, jaká koncentrace soli 1 a světelná dávka je potřebná pro potlačení růstu nádorových buněk a jaká je jejich reakce na toto ošetření. Zjistili jsme, že z testovaných vlnových délek je nejúčinnější délka 630 nm spadající do červené oblasti spektra, přičemž právě červené světlo se využívá ve fotodynamické terapii díky své dobré prostupnosti do tkání. Dále jsme zjistili, že v buňkách ošetřených solí 1 je po vystavení světlu o délce 630 nm výrazně zvýšená hladina reaktivních kyslíkových radikálů a potvrdili jsme tak, že dochází k navození fotodynamického efektu. Sůl 1 se uvnitř buňky specificky hromadí v mitochondriích a ty jsou fototoxickým účinkem poškozovány. Dochází k narušení jejich struktury a také k poklesu mitochondriálního membránového potenciálu, což je ukazatel kondice těchto organel. V případě výrazného fototoxického poškození potom buňky vstupují do apoptózy a odumírají. Sůl 1 se ukázala jako vhodný fotosenzibilizátor také díky své účinnosti při nízkých koncentracích (IC₅₀ = 121 nM) a fotoexcitací při nízkých dávkách aplikovaného světla (5 J/cm²). Sůl 1 je proto vhodným kandidátem pro použití ve fotodynamické terapii nádorů a vzhledem k jejímu protinádorovému působení i bez aplikace světla by při úspěšném otestování na zvířecích modelech mohla nabídnout možnost kombinovat dva terapeutické přístupy, systémovou chemoterapii a lokální fotodynamickou terapii.

Podpořeno z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt ENOCH (reg.č.: CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868).

XXVI/218. VLIV IFITM1 NA „SURFACEOM“ BUNĚK CERVIKÁLNÍHO KARCINOMU

FRIEDLOVÁ N.¹, DOSEDĚLOVÁ L.², ZAVADIL KOKÁŠ F.², HERNYCHOVÁ L.², VOJTĚŠEK B.¹, NEKULOVÁ M.²

¹ Výzkumná skupina B. Vojtěška, MOÚ Brno, ² RECAMO, MOÚ Brno

Interferon-induced transmembrane protein 1 (IFITM1) je membránový protein, jehož zvýšená exprese byla potvrzena u řady typů nádorů a je spojována s vyšší proliferací, migrací a invazivitou nádorových buněk. IFITM1 také přispívá k rezistenci nádorových buněk vůči radioterapii, chemoterapii a působení inhibitorů aromatázy. Naše výsledky ukazují, že IFITM1 ovlivňuje hladinu HLA třídy I [1]. IFITM1 také pozitivně koreluje s vyšším počtem imunitních buněk infiltrujících nádor. Abychom odhalili další membránové proteiny regulované proteinem IFITM1, které ovlivňují mezibuněčnou komunikaci, provedli jsme analýzu „surfaceomu“

s využitím techniky pulzního SILAC (stable isotope labeling with aminoacids in cell culture), izolace povrchových proteinů a hmotnostní spektrometrie na modelu buněčné linie SiHa odvozené od cervikálního karcinomu a jejich stabilních derivátů s cíleně vyřazeným genem kódujícím IFITM1 (IFITM1 KO). Hladina vybraných povrchových proteinů potenciálně regulovaných IFITM1 (CD166, CD40, CD276) byla verifikována pomocí průtokové cytometrie. Prokázali jsme výrazně nižší hladinu proteinu CD166 (activated leukocyte cell adhesion molecule – ALCAM) na povrchu IFITM1 KO buněk. Tento protein je exprimován různými typy buněk a slouží jako ligand pro CD6 na T lymfocytech. CD166 je navíc označován jako potenciální marker nádorových kmenových buněk, regulátor epitelálně-mezenchymální tranziční a promotor metastáz. Na základě těchto vlastností analyzujeme protein CD166 dále ve funkčních studiích. Buněčnou linii SiHa lze krátkodobě sortovat na populaci zahrnující buňky s vysokou (CD166high) a nízkou (CD166low) expresí CD166. CD166high populace vykazuje mezenchymální fenotyp ve srovnání s epitelálním fenotypem populace CD166low, což podporuje data publikovaná u jiných typů nádorů. CD166 usnadňuje tvorbu cervikosfér a migraci nádorových buněk. Souvislost IFITM1 a CD166 tak otevírá nový směr studia v oblasti nádorové progresse a interakce nádoru s imunitním systémem. Přítomnost obou proteinů na povrchu buněk umožňuje snadnější detekci a modulaci jak ve fázi studia jejich funkcí, tak potenciálně v přístupech protinádorové (imuno)terapie.

Podpořeno z projektu Grantové agentury ČR s č. 18-23773Y, projektu OP VVV „Molekulární, buněčný a klinický přístup ke zdravému stárnutí“ (ENOCH) č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868 a programů NVV MOÚ pro podporu vědy a výzkumu č. PPV 4/2018 a PPV 1/2021.

Literatura: [1] Gómez-Herranz M, Nekulova M, Faktor J et al. The effects of IFITM1 and IFITM3 gene deletion on IFN γ stimulated protein synthesis. *Cell Signal* 2019; 60: 39–56. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.03.024.

XXVI/255. ANALÝZA ERBB2 AMPLIKÓNU V IVF PROCESU

LAMANCOVÁ P.¹, URDZIK P.², TOPORCEROVÁ S.³, KUNCOVÁ B.², RABAJDŮVÁ M.¹

¹ Ústav lékařské a klinické biochemie, LF UPJŠ v Košicích, Slovenská republika, ² Gynekologicko-pôrodnická klinika LF UPJŠ v Košicích, Slovenská republika, ³ Gynekologicko-pôrodnická klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

Východiská: Neplodnosť je globálny zdravotný problém ovplyvňujúci ľudí v reprodukčnom veku. Podľa súčasných údajov neplodnosťou trpí 186 miliónov jednotlivcov na svete, v dôsledku čoho stúpol počet *in vitro* fertilizácie (IVF). Zásadný proces v ženskom reprodukčnom systéme je angiogenéza, vplyva okrem iného aj na folikulogézu a funkciu corpus luteum. Ovplyvňuje však aj niektoré patologické procesy v organizme. Medzi najvýznamnejšie faktory zapojené do angiogenézy patrí rodina vaskulárnych endotelových faktorov (VEGF, PLGF), angiopoetíny (Ang1,2), endoglnín a signálne dráhy zahrňujúce ErbB2 a NOTCH3. Gény v ErbB2 amplikóne sa považujú za pozitívne modulátory exprese VEGF, ktorý sa podieľa na regulácii normálnej a patologickej angiogenézy. Overexpresia ErbB2 amplikónu aktivuje VEGF prostredníctvom rôznych transkripčných faktorov – STAT3, Sp1 a hypoxiou indukovaných faktorov (HIF). ErbB2 amplikón je tvorený skupinou génov, ktoré sú overexprimované v bunkách karcinómu prsníka a vaječníkov. Predpokladá sa, že jeden z týchto génov pôsobí ako spúšťač a vedie k deregulácii ostatných génov v amplikóne. Deregulácia amplikónu vedie k deregulácii angiogenézy nielen na molekulovej, ale aj na proteínovej úrovni, čo vo výsledku môže viesť k ovplyvneniu fyziologických procesov aj z hľadiska fertility. **Ciele:** Cieľom predkladanej štúdie bola detekcia proteínov ErbB2 amplikónu v sére žien v IVF procese. **Materiál a metódy:** Experimentálna skupina pozostávala z 38 pacientiek s výsledkom gravidity po IVF procese a 37 s negatívnym výsledkom gravidity v IVF programe. Hladiny exprese proteínov ErbB2 amplikónu boli detegované ELISA metódou. **Výsledky:** Štúdia poukázala na zvýšenie priemerných hodnôt sledovaných proteínov ErbB2 amplikónu u pacientiek s negatívnym výsledkom gravidity po IVF v porovnaní s pacientkami s výsledkom gravidity po IVF. U pacientiek s negatívnym výsledkom gravidity boli detegované zvýšené exprese proteínov ErbB2 o 22 %, Mien1 o 8 %, IKZF3 o 6,9 %, ER α o 42 % a ER β o 342 % v porovnaní s pacientkami s pozitívnym výsledkom gravidity po IVF. Detegovali sme zníženie GRB7 o 6 % u pacientiek s negatívnym výsledkom gravidity po IVF v porovnaní s pacientkami s výsledkom gravidity po IVF. Signifikantné pozorované zmeny boli analyzované na hladine významnosti $p \leq 0,05$. **Záver:** Získané výsledky hladín ErbB2 amplikónu naznačujú, že dereguláciou exprese ErbB2 amplikónu môže dochádzať ku zmenám na úrovni angiogenézy u neplodných pacientiek.

Táto práca bola podporovaná z projektu VEGA 1/0620/19, VEGA 1/0540/2021.

XXVI/262. PREDIKCE ODPOVĚDI NA LÉČBU IMUNOTERAPIÍ CHECKPOINT INHIBITORY U PACIENTŮ S POKROČILÝMI SOLIDNÍMI NÁDORY

BOŘILOVÁ S.¹, FABIAN P.², ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.³, SELINGEROVÁ I.⁴, MÜLLER P.⁵, KISS I.¹, VYZULA R.¹, GRELL P.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ² Oddělení onkologické a experimentální patologie, MOÚ Brno, ³ Oddělení klinické mikrobiologie a imunologie, FN Brno, ⁴ MOÚ Brno, ⁵ RECAMO, MOÚ Brno

I přes široké využití imunoterapie v léčbě solidních nádorů je terapie checkpoint inhibitory účinná pouze u 20–40 % pacientů. Proto cílem našeho projektu je predikovat odpověď na imunoterapii na základě komplexní analýzy nádoru, jeho mikroprostředí a imunitního stavu pacienta. Doposud jsme prospektivně zahrnuli 70 pacientů s pokročilými nebo metastatickými solidními nádory, kteří byli léčeni anti-PD-1/anti-PDL-1 protilátkami. U těchto pacientů provádíme komplexní molekulární charakterizaci nádoru a imunoprofilaci periferní krve pacienta. Tkáň tumoru se hodnotí IHC barvením pro různé subpopulace imunitních buněk (CD3+, CD4+, CD8+, CD45RO+, FoxP3+) a markery (PD-L1, Tim-3, Granzyme B, IDO1, IFN- γ , MMR proteiny). Dále bylo provedeno komplexní genomické sekvenování. V buňkách periferní krve provádíme deskriptivní imunoprofilaci základních imunitních regulátorů a efektorů a jejich dynamiku během imunoterapie. Do studie bylo zařazeno 70 pacientů (34× maligní melanom, 23× NSCLC, 8× renální karcinom, 2× kolorektální karcinom, 1× karcinom močového měchýře, 1× karcinom jícnu, 1× testikulární nádor), medián věku byl 67 let, 52 mužů. Odpověď na léčbu byla následující: kompletní odpověď u 10 %, partiální 24 %, stabilizace 10 % a progresse onemocnění u 52 % (u 7 % nezhodnoceno). Medián přežití bez progresse byl 7,3 měsíce (95% CI; 5,1–12,9) a medián celkového přežití 17,6 měsíce (95% CI; 11,8–25,4). U části pacientů byla provedena předběžná deskriptivní imunoprofilace i imunitních regulátorů a efektorů periferní krve a jejich dynamiku. Pozorovali jsme signifikantně vyšší výchozí (před léčbou) počet T buněk ($p = 0,008$) a podíl CD8+ cytotoxických T buněk ($p = 0,013$) u respondérů (CR + PR + dlouhodobá SD). Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v CD4+, ALC (absolutní počet lymfocytů) a regulačních T buňkách (Tregs). Na konferenci budou prezentovány aktualizované a rozšířené výsledky odpovědi na léčbu ve vztahu k perifernímu imunoprofilu a výsledkům imunohistochemie.

Projekt byl podpořen MZ ČR, grant č. NV18-03-00339.

XXVI/263. STRESS RESPONSE REGULATION IN CANCER CELLS BY MACROMOLECULAR CROWDINGŠIMONČÍK O.¹, MÜLLER P.², BARDELČÍK M.³, TICHÝ V.⁴, KŘIVÁNKOVÁ K.⁴¹ Regional Centre of Applied Molecular Oncology, MMCI Brno, Czech Republic ² RECAMO, MMCI Brno, Czech Republic, ³ Department of Diagnostic Bioptic Pathology, MMCI Brno, Czech Republic, ⁴ P. Müller's Research Group, MMCI Brno, Czech Republic

Malignant transformation is associated with increased demands on the maintenance of protein homeostasis due to enhanced proteosynthesis and production of unstable proteins. Heat shock response (HSR) represents fundamental homeostatic mechanism constitutively activated in cancer cells. The major mediator is heat shock factor 1 (HSF1), which regulates the expression of stress related genes. Under physiological conditions, HSF1 is kept in inactive monomeric form. The stress conditions, common in advanced cancer, lead to HSF1 activation. HSF1 is assembled in trimers that bind DNA, undergo posttranslational modifications and activate transcription of downstream genes. HSF1 activation also leads to formation of characteristic chromatin structures known as nuclear stress bodies. Although HSR has been extensively studied, key aspects governing HSF1 activation remain a mystery. It is unclear whether HSF1 functions as a stand-alone stress sensor, or serves as a node integrating various cellular signalling pathways. While the heat shock response is well manifested in metabolically active cells, HSF1 activation is restricted in nutritionally deprived and quiescent cells. Altogether, the data point to the importance of total protein load for HSF1 activation. Therefore, we considered the phenomenon of macromolecular crowding to explain the global effect of protein load on HSF1 conformation. We used fluorescent microscopy to study NSBs formation and HD exchange or native electrophoresis for conformational studies. By using cancer cell line expressing fluorescently labeled HSF1 we observed that HSF1 is localized mainly in the nucleus and in response to enhanced crowding it forms nuclear stress bodies. This effect was diminished by co-treatment of cells with protein synthesis inhibitors. We also observed the conformational changes of HSF1 by modulating the intracellular environment. In this case, reduced crowding prevents initial steps of HSF1 activation despite persisting stress. Our results also show that HSF1 exists as a stable monomer without the help of chaperones under normal physiological conditions. Although chaperones may play a role in folding HSF1 monomers, they do not form permanent complexes to stabilize this conformation. In particular, the experiments where total protein load in cells were reduced by inhibiting proteosynthesis clearly show that HSF1 monomers are stable when Hsp90 is inhibited. We propose that conformational changes of monomeric HSF1 are primarily driven by physical conditions that determine the state with the lowest Gibbs free energy.

XXVI/264. THE ROLE OF HSF1 IN THE REGULATION OF THE TRANSCRIPTIONAL RESPONSE TO STRESS

BARDELČÍK M., MÜLLER P., ŠIMONČÍK O., TICHÝ V., KŘIVÁNKOVÁ K.

P. Müller's Research Group, MMCI Brno, Czech Republic

Transcription factor HSF1 is overexpressed in a variety of human cancers, which is associated with cancer aggressiveness and could be used as a prognostic biomarker. Genome instability, high mutation frequency, and increased proteosynthesis lead to activation of stress signaling pathways which include HSF1 activation and chaperone gene expression. Under normal conditions, HSF1 occurs in a monomeric conformation which cannot bind to DNA. Under stress conditions, three hydrophobic regions (HR-A, B and C) of HSF1 are exposed to the solvent and consequently, HSF1 is assembled into trimers. HSF1 trimers bind to DNA, undergo posttranslational modifications (PTMs) and trigger the expression of chaperones. Overexpression of chaperones then works as a negative feedback loop, when Hsp70 binds activated HSF1 trimers and facilitates their inactivation. HSF1 activity is regulated also by PTMs such as phosphorylation, acetylation and sumoylation. By comparing cells with high and low malignant potential, HSF1-regulated transcriptional program, specific to highly malignant cells, was identified and it was distinct from heat shock response. In particular, it remains unanswered whether HSF1, its isoforms, and/or its PTMs are solely responsible for altered gene expression, or if other transcription factors synergizing with HSF1 are involved. For these needs, we prepared a stable cell line in which the function of HSF1 is modified to independently assess its role in stress response. Next, we prepared a double knockout of HSF1 and HSF2 in the lung cancer cell line H1299 to analyze stress-induced gene expression independent of HSF1/2 activation. At least, we created cell lines containing tet-on inducible mutants of HSF1 (constitutive trimers or dominant negative DNA binding mutant) to study the transactivation activity of HSF1 independently of stress. Our data reveal how HSF1 is involved in the transcriptional regulation of selected stress proteins. Hsp27 (HSPB1) and Hsp70 (HSPA1) mRNAs were analyzed by quantitative reverse transcription PCR in cell lines containing genetically modified HSF1. Our data showed that HSF1 induction plays a key role in regulation both genes and that the additional presence of stress is crucial for increased Hsp70 expression.

