

KLINICKÁ ONKOLOGIE

SBORNÍK ABSTRAKT

PROCEEDINGS BOOK

XLIII. Brněnské onkologické dny

XXXIII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

Laboratorní diagnostika v onkologii 2019

10.–12. 4. 2019, Brno



OPDIVO® – imunoterapie, která dává šanci více pacientům

OPDIVO® (nivolumab)



ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

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 metastatického) melanomu u dospělých. **Adjuvantní léčba melanomu:** monoterapie lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. **Renální karcinom (RCC):** monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. **Klasický Hodgkinův lymfom (CHL):** monoterapie recidivujícího nebo rezistentního CHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. **Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN):** monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. **Uroteliální karcinom (UC):** monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Dávkování 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 melanomu 3 mg/kg i.v. infuzí (60 min) každé 2 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 (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. **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (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. **Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby melanomu po dobu max. 12 měsíců. Další podrobnosti viz SPC. **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, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, 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 podávat během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** * **Velmi časté:** neutropenie, únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperglykemie, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, hyperkalcemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem dále i hypotyreóza, hypertyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, muskuloskeletální bolest, horečka, hypoglykémie a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Dostupná balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce, 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Bristol-Myers-Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. Datum poslední revize textu: leden 2019. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom u monoterapii, pokročilý renální karcinom u monoterapii, nemalobuněčný karcinom plic a klasický Hodgkinův lymfom.**

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. **Renální karcinom (RCC):** v kombinaci s nivolumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. **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. **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. U kombinované léčby léčba pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. Další podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat GIT, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolice, krvavou stolicí, zvýšení jaterních testů, vyrážku a endokrinopatii považovat za zánětlivé a související s ipilimumabem. U pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující, se přípravek nemá podávat. **Interakce:** Ipilimumab je lidská 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. Použití antikoagulancií zvyšuje riziko GIT krvácení; pacienti se souběžnou léčbou antikoagulancií musí být pečlivě monitorováni. **Těhotenství a kojení:** Ipilimumab se nedoporučuje podávat během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Nežádoucí účinky:** * **Velmi časté:** snížená chuť k jídlu, průjem, zvracení, nauzea, vyrážka, svědění, únava, reakce v místě injekce, pyrexie, v kombinaci s nivolumabem dále i hypotyreóza, hypertyreóza, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, bolest břicha, artralgie, muskuloskeletální bolest, zvýšení AST, ALT, celkového bilirubinu, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, dále hyperglykémie, hypoglykémie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, hypokalcemie, hyperkalcemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie. **Další nežádoucí účinky – viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Dostupná balení:** 10 ml nebo 40 ml koncentrátu v injekční lahvičce, 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. Datum poslední revize textu: leden 2019. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom u monoterapii.**

Výdej těchto léčivých přípravků je vázán na lékařský předpis. Dříve, než je předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění příslušného Souhrnu 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., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel.: +420 221 016 111, www.b-ms.cz.

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

1506CZ1900188-01, datum schválení 21. 1. 2019

Generální sponzor:



Hlavní sponzor:



Partneři:



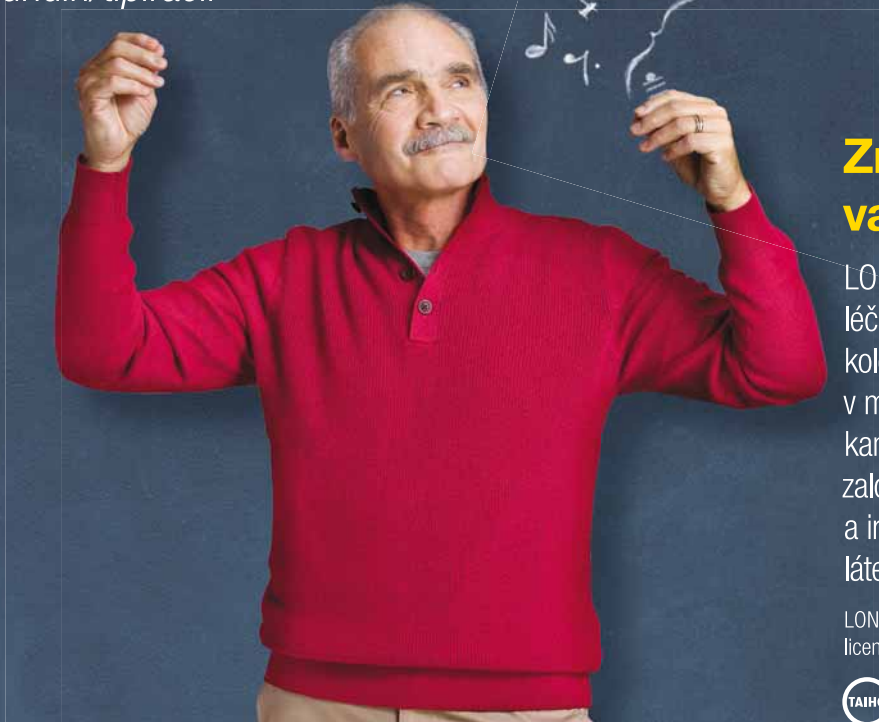
Mediální partner:



Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil



Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

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

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

TAIHO TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



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

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6.14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6.14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8.19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8.19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE*:** Léčba dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** *Dávkování:* Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávkování přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávkování jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: jsou povoleny 3 snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** Útlum kostní dřevě. Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. *Gastrointestinální toxicita:* antiemetika, léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. *Porucha funkce ledvin:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin by měli být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. *Porucha funkce jater:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s vychozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. *Proteinurie:* doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. *Intolerance laktosy:* Přípravek Lonsurf obsahuje laktosu. **INTERAKCE*:** Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA*:** **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE*:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** Během léčby může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** *Velmi časté:* Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, infekce horních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, monocytóza, hypalbuminemie, insomnie, dysgeuzie, periferní neuropatie, závratě, bolest hlavy, zčervenání, dušnost, kašel, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinemie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté:* Septický šok, střevní infekce, plicní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, infekce dásní, herpes zoster, tinea pedis, kandidóza, bakteriální infekce, infekce, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, neurotoxicita, dysestezie, hyperestezie, hypostezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, konjunktivitida, suché oči, vertigo, ušní diskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, plicní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukální polyp, krvácení dásní, glositida, periodontální nemoc, onemocnění zubu, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, bilární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, pocit tíhy, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. *Post-marketingové zkušenosti:* hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění u pacientů v Japonsku. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidu založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ*:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. **Datum poslední revize textu:** 08/2017. **Registrační číslo:** EU/1/16/1096/001-006. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciva-a-plu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Přípravek je k dispozici v lékárnách. **Další informace** lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

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

SBORNÍK ABSTRAKT

PROCEEDINGS BOOK

XLIII. Brněnské onkologické dny

**XXXIII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky
Laboratorní diagnostika v onkologii 2019**

XLIII. Brno Oncology Days

**XXXIII. Conference for Non-medical Healthcare Professionals
Laboratory Diagnostics in Oncology 2019**

Brno

10.–12. 4. 2019

Editorial

Vážená kolegyně, vážený kolego,

držíte v ruce Sborník abstrakt XLIII. ročníku Brněnských onkologických dnů (BOD), XXXIII. ročníku Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky (KNZP) a konference Laboratorní diagnostika v onkologii 2019 (LDO). Pro Masarykův onkologický ústav je velkou ctí, že může každoročně pořádat největší celostátní odbornou akci, která zahrnuje všechny profese zabývající se onkologickou problematikou. Tak rozsáhlý odborný program, v rámci kterého bude **v letošním roce prezentováno celkem 388 příspěvků**, z toho 277 formou přednášek, by nebyl možný, pokud by neexistovala práce jednotlivých autorů a jejich týmů, která často probíhá nad rámec zaměstnaneckých pracovních povinností. **Za tuto činnost a za zaslání příspěvků k prezentaci na BOD a KNZP patří všem autorům a spoluautorům naše poděkování.**

Udržet kvalitu sborníku je pro nás důležitou prioritou, neboť Sborník abstrakt BOD, KNZP a LDO je řádným **supplementem časopisu Klinická onkologie** a současně se tak stává **indexovaným sborníkem v mezinárodní bibliografické databázi SCOPUS**. I v letošním roce je sborník sestaven z abstrakt, která byla připravena v souladu s předepsanou strukturou a rozsahem. Pokud ve sborníku nemůžete nalézt některá abstrakta přijatých příspěvků, znamená to, že je autoři nedodali do stanoveného termínu, nebo nesplnily požadavky na rozsah či kvalitu. Kromě abstrakt je součástí sborníku i rubrika **Články ve sborníku/Conference Papers**, ve které jsou publikace spojené s přednáškou nebo posterem přihlášeným a přijatým k prezentaci na BOD. Tyto publikace prošly „peer-review“ recenzním řízením časopisu Klinická onkologie.