XXVI/265. VYUŽITÍ NANOTOXIKOLOGICKÝCH METOD PRO STUDIUM CYTOTOXICITY POKROČILÝCH MATERIÁLŮ

SUCHÁ F.

Ústav chemie a biochemie, AF Mendelovy univerzity, Brno

Kovové nanočástice jsou hojně využívány v medicíně, velkou pozornost získaly mimo jiné i nanočástice na bázi ušlechtilých kovů. Palladiové nanočástice mají významné optické a elektrické vlastnosti, díky čemuž jsou využívány jako fototerminální činidla a nosiče léčiv. Palladiové nanočástice mohou mít také antimikrobiální, antioxidační a cytostatický účinek [1]. Rhodiové částice mohou být na základě svých fyzikálně-chemických vlastností využity jako nosiče léčiv, pro fototerapii nebo jako biokatalyzátory [2]. Rutheniové nanočástice mohou být využity při fotodynamické terapii, jako nosiče léčiv nebo jako katalyzátory biologických reakcí v těle. Komplexy RuNPs jsou také studovány jako protinádorová léčiva [3]. Platinové nanočástice mohou být využity při léčbě nádorových onemocnění. V současné době jsou testována léčiva obsahující nanočástice, na které jsou navázané deriváty platiny, jako je např. cisplatin, oxaliplatin a karboplatin [4]. V rámci diplomové práce byly sledovány čtyři druhy nanočástic: palladiové (PdNPs), rhodiové (RhNPs), rutheniové (RuNPs) a platinové (PtNPs). Sledované nanočástice byly charakterizovány pomocí DLS. Toxicita nanočástic a jejich vliv na klonogenicitu byly testovány na nenádorových buněčných liniích HaCaT a HEK 293. Na základě MTT testu byly stanoveny hodnoty 24IC50. U buněčné linie HaCaT byly hodnoty 0,220 mg/ml pro PdNPs; 0,994 mg/ml pro RhNPs; 0,960 mg/ml pro RuNPs a 0,004 mg/ml pro PtNPs. U buněčné linie HEK 293 byly

hodnoty 0,220 mg/ml pro PdNPs; 0,188 mg/ml pro RhNPs; 0,240 pro RuNPs a 0,004 mg/ml pro PtNPs. Stejný efekt byl pozorován i při vlivu nanočástic na klonogenicitu. Sledované nanočástice nevykazovaly vysokou míru cytotoxicity, a proto by mohly být potenciálně využity v medicíně, např. jako nosiče léčiv.

Literatura: [1] Fahmy SA, Preis E, Bakowsky U et al. Palladium nanoparticles fabricated by green chemistry: promising chemotherapeutic, antioxidant and antimicrobial agents. *Materials* 2020; 13(17): 3661. doi: 10.3390/ma13173661. [2] Kang S, Shin W, Choi MH et al. Morphology-controlled synthesis of rhodium nanoparticles for cancer phototherapy. *ACS Nano* 2018; 12(7): 6997–7008. doi: 10.1021/acsnano.8b02698. [3] Zeng L, Gupta P, Chen Y et al. The development of anticancer ruthenium(II) complexes: from single molecule compounds to nanomaterials. *Chem Soc Rev* 2017; 46(19): 5771–5804. doi: 10.1039/c7cs00195a. [4] Anselmo AC, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic: an update. *Bioeng Transl Med* 2019; 4(3): e10143. doi: 10.1002/btm2.10143.

XXVI/266. VZTAH MEZI EXPRESÍ PROTEINŮ SIGNÁLNÍ DRÁHY P53 A FAKTORŮ KMENOVOSTI U SARKOMŮ DĚTSKÉHO VĚKU

CURYLOVÁ L.¹, NERADIL J.¹, ŠTĚRBA J.², VESELSKÁ R.¹, ŠKODA J.¹

¹Laboratoř nádorové biologie, Ústav experimentální biologie, PíF MU, Brno; Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně, Brno,

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně, Brno; Klinika dětské onkologie FN Brno a LF MU, Brno

Sarkomy se řadí mezi nejčastější nádory dětského věku, přičemž šance na přežití u pacientů trpících agresivními formami těchto nádorů stále zůstává pouze 20 %. Možným vysvětlením pro výskyt agresivních, diseminovaných a často rezistentních sarkomů je přítomnost nádorových kmenových buněk (CSCs), jejichž schopnost dlouhodobé sebeobnovy, vysoká buněčná plasticita a rezistence vůči konvenční protinádorové léčbě jsou obecně vnímány jako zásadní při iniciaci, progresi i metastázování nádoru. Hlavní funkcí nádorového supresoru p53 je zajištění adekvátní reakce při poškození genomu buňky, v současnosti však nabývá na důležitosti i jeho role v regulaci kmenovosti a diferenciaci buněk. U sarkomů byla již dříve prokázána častá deregulace proteinů signální dráhy p53, a proto by tyto proteiny mohly představovat vhodné terapeutické cíle. Cílem této práce je ověřit možnou korelaci mezi fenotypem CSCs a deregulací dráhy p53 u sarkomů dětského věku. K tomuto účelu byl využit screening exprese známých faktorů kmenovosti (SOX2, OCT4, NANOG, KLF4 a C-MYC) a proteinů dráhy p53 u 20 buněčných linií derivovaných z osteosarkomů (OS) a rhabdomyosarkomů (RMS) pediatrických pacientů a dále 4 referenčních buněčných linií (3 OS linie: MNNG/HOS, HuO-3N1 a SAOS-2; 1 RMS linie: RD). Expresí vybraných markerů a proteinů rodiny p53 byla sledována na úrovni proteinů metodou western blotting. Na základě těchto analýz byly dále provedeny testy tumorigenicity vybraných linií v podmínkách *in vivo* v myším modelu. Získaná data ukazují, že referenční linie MNNG/HOS a RD, obsahující mutaci p53, vykazují zvýšenou expresi alespoň 2 vybraných markerů (SOX2 a OCT4, resp. OCT4 a KLF4) oproti průměrné hodnotě exprese daného markeru u všech zkoumaných linií konkrétního typu sarkomu. OS linie SAOS-2 s delecí p53, se vyznačuje vyšší expresí OCT4. U linií derivovaných z OS pediatrických pacientů byla navíc pozorována negativní korelace exprese transkripčního faktoru SOX2 a proteinu p53. U linií derivovaných z pacientů RMS byla nalezena korelace mezi expresí negativního regulátoru p53, MDM2, a faktorů C-MYC a KLF4. Získané poznatky tedy naznačují existující vztah mezi kmenovostí sarkomů a proteiny dráhy p53. V další fázi budou tyto výsledky validovány s využitím buněčných linií se stabilně sníženou či zvýšenou expresí vybraných faktorů kmenovosti.

Podpořeno z programového projektu MZ ČR s reg. č. NU20J-07-00004 a stipendiem programu Brno Ph.D. Talent financovaným statutárním městem Brno.

XXVI/268. ANALÝZA MIKRORNA U PACIENTŮ S ATYPICKÝM MENINGEOMEM – NOVÉ POTENCIÁLNÍ DIAGNOSTICKÉ BIOMARKERY

AL TUKMACHI D.¹, NAAR O.², RUČKOVÁ M.¹, FADRUS P.³, VYBÍHAL V.³, SLABÝ O.⁴, ŠÁNA J.⁵

¹CEITEC, MU, Brno, ²MU, Brno, ³Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ⁴CEITEC, MU, Brno; Ústav patologie, FN Brno, ⁵CEITEC, MU, Brno; Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Východiska: Meningeomy představují asi třetinu všech primárních intrakraniálních malignit a většina z nich je charakterizována asymptomatickým průběhem a pomalým růstem. U meningeomů se stupněm malignity II a III však často dochází k rozvoji invazivního onemocnění a jsou spojeny s významně vyšší pravděpodobností recurence po chirurgické resekci, případně adjuvantní terapii, a tedy i s horší prognózou. I přesto, že u atypického meningiomu (AM) dochází k relapsu do 5 let od zákroku u 40 % pacientů, nebyl dosud nalezen žádný konsenzus ohledně adjuvantní léčby a je komplikované identifikovat pacienty, kteří by z této léčby mohli mít benefit. Z tohoto důvodu je nezbytné najít prognostické biomarkery, které by byly schopny rozlišit tyto pacienty v klinické praxi. Velmi nadějnou skupinou biomarkerů představují mikroRNA (miRNA), krátké nekódující RNA regulující většinu biologických procesů včetně buněčné proliferace, diferenciaci a apoptózy. Již několik retrospektivních studií analyzovalo účinek adjuvantní radioterapie u AM s nekonzistentními výsledky a také byly popsány významně dysregulované miRNA v nádorové tkáni meningiomu a jejich účast na procesech spojených s radiorezistencí. Cílem této studie je identifikace tkáňových miRNA schopných predikovat pacienty s AM, kteří by těžili z adjuvantní radioterapie. **Materiál a metody:** Tato studie zahrnuje 80 pacientů s atypickým meningeomem v explorativní fázi a 400 pacientů s meningeomem ve validační fázi. Pomocí mirVana miRNA Isolation Kit (Thermo Fisher Scientific) byla z tkání fixovaných ve formalinu a zalitých v parafínu vyzolována totální RNA, vč. miRNA. Následná kontrola kvantity a kvality RNA proběhla pomocí přístrojů NanoDrop ND-1000 (Thermo Fisher Scientific) a Qubit 2.0 (Thermo Fisher Scientific). Pro globální analýzu exprese miRNA byla použita vysokokapacitní technologie TaqMan Array Human MicroRNA Cards (Thermo Fisher Scientific), která funguje na principu PCR a umožňuje detekci až 754 miRNA současně. Data získaná z vysokokapacitní analýzy byla zpracována a pomocí bioinformatických algoritmů integrována s klinicko-patologickými daty pacientů s AM. **Výsledky a závěr:** Tato studie identifikovala 22 významně dysregulovaných miRNA mezi pacienty s recidivou a bez recidivy ($p < 0,05$). Dále byl stanoven prognostický panel miR-142-5p ($p = 0,0079$, $\log_2FC \geq 2$) a miR-338-5p ($p = 0,0079$, $\log_2FC \leq -2$) schopný predikovat recidivou u pacientů s AM. Výsledky pomohou přesněji predikovat prognózu chirurgicky intervenovaných pacientů.

Projekt byl uskutečněn za podpory MZ ČR grantu AZV s reg. č. NV19-03-00559.

XXVI/284. ANALÝZA METALOTHIONEINU POMOCÍ BRDIČKOVY REAKCE U PACIENTŮ SE ZHOUBNÝM NÁDOREM PROSTATYSKOTÁK V.¹, HOSNEDLOVÁ B.², DUNOVSKÁ K.³, KLAPKOVÁ E.⁴, JAKUBEK M.², PARÁK T.⁵, KIZEK R.⁶¹ CONEM Metallomics Nanomedicine Research Group, ² BIOCEV, 1. LF UK v Praze, ³ Ústav vědeckých informací, FN Motol, Praha, ⁴ Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. LF UK a FN Motol, Praha, ⁵ Oddělení klinických laboratoří, Nemocnice Milosrdných bratří, Brno, ⁶ Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Metalothionein (MT) je malý, na cystein bohatý, protein obsahující ve své molekule 20 cysteinových zbytků. Hlavní biologickou úlohou MT je homeostáza iontů kovů. Pravděpodobně je začleněn do regulačních drah řady významných transkripčních faktorů. Cílem práce bylo ověřit elektrochemickou analýzu MT v moči. Získané voltametrické křivky byly hodnoceny jako plocha pod křivkou (AUC). Byla provedena studie přidavků methalothioneinu (0; 0,5; 1; 2; 5; 10; 25; 50; 100 µg/ml) v aplikovaných množstvích vzorku pro analýzu (10; 20; 40; 60; 120 µl). U získaných voltamogramů byla vyhodnocena AUC ve 4 zónách (zóna od -0,6 do -1,0 V, druhá od -1,0 do -1,3 V, třetí od -1,3 do -1,6 V a čtvrtá zóna od -1,6 do -1,95 V). Získané AUC pro jednotlivé zóny ukázaly nejlepší závislost pro zónu 2 a 3. Zaznamenané AUC odezvy jednotlivých zón narůstaly v závislosti na množství aplikovaného vzorku, AUC RSD se pohybovaly mezi 20–40 %. Získaný vzorek moči byl nejprve denaturován a následně elektrochemicky analyzován. Kromě uvedené elektrochemické analýzy byly vzorky také podrobeny chemické analýze. Chemická analýza moči (kontrolní skupina): kreatinin 9,18 ± 3,1 mmol/l; kys. močová 1,96 ± 0,62 mmol/l; močovina 88,15 ± 34,01 mmol/l; osmolalita 81,92 ± 49,37 mmol/l. Pacienti s CaP: kreatinin 9,53 ± 2,68 mmol/l; kys. močová 2,84 ± 0,83 mmol/l; močovina 49,83 ± 9,18 mmol/l; osmolalita 236,76 ± 160,73 mmol/l. Bylo provedeno porovnání signálů voltamogramů vzorků močí kontrol a pacientů s CaP. Průměrná AUC kontrolní skupiny (n = 14) byla 101,02 ± 12,61 a RSD = 21,62 %. Průměrná AUC CaP skupiny (n = 10) byla 154,89 ± 19,06 a RSD = 19,2 %. Rozdíl mezi kontrolní skupinou a skupinou CaP byl statisticky průkazný (p = 5,53 × 10⁻⁴). Byla provedena pilotní studie zaměřená na analýzu MT v moči. Podařilo se ukázat, že by hladina MT mohla být u pacientů s CaP zvýšená. Pro ověření bude potřebné provést vyhodnocení na větším souboru pacientů.

Práce byla realizována za podpory projektu JCMM Nadáči a organizace Liga proti rakovině Praha.

**REAGUJE-LI
NA CHEMOTERAPII
S PLATINOU,**

**VY
ODPOVÍDÁTE
PŘÍPRAVKEM
ZEJULA¹**

**Pro pacientky
s ovariálním karcinomem
v 1L i 2L bez ohledu
na přítomnost
BRCA mutace¹**

Terapeutické indikace

Přípravek Zejula je indikován:

- jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých patientek s pokročilým high-grade epitelialním karcinomem vaječníků (stadia FIGO III a IV), vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po dokončení první linie chemoterapie založené na platině.
- jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých patientek s rekurentním a na léčbu platinou senzitivním high-grade serózním epitelialním karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině.

Více informací o přípravku Zejula
www.gskpro.com



Zkrácená informace o přípravku Zejula 100 mg tvrdé tobolky

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC. Podezření na nežádoucí účinky nám prosím hlase také na cz.safety@gsk.com.