Celý sborník abstrakt je možné si kdykoli stáhnout v elektronické podobě z internetových stránek konference **www.onkologickedny.cz** nebo časopisu Klinická onkologie **www.linkos.cz**. Jednotlivá abstrakta jsou rovněž dostupná v databázi tuzemských onkologických abstrakt na již uvedených stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP – **www.linkos.cz**, nebo je můžete mít trvale k dispozici ve vašich „chytrých“ mobilních telefonech a tabletech v aplikaci „SmartCongress BOD 2019“, kterou zdarma získáte v aplikačních storech Appstore, Googleplay a Windowsphone.

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

Zavadil J, Juráček J, Čechová B et al. Změny hladin cirkulujících mikroRNA u pacientů s nádory jater podstupujících termální ablací a transarteriální chemoembolizaci. Sborník abstrakt XLIII. brněnských onkologických dnů, XXXIII. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky a konference Laboratorní diagnostika v onkologii 2019. Klin Onkol 2019; 32 (Suppl 1): S164–S166.

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 adrese: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko/index>.

Za pořadatele
editoři sborníku

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

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

**doc. RNDr. Lenka Zdražilová
Dubská, Ph.D.**
za programový výbor konference
LDO 2019

MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
za programový výbor konference
Glio Meeting 2019

SPOLEČNĚ MĚNÍME VYHLÍDKY

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

Jediným monitoringem vyžadovaným dle SPC vždy u všech pacientek je pravidelná kontrola **krevního obrazu***¹

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

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

- v kombinaci s AI
 - v kombinaci s fulvestrantem u pacientek, které předtím užívaly HT
- U pre- a peri-menopauzálních pacientek by měla být HT kombinována s agonistou LHRH

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

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

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: IBRANCE® 125 mg, 100 mg, 75 mg tvrdé tobolky **Složení:** palbociclibu 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. **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. Přípravek Ibrance nesmí být podáván pacientům s viscerální krizí. U pacientů s neutropenií stupně 3 nebo 4 se doporučuje přerušit podávání dávky, snížení dávky nebo odložení zahájení léčebných cyklů. Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky a příznaky infekce, a léčit je vhodným způsobem. Podávat s opatrností u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. Vyhnut se souběžnému podávání se silnými induktory/inhibitory CYP3A **Interakce:** silné inhibitory/induktory CYP3A. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Pacienti ve fertilním věku musí během užívání přípravku IBRANCE používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. U zvířat prokázána reprodukční toxicita. Není známo, zda se palbociclib vylučuje do lidského mateřského mléka, kojení má být během léčby přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Má minimální vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobovat únavu, proto je nutná zvýšená opatnost. **Nežádoucí účinky:** *Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně hlášenými u 20 % pacientů byly neutropenie, infekce, leukopenie, únava, nauzea, stomatitida, anémie, alopecie a průjem. Nejčastější (≥ 2 %) nežádoucí účinky léčivého přípravku palbociclib stupně ≥ 3 byly neutropenie, leukopenie, anémie, únava, a infekce a zvýšená aspartátaminotransferáza (AST). **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:** Papirová krabička se 3 blistry (1 PVC/PCTFE/PVC/AI blister obsahuje 7 tvrdých tobolek) nebo HDPE lahvička obsahující 21 tvrdých tobolek. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EELG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/16/1147/001-009. **Datum poslední revize textu:** 29.11.2018. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

Souhrnné informace o přípravku jsou k dispozici na adrese:

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

Organizační a programový výbor BOD a KNZP v roce 2019

Organizační výbor

PharmDr. Šárka Kozáková, MBA
předsedkyně

doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.
PhDr. Zuzana Joukalová
PhDr. Jana Kocourková, MBA

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
MUDr. Milana Šachlová, CSc. et Ph.D.
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

doc. RNDr. Lenka Zdražilová
Dubská, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Programový výbor Brněnských onkologických dnů

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

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

MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.
doc. MUDr. Václav Jedlička, Ph.D.
prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.
MUDr. Jana Katolická, Ph.D.
MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
MUDr. Jana Kleinová
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.
MUDr. Kateřina Kopečková, Ph.D.
PharmDr. Šárka Kozáková, MBA
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.
MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.
MUDr. Markéta Palácová
MUDr. Katarína Petraková, Ph.D.
MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D.

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

Programový výbor Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

PhDr. Jana Koucourková, MBA
předsedkyně výboru

Bc. 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/33. SLEDOVÁNÍ ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ PRAKTICKÝM LÉKAŘEM PO SKONČENÍ LÉČBY
PETRÁKOVÁ K. S23

I/39. SCREENINGOVÉ PROGRAMY ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ A AKTUÁLNÍ VÝSLEDKY ADRESNÉHO ZVANÍ V ČR
NGO O., CHLOUPKOVÁ R., BUČKOVÁ B., DUŠEK L., MÁJEK O., S23

II. Organizace a financování zdravotní péče

II/120. DATY PODLOŽENÉ INOVACE V ORGANIZACI ONKOLOGICKÉ PÉČE A PŘÍPRAVA REAKREDITACE SÍTĚ KOC
PRAUSOVÁ J. S24

II/123. KLASIFIKACE A NÁKLADY AKUTNÍ LŮŽKOVÉ PÉČE O PACIENTY SE ZHOUBNÝMI NÁDORY V NOVÉM SYSTÉMU CZ-DRG
PAVLÍK T., UHER M., BORTLÍČEK Z., BARTŮŇKOVÁ M., DUŠEK L. S24

II/275. LOCAL STAKEHOLDERS
SAPOŽNIKOV O. S25

III. Pacientské organizace

III/276. MAMMA HELP – 20 LET PODPORY A NADĚJE PRO ŽENY S RAKOVINOU PRSU
DREXLEROVÁ J. S26

III/277. HLAS ONKOLOGICKÉHO PACIENTA JE SLYŠET
TŮMOVÁ M., PLECHATÁ I. S26

III/368. DOBROVOLNICTVÍ – BONUS NEJEN PRO PACIENTY
NOVÁKOVÁ N., BEDNÁŘOVÁ Z., OSVALDOVÁ V. S26

III/371. JAK MLUVIT O STŘEVECH POZITIVNĚ? SOUTĚŽ BÁSNICKÉ STŘEVO
ŘEDINOVÁ M., TUČNÝ B. S27

III/372. „HOVOŘÍME OTEVŘENĚ, MĚNÍME ŽIVOTY“ ANEB 25 LET ČESKÉHO ILCO
ŘEDINOVÁ M. S27

III/373. OD NEVIDITELNÝCH ŽEN K HLASU ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ – A BUDE SLYŠET! PŘEHLED ÚSPĚŠNÝCH VÝSTUPŮ Z AKTIVIT PLATFORMY HLAS PACIENTEK V LETECH 2017–2019
PLECHATÁ I., TŮMOVÁ M., KNAPPOVÁ E., SLAVÍKOVÁ Š., ADÁMKOVÁ P. S27

IV. Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika

IV/11. ZHOUBNÉ NÁDORY MOZKU (C71) V DATECH NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU
MUŽÍK J., MÁJEK O., SVOBODOVÁ I., DUŠEK L. S29

IV/40. WEB ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP SLAVÍ 20 LET – CO NABÍZÍ PRAKTICKÝM LÉKAŘŮM A JEJICH PACIENTŮM?
NOVÁKOVÁ P. S29

IV/65. NOVÝ NÁRODNÍ ZDRAVOTNICKÝ INFORMAČNÍ SYSTÉM ČR A JEHO MOŽNOSTI V OBLASTI ONKOLOGIE A ONKOCHIRURGIE NA PŘÍKLADU ZHOUBNÝCH NÁDORŮ PROSTATY
DUŠEK L., MUŽÍK J., KREJČÍ D., SVOBODOVÁ I. S30

IV/114. ZHOUBNÉ NÁDORY GIT – JE ROZDÍL V INCIDENCI, MORTALITĚ A DÉLCE ŽIVOTA V ZÁVISLOSTI NA VĚKU A POHLAVÍ?
DUŠEK L., MUŽÍK J., KREJČÍ D., SVOBODOVÁ I. S30

IV/122. REKONSTRUOVANÝ NZIS ČR – CO VŠE VYPOVÍDAJÍ NOVÁ DATA O PREVALENCI LÉČENÝCH A SLEDOVANÝCH PACIENTŮ SE ZHOUBNÝMI NÁDORY?
DUŠEK L. S31

IV/124. HODNOCENÍ CELKOVÉHO POKRYTÍ POPULACE KOLOREKTÁLNÍM SCREENINGEM A SOUVISEJÍCÍMI DIAGNOSTICKÝMI VÝKONY
NGO O., DUŠEK L., ZAVORAL M., SUCHÁNEK Š., SEIFERT B., MÁJEK O. S31

IV/125. POPULAČNÍ HODNOCENÍ PŘEŽITÍ Z DAT NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU
SVOBODOVÁ I., KREJČÍ D., PAVLÍK T., MUŽÍK J., DUŠEK L. S31

IV/126. NOVÁ METODIKA SBĚRU DAT NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU A STAV JEJÍ IMPLEMENTACE
MUŽÍK J., KLIMĚŠ D., PAVLÍK T., DUŠEK L., PRAUSOVÁ J. S32

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

V/38. OČKOVÁNÍ ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ
CHLÍBEK R. S33

V/42. PŘÍRODNÍ PREPARÁTY A JEJICH VLIV NA CHEMOTERAPII A CÍLENOU LÉČBU
ONDRA V. S33

V/148. ŠEDÁ ZÓNA MEDICÍNY
HALÁMKOVÁ J. S33

V/159. RESEARCH ABOUT ENVIRONMENTAL CONTAMINATION BY CYTOTOXICS AND MANAGEMENT OF SAFE HANDLING PROCEDURES
KORCZOWSKA E. S34

V/160. KONTAMINACE RŮZNÝCH TYPŮ ONKOLOGICKÝCH STACIONÁŘŮ CYTOSTATIKY – DLOUHODOBĚ SLEDOVANÁ A NOVÁ LÉČIVA
BLÁHOVÁ L., DOLEŽALOVÁ L., KOZÁKOVÁ Š., KUTA J., BLÁHA L. S34

V/161. PRVNÍ MONITORING KONTAMINACE CYTOSTATIK NA SLOVENSKU – SROVNÁNÍ ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH PRACOVIŠŤ
DOLEŽALOVÁ L., BLÁHOVÁ L., KOZÁKOVÁ Š., BLÁHA L. S34

V/369. EONS ANEB DOHLÉDNĚME I ZA HRANICE NAŠÍ ZEMĚ
POPELKOVÁ M. S35

VI. Diagnostické metody v onkologii

VI/36. ALGORITMUS MAMMÁRNÍ DISPENZARIZACE ŽEN PO LÉČBĚ KARCINOMU PRSU A ŽEN S VYSOKÝM RIZIKEM VZNIKU KARCINOMU PRSU – ROZDÍLY PROTI KLASICKÉMU MAMMÁRNÍMU SCREENINGU BĚŽNÉ POPULACE ZDRAVÝCH ŽEN

SCHNEIDEROVÁ M., PROCHÁZKOVÁ M., RYBNÍČKOVÁ S.

S36

VI/37. DETEKCE METASTATICKÉHO ROZSEVU DO SKELETU

KŘÍSTEK J.

S36

VI/59. VYUŽITÍ RŮZNÝCH RADIOFARMAK PRO POZITRONOVOU EMISNÍ TOMOGRAFII – PRAKTICKÉ ZKUŠENOSTI Z MOŮ

ŘEHÁK Z., VAŠINA J., BUDINSKÝ M.

S36

VI/60. NOVÉ TRENDY V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ

ZOGALA D.

S37

VI/62. PET/MRI VS. PET/CT

FERDA J., FERDOVÁ E., BAXA J.

S37

VI/106. KOMPLEXNÍ GENOMOVÉ PROFILOVÁNÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ SE SOLIDNÍMI TUMORY – ZKUŠENOSTI FN BRNO

BEDNAŘÍKOVÁ M., BRANČÍKOVÁ D., HAUSNEROVÁ J., JANDÁKOVÁ E., ONDRAČKOVÁ M., WEINBERGER V.

S37

VI/255. ROTAČNÍ TROMBOELASTOMETRIE A HODNOCENÍ GLOBÁLNÍHO STAVU HEMOSTÁZY

ŘIHÁČEK M., DVORSKÝ J., VALÍK D.,

S37

VI/256. MORFOLOGIE BAKTERIÍ V RUTINNÍM VYŠETŘENÍ MOČI POMOCÍ DIGITÁLNÍ MIKROSKOPIE V KONTEXTU KULTIVAČNÍHO NÁLEZU

FĚDOROVÁ L., STARÁ V.

S38

VI/257. VYUŽITÍ SPECIÁLNĚ VYCVIČENÝCH SIGNÁLNÍCH PSŮ V DIAGNOSTICE NĚKTERÝCH ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

TAVANDZIS S., MATULOVÁ P., KAŇA J., ROUBEC J., LUKÁČOVÁ I., VALÍK D.,

S38

VI/308. MICROSATELLITE INSTABILITY TESTING IN PATIENTS WITH MALIGNANCY

ŘEHULKOVÁ A., SROVNAL J., VIDLAŘOVÁ M., SLAVÍK H., HAJDÚCH M.

S38

VI/329. PREDIKCE ODPOVĚDI NA LÉČBU CHECKPOINT INHIBITORY NA ZÁKLADĚ STANOVENÍ KOMPLEXNÍ MOLEKULÁRNÍ CHARAKTERISTIKY A IMUNOPROFILU SOLIDNÍCH NÁDORŮ

BOŘILOVÁ S., GRELL P., MÜLLER P., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., FAKTOR J., VYZULA R.

S39

VI/349. ALTERNATIVNÍ HODNOCENÍ JAKOSTI RADIOFARMAK 99MTCSENTI-SCINT

VYŠINSKÝ P., BUDINSKÝ M., ČÍPKOVÁ M.

S39

VII. Onkochirurgie, lokální aplikace protinádorových léčiv

VII/64. ROBOTICKÁ CHIRURGIE V ČR – HISTORIE, SOUČASNOST, BUDOUCNOST

ŠTUDENT V., ŠTUDENT V. jr.

S40

VII/67. ROBOTICKÁ CHIRURGIE V ONKOGYNEKOLOGII

PILKA R.

S40

VII/68. ROBOTICKÁ RESEKCE REKTA PRO KARCINOM – 10 LET ZKUŠENOSTÍ

REJHOLEC J., MORAVÍK J., MALEČEK R., JOHANIDES O.

S41

VII/69. ROBOTICKÁ OPERATIVA V MOŮ – PRVNÍ ZKUŠENOSTI

FIALA L., ŠEFR R., DOLEŽEL J., FERANEC R.

S41

VII/70. KARCINOM PROSTATY – PRVNÍ ZKUŠENOSTI S PEROPERAČNÍM VYŠETŘENÍM POSTEROLATERÁLNÍCH OKRAJŮ PROSTATICKÝCH RESEKÁTŮ

VAGUNDOVÁ M., VAGUNDA V., DOLEŽEL J., KOLOMBO I., CHAMZIN A.

S41

VII/72. SROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ RADIOFREKVENČNÍ ABLACE A RESEKCE V LÉČBĚ JATERNÍCH METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

PUDIL J., BATKO S., BARKMANOVÁ J., MENCLOVÁ K., ROUSEK M., PETRUŽELKA L., RYSKA M.