Složení: Niraparibi tosilas monohydricum odpovídající niraparibum 100 mg v jedné tobolce. **Indikace:** Přípravek Zejula je indikován jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých patientek s pokročilým high-grade epitelialním karcinomem vaječníků (stadia FIGO III a IV), vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po dokončení první linie chemoterapie založené na platině. Jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých patientek s rekurentním a na léčbu platinou senzitivním high-grade serózním epitelialním karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. **Dávkování** a způsob podávání: Doporučená počáteční dávka přípravku Zejula je 200 mg (dvě 100mg tobolky) užívaná jednou denně. U patientek s hmotností ≥ 77 kg a výchozím počtem trombocytů $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ je doporučená počáteční dávka přípravku Zejula 300 mg (tři 100mg tobolky) užívaná jednou denně. S léčbou se doporučuje pokračovat do progresu onemocnění. V závislosti na nežádoucích účincích lze přistoupit ke snížení dávky. Minimální denní dávka je 100 mg. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení. **Zvláštní upozornění:** Hlášeny hematologické nežádoucí účinky (trombocytopenie, anémie, neutropenie). Doporučuje se kompletní vyšetření krevního obrazu a monitorování krevního tlaku v pravidelných intervalech. Pokud se rozvine závažná hematologická toxicita přetrvávající 28 dnů i po přerušení podávání přípravku, je nutné léčbu ukončit. Je nutné postupovat s opatrností při používání antikoagulancií a léčiv snižujících počet trombocytů. Pokud je v průběhu léčby potvrzen MDS, a/nebo AML, hypertenzní krize či nekorigovaná závažná hypertenze, má být léčba přípravkem Zejula ukončena. V případě výskytu syndromu PRES se doporučuje léčbu přerušit, bezpečnost opětovného nasazení není známa. U středně těžké poruchy jater doporučená dávka 200 mg. Přípravek obsahuje laktózu a tartrazin. **Interakce:** Při podávání s inhibitory nebo induktry CYP enzymů není nutná úprava dávkování. Při podávání s léčivými látkami transportovanými OCT1 (metformin) je nutná opatrnost. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání niraparibu těhotným jsou omezené nebo nejsou k dispozici. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Patientky s astenií, únavou, závratěmi a potížením se soustředěním by měly být obezřetné při řízení a obsluze strojů. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější jsou nauzea, trombocytopenie, únava/astenie, anémie, zácpa, zvracení, bolesti břicha, neutropenie, insomnie, bolest hlavy, poruchy soustředění, snížená chuť k jídlu, nazofaryngitida, průjem, dyspnoe, hypertenze, dyspepsie, bolest zad, závrať, kašel, infekce močových cest, artralgie, palpitate a dysgeuzie. **Uchovávání:** Při teplotě do 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/17/1235/001-003. **Datum poslední revize textu:** 16.7.2021. **Výdej léčivého přípravku:** Dosud není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na www.gskkompendum.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s. r. o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. PI-8629

Zkratky: 1L – 1. Linie léčby; 2L – 2. Linie léčby; FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics;

Reference: 1. ZEJULA (niraparib). Summary of Product Characteristics. 2021.

Ochranné známky jsou vlastněny nebo licencovány skupině společností GSK. ©2021 skupina společností GlaxoSmithKline. Všechna práva vyhrazena.

XXVII. COVID-19

XXVII/64. MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY V TERAPII COVIDU-19

SAUEROVÁ L., KOZÁKOVÁ Š., HORSKÁ K.

Nemocniční lékárna, FN Brno

Monoklonální protilátky proti „spike“ proteinu viru SARS-CoV-2 byly doporučeny v prevenci těžkého průběhu covidu-19 u rizikových nemocných. Ve FN Brno byly podány v období od 1. 4. 2021 více než 130 ambulantním a později i hospitalizovaným pacientům v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví, vydaným v souladu s § 8, odst. 6 zákona č. 278/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů ve znění pozdějších předpisů a dle doporučení mezioborového stanoviska k použití monoklonálních protilátek v léčbě pacientů s covidem-19. K dispozici byly přípravky obsahující bamlavinimab nebo kombinaci monoklonálních protilátek kasirivimab/imdevimab. Od podávání bamlavinimabu bylo poměrně brzy ustoupeno z důvodu prokázané vyšší účinnosti při léčbě kombinací dvou monoklonálních protilátek. Protilátky byly podány pacientům ve věku 22–86 let, u nichž byly indikovány, v den pozitivitu 0–9. Nejčastějšími rizikovými faktory pro podání byly: věk, diabetes mellitus 2. typu léčený farmakologicky v kombinaci s obezitou (BMI > 35) a/nebo hypertenzí léčenou farmakologicky, onkologické nebo hematologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou, systémové onemocnění pojiva s aktuálně probíhající kombinovanou imunosupresivní léčbou nebo monoterapií kortikosteroidy, CHOPN či bronchiální astma. Pacienti byli 14 dní po aplikaci kontaktováni; formou cíleného telefonického rozhovoru bylo sledováno několik parametrů: zlepšení/zhoršení klinického stavu, zda byl následně po aplikaci pacient hospitalizován pro závažný průběh covidu-19, jak dlouho trvaly potíže typu: febrilie, kašel, chřipkové příznaky, bolesti na hrudi či dušnost. Zaznamenána byla i reakce po podání, která se formou zimnice, třesavky a přechodného subjektivního zhoršení stavu objevila v časovém období 3–10 hod po aplikaci objevila u některých pacientů. Ze získaných dat vyplývá, že u většiny pacientů došlo ke zlepšení klinického stavu v následujících 2–3 dnech po aplikaci, přičemž nejčastějším přetrvávajícím symptomem byl kašel. Pacienti původně asymptomatictí zůstali i nadále bez potíží souvisejících s covidem-19.

XXVII/151. AKTUÁLNÍ COVIDOVÁ DIAGNOSTIKA

GESCHEIDTOVÁ L.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ Brno

Východiska: Laboratorní diagnostika infekce covidu-19 tvoří od roku 2020 nedílnou součást zdravotní péče. Zajištění rychlé a správné laboratorní diagnostiky je nezbytné pro následný management péče o pacienta. Diagnostiku rozlišujeme na: 1) přímou: průkaz virové nukleové kyseliny metodou PCR, antigenní testy detekující přítomnost virových proteinů; 2) nepřímou, tj. stanovení protilátek v séru/plazmě. **Cíl:** Rychlý a spolehlivý průkaz viru SARS-CoV-2 jako původce horečnatých stavů, respiračních a GIT infekcí, kardiopulmonálního selhání a dalších klinických jednotek. Zároveň identifikace a izolace nakažených osob a tím zamezení šíření pandemie. Zlatým standardem odběru vzorku pro přímou diagnostiku je nazofaryngeální stěr pro svou vysokou citlivost, jednoduchost provedení a relativně nízké riziko potenciálních interferencí. I tento odběr má však svá úskalí. Hlenovité či hemoragické vzorky mohou způsobit jak při PCR tak při antigenním stanovení falešný nebo nekonkluzivní výsledek a tím nutnost opakovaného odběru a značnou časovou prodlevu. Nejcitlivější a vysoce specifickou metodou přímého průkazu je real-time PCR s reverzní transkripcí (RT-PCR). Množství nukleové kyseliny je detekováno pomocí navázané fluorescenční sondy a zaznamenáváno v každém cyklu replikace. Pořadí cyklu, ve kterém dojde k významnému nárůstu fluorescence, pak označujeme jako Ct (cycle of threshold). Čím vyšší Ct, tím méně nukleové kyseliny viru bylo přítomno ve vzorku. Nízká pozitivita PCR (Ct > 35), může znamenat stav po prodělání infekce SARS-CoV-2 a to i s odstupem několika měsíců. Úplně stejný PCR nález však může znamenat i teprve počínající akutní infekci, kdy se pacient řádově v hodinách stává vysoce infekčním. Hodnota Ct je však závislá i na množství extrahované nukleové kyseliny a na použitých PCR reagentech, proto není systematicky srovnatelná. V rámci průkazu protilátek je v současné době nejpřínosnější stanovení celkových protilátek proti definovanému antigenu, za použití metody kalibrované na mezinárodní standard. Tyto požadavky splňuje metoda Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S (Roche) stanovující celkové protilátky proti „spike“ proteinu, které jsou v séru detekovatelné buď po prodělání infekce, nebo po očkování. **Závěr:** Přímou i nepřímou laboratorní diagnostiku je vždy nutné korelovat s klinickým obrazem pacienta a epidemiologickými souvislostmi. Samotná pozitivita PCR či antigenního testu neznamená nemoc, přítomnost protilátek neznamená spolehlivou ochranu před reinfekcí. Hladiny protilátek stanovené různými nebo nestandardizovanými metodami nelze mezi sebou srovnávat.

XXVII/152. STANOVENÍ COVIDU-19 NA ODDĚLENÍ LABORATORNÍ MEDICÍNY

JURÁNKOVÁ L., STARÁ V.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ Brno

Na Oddělení laboratorní medicíny v MOÚ Brno bylo v průběhu roku 2020–2021 zavedeno několik vyšetření pro diagnostiku a monitorování onemocnění covidem-19. Jako první se pro stanovení použily POCT systémy na měření protilátek a antigenů. Později byly zavedeny pro diagnostiku tohoto onemocnění spolehlivější PCR testy, které se provádí z výtěru z nosu a krku. Pro monitorování protilátkové odpovědi po prodělaném onemocnění nebo po očkování provádí laboratoř stanovení hladiny protilátek. Jedná se o stanovení protilátek proti hrotovému (S) proteinu viru – anti_SARS-CoV-2 (S) Ab a protilátek proti nukleokapsidovému (N) antigenu – anti_SARS-CoV-2 (N) Ab. Dále s potřebou testování zaměstnanců MOÚ byla zavedena antigenní metoda pro průkaz nukleokapsidového antigenu – Ag-SARS-CoV-2 z nazofaryngeálního výtěru.

XXVII/183. COVID-19 AND ONCOLOGY – CURRENT CHALLENGES (THIRD VACCINE DOSE, LONG COVID-19, CARCINOGENIC POTENTIAL OF CORONAVIRUSES)

BÜCHLERT.

Department of Oncology, First Faculty of Medicine of Charles University and Thomayer University Hospital, Prague, Czech Republic

The pandemics of covid-19 has had severe impact on healthcare worldwide, including oncology. The impacts on cancer care are manifold and include primary effects (the risk and the course of infection in cancer patients, the efficacy and safety of vaccinations, and the efficacy and safety of anti-covid medications), secondary effects (barriers to screening and early diagnosis, delays or modifications of planned treatments), and tertiary effects (reallocation of resources, delays in development of new drugs and re-prioritization of healthcare policies). Finally, long-term sequelae in some covid-19 survivors appears to parallel some long-term symptoms encountered in cancer survivors. All of the above issues are receiving considerable attention in the oncology community, reflected in a high number of published reports. Vaccination rules for cancer patients on active treatment have been relaxed as a consequence of the covid-19 pandemics. No significant safety concerns so far have been identified regarding covid-19 vaccines or specific anti-covid drugs in cancer patients or survivors. However, although most cancer patients develop anti-covid antibodies following standard vaccination protocols, the titers appear to be lower than in people without malignancies, and thus a delayed booster vaccination could potentially be considered, especially for patients with hematologic malignancies or lung cancer who appear to be at a higher risk of complicated covid-19 course and mortality.

XXVII/184. COVID-19 POST-VACCINATION ANTIBODY AND CELLULAR IMMUNITY DYNAMICS IN CANCER PATIENTS ON ACTIVE ONCOLOGY TREATMENT – FIRST RESULTS OF PHASE IV MULTICENTRIC COVIGI STUDY

OBERMANNOVÁ R.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.², DEMLOVÁ R.³, ČERMÁKOVÁ Z.⁴, SELINGEROVÁ I.⁵, PALÁCOVÁ M.¹, POPRACH A.¹, LAKOMÝ R.¹, ŘIHÁČEK M.⁴, KISS I.¹

¹ Department of Comprehensive Cancer Care, MMCI Brno, Czech Republic, ² Department of Laboratory Medicine, Clinical Microbiology and Immunology, University Hospital Brno, Czech Republic, ³ Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic, ⁴ Department of Laboratory Medicine, MMCI Brno, Czech Republic ⁵ Research Centre for Applied Molecular Oncology, MMCI Brno, Czech Republic

Background: SARS-CoV-2 infection may be a threat for those undergoing active anti-cancer therapy. We aim to study adverse events, efficacy and anti-SARS-CoV-2 immune response in covid-19 vaccinated cancer patients, both solid and hematooncology, focusing on possibly interfering therapy. **Methods:** CoVigi is a prospective open-label non-randomized multicentric Phase 4 clinical study (EudraCT 2021-000566-14) enrolling patients on anti-cancer treatment, and as a reference cohort, the healthy volunteers. Vaccines from Pfizer-BioNTech, Astra Zeneca, Johnson&Johnson, or Moderna are considered. Data on vaccination side effects, the onset and course of covid-19, and quantitative analysis of anti-S and anti-N SARS-CoV-2 antibodies (Roche) and SARS-CoV-2 specific cellular response evaluated by IFN-gamma-release assay (Qiagen) and CD69 expression are recorded as follows: at the baseline (prior to the vaccination), prior to the 2nd dose, 4–8 weeks, 3, 6 and 12 months after the first dose. **Results:** The trial was initiated on March 22nd. As of May 4th, 152 solid cancers and 103 hematooncology patients were enrolled. Approximately 1/3 of study participants had detectable anti-SARS-CoV-2 antibodies. Of these, only 52% for solid cancer and 58% for hematooncologic patients referred on covid-19 in medical history ($P = 0.197$). SARS-CoV-2-recovered: SARS-CoV-2-specific T-cell response (IGRA upon CD4/CD8 stimulation) was 0.04 pg/ml (IQR 0.02–0.13) and NKT-like response (increase in CD69 on NKT-like upon stimulation) 10.9% (IQR 6.6–17.3), whereas in SARS-CoV-2 naïve: SARS-CoV-2-specific T-cell response was 0.00 pg/ml (IQR 0.00–0.01) and NKT-like response was 7.5% (IQR 4.0–10.1) ($P = 0.079$). Generally, the anti-S antibody response peaked approx. 2 months after the first dose; despite of an impair antibody response in several cancer subjects. However, all cancer patients reached detectable anti-S antibodies by 3 months after the first dose of covid-19 vaccine. Among SARS-CoV-2 recovered participants, both groups of cancer patients produced reached comparable levels of anti-S as healthy volunteers after the 2nd dose ($P = 0.456$). Among SARS-CoV-2 naïve participants, cancer patients had substantially lower levels of anti-S Ab after the 2nd dose compare to healthy volunteers ($P < 0.001$). **Conclusion:** Substantial number of cancer patients experienced SARS-CoV-2 infection during active anti-cancer treatment prior to vaccination, often with asymptomatic course. In SARS-CoV-2-immunized patients, we observed SARS-CoV-2 positive cellular response. The preliminary results with dynamics of immune response with 5-month follow-up will be presented at the conference.

Acknowledgment: CEZCRIN LM2018128, Roche Diagnostics, MMCI00209805, MHCZ/DRO (FNBr, 65269705).

XXVII/185. COVID-19 AND TELEMEDICINE

ŠEDO J.¹, HOLÁNEK M.¹, PETRÁKOVÁ K.¹, RŮŽIČKOVÁ I.², DUFEK D.¹, SLÁMA O.¹

¹ Department of Comprehensive Cancer Care, MMCI Brno, Czech Republic, ² MMCI Brno, Czech Republic

Covid-19 pandemic raised high demand for telemedicine solutions globally. In the case of the Czech Republic, covid-19 struck a country with very limited infrastructure for telemedicine. In the Czech Republic, there is no national solution for the exchange of medical records between health professionals in real-time. For the communication between health professionals and patients, there were few commercial projects based on separate initiatives of few companies. On the national level were disposable newly-developed separate tools for e-prescription (eRecept) and eNeschopenka for management of work inability, which were highly used, but did not bring a complex solution. Key law for eHealth was submitted to parliament but it has not been passed yet. Cancer patients are considered to be a specific subgroup of patients with many specific needs who are calling for distant contact with their oncologist independently of the pandemic situation. Despite that in the Czech Republic there was not used any specific tool for them except one. Masaryk Memorial Cancer Institute (MMCI) in Brno, Czech Republic, is completely dedicated to cancer prevention, diagnosis, treatment, and research. Even before the covid-19 pandemic, management of the institute was looking for some telemedicine solutions and cooperated with commercial subjects. Covid-19 pandemic accelerated the development of the mobile app for patients called MOU MEDDI. This app brings for patients of MMCI the opportunity to communicate with the employees of MMCI in many ways: by instant messaging including sending media files, encrypted phone calls, or video calls. There are also possibilities of so-called structured communication. Patients can send several types of requests. For example, a request for e-prescription or consultation, or fill the tailored questionnaires. A special set of questionnaires focused on the toxicity of cancer treatment was developed. Health professionals can also send targeted educational materials.