S42

VII/74. PRAVOSTRANNÁ HEMIKOLEKTOMIE S CME-D3 LYMFADENEKTOMIÍ LAPAROSKOPICKY

MORAVÍK J., REJHOLEC J.

S42

VII/75. KVALITA TME – NEZÁVISLÝ PROGNOSTICKÝ FAKTOR CHIRURGICKÉ LÉČBY KARCINOMU REKTA, JE PŘÍNOSEM TECHNIKA TATME?

PROCHÁZKA V., KALA Z., GROLICH T., OSTRŽÍKOVÁ L.

S43

VII/118. JE VĚK A POHLAVÍ DŮLEŽITOU PROMĚNNOU U EXTENZIVNÍCH KURATIVNÍCH VÝKONŮ V CHIRURGIÍ? JEDLIČKA V.,

S43

VII/133. ONKOCHIRURGIE V ČR V ROCE 2019

DUDA M., GATĚK J., ŠEFR R.,

S43

VII/219. OKAMŽITÁ REKONSTRUKCE PRSU TECHNIKOU FAT GRAFTINGU

STREIT L., DRAŽAN L., SCHNEIDEROVÁ M., KUBEK T., NOVÁK P., STIBOROVÁ Š., VESELÝ J.

S43

VII/310. GIST – RECIDIVUJÍCÍ INFEKCE MOČOVÝCH CEST

ADAMOVÁ Z., BĀR T., ČUREČEK R., DAŇA P.

S44

VII/387. CYTOREDUKTIVNÍ CHIRURGIE V KOMBINACI S HYPERTERMICKOU INTRAPERITONEÁLNÍ CHEMOTERAPIÍ – ZKUŠENOSTI JEDNOHO CENTRA

VOČKA M., HOSKOVEC D., DYTRYCH P., PETRUŽELKA L.

S44

VIII. Radioterapeutické metody

VIII/16. STANOVENÍ ZVÝŠKOVÉJ TOLERANČNEJ DÁVKY OAR PŘI REOŽAROVANÍ RECIDIVUJÍCÍCH GLIOMŮV

MATULA P., KONČÍK J., JASENČAK M., PETERA J.

S45

VIII/23. KOMBINOVANÁ ONKOLOGICKÁ LÉČBA PRO INOPERABILNÍ PROGRESI A SIGNIFIKANTNÍ REZIDUA U NÍZKOSTUPŇOVÉHO GLIOMU (VOLUMETRICKÁ STUDIE)

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

S45

VIII/63. TERANOSTICKÉ RADIONUKLIDY A RADIOFARMAKA PRO DIAGNOSTIKU A TERAPII V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ

ULLMANN V.

S45

VIII/119. KONTROVERZE KURATIVNÍ RADIOTERAPIE NÁDORŮ GIT S OHLEDEM NA VĚK A POHLAVÍ

VOŠMIK M.

S46

VIII/172. POSTRADIČNÍ REAKCE A MOŽNOSTI JEJICH OVLIVNĚNÍ

JURIŠOVÁ Z., KOTAČKOVÁ A.

S46

VIII/210. CÍLOVÉ OBJEMY PŘI OZAŘOVÁNÍ NÁDORU KONEČNÍKU POSPÍŠIL P., DVOŘÁKOVÁ E., KAZDA T., ŠLAMPA P.	S46	IX/141. LÉKOVÉ HYPERSENZITIVNÍ REAKCE SE ZAMĚŘENÍM NA ONKOLOGII – SOUČASNÝ DIAGNOSTICKÝ PŘÍSTUP NEVRLKA J., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., VYSKOČIL J., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., TUČEK Š.	S52
VIII/211. OBRAZOM VEDENÁ BRACHYTERAPIA KARCINÓMU KRČKA MATERNICE – ZÁSADY KONTÚROVANIA POBIJAKOVÁ M.	S47	IX/147. VYUŽITÍ FIBRINU BOHATÉHO NA KREVNÍ DESTIČKY PŘI LÉČBĚ MEDIKAMENTÓZNĚ PODMÍNĚNÝCH OSTEONEKRÓZ ČELISTNÍCH KOSTÍ ZELINKA J., PACASOVÁ R., BLAHÁK J., TREGLEROVÁ J., BULIK O.	S52
VIII/212. ADAPTIVNÍ RADIOTERAPIE – VÝZNAM A SYSTEMATICKÁ INTEGRACE V PRAXI DOLEŽEL M., PAVLÍČEK M.	S47	IX/150. FYTOFARMAKA A JEJICH VYUŽITÍ PŘI TERAPII NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ ONKOLOGICKÉ LÉČBY SYCHROVÁ A.	S53
VIII/288. RADIOBIOLOGICAL MODELLING USED FOR A PATIENT WITH HEAD AND NECK CANCER ODLOŽILÍKOVÁ A., KURZYUKOVA A.	S48	IX/154. ZDRAVÍ OHROŽUJÍCÍ INTERAKCE FYTOFARMAK A ONKOLOGICKÉ LÉČBY ONDRA V.	S53
VIII/347. JAK ZVIDITELNIT NEVIDITELNÉ? ZOBRAZENÍ FOTONOVÝCH, ELEKTRONOVÝCH A PROTONOVÝCH OZAŘOVACÍCH SVAZKŮ ULLMANN V., MÁČA P., KNYBEL L., ANDRLÍK M., ZÁMEČNÍK L., MOLEND A L., KOLÁČEK M.	S48	IX/163. TĚŽKÁ KOLITIDA JAKO KOMPLIKACE ONKOLOGICKÉ LÉČBY JELÍNEK P., VYSKOČIL J., FRGALOVÁ J., RUSÍN Š.	S53
		IX/164. KOMPLIKACE CÍLENÉ LÉČBY V INTENZIVNÍ PÉČI VYSKOČIL J., JELÍNEK P.	S54
		IX/194. JAK ZEFEKTIVNIT STÁVAJÍCÍ MOŽNOSTI ONKOLOGICKÉ LÉČBY? VOKURKA S.	S54
IX/34. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PROTINÁDOROVÉ TERAPIE V AMBULANCI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE NAVRÁTIL J., LAKOMÝ R.	S49	IX/203. KAZUISTIKA PACIENTA S FATÁLNÍ NEUROLOGICKOU KOMPLIKACÍ PO NIVOLUMABU POPRACH A., LAKOMÝ R., VYSKOČIL J., BOŘILOVÁ S.	S54
IX/91. ENDOKRINOPATIE PO ANTI-PD-1 PROTILÁTKÁCH A MULTIDISCIPLINÁRNÍ SPOLUPRÁCE PŘI JEJICH MANAGEMENTU LAKOMÝ R., POPRACH A., KAZDA T.	S49	IX/221. ANATOMICKÁ VARIABILITA LYMFATICKÉHO SYSTÉMU – PREDIKTIVNÍ FAKTOR SEKUNDÁRNÍHO LYMFEDÉMU PŘI TERAPII KARCINOMU PRSU TICHÝ P.	S55
IX/92. PLICNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PO LÉČBĚ ANTI-PD1 PROTILÁTKAMI – ROZPOZNÁNÍ A VČASNÝ MANAGEMENT JAKUBÍKOVÁ L.	S49	IX/271. EXTRAZACE CYTOSTATIK – DOPORUČENÉ POSTUPY A MOŽNOSTI PREVENCE MAŇÁSEK V.	S55
IX/93. NEUROLOGICKÁ TOXICITA JAKO POTENCIÁLNÍ KOMPLIKACE ANTI-PD-1 TERAPIE KOPECKÝ J., KUBEČEK O.	S50	IX/293. POUŽITÍ LIPEGFILGRASTIMU V PROFYLAXI CHEMOTERAPIÍ INDUKOVANÉ NEUTROPENIE – PAN-EVROPSKÁ NEINTERVENČNÍ STUDIE KATOLICKÁ J.	S55
IX/94. KOŽNÍ TOXICITA JAKO ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ KOMPLIKACE ANTI-PD-1 TERAPIE, PŘÍKLADY Z PRAXE A LÉČBA KRAJSOVÁ I.	S50	IX/381. OVLIVNĚNÍ GENITOURINÁRNÍ TOXICITY POMOCÍ KYSELINY HYALURONOVÉ MATOUŠKOVÁ M., ŠOURKOVÁ D., VERNER P., VESELÁ E.	S55
IX/95. HEPATOTOXICITA V PRŮBĚHU LÉČBY ANTI-PD-1 PROTILÁTKAMI NAPŘÍČ NÁDORY ŠTUDENTOVÁ H., VITÁSKOVÁ D., LEMSTROVÁ R., MELICHAR B.	S50	IX/384. CHYLÓZNÍ ASCITES – PEROPERAČNÍ VYUŽITÍ ICG A VIVOSTATU, KAZUISTIKA ZETELOVÁ A., ROVNÝ I., LANCOVÁ J., MORAVČÍK P.	S56
IX/96. GASTROINTESTINÁLNÍ TOXICITA S OHLEDEM NA KOMBINOVANOU LÉČBU ANTI-PD-1 S ANTI-CTLA-4 PROTILÁTKAMI POPRACH A., LAKOMÝ R.	S51		
IX/127. TOP DESET INTERAKCÍ ONKOLOGICKÝCH LÉČIV S POTRAVINOVÝMI DOPLŇKY HALÁMKOVÁ J.	S51	X. Paliativní péče, podpůrná a symptomatická léčba	
IX/128. FYTOFARMAKA A JEJICH VYUŽITÍ PŘI TERAPII NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ ONKOLOGICKÉ LÉČBY SYCHROVÁ A.	S51	X/87. MODELY INTEGRACE PALIATIVNÍ PÉČE V ONKOLOGII SOCHOR M.	S57
IX/130. LÉKOVÉ INTERAKCE INHIBITORŮ TYROZINKINÁZ S BĚŽNĚ ORDINOVANÝMI LÉKY NETÍKOVÁ U.	S52	X/88. PALINT – PRVNÍ ČESKÁ KONTROLOVANÁ STUDIE O PŘÍNOSU ČASNÉ INTEGRACE PALIATIVNÍ PÉČE SLÁMA O., POCHOP L., ŠEDO J., SVĚTLÁKOVÁ L., ŠVANCARA J., VYZULA R.	S57
		X/89. CO OČEKÁVÁ ONKOLOG OD TÝMU PALIATIVNÍ PÉČE BÜCHLER T.	S57

X/90. JAK S PACIENTY KOMUNIKOVAT O ČASNÉ PALIATIVNÍ PÉČI?	S58	XII/165. PÉČE O PACIENTA S NEUROTOXICITOU PO CHEMOTERAPII	S63
POCHOP L.		NAVRÁTILOVÁ P., PLUHÁČKOVÁ D.	
X/129. DUÁLNÍ OPIOIDNÍ ANALGEZIE – PŘINÁŠÍ KOMBINACE VÍCE OPIOIDŮ LEPŠÍ ANALGEZII OPROTI MONOTERAPII?	S58	XII/169. OBTÍŽNÉ KOMUNIKAČNÍ SITUACE V ONKOLOGICKÉ PRAXI	S63
JUŘICA J.		ALEXANDROVÁ R.	
X/132. KOMUNIKAČNÍ WORKSHOP V RÁMCI PROJEKTU KVMO NA TÉMA „PŘEHNANÁ OČEKÁVÁNÍ“	S58	XII/170. PÉČE O PORT – PRIORITA OŠETŘOVATELSKÉ PÉČE V ONKOLOGII	S64
LOUČKA M., HOUSKA A.		SÝKOROVÁ Z.	
X/152. PROČ VYBRANÉ METODY ALTERNATIVNÍ LÉČBY NEMOHOU BÝT EFEKTIVNÍ – OPRAVDU NEMOHOU?	S58	XII/267. PREVENCE KOMPLIKACÍ PŘI OŠETŘOVÁNÍ PICC	S64
SVĚTLÁKOVÁ L.		HAŠKOVÁ L.	
X/269. RETROSPEKTIVNÍ HODNOCENÍ OPTIMÁLNÍ VOLBY DLOUHODOBÉHO ŽILNÍHO VSTUPU S OHLEDEM NA DÉLKU TERAPIE	S59	XII/268. PÉČE O RÁNY ZPŮSOBENÉ EXTRAVAZACÍ CYTOTOXICKÝCH LÁTEK	S64
SIROTEK L., ZAPLETAL O., JELÍNEK P., DVORSKÝ J.		HAŠKOVÁ L., SÝKOROVÁ Z.	
X/270. OPTIMÁLNÁ VOLBA ŽILOVÉHO VSTUPU U ONKOLOGICKÉHO PACIENTA V ZÁVISLOSTI OD LIEČEBNÉHO REŽIMU	S59	XII/278. MOJE STOMICKÁ SESTRA – VÝSLEDKY PRŮZKUMU MEZI STOMIKY	S64
VERTÁKOVÁ KRAKOVSKÁ B.		ŘEDINOVÁ M.	
X/272. PICC V ONKOLÓGII – MÝTY A FAKTY	S59	XII/279. BALETKA ČI BULDOZER ANEB ZKUŠENOSTI PACIENTŮ S PÉČÍ ZDRAVOTNÍKŮ	S65
KUNDERLÍK M.		VOLHEJNOVÁ D., RUSOVÁ J.	
X/374. MOBILNÍ HOSPIC SV. ZDISLAVY A KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM – MOŽNOSTI A VÝZVY SPOLUPRÁCE	S59	XII/294. OBECNÉ A SPECIFICKÉ MOŽNOSTI PÉČE O SLIZNICE DUTINY ÚSTNÍ PACIENTŮ PŘI CHEMOTERAPII, RADIOTERAPII A CÍLENÉ TERAPII	S65
KABELKA L., VRÁBLOVÁ E., FIALOVÁ J., VAŇOUSOVÁ Z., HANÁKOVÁ E.		ŠÍPOVÁ S., VRABCOVÁ L., ŽIVNÁ V., JELÍNKOVÁ A., MÁLKOVÁ M., JÁNSKÁ V., VOKURKA S.	
X/380. PERKUTÁNNÍ NEUROLÝZY VEGETATIVNÍCH GANGLIÍ U BOLESTIVÝCH STAVŮ	S60	XIII. Psychosociální péče	
KŘÍSTEK J.		XIII/151. MOŽNÝ VLIV NAŠICH EMOCÍ NA IMUNITNÍ SYSTÉM A ZDRAVÍ U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH	S66
XI. Nutriční podpora v onkologii		POSPÍCHAL M.	
XI/166. ASPEKTY POOPERAČNÍ NUTRIČNÍ PÉČE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ	S61	XIII/155. LÉKOVÉ ZÁVISLOSTI JAKO „NEVERENDING STORY“ MEDICÍNY – ZÁKLADNÍ ORIENTACE V TÉMATU A POTŘEBÁCH PACIENTŮ	S66
FURDEK M.		POPOV P., MIOVSKÝ M.	
XI/213. E-LEON, E-LEARNING V ONKOLOGICKÉ NUTRICI	S61	XIII/156. ČASNÁ DIAGNOSTIKA A KRÁTKÁ INTERVENCE V ONKOLOGII V KONTEXTU LÉKOVÝCH ZÁVISLOSTÍ – PŘÍLEŽITOST A MOŽNOST SPOLUPRÁCE OBORŮ ONKOLOGIE A ADIKTOLOGIE	S66
HOLEČKOVÁ P.		MIOVSKÝ M., POPOV P.	
XI/214. VSTUPY PRO ENTERÁLNÍ VÝŽIVU – PŘEHLED A KAZUISTIKA	S61	XIII/157. ZNEUŽÍVÁNÍ ALKOHOLU A ONKOLOGIE	S66
TUČEK Š.		NEŠPOR K.	
XI/215. VSTUPY PRO PARENTERÁLNÍ VÝŽIVU – PŘEHLED A KAZUISTIKA	S61	XIII/171. SYNDROM VYHOŘENÍ V ONKOLOGII	S67
MAŇÁSEK V.		CACKOVÁ H.	
XI/266. PRAKTICKÉ RADY O VÝŽIVĚ PŘI ONKOLOGICKÉM ONEMOCNĚNÍ	S62	XIII/263. PROFESIONÁL VE ZDRAVOTNICTVÍ JAKO ČLOVĚK, KTERÝ LÉČÍ – LIDSKÁ MEDICÍNA CESTOU OSLOVENÍ LIDSKOSTI V NÁS	S67
ANDRÁŠKOVÁ V., ŽĎÁRSKÁ H.		SVĚTLÁK M.	
XII. Ošetrovatelská péče a rehabilitace		XIII/264. EMPATIE JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR ROZVOJE SYNDROMU VYHOŘENÍ – OD EMPATIE K SOUCITU	S67
XII/149. MŮŽE BÝT AKUPUNKTURA EFEKTIVNÍ PODPŮRNOU TERAPIÍ?	S63	SVĚTLÁK M.	
HALÁMKOVÁ J.		XIII/265. MINDFULNESS – EVIDENCE-BASED DUCHOVNÍ RŮST A CESTA K ŽIVOTNÍ SPOKOJENOSTI ZDRAVOTNÍKŮ	S68
XII/162. ANESTEZIOLOGICKO-RESUSCITAČNÍ ODDĚLENÍ NAŠIMA OČIMA	S63	SVĚTLÁK M.	
LUKASOVÁ P., ZOLMANOVÁ P.		XIII/366. BURNOUT SYNDROM V ONKOLOGICKÉ PÉČI – PODPORA REZILIENCE	S68
		HOBZOVÁ H., ALEXANDROVÁ R., ŠIFFELOVÁ K., CHODŮR T., CACKOVÁ H., MÍCHALOVÁ J.	