XXVII/240. MOLEKULÁRNÍ DIAGNOSTIKA SARS-COV-2 – OD RT-PCR PŘES MUTACE AŽ K CELOGENOMOVÉMU SEKVENOVÁNÍ

DOLEJSKÁ M., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., VALÍK D.

Ústav laboratorní medicíny, FN Brno

Virus SARS-CoV-2 se rozšířil téměř do všech zemí, zatížil zdravotnický systém a způsobil významnou společenskou nestabilitu. Rychlá a přesná diagnostika původce covidu-19 je klíčovým faktorem v boji se světovou pandemií. Průkaz genetické informace SARS-CoV-2, tedy ribonukleové kyseliny (RNA) viru, je aktuálně nejcitlivější a nejspolehlivější metodou, která odhalí i malé množství virové nálože ve vzorku biologického materiálu. V přímé diagnostice SARS-CoV-2 je využívána metoda polymerázová řetězová reakce s reverzní transkripcí (RT-PCR) nejčastěji ve stěru z nazofaryngu. Vedle diagnostických postupů založených na izolaci RNA viru ze vzorku s využitím automatických izolátorů následované PCR detekcí jsou hojně využívány systémy POCT (point-of care testing) pro rychlý průkaz viru v reálném čase. Šíření mutačních variant SARS-CoV-2 s vyšší infekčností, schopností unikát neutralizačním protilátkám nebo vyvolávající onemocnění s těžším průběhem vytvořilo akutní potřebu doplnit průkaz viru o určení rizikových linií. Variantami v popředí zájmu se staly linie B.1.1.7 neboli tzv. britská varianta „alfa“, která se v ČR začala šířit na konci prosince 2020, dále linie B.1.351 neboli jihoafrická varianta „beta“ a linie P.1 neboli brazilská varianta „gama“ s izolovanými případy během prvního čtvrtletí 2021. Poslední rizikovou linií SARS-CoV-2 s rychlým šířením po celém světě včetně ČR představuje indická varianta B.1.617.2 neboli „delta“. Laboratorní diagnostika těchto variant je založena na průkazu specifických mutací v daných místech genomu SARS-CoV-2 (obvykle gen pro S protein) pomocí tzv. mutačně-specifické PCR, které ukazují na příslušnost viru k dané rizikové linii. Přesné zařazení do konkrétní linie pak umožňuje celogenomové sekvenování (WGS) viru SARS-CoV-2, které určí celou genetickou informaci viru. Metoda WGS poskytuje důležité epidemiologické údaje o dynamice šíření stávajících linií SARS-CoV-2 a má potenciál včas zachytit nové rizikové mutace. V této přednášce budou představeny molekulární metody založené na PCR detekci SARS CoV-2, mutačně-specifické PCR a WGS pro určení rizikových variant viru.

XXVII/241. ANTIGENNÍ/FENOTYPICKÉ TESTY PRO PRŮKAZ SARS-COV-2

OKRUHLICOVÁ D., DOLEJSKÁ M., VALÍK D., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.

Ústav laboratorní medicíny, FN Brno

Průkaz infekce SARS-CoV-2 opírající se o RT-PCR průkaz RNA SARS-CoV-2 má své limity. Ty spočívají především v čase odezvy tj. dostupnosti výsledku po provedení odběru, v nákladnosti testu a v náchylnosti k falešně pozitivním výsledkům. Vysoká senzitivita RT-PCR daná amplifikační povahou testu vede k diskrepancím mezi pozitivním testem a identifikací infekčních jedinců. Některé z těchto limitací řeší antigenní/fenotypické testy průkaz SARS-CoV-2. Testy jsou zpravidla založené na imunoanalytických principech a detekovaným epitopem bývá nukleokapsidový protein viru SARS-CoV-2. Antigen tak může být detekován v respiračním materiálu, typicky ve stěru z nosohltanu či nosu, ale také v krvi, ve které je N-antigen detekovatelný a reflektuje probíhající replikaci viru. Detekce antigenu ve stěru z horních cest dýchacích je možná pomocí imunochromatografických metod na principu „lateral flow“ možná v režimu POCT v místě provedení odběru nebo pomocí instrumentální imunanalýzy možná ve velkých počtech a v kvantitativním stanovení. Jsou dostupné antigenní testy pro průkaz SARS-CoV-2, které při správném provedení odběru, umožňují detekci nakažlivých jedinců.

XXVII/242. TESTY IMUNITNÍ ODPOVĚDI NA SARS-COV-2

ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.¹, OKRUHLICOVÁ D.¹, SELINGEROVÁ I.², MINAŘÍKOVÁ M.³, OBERMANNOVÁ R.⁴, VALÍK D.⁵, NEVRLKA J.³, GREPLOVÁ K.⁶, PILÁTOVÁ K.³, DEMLOVÁ R.⁷

¹ Ústav laboratorní medicíny, FN Brno, ² MOÚ Brno, ³ FN Brno, ⁴ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, ⁵ Oddělení pro strategii a laboratorní medicínu, FN Brno, ⁶ Úsek laboratorní medicíny, MOÚ Brno, ⁷ Farmakologický ústav, LF MU, Brno

Rychlý nástup pandemie covidu-19 přinesl do diagnostických laboratoří řadu metodik a technologií pro stanovení parametrů imunitní odpovědi na SARS-CoV-2. Je k dispozici řada testů pro stanovení protilátek proti různým imunogenním epitopům SARS-CoV-2, objevují se i testy pro stanovení specifické T lymfocytární odpovědi. Klinické využití protilátkových testů spočívá aktuálně především k identifikaci jedinců, kteří prodělali infekci SARS-CoV-2; některé kvantitativní testy umožňují selekci vhodných dárců rekonvalescentní plazmy. Stanovení protektivní hladiny protilátek je aktuálně předmětem zájmu a klinický výzkum anti-SARS-CoV-2 protilátek musí vzít v potaz charakter imunizace (infekce vs. vakcinace), v případě vakcinace i typ vakcíny, ale také průběh infekce (např. infekce vs. covid-19 vs. těžký průběh covidu-19), ke kterému protektivní hladinu protilátek vztahujeme. Velkou komplexností do této problematiky vnáší nástupy nových variant SARS-CoV-2, které se liší především strukturou „spike“ proteinu, který představuje dominantní komponentu viru jak z hlediska funkčního (nakažlivost, průběh infekce), tak z hlediska imunogenního. Stanovení imunitní odpovědi na SARS-CoV-2 u onkologických pacientů v kontextu infekce a/nebo vakcinace, přinese poznatky, která podskupina onkologických pacientů a do jaké míry je vnímavá a více ohrožena infekcí SARS-CoV-2 a onemocněním covidem-19.

XXVII/243. ZVLÁŠTNÍ BIOCHEMICKÉ, HEMATOLOGICKÉ A KOAGULAČNÍ VÝSLEDKY U COVIDU-19 OPROTI JINÝM VIROVÝM INFEKČNÍM

HUSA P.

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

V počátcích epidemie covidu-19 byly výsledky mnoha laboratorních vyšetření pro lékaře značným překvapením, protože řada nálezů odpovídala spíše bakteriální než virové infekci. To vedlo k neindikovanému empirickému podávání antibiotik u nemocných s covidem-19, i když nebyla prokázána bakteriální

superinfekce, a to vč. aplikace intravenózních antibiotik. Postupem času se od tohoto empirického podávání antibiotik u covidu-19 upustilo, protože výsledky klinických studií i data z reálné praxe neprokázala žádný benefit takového přístupu. Během covidu-19 je pozorována celá řada patologických hodnot běžně vyšetřovaných laboratorních parametrů. V krevním obrazu je patrná leukopenie (méně často leukocytóza či normální počet leukocytů), lymfopenie, zvýšený poměr neutrofilů k lymfocytům (neutrophils to lymphocytes ratio – NLR), snížený hemoglobin, zvýšená šíře distribuce erytrocytů (red blood cell distribution width – RDW). Při vyšetření koagulačních parametrů jsou pozorovány elevace D-dimerů, fibrinogenu, degradačních produktů fibrinogenu (fibrin degradation products – FDP), prodloužení protrombinového času. Velmi vysoké D-dimery mohou indikovat tromboembolickou nemoc. Biochemické nálezy mohou zahrnovat zvýšení jaterních enzymů a laktátdehydrogenázy (LDH), minerálovou dysbalanci, vzestup urey a kreatininu při dehydrataci, elevaci troponinu, kreatin kinázy (CK), myoglobinu. Výrazná je elevace zánětlivých parametrů (CRP, ferritin), bakteriální superinfekce se může projevit vzestupem prokalcitoninu. Vyšetření interleukinu-6 není v rutinní praxi přínosné, a to i pro značné kolísání hladin. Vyšetření krevních plynů (Astrup) je vhodné zejména u pacientů s poklesem SpO_2 pod 93 % či dušností a v intenzivní péči. V následné péči po prodělaném covidu-19 se vyšetření laboratorních zánětlivých parametrů provádí pouze tehdy, pokud k jejich normalizaci nedošlo před ukončením hospitalizace a z klinických potíží pacienta vyplývá možnost přetrvávání významné zánětlivé reakce. Nejčastěji se indikuje vyšetření krevního obrazu a diferenciálního rozpočtu leukocytů, CRP, D-dimerů (při podezření na plicní embolii), NT-proBNB (k vyloučení kardiální etiologie dušnosti).

Literatura: [1] BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019. Investigations [online]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/investigations>. [2] Štefan M, Chrdle A, Husa P et al. Covid-19 diagnostika a léčba. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP. [online]. Dostupné z: https://infekce.cz/Covid2019/DPCOVID-19_SIL_0421.pdf.

XXVIII. Varia

(ostatní, jinde nezařazené příspěvky)

XXVIII/156. GENERAČNÍ ROZVRSTVENÍ SOUČASNÝCH PRACOVNÍCH TÝMŮ – MLADÁ GENERACE NASTUJUJE A PŘINÁŠÍ ODLIŠNOST

SEHNALOVÁ A.

A. Sense, s.r.o., Praha

Současné pracovní týmy jsou dnes tvořeny zástupci až čtyř generací. Společně se zamyslíme nad složením současných pracovních týmů, porovnáme prostředí, která formovala typy lidí jednotlivých generací a vymežíme odlišnosti, které z toho plynou – např. v jejich osobnostní a profesní výbavě, pracovním nasazení a výkonu, očekávání od osobního i profesního života apod. Výsledkem by mělo být lepší pochopení odlišností zaměstnanců jednotlivých generací a předpoklady řešení vzájemného nesouladu až nemožnosti se domluvit.

XXVIII/157. MOTIVACE A LEADERSHIP V TÝMU VZHLEDEM KE GENERAČNÍM ODLIŠNOSTEM

SEHNALOVÁ A.

A. Sense, s.r.o., Praha

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

XXVIII/158. STARŠÍ A NEJSTARŠÍ ČLENOVÉ SOUČASNÝCH PRACOVNÍCH TÝMŮ – JEJICH OSOBITOST, PŘÍNOS A OČEKÁVÁNÍ

SEHNALOVÁ A.

A.sense, s.r.o., Praha

V posledním období se začínají odlišnosti v osobnostní a profesní výbavě zaměstnanců promítat do nabídky a poptávky v personální oblasti. Obvykle se proto zaměřujeme na nejmladší generace, jejichž odlišnosti oproti starším generacím výrazně cítíme na většině pracovišť. Méně se už zamýšlíme nad příslušníky starších generací, jejich jedinečností, přínosy pro tým i rezervy, se kterými se potýkají oni sami i jejich pracovní prostředí. To chceme napravit a v této části budeme diskutovat o přednostech i rezervách starších pracovníků, o možných „chybách“ zaměstnavatelů ve vztahu ke starším generacím i o slabých stránkách těchto pracovníků samotných. Probereme jejich silné stránky vč. jejich využití v týmu i pro stmelování jeho členů a zamyslíme se nad možnostmi motivace a angažovanosti právě starších pracovníků. Vyjdeme z nejnovějších poznatků výzkumů ve světě i v našem českém prostředí.

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

Predikce odpovědi na léčbu imunoterapií checkpoint inhibitory u pacientů s pokročilými solidními nádory

Prediction of the response to the immunotherapy with checkpoint inhibitors in patients with advanced solid tumors

Bořilová S.¹, Fabian P.², Zdražilová Dubská L.³, Müller P.⁴, Kiss I.¹, Grell P.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

² Oddělení onkologické patologie, MOÚ Brno

³ Oddělení klinické mikrobiologie a imunologie, FN Brno

⁴ RECAMO, MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: I přes široké využití imunoterapie v léčbě solidních nádorů je terapie checkpoint inhibitory účinná pouze u 20–40 % pacientů. Proto cílem našeho projektu je predikovat odpověď na imunoterapii na základě komplexní analýzy nádoru, jeho mikroprostředí a imunitního stavu pacienta. **Materiál a metody:** Doposud jsme prospektivně zařadili 70 pacientů s pokročilými nebo metastatickými solidními nádory, kteří byli léčeni protilátkami proti receptoru programované buněčné smrti (anti-PD-1) / protilátkami proti ligandu receptoru programované buněčné smrti (PD-L1), u kterých provádíme komplexní molekulární charakterizaci nádoru a imunoprofilaci periferní krve pacienta. Tkáň tumoru se hodnotí imunohistochemickým barvením pro různé subpopulace imunitních buněk (CD3+, CD4+, CD8+, CD45RO+, FoxP3+) a markery (PD-L1, Tim-3, granzym B, indolamin 2,3-dioxygenáza 1, interferon gama, mismatch repair proteiny). Dále bylo provedeno komplexní genomické sekvenování. V buňkách periferní krve provádíme deskriptivní imunoprofilaci základních imunitních regulátorů a efektorů a jejich dynamiku během imunoterapie. **Výsledky:** Zde uvádíme předběžnou analýzu deskriptivní imunoprofilu u 70 pacientů (34× maligní melanom, 23× nemalobuněčný karcinom plic, 8× renální karcinom, 2× kolorektální karcinom, 1× karcinom močového měchýře, 1× karcinom jícnu a 1× testikulární nádor), medián věku byl 67 let, zařazeno bylo 52 mužů. Odpověď na léčbu byla následující: kompletní odpověď (complete response – CR) u 10 %, parciální odpověď (parcial response – PR) u 24 %, stabilizace u 10 % a progresse onemocnění u 52 % pacientů (u 7 % nehodnoceno). Medián přežití bez progresse byl 7,3 měsíce (95% CI 5,1–12,9) a medián celkového přežití 17,6 měsíce (95% CI 11,8–25,4). U části pacientů byla provedena deskriptivní imunoprofilace imunitních regulátorů a efektorů periferní krve a jejich dynamiku. Pozorovali jsme signifikantně vyšší výchozí (před léčbou) počet T lymfocytů ($p = 0,008$) a podíl CD8+ cytotoxických T lymfocytů ($p = 0,013$) u respondérů (CR + PR). Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v CD4+, absolutní počet lymfocytů a regulačních T buňkách. **Závěr:** Na konferenci budou prezentovány aktualizované a rozšířené výsledky odpovědi na léčbu ve vztahu k perifernímu imunoprofilu a výsledkům imunohistochemie.

Klíčová slova

imunoterapie – checkpoint inhibitory – nádorové onemocnění – biomarkery – odpověď na léčbu

Projekt byl podpořen Ministerstvem zdravotnictví ČR, grant č. NV18-03-00339.

The project was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. NV18-03-00339.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Peter Grell, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno

Obdrženo/Submitted: 2. 9. 2021

Přijato/Accepted: 15. 9. 2021

Summary

Background: Despite the widespread use of immunotherapy in the treatment of solid tumors, checkpoint inhibitors are only effective in 20–40% of patients. Therefore, the goal of our project is to predict the response to immunotherapy based on a comprehensive analysis of the tumor, its microenvironment and the patient's immune status. **Material and methods:** We have prospectively included 70 patients with advanced or metastatic solid tumors who were treated with anti-programmed cell death receptor (PD-1) / anti-programmed cell death receptor ligand (PDL-1) antibodies, in whom we perform complex molecular characterization of the tumor and immunoprofiling of the patient's peripheral blood. Tumor tissue is assessed by immunohistochemical staining for different subpopulations of immune cells (CD3+, CD4+, CD8+, CD45RO+, FoxP3+) and markers (PD-L1, Tim-3, granzyme B, indolamine 2,3-dioxygenase 1, interferon gamma and mismatch repair proteins). Furthermore, complex genomic sequencing was performed. In peripheral blood cells, we perform descriptive immunoprofiling of basic immune regulators and effectors and their dynamics during immunotherapy. **Results:** Here we present a preliminary analysis of a descriptive immunoprofile in 70 patients (34 malignant melanomas, 23 on-small cell lung cancer, 8 renal cell carcinomas, 2 colorectal carcinomas, 1 bladder carcinomas, 1 esophageal carcinomas and 1 testicular tumor); the median age was 67 years, 52 men were included. The response to treatment was as follows: complete response (CR) in 10%, partial response (PR) in 24%, stabilization in 10% and disease progression in 52% (not evaluated in 7%). The median progression-free survival was 7.3 months (95% CI 5.1–12.9) and the median overall survival was 17.6 months (95% CI 11.8–25.4). Descriptive immunoprofiling of immune regulators and peripheral blood effectors and their dynamics were performed in some patients. We observed a significantly higher baseline (pre-treatment) number of T cells ($P = 0.008$) and the proportion of CD8+ cytotoxic T cells ($P = 0.013$) in responders (CR + PR). No significant differences were found in CD4+, absolute lymphocyte count and regulatory T cells. **Conclusion:** The conference will present updated and expanded results of response to treatment in relation to peripheral immunoprofile and immunohistochemistry results.

Key words

immunotherapy – checkpoint inhibitors – cancer – biomarkers – tumor response

Imunoterapie a zejména použití inhibitorů imunitního kontrolního bodu, (immune checkpoint inhibitors – ICIs) způsobila v posledních letech revoluci v léčbě několika typů nádorů. Od roku 2011, kdy FDA schválil první checkpoint inhibitor – anti CTLA-4 protilátku (ipilimumab) pro léčbu metastatického maligního melanomu, se využití ICIs rozšířilo i pro další diagnózy, a to nejenom v monoterapii ale i jako součást kombinačních režimů s jinými ICIs nebo s chemoterapií. Terapie ICIs může navodit dlouhodobou odpověď, nicméně tato efektivita je pozorována pouze u 20–40 % pacientů [1]. Bohužel léčba ICIs vede nejen k nežádoucím účinkům, ale i k významné finanční zátěži a proto je vyvíjeno nemalé úsilí k nalezení prediktivních biomarkerů.

Protinádorová imunitní odpověď je složitý několikastupňový proces. Chen et al popsal konkrétně 7 navazujících kroků protinádorové imunitní odpovědi: 1. uvolnění antigenů z nádorových buněk, 2. prezentace antigenů na povrchu antigen prezentujících buněk, 3. „priming“ a aktivace T lymfocytů v sekundárních lymfatických orgánech, 4. přenos T lymfocytů k nádoru, 5. infiltrace nádorové tkáně T lymfocyty, 6. rozpoznání nádoru T lymfocyty a 7. usmrcení nádorových buněk cytotoxickými T lymfocyty [2]. Jakákoliv chyba v jednom z těchto 7 kroků může vést k selhání

protinádorové imunity a také k rezistenci na terapii ICIs. Komplexnost protinádorové imunity potvrzuje, že je obtížné predikovat odpověď ICIs pouze na základě jednoho univerzálního a tumor agnostického prediktivního biomarkeru.

Všechny doposud známé prediktivní markery můžeme rozdělit do třech základních skupin: 1. nádorový genom 2. nádorové imunitní mikroprostředí a 3. biomarkery souvisící s prostředím hostitele. Hlavními prediktory z první skupiny jsou vysoká nádorová mutační nálož (tumor mutation burden – TMB) nebo mikrosatelitní instabilita (microsatellite instability – MSI) nádoru, vedoucí k vysoké mutační náloži. Tyto prediktory vykazují větší potenciál vzniku nádorových neoantigenů, a tím mohou zlepšovat terapeutickou odpověď ICIs. Několik studií potvrdilo spojitost mezi vysokou TMB [3–5] nebo MSI [6] a efektivitou ICIs. Nádorové imunitní prostředí je důležitým faktorem v protinádorové imunitě. Dostatečná přítomnost tumor infiltrujících lymfocytů v nádorovém prostředí zlepšuje protinádorovou reakci, a i odpověď na imunoterapii [7,8]. Další charakteristikou nádorového prostředí je nádorová exprese PD-L1, která může vést k zhoršenému rozpoznání nádorových buněk T lymfocyty. Mnoho klinických studií prokázalo, že vyšší PD-L1 exprese koreluje s lepší odpovědí na léčbu

ICIs [9,10]. Poslední skupina prediktorů představuje prostředí samotného pacienta, a to konkrétně složení střevního mikrobiomu a imunitních buněk v periferní krvi. Imunoprofilováním periferní krve bylo například prokázáno, že absolutní počet lymfocytů nebo počet cytotoxických CD8+ lymfocytů koreluje s lepší terapeutickou odpovědí na ICIs [11,12]. Vyšetřování střevního mikrobiomu odhalilo u respondérů ICIs hojný výskyt typických bakteriálních druhů jako *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens* a *Enterococcus faecium* [13].

Doposud jsme zmínili jenom pozitiva potenciálních i v praxi dnes již využívaných prediktorů, avšak potenciálně biomarkery jako imunoprofilování periferní krve, nádorového mikroprostředí nebo střevního mikrobiomu nadále vyžadují rozsáhlejší studie. Také v praxi dnes používané prediktory jako PD-L1 exprese, MSI nebo TMB mají své slabá místa. Například mezní hodnota PD-L1 exprese i TMB u mnohých nádorů stále zůstává nadále těžce definovatelná a MSI, která ačkoliv je silným prediktorem například u kolorektálního karcinomu, není zcela tumor agnostický prediktor. Proto v rámci našeho projektu hledáme prediktory ICIs integrující komplexní molekulární charakteristiky nádoru s imunoprofilováním nádorového mikroprostředí a periferní krve pacienta.

Doposud jsme prospektivně zařadili 70 pacientů s pokročilými nebo metastatickými solidními nádory, kteří byli léčeni anti-PD-1 / anti-PDL-1 protilátkami, u kterých provádíme komplexní molekulární charakterizaci nádoru a imunoprofilaci periferní krve pacienta. Tkáň tumoru se hodnotí imunohistochemickým barvením pro různé subpopulace imunitních buněk (CD3+, CD4+, CD8+, CD45RO+, FoxP3+) a markery (PD-L1, Tim-3, granzym B, indolamin 2,3-dioxygenáza 1, interferon gama, mismatch repair proteiny). Dále bylo provedeno komplexní genomické profilování. V buňkách periferní krve provádíme deskriptivní imunoprofilaci základních imunitních regulátorů a efektorů a jejich dynamiku během imunoterapie.

Zde uvádíme předběžnou analýzu deskriptivní imunoprofilu u 70 pacientů (34× maligní melanom, 23× nemalobuněčný karcinom plic, 8× renální karcinom, 2× kolorektální karcinom, 1× karcinom močového měchýře, 1× karcinom jícnu a 1× testikulární nádor); medián věku byl 67 let, zařazeno bylo 52 mužů. Odpověď na léčbu byla následující: kompletní odpověď u (complete response – CR) 10 %, parciální odpověď (parcial response – PR) u 24 %, stabilizace u 10 %

a progresu onemocnění u 52 % pacientů (u 7 % nezhodnoceno). Medián přežití bez progresu byl 7,3 měsíce (95% CI 5,1–12,9) a medián celkového přežití 17,6 měsíce (95% CI 11,8–25,4). U části pacientů byla provedena deskriptivní imunoprofilace imunitních regulátorů a efektorů periferní krve a jejich dynamiku. Pozorovali jsme signifikantně vyšší výchozí (před léčbou) počet T lymfocytů ($p = 0,008$) a podíl CD8+ cytotoxických T lymfocytů ($p = 0,013$) u respondérů (CR + PR). Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v CD4+, absolutní počet lymfocytů a regulačních T buňkách.

Na konferenci budou prezentovány aktualizované a rozšířené výsledky odpovědi na léčbu ve vztahu k perifernímu imunoprofilu a výsledkům imunohistochemie.

Literatura

1. Espinosa E, Márquez-Rodas I, Soria A et al. Predictive factors of response to immunotherapy—a review from the Spanish Melanoma Group (GEM). *Ann Transl Med* 2017; 5(19): 389. doi: 10.21037/atm.2017.08.10.
2. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39(1): 1–10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
3. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ et al. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell* 2015; 160(1): 48–61. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.033.

4. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018; 378(22): 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946.
5. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348(6230): 124–128. doi: 10.1126/science.aaa1348.
6. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2509–2520. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
7. Tumeah PC, Harview CL, Yearley JH et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014; 515(7528): 568–571. doi: 10.1038/nature13954.
8. Plescia I, Tunger A, Müller L et al. Characteristics of tumor-infiltrating lymphocytes prior to and during immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Immunol* 2020; 11: 364. doi: 10.3389/fimmu.2020.00364.
9. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(13): 1430–1437. doi: 10.1200/JCO.2014.59.0703.
10. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2018–2028. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.
11. Wistuba-Hamprecht K, Martens A, Heubach F et al. Peripheral CD8 effector memory type 1 T-cells correlate with outcome in ipilimumab-treated stage IV melanoma patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2017; 73: 61–70. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.011.
12. Diehl A, Yarchoan M, Hopkins A et al. Relationships between lymphocyte counts and treatment-related toxicities and clinical responses in patients with solid tumors treated with PD-1 checkpoint inhibitors. *Oncotarget* 2017; 8(69): 114268–114280. doi: 10.18632/oncotarget.23217.
13. Matson V, Fessler J, Bao R et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018; 359(6371): 104–108. doi: 10.1126/science.aao3290.



...tam, kde se
podobnost a kvalita
navzájem potkávají...

ALYMSYS®
Bevacizumab

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

Zkrácená informace o přípravku • **Alymsys 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok** • **Léčivá látka:** Jeden ml koncentrátu obsahuje bevacizumabum 25 mg. **Indikace:** K léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rektu v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin; V kombinaci s paklitaxelem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu; V kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Pacienti, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání, nemají být léčeni kombinací přípravku Alymsys s kapecitabinem; Přidání k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekabilním pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk; V kombinaci s erlotinibem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nedlaždicovým nemalobuněčným plicním karcinomem s aktivující mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR); V kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým a/ nebo metastazujícím karcinomem ledviny; V kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě dospělých pacientek s pokročilým (stadia III B, III C a IV dle klasifikace FIGO) epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice; V kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem nebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k léčbě dospělých pacientek s první rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého na platinu, které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jinými inhibitory růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF; V kombinaci s topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem je indikován k léčbě dospělých pacientek s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími režimy chemoterapie a které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibitory růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF; V kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou nebo alternativně u pacientek, kterým nemůže být podána léčba platinou, s paklitaxelem a topotekanem, je indikován k léčbě dospělých pacientek s převládajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku. **Dávkování a způsob podání:** Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy naleznete v nezkráceném aktuálním Souhrnu údajů o přípravku Alymsys. První dávka přípravku má být podána během 90 minut ve formě intravenózní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podány během 30 minut. Nemá se podávat jako bolus v intravenózní injekci nebo bolusovou injekcí. Snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků se nedoporučuje, léčba má být trvale ukončena, nebo dočasně pozastavena. Infuze přípravku nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypersenzitivita na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. **Těhotenství a kojení:** Během léčby bevacizumabem může být zvýšeno riziko vzniku gastrointestinální perforace a píštěle, gastrointestinálně-vaginální píštěle, non-GI píštěle. Bevacizumab může nepříznivě ovlivnit proces hojení ran. Byla zaznamenána zvýšená incidence hypertenze. Byly vzácně hlášeny známky a příznaky odpovídající syndromu zadní reverzibilní encefalopatie. Zvýšené riziko vzniku proteinurie. Zvýšená incidence arteriální a žilní tromboembolie. Zvýšené riziko vzniku krvácení. **Interakce:** U metastatického karcinomu ledviny byla u 7 kombinací bevacizumabu a sunitinib-malátu hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie (MAHA). Monoklonální protilátky proti EGFR nemají být podávány k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu v kombinaci s režimem chemoterapie zahrnujícím bevacizumab. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Bevacizumab může narušit ženskou fertilitu. Ženy ve fertilním věku musí během léčby (a až 6 měsíců po jejím ukončení) používat účinnou antikoncepci. V těhotenství kontraindikován. Během léčby a alespoň po dobu 6 měsíců po podání poslední dávky nekojit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv. **Nežádoucí účinky:** Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly: gastrointestinální perforace, krvácení, včetně plicního krvácení/hemoptýzy, které je častější u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem, arteriální tromboembolie. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v různých klinických studiích byly hypertenze, únava nebo astenie, průjem a bolest břicha. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chráněte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Velikost balení:** 4 ml nebo 16 ml roztoku v injekční lahvičce obsahující 100 mg nebo 400 mg bevacizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Mabixiance Research SL, C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta, 28050 Madrid, Španělsko **Datum revize textu:** 8.7.2021 Výdej je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, podmínky úhrady viz: www.sukl.cz. Před použitím přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku, které obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Protektivní faktory prožívaného stresu u pacientů s mnohočetným myelomem

Protective factors of perceived stress in patients with multiple myeloma

Slezáčková A.¹, Geprtová A.², Světlák M.¹

¹ Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU Brno

² Psychologický ústav, FF MU Brno

Souhrn

Východiska: Kvalitě života pacientů s onkologickým onemocněním je v současné době věnována velká výzkumná pozornost, avšak studií zaměřených na populaci pacientů s mnohočetným myelomem (MM) zatím není mnoho. **Cíl:** Cílem této studie bylo zjistit úroveň prožívaného stresu u pacientů s MM v době epidemie koronaviru SARS-CoV-2 a odhalit protektivní vliv vybraných psychosociálních faktorů na míru jejich psychické zátěže. **Metody:** Výzkum probíhal ve spolupráci s Klubem pacientů mnohočetný myelom (KPMM) na podzim roku 2020. Pacienti byli osloveni s žádostí o vyplnění anonymního dotazníku, který byl vzhledem k epidemiologické situaci přístupný pouze v online podobě. Pro sběr dat byly použity ověřené škály zjišťující úroveň prožívaného stresu, naděje, vděčnosti a sebesoucitu. Zařazeny byly také tři otevřené otázky, jejichž účelem bylo odhalit, co je pro pacienty s MM největším zdrojem stresu, za co jsou vděční, a k čemu směřují své naděje. Výzkumný soubor se skládal ze 74 pacientů s MM (průměrný věk 65 let, 55,4 % žen). **Výsledky:** Výsledky matematicko-statistické analýzy odhalily, že pacienti s vyšší mírou naděje a sebesoucitu vykazovali signifikantně nižší úroveň prožívaného stresu. Pacienti, kteří projevovali vyšší hladinu naděje, také vykazovali vděčnější přístup k životu. Obsahová analýza odpovědí na otevřené otázky přinesla hlubší vhled do zkoumané oblasti. Tři hlavní tematické okruhy tvořily kategorie zdraví, osobní život a mezilidské vztahy. Podrobnější subkategorie zahrnovaly dílčí faktory související se stresem, nadějí a vděčností, jež významně ovlivňují kvalitu života pacientů s MM. **Závěr:** Výsledky kvantitativní části studie jsou souladu s předešlými zahraničními výzkumy poukazujícími na významné souvislosti naděje, stresu a sebesoucitu u onkologických pacientů. Mohou být užitečným podnětem pro další výzkumná šetření i pro tvorbu intervencí zaměřených na zvýšení kvality života pacientů s MM.