XIII/367. SKUPINOVÁ RELAXACE PRO PACIENTY MOŮ 568
 CACKOVÁ H., ALEXANDROVÁ R., CHODŮR T., HOBZOVÁ H., ŠIFFELOVÁ K.,
 MÍCHALOVÁ J.

XIV. Hereditární nádorové syndromy

XIV/217. PRAVIDLA SLEDOVÁNÍ NOSIČEK
 BRCA1/2 MUTACÍ PO PROVEDENÝCH PREVENTIVNÍCH
 CHIRURGICKÝCH VÝKONECH, DISPENZARIZACE OSOB
 S ALTERACEMI V DALŠÍCH PREDISPOZIČNÍCH GENECH
 VE VFN V PRAZE 569
 ZIMOVJANOVA M., BIELČIKOVÁ Z., MIŠKOVIČOVÁ M., VOČKA M.

XIV/218. ORGANIZACE PÉČE O BRCA NOSIČE
 Z POHLEDU ONKOLOGA A PACIENTA 569
 BIELČIKOVÁ Z., ZIMOVJANOVÁ M., MIŠKOVIČOVÁ M.

XIV/225. MASTEKTOMIE A REKONSTRUKCE
 PRSOU U PACIENTEK A ZDRAVÝCH NOSIČEK
 BRCA1 A BRCA2 MUTACE 569
 COUFAL O., JUSTAN I.

XIV/226. JINÉ GENY NEŽ BRCA1 A BRCA2 A JEJICH
 RIZIKA NÁDORŮ PRSU, NÁVRHY PREVENCE 570
 FORETOVÁ L., NAVRÁTILOVÁ M., SVOBODA M., VAŠIČKOVÁ P., ŠTAHLOVÁ
 HRABINOVÁ E., HÁZOVÁ J., KLEIBL Z., ZEMÁNKOVÁ P., SOUKUPOVÁ J.,
 MACHÁČKOVÁ E.

XIV/227. GENETICKY PODMÍNĚNÉ NÁDORY PRSU –
 LÉČÍME JE JINAK?
 (ZAMĚŘENO NA MUTACE V GENU BRCA1/2) 571
 PALÁCOVÁ M.

XIV/228. JAK PŘÍSPÍVÁ VČASNÁ DIAGNOSTIKA
 BRCA1 A BRCA2 MUTACÍ K LÉČBĚ NÁDORŮ OVARIÍ 571
 NÁLEŽINSKÁ M., FORETOVÁ L., CHOVAŇEC J.,

XIV/230. SYNDROM GAPPS, MASIVNÍ POLYPÓZA
 ŽALUDKU A VYSOKÉ RIZIKO KARCINOMU – DIAGNOSTIKA
 A PREVENCE 571
 GRELL P., GRELL R., FORETOVÁ L., NAVRÁTILOVÁ M., SVOBODA M.,
 ŠACHLOVÁ M., NOVOTNÝ I., JEDLIČKA V., NĚMEC L., OBERMANNOVÁ R.

XIV/325. PROBLEMATIKA INTERPRETACE NGS –
 PANELOVÉ TESTOVÁNÍ PREDISPOZICE K NÁDOROVÝM
 ONEMOCNĚNÍM (NA PŘÍKLADU VYŠETŘOVÁNÍ SYNDROMU
 HEREDITÁRNÍHO KARCINOMU PRSU A OVARIA) 572
 ŠTĚPÁNKOVÁ H., ZOUHAROVÁ E.

XIV/326. VYŠETŘENÍ DĚDIČNÝCH PREDISPOZIC
 K NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM METODOU NGS –
 DOSAVADNÍ VÝSLEDKY A NEJASNÉ PŘÍPADY 572
 BLAHÁKOVÁ I., TRIZULJAK J., VRZALOVÁ Z., POSPÍŠILOVÁ Š.

XV. Nádory prsu

XV/97. MOŽNOSTI ZACÍLENÍ NEHMATNÝCH NÁLEŽŮ
 V PRSU – QUANTUM SATIS 573
 MERGANCOVÁ J., ČERNOTOVÁ K., HÁCOVÁ M., ŠNÁBLOVÁ E.

XV/98. ZBYTEČNÉ DISEKCE AXILY – PATŘÍ SKUTEČNĚ JIŽ
 JEN MINULOSTI? 573
 COUFAL O.,

XV/99. INDIVIDUÁLNÍ PŘÍSTUP V LÉČENÍ KARCINOMU
 PRSU U SENIORŮ 573
 GATĚK J., KOSÁČ P., RATAJSKÝ M., DUBEN J., DUDEŠEK B., ZÁBOJNÍKOVÁ M.,
 VÁŽAN P., VRÁNA D., HOLÍK P.

XV/100. RIZIKA PODLÉČENÍ A NADLÉČENÍ U ČASNÉHO
 KARCINOMU PRSU OČIMA RADIODIAGNOSTIKA 574
 SCHNEIDEROVÁ M., PROCHÁZKOVÁ M., STÍSKALOVÁ K.

XV/101. RIZIKO PODLÉČENÍ A NADLÉČENÍ
 V NEOADJUVANCI KARCINOMU PRSU 574
 PALÁCOVÁ M.

XV/102. RIZIKO PODLÉČENÍ A NADLÉČENÍ V ADJUVANCI 574
 PETRÁKOVÁ K.

XV/220. APLIKOVANÁ PRECIZNÍ MEDICÍNA V LÉČBĚ
 HR+ KARCINOMU PRSU 575
 PETRUŽELKA L., BIELČIKOVÁ Z.

XV/224. MAKROSKOPICKÁ REGRESIA MASÍVNEJ
 LEPTOMENINGEÁLNEJ KARCINOMATÓZY PODĽA
 MRI PO 4-MESAČNEJ LIEČBE INTRATHEKÁLNYM
 METOTREXÁTOM U PACIENTKY S KARCINÓMOM
 PRSNÍKA – KAZUISTIKA 575
 NOCAROVÁ L., ONDRUŠ D.

XV/316. KARCINOM PRSU U MUŽŮ – NAŠE ZKUŠENOSTI 575
 VOMÁČKOVÁ K., ZLÁMALOVÁ N., ZEŽULOVÁ M., NEORAL Č.

XV/317. POTENCIÁLNÍ DIAGNOSTICKÉ SÉROVÉ
 N-GLYKANOVÉ MARKERY PRO KARCINOMY PRSU 576
 DOSEDĚLOVÁ L., ZAHRADNÍKOVÁ M., LATTOVÁ E., IHNATOVÁ I., NENUTIL R.,
 ZDRÁHAL Z., VALÍK D., VOJTĚŠEK B., NOVOTNÝ M., HERNYCHOVÁ L.