Klíčová slova

kvalita života – duševní zdraví – naděje – mnohočetný myelom – stres – sebesoucit – vděčnost

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. PhDr. Alena Slezáčková, Ph.D.

Ústav psychologie a psychosomatiky LF MU Brno

Kamenice 126/3

625 00 Brno

e-mail:

alena.slezackova@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 6. 9. 2021

Přijato/Accepted: 17. 9. 2021

Summary

Background: The quality of life of cancer patients is currently receiving a great deal of research attention, but there are not many studies focusing on the population of patients with multiple myeloma (MM). **Purpose:** The aim of this study was to determine the level of perceived stress in MM patients during the SARS-CoV-2 coronavirus epidemic and to reveal the protective effect of selected psychosocial factors on it. **Methods:** The research was conducted in collaboration with the Multiple Myeloma Patients' Club (KPMM) in autumn of 2020. Patients were invited to complete an online anonymous questionnaire. Verified scales measuring the level of stress, hope, gratitude and self-compassion were used to collect data. Three open-ended questions were also included to reveal what is the biggest source of stress for patients with MM, what they are grateful for, and what their hopes are for. The research group consisted of 74 patients with MM (mean age 65 years, 55.4% female). **Results:** The results of the mathematical-statistical analysis revealed that patients with a higher level of hope and self-compassion showed a significantly lower level of perceived stress. Patients who showed a higher level of hope also showed higher gratefulness. The content analysis of the answers to open questions provided a deeper insight into the researched area. The three main thematic areas were health, personal life and interpersonal relationships. The more detailed subcategories included sub-factors related to stress, hope and gratitude that significantly affected the quality of life of patients with MM. **Conclusion:** The results of the quantitative part of the study are in line with previous foreign research pointing to important connections between hope, stress and self-compassion in cancer patients. They can be a useful stimulus for further research and for the creation of interventions aimed at improving the quality of life of patients with MM.

Key words

quality of life – mental health – hope – multiple myeloma – stress – self-compassion – gratitude

Úvod

Kvalitě života pacientů s onkologickým onemocněním je v současné době věnována velká výzkumná pozornost [1], avšak studií zaměřených na duševní zdraví a stres u pacientů s mnohočetným myelomem (MM) zatím není mnoho [2].

Dosavadní výzkumy naznačují, že kvalita života pacientů s MM je nižší nejen ve srovnání se zdravými jedinci, ale i s jinými hematoonkologickými pacienty [3]. Až u 50 % pacientů s MM existuje psychiatrická komorbidita, přičemž u třetiny z nich se duševní problémy projevily až po stanovení diagnózy [4]. Mezi nejčastější psychické problémy spojené se zvýšeným stresem patří úzkost a deprese, které jsou významnými prediktory zhoršující se kvality života [5].

Jedním z protektivních faktorů snižujících riziko rozvoje depresivních symptomů je psychická odolnost (resilience) [6], jež zahrnuje nejen psychologické (kognitivní, emocionální), ale i sociální, spirituální a materiální zdroje. Mezi významné strategie zvyšující resilienci a snižující stres patří schopnost udržet si i v náročné situaci naději [7,8] a umět ocenit světlé stránky života a být za ně vděčný [9]. Důležitou protektivní roli vůči depresi, úzkosti a stresu hraje u onkologických pacientů také sebesoucit, zahrnující všímavost, laskavost vůči sobě sama a pocit sounáležitosti s ostatními [10,11].

Cílem této studie bylo zjistit úroveň prožívaného stresu u českých pacientů

s MM a odhalit protektivní vliv naděje, vděčnosti a sebesoucitu na míru jejich psychické zátěže. Ověřována byla také souvislost mezi úrovní zkoumaných proměnných a pohlavím, dosaženým vzděláním a délkou trvání nemoci.

Soubor pacientů a metody

Projekt studie byl schválen Etickým panelem Psychologického ústavu FF MU. Výzkum probíhal ve spolupráci s Klubem pacientů mnohočetný myelom (KPMM) na podzim roku 2020. Pacienti byli koordinátorkou klubu osloveni s žádostí o vyplnění online anonymního dotazníku, jehož součástí byl také informovaný souhlas.

Výzkumný soubor se skládal ze 74 pacientů s MM ve věku 37–88 let (průměrný věk 65 let, 55,4 % žen). Středoškolského vzdělání s maturitou dosáhlo 50 % respondentů, 31 % mělo vysokoškolské vzdělání, 16 % vystudovalo střední školu

nebo obor bez maturity a 3 % mělo základní vzdělání. Doba od diagnózy MM se pohybovala od půl roku do 25 let (průměrně 8 let).

Pro sběr dat byly použity ověřené dotazníky měřící úroveň prožívaného stresu [12], naděje [13], vděčnosti [14] a sebesoucitu [15]. Zařazeny byly také tři otevřené otázky zjišťující, co je pro pacienty s MM největším zdrojem stresu, za co jsou vděční a k čemu směřují své naděje. Vzhledem k tomu, že výzkum probíhal na podzim roku 2020, tedy během druhé vlny epidemie covidu-19, zařadili jsme také doplňující otázku mapující míru stresu způsobeného koronavirovou situací („Jak často jste byl/a v posledním měsíci rozrušený/á kvůli nastalé koronavirové situaci?“).

Data byla analyzována pomocí statistického softwaru IBM SPSS Statistics 25, použité metody byly korelační analýza (Pearsonův korelační koeficient), re-

Tab. 1. Vztah prožívaného stresu, naděje, vděčnosti a sebesoucitu (n = 74).

Proměnná	prožívaný stres	naděje	vděčnost	sebesoucit
prožívaný stres	–			
naděje	–0,56*	–		
vděčnost	0,02	0,31*	–	
sebesoucit	–0,60*	0,50*	0,13	–

* p < 0,01

Tab. 2. Výsledky regresní analýzy s predikovanou proměnnou prožívaného stresu.

Prediktory	B	SE	β	t	p	95 % interval spolehlivosti pro B	
						dolní hranice	horní hranice
naděje	-0,45	0,13	-0,35	-3,43	0,001	-0,704	-0,186
sebesoucít	-0,32	0,08	-0,43	-4,18	0,001	-0,472	-0,167

B – nestandardizovaný regresní koeficient, β – standardizovaný regresní koeficient, SE – standardní chyba, t – statistika nutná pro výpočet hodnoty p

gresní analýza, t-test pro nezávislé výběry a analýza rozptylu.

Výsledky

Pacienti s vyšší mírou naděje a sebesoucitu vykazovali významně nižší úroveň prožívaného stresu. Pacienti, kteří projevovali vyšší naději, také vykazovali vděčnější přístup k životu (tab. 1). Ukázalo se také, že celková hladina prožívaného stresu významně souvisela s mírou rozrušení kvůli aktuální koronavirové situaci ($r = 0,59$; $p < 0,001$). Regresní analýza odhalila signifikantní prediktory prožívaného stresu (tab. 2). Naděje a sebesoucít se nezávisle na sobě podílely na významném snížení stresu, společně vysvětlovaly 45 % variability v míře stresu. Vděčnost do modelu zahrnuta nebyla, neboť nevykazovala signifikantní korelaci s prožívaným stresem.

Výsledky analýz nepotvrdily signifikantní rozdíly ve sledovaných proměnných v závislosti na pohlaví, úrovni vzdělání, ani době uplynulé od diagnózy MM.

Z obsahové analýzy odpovědí pacientů na otevřené otázky vyplynulo, že nejčastějšími příčinami stresu byly aktuální koronavirová situace, vlastní zdravotní stav a nejistota a obavy z budoucnosti. Vděčnost pacientů se týkala především mezilidských vztahů, tj. rodiny a přátel. Projevovali také vděčnost za lékařskou péči, za aktuální zdravotní stav anebo život jako takový. Naděje pacientů se vztahovaly k dobrým mezilidským vztahům, ke zlepšení zdraví či delší době remise. Uváděny byly také naděje v léčbu a lékaře, v udržení vlastní důstoj-

nosti a pocitu užitečnosti anebo v dobrý konec života.

Diskuze

Výsledky naznačují, že schopnost pacientů udržet si i v náročné životní situaci naději a projevovat sebesoucít působí jako významné ochranné faktory proti zvýšenému stresu. Spolu s vděčností tak mohou přispět k lepšímu duševnímu zdraví pacientů, jež přispívá k příznivému průběhu léčby. Limitem studie je nepříliš početný výzkumný soubor tvořený členy KPMM, výsledky tedy nelze zobecnit na celou populaci pacientů s MM. Přesto lze dosažené výstupy vnímat jako podnět k dalšímu zkoumání kvality života pacientů s MM a zařazení strategií zvyšujících naději a sebesoucít do poskytovaných psychosociálních intervencí.

Závěr

Naděje a sebesoucít významně predikují nižší úroveň prožívaného stresu u pacientů s MM. Vyšší míra naděje souvisí také s vyšší hladinou vděčnosti. Zdroje stresu a obsah nadějí a vděčnosti se nejčastěji týkaly zdraví, léčby a mezilidských vztahů. Výsledky poukazují na význam psychosociálních faktorů ovlivňujících efektivní zvládnání onemocnění a léčby MM.

Poděkování

Autoři děkují pacientům za účast ve výzkumu a paní Mgr. Alici Onderkové za zprostředkování možnosti sběru dat.

Literatura

1. Slováček L, Slováčková B, Blažek M et al. Kvalita života onkologických nemocných – definice, koncepce, možnosti hodnocení. *Klin Onkol* 2006; 19(3): 163–166.

2. Cuffe C, Quirke MB, McCabe C. Patients' experiences of living with multiple myeloma. *Br J Nurs* 2020; 29(2): 103–110. doi: 10.12968/bjon.2020.29.2.103.

3. Molassiotis A, Wilson B, Blair S et al. Unmet supportive care needs, psychological well-being and quality of life in patients living with multiple myeloma and their partners. *Psychooncology* 2011; 20(1): 88–97. doi: 10.1002/pon.1710.

4. Niazi S, Frank RD, Sharma M et al. Impact of psychiatric comorbidities on health care utilization and cost of care in multiple myeloma. *Blood Advances* 2018; 2(10): 1120–1128. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016717.

5. Ramsenthaler C, Gao W, Siegert RJ et al. Symptoms and anxiety predict declining health-related quality of life in multiple myeloma: a prospective, multi-centre longitudinal study. *Palliat Med* 2019; 33(5): 541–551. doi: 10.1177/0269216319833588.

6. Maatouk I, He S, Becker N et al. Association of resilience with health-related quality of life and depression in multiple myeloma and its precursors: Results of a German cross-sectional study. *BMJ Open* 2018; 8(7): e021376. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021376.

7. Slezáčková A. Jak pracovat s nadějí u pokročile onkologicky nemocných pacientů. *Klin Onkol* 2020; 33(2): 25134–25137.

8. Nierop-van Baalen C, Grypdonck M, van Hecke A et al. Associated factors of hope in cancer patients during treatment: a systematic literature review. *J Adv Nurs* 2020; 76(7): 1520–1537. doi: 10.1111/jan.14344.

9. Rosenberg AR, Yi-Frazier JP, Wharton C et al. Contributors and inhibitors of resilience among adolescents and young adults with cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2014; 3(4): 185–193. doi: 10.1089/jayao.2014.0033.

10. Světlák M. Mindfulness/všímavost v paliativní péči – léčivý efekt přítomného okamžiku. *Klin Onkol* 2020; 33(2): 25138–25141.

11. Garcia ACM, Camargos Junior JB, Sarto KK et al. Quality of life, self-compassion and mindfulness in cancer patients undergoing chemotherapy: a cross-sectional study. *Eur J Oncol Nurs* 2021; 51: 101924. doi: 10.1016/j.ejon.2021.101924.

12. Buršíková Brabcová D, Kohout J. Psychometrické ověření české verze Škály vnímaného stresu. *E-psychologie* 2018; 12(1): 37–52.

13. Slezáčková A, Prošek T, Malatincová T et al. Psychometrické vlastnosti české verze Škály prožívané naděje: faktorová struktura a vnitřní konzistence. *Českosl Psych* 2020; 64(3): 288–306.

14. McCullough ME, Emmons RA, Tsang JA. The grateful disposition: a conceptual and empirical topography. *J Pers Soc Psych* 2002; 82(1): 112–127. doi: 10.1037//0022-3514.82.1.112.

15. Benda J, Reichová A. Psychometrické charakteristiky české verze Self-Compassion Scale (SCS-CZ). *Českosl Psych* 2016; 60(2): 120–136.

Jmenný rejstřík

A		
Absolonová P.	I/82	
Abrahamovská M.	XX/253	
Adam Z.	XXIV/234	
Adámková Krákorová D.	XVII/283	
Al Tukmachi D.	XXVI/47, 268	
Almáši M.	XXIV/261	
Andrašina T.	XIX/144, XV/225, XVI/143, 193	
Andrlík M.	VI/25	
B		
Bajus A.	V/140	
Balážiová E.	XXVI/43	
Bardelčík M.	XXVI/208, 215, 263, 264	
Barešová Z.	XI/200, 201	
Barkmanová J.	XV/250	
Bartoš R.	IV/51, XXIII/54	
Bartoška P.	V/121	
Batko S.	V/141	
Baxa J.	XIX/211	
Belanová R.	VI/57, XXIII/55	
Bělohávková P.	XXIV/259	
Belšánová B.	IV/219	
Bencsiková B.	XV/244, 245, 246, 247, XXII/8, 9	
Beneš P.	XVII/283	
Benešová I.	IV/221, XX/210	
Benešová L.	IV/219, XIX/211, XXV/206	
Berkeš A.	V/139	
Berkovský P.	VI/32	
Biernacky H.	XVII/213	
Biščáková Z.	XX/220, 254	
Bláha L.	III/145, 148, 149	
Blaháková I.	XII/212	
Bláhová L.	III/145, 148, 149	
Blažek T.	V/128, XXI/224	
Bobek L.	VII/81	
Bohošová J.	XXI/267	
Bohušová M.	V/139	
Bonczek O.	XXVI/207	
Bořilová S.	XXVI/262	
Brančíková D.	XXII/7	
Bratová M.	XIX/228	
Bravermanová A.	VIII/137	
Bříza T.	XXVI/217	
Broggyuk N.	XXVI/206	
Brožová L.	XIX/227	
Budinská E.	XV/244, 245, 246, 247	
Budinský M.	III/269, IV/270, 271, XXII/9	
Büchler T.	XXI/105, 188, XXVII/183	
Burkoň P.	XIII/91, XVI/197, XVIII/37	
Bušek P.	XXVI/43, 47	
C		
Catela Ivkovič T.	XXVI/216	
Cibiček N.	IV/232	
Ciprová T.	III/147, X/153	
Coates P.	XXVI/207, 217	
Coufal O.	XIII/89, 195	
Curylová L.	XXVI/266	
Cvek J.	VI/29	
Ćwierka K.	XXIII/53	
Č		
Čejková J.	VI/273	
Čepová J.	XXVI/198	
Čermáková Z.	XVI/196, XXIV/234, XXVII/184	
Černovská M.	XIX/228	
Červená R.	XVIII/37	
Čípková M.	IV/270	
Čoupková H.	XIX/228	
D		
Dastych M.	XIV/144, 189	
Dědečková K.	VI/25	
Demlová R.	XXV/17, 19, 274, XXVII/184, 242	
Dobešová L.	XXVI/42	
Dolečková M.	VI/32	
Dolejská M.	XXVII/240, 241	
Doležalová L.	III/145, 148, 149	
Doležel M.	XVIII/36	
Doleželová A.	XXIII/58	
Dosedělová L.	XXVI/218	
Doubek M.	XII/212	
Drábek J.	XXIII/53	
Drápalová V.	V/133	
Drápela S.	XVII/283	
Dražan L.	V/139, 140	
Drosslerová M.	XIX/227	
Droženová J.	XX/97	
Dubayová K.	XX/254	
Dunovská K.	XXVI/198, 284	
Dvorský J.	IX/61, XIV/59, 60	
Dytrych P.	V/124, 126	
Džubák P.	IV/232	
Ď		
Ďulíková Z.	IV/271	
E		
Emmerová R.	XXIII/26	
F		
Fabian M.	XXIII/50	
Fabian P.	XIII/195, XXVI/262	
Fadrus P.	XXIII/44, 49, 55, XXVI/47, 268	
Falk M.	XXVI/42	
Falková I.	XXVI/42	
Feiková K.	V/139	
Feranec R.	XX/102, 251, 252	
Fiala O.	XIX/211	
Fínek J.	XXI/106, 188	
Fischer O.	XIX/228	
Flodrová P.	IV/232	
Floriánová I.	III/147	
Folber F.	XXIV/18	
Foretová L.	I/79, I/214, XIII/195, XVI/196	
Friedlová N.	XXVI/207, 218	
Fryba V.	V/142	
Furdek M.	IX/61, XIV/59	
G		
Garčic J.	VI/57	
Gatěk J.	XIII/90	
Geprtová A.	XI/202	
Gescheidtová L.	XV/247, XXVII/151	
Goněc R.	XXV/67	
Gottwaldová J.	XXIV/234	
Grell P.	XXVI/208, 262	
Gregorová J.	XXIV/261	
Greplová K.	IV/238, XV/247, XXVII/242	
Gürlich R.	XVI/11	
H		
Haas A.	VI/25, XXIII/26	
Hajdúch M.	IV/232, XXIII/53	
Hájek M.	IV/51	
Halaj M.	XXIII/53	
Halámková J.	II/119, IV/221, XI/200, XVI/196	
Halaška M.	XX/97	
Hálková T.	XIX/211, XXVI/206	
Házová J.	IV/214	
Hatina J.	XVII/213	
Hausmann M.	XXVI/42	
Henek T.	IV/221, XX/210	
Hendrych M.	XXIII/48, 52	
Hermanová M.	XXIII/46, 48	
Hernychová L.	IV/221, XX/210, XXVI/218	
Hlaváčková E.	XXV/19	
Hodek M.	XXI/188	
Hodolič M.	XXIII/52	
Holánek M.	XIII/195, XXVII/185	
Holubec L.	XVII/226	