XV/383. APLIKOVANÁ PRECIZNÍ MEDICÍNA V LÉČBĚ
 HR+ KARCINOMU PRSU 577
 BIELČIKOVÁ Z.

XVI. Nádory kůže a maligní melanom

XVI/199. POKROKY V ADJUVANTNÍ LÉČBĚ HIGH-RISK
 BRAF MUTOVANÉHO MALIGNÍHO MELANOMU 578
 LAKOMÝ R., POPRACH A., KAZDA T.,

XVI/201. EXPRESE PD-L1 A JEJÍ PROGNOSTICKÝ
 VÝZNAM U PACIENTŮ S KARCINOMEM
 Z MERKELOVÝCH BUNĚK 578
 RICHTER I., JIRÁSEK T., BARTOŠ J., DVOŘÁK J.

XVI/222. NÁDOROVÁ DUPLICITA V INTRAMAMÁRNÍ
 UZLINĚ – KAZUISTIKA 578
 MERGANCOVÁ J., HRNČÍŘOVÁ-ZIMOVÁ I., HÁCOVÁ M.

XVII. Nádory jícnu a žaludku

XVII/117. CHECKPOINT INHIBITORY V LÉČBĚ NÁDORŮ
 HORNÍHO A DOLNÍHO GASTROINTESTINÁLNÍHO
 TRAKTU – KLINICKÁ DATA VE SVĚTLE POHLAVÍ A VĚKU 580
 OBERMANNOVÁ R.

XVII/300. PROTONOVÁ RADIOTERAPIE KARCINOMU
 JÍCNU – OPTIMÁLNÍ LÉČBA? 580
 VÍTEK P., KUBEŠ J., VONDRÁČEK V., PAZDRO A.

XVII/301. CÍLENÁ ANTIANGIOGENNÍ LÉČBA
 KARCINOMU GASTROEZOFAGEÁLNÍ JUNKCE
 RAMUCIRUMABEM, KLINICKÁ ZKUŠENOST
 V KONTEXTU STUDIE RAINBOW – KAZUISTIKA 580
 SVOBODOVÁ S., PEŠTÁL A.

XVII/370. MANAGEMENT GAPPS VE SVĚTLE RECENTNÍ
 KAZUISTIKY – POHLED PACIENTA 581
 REIF M.

XVIII. Nádory tlustého střeva a konečníku

- XVIII/51. INDIVIDUÁLNÍ PŘÍSTUP K PACIENTŮM – 3. LINIE JAKO MOST DO DALŠÍCH LÉČEBNÝCH LINIÍ OSTRÍŽKOVÁ L. 582
- XVIII/71. STRATEGIE LÉČBY PACIENTŮ S METASTAZUJÍCÍM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM A SYNCHRONNÍMI METASTÁZAMI JATER IHNÁT P. 582
- XVIII/73. VLIV VĚKU NA STRATEGII LÉČBY JATERNÍCH METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU KYSELA P., ČAN V., PROCHÁZKA V., OSTRÍŽKOVÁ L. 582
- XVIII/144. ANTI-A-GAL PROTLÁTKY U PACIENTŮ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM MAZALOVÁ B., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., BUDÍNSKÁ E., SELINGEROVÁ I. 582
- XVIII/168. JAK SPRÁVNĚ LOKALIZOVAT STŘEVNÍ VÝVOD VOZDECKÁ J. 583
- XVIII/190. MOŽNOSTI PŘEKONÁNÍ REZISTENCE U KRAS/NRAS WT METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU HOLUBEC L., POLÍVKA J., ŠAFANDA M. 583
- XVIII/191. STANOVENÍ MIKROSATELITOVÉ NESTABILITY – PROČ, JAK, KDY A KOMU ŠPAČEK J., DUNDR P., PETRUŽELKA L., KRÍŽOVÁ L., NĚMEJCOVÁ K., VOČKA M. 583
- XVIII/192. PREDIKCE ÚČINNOSTI TRIFLURIDINU/TIPIRACILU U PACIENTŮ S REFRAKTERNÍM METASTATICKÝM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM GRELL P., DVOŘÁK J., VOČKA M., JOHN S., PITAUEROVÁ H., BÜCHLER T., PETRUŽELKA L., VYZULA R., KISS I., OBERMANNOVÁ R. 584
- XVIII/238. PACIENTKA S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM S LYNCH-LIKE SYNDROMEM – KAZUISTIKA BOŘILOVÁ S. 584
- XVIII/258. MOLEKULÁRNÍ SUBTYPY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU A JEJICH APLIKACE V KLINICKÉ PRAXI BENCSIKOVÁ B. 584
- XVIII/302. METODA OPAKOVANÉ TEKUTÉ BIOPSIE PRO NEINVAZIVNÍ TĚSNÉ SLEDOVÁNÍ LÉČBY PACIENTŮ S MCRC BENEŠOVÁ L., BELŠANOVÁ B., PTÁČKOVÁ R., HÁLKOVÁ T., PUDIL J., RYSKA M., LEVÝ M., PAZDÍREK F., HOCH J., MINÁRIK M. 585

XIX. Nádory slinivky, jater a žlučových cest

- XIX/43. RIZIKOVÉ FAKTORY KARCINOMU PANKREATU TRNA J., ŠACHLOVÁ M., NOVOTNÝ I., KUNOVSKÝ L. 586
- XIX/77. VÝSLEDKY INDUKČNÍ TERAPIE MODIFIKOVANÝM FOLFIRINOXEM V KOMBINACI SE SEKVENČNÍ RADIOTERAPIÍ U PACIENTŮ S LOKÁLNĚ POKROČILÝM ADENOKARCINOMEM PANKREATU VOČKA M., ZÁRUBA P., NIKOV A., KRŠKA Z., HOSKOVEC D., FELTL D., BUNGANIČ B., KRECHLER T., PETRUŽELKA L. 586
- XIX/78. MIKROBIÁLNÍ KOLONIZACE ŽLUČOVÝCH CEST U PACIENTŮ S TUMOREM HLAVY PANKREATU A DISTÁLNÍHO CHOLEDOCHU SVATOŇ R., PROCHÁZKA V., HANSLIANOVÁ M. 586

- XIX/108. ALGORITMUS LÉČBY HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU KISS I., TOMÁŠEK J. 587
- XIX/109. DIAGNOSTIKA HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU A JEHO INTERVENČNÍ LÉČBA VÁLEK V. 587
- XIX/110. KARCINOM PANKREATU – SOUČASNÝ DIAGNOSTICKO-TERAPEUTICKÝ ALGORITMUS MULTIDISCIPLINÁRNÍ PÉČE Z POHLEDU CHIRURGA KALA Z., KUNOVSKÝ L., ČAN V. 587
- XIX/111. SYSTÉMOVÁ LÉČBA HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU TOMÁŠEK J., TUČEK Š. 588
- XIX/112. CHIRURGICKÁ LÉČBA HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU TŘEŠKA V. 588
- XIX/113. SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU PANKREATU, NEOADJUVANCE – ADJUVANCE – PALIACE PETRUŽELKA L. 589
- XIX/197. POROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ LÉČBY HCC SORAFENIBEM STUDIE SHARP A KLINICKÉ PRAXE KUBALA E., ŽITŇANSKÁ L., KUBÍČKOVÁ K., HRÍBEK P. 589
- XIX/198. CHEMOEMBOLIZACE HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU – ANALÝZA VÝSLEDKŮ LÉČBY NA ZÁKLADĚ DAT Z NÁRODNÍCH REGISTRŮ ROHAN T., ANDRAŠINA T., UHER M., MATKULČÍK P., ZAVADIL J., STAŇKOVÁ M., ČECHOVÁ B., JANDUROVÁ L., VÁLEK V. 590
- XIX/307. 2. LINIE LÉČBY ADENOKARCINOMU SLINIVKY BŘIŠNÍ PO SELHÁNÍ FOLFIRINOXU – DVĚ KLINICKÉ KAZUISTIKY ŠAFANDA M., HOLUBEC L., LISNEROVÁ L. 590
- XIX/385. ANALYSIS OF BLOOD PLASMA MICRORNAS TO ENABLE IDENTIFICATION OF PATIENTS WITH PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA WHO WILL BENEFIT FROM SURGICAL RESECTION GABĚO N. A., PROCHÁZKA V., HLAVSA J., KISS I., SROVNAL J., KALA Z., SLABÝ O. 590