Holý P.	VI/30	Kaško T.	XXV/19	Kuta J.	III/145, 148, 149
Horáček J.	VIII/137, XXIV/258, 259, 260	Katolická J.	XXI/107, 188	Kyjas P.	XXIII/58
Horák P.	IV/232	Kazda T.	VI/57, XIII/195, XXIII/44, 49, 52, 55	Kyselák O.	IV/239
Hornová J.	VI/273	Kepinska M.	XXVI/209	L	
Horváthová B.	XV/180	Kiss I.	XVI/83, 173, XXVI/262, XXVII/184	Lakomý R.	XX/100, XXI/108, XXIII/49, 55, XXVII/184
Hoskovec D.	V/124, 126	Kizek R.	XXVI/198, 209, 284	Lamancová P.	XXVI/255
Hosnedlová B.	XXVI/198, 209, 284	Klapková E.	XXVI/198, 284	Lančová L.	XXII/10
Houdek L.	XI/282	Klein J.	V/249	Langová M.	VI/273
Houdek Z.	XVII/213	Kleinová J.	XX/252	Lánská M.	XXIV/258
Houfková K.	XVII/213	Klepcová Z.	XX/253, 256	Lattová E.	XX/210
Hrabal V.	XXVI/207	Klozar J.	XVIII/33	Lemstrová R.	V/125
Hrabálek L.	XXIII/53, 56	Knight A.	XXIII/44	Lekárová M.	XI/200, 201
Hradská H.	III/222	Knopfová L.	XVII/283	Levý M.	IV/219, V/122
Hrivňáková M.	XV/244, 245, 246	Kocák I.	XXI/188	Linke Z.	V/141
Hrnčiarik M.	XIX/227, 228	Kohlová B.	XXIII/44	Lisnerová L.	XVII/226
Hrstka R.	XVI/196	Kolariková E.	XXI/267	Lohynská R.	VI/27, 273
Humpolíček P.	XI/200	Kolářová H.	XX/251, 252	Lojová M.	XXV/17
Hurdálková K.	XIX/228	Komosný J.	VIII/275	Lokaj P.	IV/235
Husa P.	XXVII/243	Konvalinka J.	XXVI/43	Lokočová E.	IV/232
Hustý J.	XIX/144, XVI/143	Kopečková K.	XXII/6	Lordick F.	XIV/171
Husová L.	V/133	Kopečná O.	XXVI/42	Lukeš M.	VI/30
Hynková L.	VI/57, XXIII/49	Koranda P.	XVIII/36	Lžičarová E.	XX/252
Hýža P.	V/140	Kosíková I.	XV/225	M	
CH		Košťálová M.	XXIII/58	Mackerle Z.	XXIII/52
Chourová A.	VI/32	Kotouček J.	XXVI/216	Madrzyk M.	XXVI/216
Chovanec J.	XX/100, 102, 210, 251	Koubková L.	XIX/227, 228	Malíková H.	XX/97
Chramko T.	XXVI/42	Kozáková Š.	III/145, 148, 149	Malina P.	IV/236
I		Kozubek M.	XXVI/118	Macháčková E.	IV/214
Ihnátová I.	XX/210	Koželková K.	XXI/267	Malatincová T.	XI/200
Ivkovič T.	XV/246	Koželský P.	V/142	Malinová B.	VI/27
J		Králová D.	VI/32	Malucelli A.	IV/51, XXIII/54
Jakubek M.	XXVI/198, 209, 284	Krátká Z.	VI/27	Man M.	XV/225
Jakubíková L.	XIX/227	Kraus D.	XVI/143	Mareková M.	XX/220, 253, 254
Jančálek R.	XXIII/49, 52, 55, XXVI/46	Krejčí D.	XIX/227	Martásek P.	XXVI/217
Jasík M.	XXIII/257	Krejčí E.	XX/251	Mašek J.	XXVI/216
Jaščurová J.	XXVI/208	Krejčí J.	XIX/228	Mašek T.	XV/250
Jebavý L.	XXIV/258, 259, 260	Krejčíř R.	XXVI/207, 217	Mašlanková J.	XV/223
Jelenek G.	XX/102	Kripnerová M.	XVII/213	Matkulčík P.	XIV/144
Jirkovská M.	VI/27	Kroupa R.	XIV/189, XVI/191	Matoušková M.	XXI/224
Justan I.	XIII/248	Krška Z.	V/124, 125, 126	Mazaná E.	VI/273
Juráň V.	XXIII/44	Křen L.	XXVI/46	Mego M.	XXI/170
Juránková L.	XXVII/152	Křenková J.	X/153	Mejstříková S.	XII/212
Jurečková A.	VII/205, XXII/77	Křepela E.	XXVI/43	Mejzlík V.	V/133
Juřica J.	VII/66	Křístek J.	IV/199, X/73, XVI/196	Melichar B.	V/125
K		Křivánková K.	XXVI/208, 215, 263, 264	Menclová K.	V/141
Kadlčíková D.	III/222	Kubala E.	VII/204	Merhautová J.	XXV/19
Kalábová R.	XX/252	Kubátová J.	XXV/274	Micenková L.	XV/245
Kalina P.	XXIII/50	Kubek T.	V/139, 140	Minárik M.	IV/219, XIX/211, XXVI/206
Kalinová K.	XX/220	Kubelková I.	XVII/283	Minaříková M.	XXVII/242
Kalita O.	XXIII/53, 56	Kubeš J.	XXIII/26	Mohelníková-Duchoňová B.	V/125
Kanuščák K.	V/139	Kučera R.	IV/271	Mouková L.	VIII/275, XX/251, XX/252
Karásek P.	XVI/196	Kultán J.	XIX/227	Muscaritoli M.	IX/280
Karlík M.	XXIII/45	Kuncová B.	XXVI/255	Múdry P.	XVII/283, XXV/19
		Kuncová J.	XVII/213		
		Kunovský L.	XVI/191		
		Kunstová S.	IV/270		
		Kupsa T.	XXIV/258, 259, 260		

Müller P.	XXVI/207, 208, 215, 217, 262, 263, 264,	Petruželka L.	XXI/188	Selingerová I.	IV/238, XIII/195, XV/247, XXIII/55, XXV/19, XXVI/262, XXVII/184, 242
Musilová P.	III/222	Pichlík T.	XX/97	Semyakina A.	XXVI/206
N					
Naar O.	XXVI/268	Pilka R.	XX/99	Schneiderová M.	XIII/248
Nagyová A.	XX/256	Pikner R.	IV/233	Sidorová S.	XXVI/46
Náležinská M.	XX/100, 210	Piskáček M.	XXIII/44	Siegl F.	XXVI/46, 47
Navrátil J.	XXI/188, 229	Pochop L.	VIII/71, 136	Skoták V.	XXVI/284
Navrátil M.	XXIII/26	Pohnán R.	V/141	Skříčková J.	XIX/3
Navrátilová M.	I/79	Poláčková K.	XVIII/37	Slabý O.	XV/246, XVII/213, XXI/267, XXIII/55, 257, XXVI/46, 47, 216, 268
Neitzel C.	XXVI/42	Polívka J.	XXIII/50	Sláma O.	VIII/72, 134, XXVII/185
Nekulová M.	XXVI/218	Polívka Jr. J.	XXIII/50	Slávik M.	XVIII/37
Němec L.	V/120, 123	Popovici V.	XV/246	Sláviková M.	XVIII/37
Němec P.	V/133	Poprach A.	XIII/195, XXI/108, 267, XXIII/55, XXVII/184	Slezáčková A.	XI/200, 202
Němeček M.	XV/246	Pospíšil P.	VI/57, XXIII/49	Smolko L.	XX/253
Němeček R.	XV/180, XVI/83, 197	Pospíšilová Š.	XII/212	Smrčka M.	XXIII/55, 58, 257, XXVI/46
Němejcová K.	XIX/4	Pospíšková M.	V/249	Souček K.	XVII/283
Nenutil R.	XV/244, 245, 246, 247, XX/210	Pour L.	XXIV/261	Součková K.	XXII/257
Neradil J.	XXVI/266	Prášek M.	X/73	Soumarová R.	XXI/188
Neuman E.	XXIII/58	Princ D.	XX/101, 252	Sova M.	XXIII/44, 58
Nevrlka J.	XXVII/242	Procházka T.	XVIII/37	Standara M.	IV/199
Ničovský J.	V/133	Procházková K.	XXIII/58	Staniczková Zambo I.	XVII/283
Nováček V.	II/119	Průša R.	XXVI/198, 209	Staňková J.	XVIII/37
Nováková-Jirešová A.	VI/273	Příkrylová M.	I/82	Stará V.	XXVII/152
Novotný I.	I/82, XV/80, 190, XVI/83, 194, 196, 197	Ptáčková R.	IV/219, XIX/211, XXVI/206	Stíkalová K.	XIII/248
Novotný T.	VI/30, XVIII/37	Pudil J.	V/141	Straka M.	XVI/143
O					
Obermannová R.	VII/75, XIII/195, XV/17, 76, 247, XXVII/184, 242	Puchertová M.	XXIII/45	Streit L.	V/139, 140
Odrážka K.	VI/31	R			
Okruhlicová D.	XXVII/241, 242	Rabajdová M.	XX/220, 253, 254, 256, XXVI/255	Streitová E.	IV/219
Ondrák M.	XX/252	Radocha J.	XXIV/258	Strmiska O.	V/139
Ondrášek J.	V/133	Radová L.	XXIV/261, XXVI/46	Strnadová H.	XI/282
Ondrová B.	VI/25, XXIII/26	Radovnický T.	XXIII/54	Stupák M.	XV/223
Ostřížková L.	XV/225	Rauh S.	IX/280	Suchá F.	XXVI/265
Oždian T.	IV/232	Repák R.	XVI/192	Suchánek Š.	XXVI/206
P					
Pagáčová E.	XXVI/42	Resová K.	VI/29	Svatoň M.	IV/219, XIX/211, 227, 228
Pajuelo D.	IV/51	Richter I.	XXI/188	Světláková M.	XI/200, 201, 202
Pála M.	XVIII/34	Rob L.	XX/99	Svoboda M.	III/222, XIII/195, XXI/267
Palácová M.	VII/75, 203, XXVII/184	Robová H.	XX/97	Š	
Paračková T.	VI/29	Rohan T.	XIV/144, XVI/143	Šafanda M.	XVII/226
Parák T.	XXVI/209, XXVI/284	Rousek M.	V/141	Šácha P.	XXVI/43
Parsimehr E.	XXVI/42	Rubeš J.	III/222	Šachlová M.	XV/80, 190, XX/252
Pavlovský Z.	XV/225	Rychlý B.	XXIII/45	Šána J.	XVII/213, XXIII/49, 257, XXVI/46, 47, 268
Pazderová N.	XV/179	Ryska M.	XVI/84	Šálek D.	XIII/248
Pazdírek F.	IV/219	Ř			
Pechačová Z.	VI/27	Řehák Z.	XXII/9, XXIII/52	Šálek T.	IV/237
Pešek M.	IV/219, XIX/2, 211	Řiháček M.	XXVII/184	Šedo A.	XXVI/43
Pešta M.	XVII/213	Řihová K.	XVII/283	Šedo J.	XI/200, XXVII/185
Petráková K.	XIII/92, 165, 195, XXVII/185	S			
Petrov V.	XV/244, 245	Sameš M.	IV/51, XXIII/54	Šefr R.	V/120, 123, XV/244, 245
Petrovová M.	III/222	Sedláčková E.	XXII/10	Ševčíková S.	XXIV/261
Petrus J.	XXVI/198	Sehnal K.	XXVI/209	Šimončík O.	XXVI/208, 215, 263, 264
		Sehnalová A.	XXVIII/156, 157, 158	Šín P.	V/140
				Škoda J.	XXVI/266
				Šlampa P.	XVIII/37, XXIII/49, 55
				Šoukalová Z.	VIII/135
				Špaček J.	XX/98
				Šporíková Z.	XXIII/53

Šťastný M.	XIX/227	U	Vrzalová Z.	XII/212
Štěrbá J.	XXV/19, XXVI/266	Uher M.	XIV/144	
Štěrbá M.	XXVI/217	Uhrík L.	IV/221, XX/210	
Štork M.	XXIV/261	Ulrych J.	V/142	
Študentová H.	XXI/104, 188	Unar Vinklerová J.	XXV/274	
Šumec R.	XI/200, 201	Urdzik P.	XXVI/255	
Šuta Kimle K.	V/142	Urminský A.	IV/221, XX/210	
Švajdler M.	XXIII/50	V		
Švecová M.	XX/254	Vacuловиč T.	XXIV/234	
T		Valíčková A.	I/79	
Táborská K.	XXII/10	Valík D.	XV/247, XXV/19, XXVII/240,	
Taghizadeh H.	XVI/178		241, 242	
Tašková A.	IV/219	Vaněk J.	XXIV/258, 260	
Thierfelder L.	XIV/177	Vaničková Z.	XXVI/43	
Tichánek F.	XVII/213	Vašíčková P.	IV/214	
Tichý V.	XXVI/208, 215,	Vašina J.	XXII/9, XXIII/52	
	263, 264	Vaverka M.	XXIII/53	
Tikovský K.	XX/97	Vávrová J.	IV/232	
Tolmáči B.	V/249	Večeřa M.	XXVI/46,47	
Tomandlová M.	XXIII/44	Večurková I.	XV/223	
Tomanová J.	XXIV/234	Veselská R.	XXVI/266	
Tomášek J.	V/123	Veselý J.	V/139, 140	
Tomečková V.	XV/223	Vídeňská P.	XV/244, 245	
Toporcerová S.	XXVI/255	Vígašová D.	XI/200, 201	
Toufar J.	XXVI/42	Vík V.	VI/30	
Traboulsi E.	XXVI/206	Vinakurau S.	XXIII/26	
Trachtová K.	XXVI/47	Víšek B.	XXIV/258	
Trizuljak J.	XII/212	Vítek P.	VI/25	
Trna J.	XV/80, 190, XVI/194	Vlachová M.	XXIV/261	
Trojanec R.	XXIII/53	Vočka M.	V/124, 126	
Třebický F.	XXIII/	Vojtěšek B.	XXVI/207, 217, 218	
Tuček Š.	IX/280, VII/63	Vokurka S.	VII/70	
Tučková L.	XXIII/53	Vondráček V.	XXIII/26	
Tůmová M.	X/281	Vošmik M.	XVIII/35, XX/5	
Turzová A.	V/141	Vrzal M.	XVIII/37	
		Z		
		Zálešák B.	V/249	
		Zapletalová D.	XVII/283	
		Zapletalová S.	VI/25	
		Zatloukalová P.	XXVI/207, 217	
		Zatočil P.	XX/251, 252	
		Zavadil Kokáš F.	XXVI/218	
		Zavoral M.	XXVI/206	
		Zavřelová A.	XXIV/258	
		Zdražilová Dubská L.	XV/244, 245,	
			246, 247, XXV/19, XXVI/262,	
			XXVII/241, 242	
		Zeman D.	IV/230	
		Zemanová M.	XIX/1, 227, 228	
		Zimovjanova M.	XIII/93	
		Zmátlo V.	XXIII/44	
		Zogala D.	XXII/10	
		Zubař M.	XXVI/43	
		Zvaríková M.	XX/168	
		Zwinstonová B.	XV/244, 245	
		Ž		
		Žák D.	XIV/59, 60	
		Žák P.	XXIV/258, 259, 260	
		Žárská M.	XXIV/261	
		Žilková K.	IV/272	
		Žuffa P.	V/249	

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. Tomáš Kazda, Ph.D.
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D., Jihlava

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
MUDr. Roman Gonč

MUDr. Peter Grell, 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
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA

doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D., Praha
Andrea Lancia, M.D., Rome
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, Praha

doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Brno
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., Bratislava

Čestní členové redakční rady

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jan Klášterský, Brusel
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno

MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2021

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz.

Nakladatel: Care Comm s.r.o., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Odpovědná redaktorka: Ing. Petra Polsen, e-mail: petra.polsen@carecomm.cz

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2021 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Jan Laitl, e-mail: jan.laitl@carecomm.cz, tel. +420 725 778 001.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <https://redakce.carecomm.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 10. 10. 2021.



Pro pacientky s HR+/HER2- mBC¹

DŮVĚRA ZALOŽENÁ NA SÍLE

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

Jediným monitoringem vyžadovaným dle SPC
vždy u všech pacientek je pravidelná kontrola
krvního obrazu^{†1}

[†]Na základě individuální odpovědi a zdravotního stavu každé
pacientky mohou být vyžadovány další kontroly[†]

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

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

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

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

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

Zkrácená informace o přípravku: IBRANCE® 125 mg, 100 mg, 75 mg tvrdé tobolky. IBRANCE® 125 mg, 100 mg, 75 mg potahované tablety. Složení: Palbociclibum odpovídající 125 mg, 100 mg, 75 mg palbociclibu v jedné tvrdé tobolce; pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy 93 mg, 74 mg resp. 56 mg; a další pomocné látky. Palbociclibum odpovídající 125 mg, 100 mg, 75 mg v jedné potahované tabletě; a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek Ibrance je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) a to v kombinaci s inhibitory aromatázy, nebo v kombinaci s fulvestrantem u žen, které předtím užívaly hormonální léčbu. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 125 mg palbociclibu jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů následovaná 7denní přestávkou v léčbě (režim 3/1), což představuje kompletní cyklus 28 dnů. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je přípustné snížení dávky na 100 mg nebo 75 mg jednou denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. 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 fulvestrantem byl u pre/perimenopauzálních žen sledován pouze při současném podání LHRH agonisty. U pacientů léčených přípravkem IBRANCE v kombinaci s endokrinní léčbou se může vyskytnout těžké, život ohrožující nebo fatální ILD a/nebo pneumonitida. Přípravek Ibrance nesmí být podáván pacientům s viscerální krizí. U pacientů s neutropenií stupně 3 nebo 4 se doporučuje přerušit podávání dávky, snížení dávky nebo odložení zahájení léčebných cyklů. Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky a příznaky infekce, a léčit je vhodným způsobem. Podávat s opatrností u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. Vyhnout se souběžnému podávání se silnými induktory/inhibitory CYP3A. **Interakce:** Silné inhibitory/induktory CYP3A. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Pacienti ve fertilním věku musí během užívání přípravku IBRANCE používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. U zvířat prokázána reprodukční toxicita. Není známo, zda se palbociclib vylučuje do lidského mateřského mléka, kojení má být během léčby přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Má minimální vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobovat únavu, proto je nutná zvýšená opatrnost. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější (≥ 20 %) nežádoucí účinky jakéhokoliv stupně hlášené u pacientů dostávajících palbociclib v randomizovaných klinických studiích byly neutropenie, infekce, leukopenie, únava, nauzea, stomatitida, anémie, průjem, alopecie a trombocytopenie. Nejčastější (≥ 2 %) nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie, leukopenie, infekce, anémie, zvýšená aspartátaminotransferáza (AST), únava a zvýšená alaninaminotransferáza (ALT). **Předávkování:** Může se objevit jak gastrointestinální toxicita (např. nauzea, zvracení), tak i hematologická toxicita (např. neutropenie) a je třeba poskytnout obecnou podpůrnou léčbu. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** 21 nebo 63 tvrdých tobolek v krabičce nebo 21 tvrdých tobolek v HDPE lahvičce. 21 nebo 63 potahovaných tablet v krabičce nebo kartonovém pouzdru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/16/1147/001-018. **Datum poslední revize textu:** 16.07.2021. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

Souhrnné informace o přípravku jsou k dispozici na adrese:

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



IBRANCE®
palbociclib

Kadcyla[®]

trastuzumab emtansin

Proměňte okamžik

V LÉČBĚ PACIENTEK S HER2 POZITIVNÍM
ČASNÝM KARCINOMEM PRSU
S REZIDUÁLNÍM ONEMOCNĚNÍM
PO UKONČENÍ NEOADJUVANTNÍ LÉČBĚ¹

ÚHRADA
OD 1. 3. 2021²

Kadcyla
snižuje riziko
IDFS* o 50 %¹

PODMÍNKY ÚHRADY PRO ČASNÝ KARCINOM PRSU: Trastuzumab emtansin v monoterapii je hrazen v adjuvantní léčbě dospělých pacientů o stavu výkonnosti 0–1 dle ECOG s časným HER2-pozitivním karcinodem prsu, kteří mají reziduální invazivní onemocnění v prsu a/nebo mízních uzlinách po neoadjuvantní léčbě na bázi taxanů a léčbě trastuzumabem. Léčba je hrazena do progresu onemocnění, nepříjemné toxicity, maximálně do vyčerpání 14 cyklů (infuzí) terapie trastuzumab emtansinem.²

Základní informace o přípravku • **KADCYLA 100 mg a 160 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.** Účinná látka: trastuzumabum emtansinum. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen Německo. **Registrační číslo:** EU/1/13/885/001 a 002. **Indikace:** • Časný karcinom prsu (eBC): Přípravek Kadcyla v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s časným HER2-pozitivním karcinodem prsu, kteří mají reziduální invazivní onemocnění v prsu a/nebo mízních uzlinách po neoadjuvantní léčbě na bázi taxanů a léčbě cílené proti HER2. • Metastazující karcinom prsu (mBC): Přípravek Kadcyla v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním, neresekabilním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinodem prsu, kteří byli dříve léčeni trastuzumabem a taxanem, a to samostatně nebo v kombinaci. Pacienti buď: byli dříve léčeni pro lokálně pokročilé nebo metastatické onemocnění nebo měli onemocnění, k jehož rekurenci došlo v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců po jejím ukončení. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka trastuzumab emtansinu je 3,6 mg/kg tělesné hmotnosti podávaného formou intravenózní infuze každé 3 týdny (21denní cyklus). Délka léčby: Časný karcinom prsu (eBC) - pacienti mají být léčeni celkem 14 cyklů léčby, pokud nedojde k recidivě nebo nevladatelné toxicitě. Metastazující karcinom prsu (mBC) - pacienti mají být léčeni do progresu nemoci nebo nepříjemné toxicity. Ke zvládnutí symptomatických nežádoucích účinků může být nutné dočasné přerušování léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby trastuzumab emtansinem dle doporučení uvedených v SPC. První dávka má být podána v intravenózní infuzi trvající 90 minut. Pacient má být sledován během infuze a nejméně 90 minut po podání první dávky k zachycení horečky, třesavky nebo jiných reakcí souvisejících s infuzí. Je třeba pečlivě sledovat místo infuze k zachycení případné podkožní infiltrace během podání. Byly pozorovány případy opožděného epidermálního poranění nebo nekrózy po extravazaci³. Pokud byla předchozí infuze dobře snášena, může být následná dávka trastuzumab emtansinu podána v infuzi trvající 30 minut. Pacient má být sledován během infuze a nejméně 30 minut po infuzi. Aby se zabránilo chybám při podání léku, je nutné zkontrolovat označení na lahvičce a ubezpečit se, že je připravován a podáván přípravek Kadcyla (trastuzumab emtansin) a nikoli jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab nebo trastuzumab deruxtekan). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** **Trombocytopenie:** U pacientů léčených trastuzumabem emtansinem byla často hlášena trombocytopenie nebo pokles počtu trombocytů a byl to nejčastější nežádoucí účinek vedoucí k ukončení léčby, snížení dávky a přerušování léčby. Doporučuje se kontrolovat počet trombocytů před každou dávkou. **Hemoragie:** Při léčbě byly hlášeny případy krváčivých příhod, včetně krvácení do centrálního nervového systému, respiračního a gastrointestinálního systému. **Hepatotoxicita:** V klinických studiích byla při léčbě pozorována hepatotoxicita především ve formě asymptomatického zvýšení hladin transamináz v séru (stupeň 1-4). Zvýšení hladiny transamináz bylo zpravidla přechodné s maximem osmý den po podání a s následnou úpravou na stupeň 1 nebo méně před dalším cyklem. Byly pozorovány také kumulativní účinek na transaminázy. Při léčbě byly pozorovány případy závažných poruch jater a žlučových cest včetně nodulární regenerativní hyperplazie jater (NRH) a polékového poškození jater. Při diagnóze NRH je nutno léčbu trvale ukončit. Před zahájením léčby a před podáním každé dávky má být zkontrolována funkce jater. Při léčbě pacientů s poruchou funkce jater je nutná opatrnost. **Neurotoxicita:** U pacientů mají být průběžně klinicky sledovány známky/příznaky neurotoxicity. **Dysfunkce levé srdeční komory:** U pacientů léčených trastuzumabem emtansinem byl pozorován pokles ejekční frakce levé komory (LVEF) na < 40 %. Před zahájením léčby a také v pravidelných intervalech během léčby má být prováděno standardní kardiologické vyšetření. Podle potřeby má být v případě výskytu dysfunkce levé srdeční komory dávkování odloženo nebo léčba ukončena. **Plicní toxicita:** U pacientů s diagnostikovanou intersticiální plicní nemocí nebo pneumonitiidou se doporučuje trvale ukončení léčby trastuzumabem emtansinem s výjimkou radiční pneumonitidy v adjuvantní léčbě, kde má být léčba trvale ukončena po stupeň ≥ 3 nebo stupeň 2 neodpovídající na standardní léčbu. Pacienti s křivou dušnosti související s pokročilým nádorem nebo komorbidity a souběžnou plicní radioterapií mohou mít vyšší riziko plicních příhod. **Reakce v místě injekce:** Extravazace trastuzumabu emtansinu během intravenózní injekce může vést k lokální bolesti. Výjimečně se mohou vyskytnout případy závažných tkáňových lézí a epidermální nekrózy. Dojde-li k extravazaci, musí se infuze okamžitě ukončit a pacient se má pravidelně vyšetřovat, neboť k nekróze může dojít během dnů až týdnů po infuzi⁴. **Klinicky významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. Vzhledem k možnému zvýšení expozice DM1 a toxicity se trastuzumab emtansin nemá podávat souběžně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, claritromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin, vorikonazol). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly krvácení, pyrexie, trombocytopenie, dušnost, bolest břicha, muskuloskeletální bolest a zvracení. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea, únava, muskuloskeletální bolest, krvácení, bolest hlavy, zvýšení transamináz, trombocytopenie a periferní neuropatie. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥3 byly trombocytopenie, zvýšení transamináz, anémie, neutropenie, únava, hypokalemie. **Dostupná balení přípravku:** Injekční lahvička o obsahu 15 ml (100 mg) nebo 20 ml (160 mg). Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku. **Podmínky uchování:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. **Datum poslední revize textu:** 17. 8. 2021. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další podmínky viz www.sukl.cz. **Farmakovigilanční program:** Pokud pacientka otěhotní během léčby přípravkem Kadcyla nebo během 7 měsíců po podání poslední dávky, nahlaste prosím okamžitě těhotenství na Roche linku pro hlášení nežádoucích účinků czech_republic.pa_susar@roche.com či na +420 602 298 181. V průběhu těhotenství, při kterém byl plod vystaven účinku Kadcyla, a během prvního roku života kojence budete požádáni o poskytnutí doplňujících informací. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu Kadcyla a poskytnout příslušné informace regulačním autoritám (SUKL), zdravotnickým pracovníkům a dalším pacientům. **Antikoncepce u mužů a žen:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby trastuzumabem emtansinem a po dobu 7 měsíců po podání poslední dávky trastuzumabu emtansinu používat účinnou antikoncepci. Muži pacienti nebo jejich partnerky mají také používat účinnou antikoncepci. **Těhotenství:** Nejsou k dispozici údaje o použití trastuzumabu emtansinu u těhotných žen. Trastuzumab – součást trastuzumabu emtansinu – může při podání těhotným ženám způsobit poškození nebo úmrtí plodu. Při postmarketingovém sledování byly u těhotných žen léčených trastuzumabem hlášeny případy oligohydramniou, některé spojené s fatální hypoplazií plic. Studie s maytansinem – blízkou příbuznou chemická látka ze stejné skupiny maytansinoidů jako DM1 – u zvířat naznačují, že lze očekávat, že DM1 – cytotoxická komponenta trastuzumabu emtansinu inhibující mikrotubuly – bude mít teratogenní a potenciálně embryotoxický efekt. Podání trastuzumabu emtansinu těhotným ženám se nedoporučuje a ženy mají být informovány o možném poškození plodu, než otěhotní. Pokud žena otěhotní, musí ihned kontaktovat svého lékaře. Pokud je těhotná žena léčena trastuzumabem emtansinem, doporučuje se pečlivě sledování multidisciplinárním týmem. **Kojení:** Není známo, zda se trastuzumab emtansin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že mnoho léčivých přípravků je vylučováno do lidského mateřského mléka, a vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojeneckých dětí mají ženy ukončit kojení před zahájením léčby trastuzumabem emtansinem. Ženy mohou začít kojit 7 měsíců po ukončení léčby. **Fertilita:** Nebyly provedeny studie reprodukční ani vývojové toxicity u trastuzumabu emtansinu. **Další informace o přípravku** získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku KADCYLA, 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. Souhrn údajů o přípravku Kadcyla, 17. 8. 2021, 2. SUKL <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194634&tab=prices>, Datum přístupu: 5. 3. 2021.

*IDFS – invasive disease free survival / doba do invazivního onemocnění.

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f
186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111, www.roche.cz

M-CZ-00001425