XX. Nádory skeletu a sarkomy

- XX/232. JAKÁ JE REÁLNÁ SITUACE V LÉČBĚ SARKOMŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D., DUŠEK L., MUŽÍK J., ŠIMŮNEK R. 591
- XX/233. PODÁNÍ VYSOKODÁVKOVANÉHO METOTREXÁTU NA STANDARDNÍM ODDĚLENÍ – ZKUŠENOSTI PRACOVIŠTĚ S NÁROČNOU LÉČBOU TUČEK Š., ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D., JUREČKOVÁ A., KRÁLOVÁ J., POCHOP L., HORVÁTHOVÁ B., SVĚTLÁKOVÁ L., HALÁMKOVÁ J., TOMÁŠEK J., KISS I. 591

- XX/309. HYPERTERMICKÁ PERFUZE KONČETINY U LYMFANGIOSARKOMU BARKMANOVÁ J., ŠPAČEK M., VOČKA M., SEDLÁČKOVÁ E., MITÁŠ P., TRNKA J., SKIBOVÁ D. 592

XXI. Nádory hlavy a krku

- XXI/180. NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDORŮ DUTINY ÚSTNÍ ŠIPOŠ M., VLACHOPULOS V., HOLAKOVSKÝ J. 593

XXI/181. ROLE INDUKČNÍ CHEMOTERAPIE U LOKÁLNĚ POKROČILÝCH NÁDORŮ HLAVY A KRKU – KAZUISTIKA	593	XXII/259. MĚNĚ ČASTÉ MUTACE EGFR V KONTEXTU DIAGNOSTIKY A LÉČBY NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC	598
ŠTUK J., VAŇÁSEK J., HLÁVKA A., VÍTKOVÁ M., DOLEŽEL M., KOLÁŘOVÁ I., ODRÁŽKA K., ULRYCH V.		BÍLEK O., HOLÁNEK M., BERKOVCOVÁ J., HORKÝ O., PODHOREC J., FĚDOROVÁ L., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.	
XXI/182. NEJČASTĚJI UŽITÉ VOLNÉ LALOKY K REKONSTRUKCI DEFEKTŮ HLAVY A KRKU – Vliv NA FUNKCI A ESTETIKU	593	XXII/311. ANALÝZA HISTOPATOLOGICKÝCH NÁLEZŮ KARCINOMU PLIC U ČERNOUHELNÝCH HORNÍKŮ	599
VLACHOPULOS V., HOLAKOVSKÝ J., ŠIPOŠ M., MOLITOR M., MAHDIAN N., FOLTÁN R.		TOMÁŠKOVÁ H., HORÁČEK J., JIRÁK Z.	
XXI/183. KARCINOM NEZNÁMÉHO PRIMÁRNÍHO ZDROJE METASTAZUJÍCÍ DO KRČNÍCH UZLIN – DLOUHODOBÉ VÝSLEDKY ÚSTAVU RADIAČNÍ ONKOLOGIE	593	XXII/312. TORPIDNÍ CHYLOTHORAX – ÚSKALÍ DIAGNOSTIKY A ŘEŠENÍ	599
PÁLA M., VESELÁ L., NOVÁKOVÁ P., VRÁNA A., SUKOVÁ J., BALAŠTIKOVÁ L., PODLEŠÁK T.		BEDNÁŘOVÁ V., BAXA J.	
XXI/184. MOŽNOSTI CHIRURGICKÉHO ŘEŠENÍ OSTEORADIONEKRÓZY DOLNÍ ČELISTI	594	XXII/313. POTENCIÁL VYUŽITÍ KOMBINOVANÝCH DAT Z KLINICKÝCH REGISTRŮ KELLY A TULUNG	5100
MAHDIAN N., PAVLÍKOVÁ G., VLACHOPULOS V., FOLTÁN R.		RYŠKA A., DUNDR P., SKŘIČKOVÁ J., KOLEK V., PEŠEK M., HORNÝCHOVÁ H., MATĚJ R., HURDÁLKOVÁ K., BAŘINOVÁ M., CHRÁPAVÁ M.	
XXI/185. KOMPLEXNÍ CHIRURGICKÁ LÉČBA OBRNÝ LÍCNÍHO NERVOU PO ONKOLOGICKÝCH RESEKČÍCH	594	XXII/314. SOUČASNÝ STAV PREDIKCE ODPOVĚDI NA LÉČBU NEMALOBUNĚČNÝCH PLICNÍCH KARCINOMŮ Z POHLEDU RUTINNÍ DIAGNOSTIKY – ZKUŠENOSTI NAŠEHO PRACOVISTĚ	5100
STREIT L., DVOŘÁK Z., KUBEK T., VESELÝ J.		SKANDEROVÁ D., TICHÝ T., ŠKARDA J.	
XXI/186. SYRINGOMATOZNÍ KARCINOM HORNÍHO RTU A BÁZE NOSU – KAZUISTIKA	594	XXII/315. POKRAČUJÚCA LIEČBA ATEZOLIZUMABOM U PACIENTKY S PLŮCNÝM ADENOKARCINÓMOM AJ PO CT PROGRESII, RIADENÁ KLINICKÝM BENEFITOM – KAZUISTIKA	5100
DVOŘÁK Z., PINK R., HEINZ P., MICHL P., TVRDÝ P.		CHOWANIECOVÁ G., ONDRUŠ D., BERŽINEC P., PLANK L.,	
XXI/295. MOLEKULÁRNÍ A IHC ANALÝZA NÁDORŮ HLAVY A KRKU ASOCIOVANÝCH S INFEKČÍ HPV	595	XXII/327. METASTAZUJÍCÍ SVĚTLOBUNĚČNÝ RENÁLNÍ KARCINOM BEZ ZJEVNÉHO PRIMÁRNÍHO LOŽISKA V LEDVINĚ IMITUJÍCÍ POKROČILÉ STADIUM PLICNÍ MALIGNITY	5101
STANĚK L., GLENDOVÁ K., TESAŘOVÁ P., GŮRLICH R.		KOLEČKOVÁ M., TICHÝ T., MELICHAR B., VEVEKOVÁ L., HES O., KOLEK V., KOLÁŘ Z.	
XXI/296. NOVINKY V LÉČBĚ METASTATICKÝCH NÁDORŮ SLINNÝCH ŽLÁZ	595	XXII/365. ZEBRA DR. HOUSE	5102
BRANČÍKOVÁ D., EID M., PROTIVÁNKOVÁ M.		MIKULIČKOVÁ M.	
XXI/299. KOMPLIKACE PO ABLATIVNÍCH VÝKONECH NA PŘÍUŠNÍ ŽLÁZE	595		
GÁL B., URBÁNKOVÁ P., HANÁK J.			

XXII. Nádory plic, průdušek a pleury

XXII/27. CHIRURGICKÁ LÉČBA KARCINOMU PLIC	596
PEŠTÁL A.	
XXII/28. RADIOTERAPIE A JEJÍ VZTAH K CHEMOTERAPII U KARCINOMU PLIC	596
ZEMANOVÁ M.	
XXII/29. CHEMOTERAPIE KARCINOMU PLIC	596
ROUBEC J.	
XXII/30. CÍLENÁ BIOLOGICKÁ LÉČBA KARCINOMU PLIC	597
SKŘIČKOVÁ J.	
XXII/31. IMUNOTERAPIE U KARCINOMU PLIC	597
KOLEK V.	
XXII/32. CRS + HITHOC – MOŽNOST KOMBINOVANÉ LÉČBY MALIGNÍHO PLEURÁLNÍHO MEZOTELIOMU	597
SZKORUPA M., KLOS D., CHUDÁČEK J., NEORAL Č., KOLEK V., VRÁNA D.	
XXII/200. CHRONICKÝ ZÁNĚT JAKO POTENCIÁLNÍ PREDIKTIVNÍ FAKTOR LÉČBY NIVOLUMABEM U NEMALOBUNĚČNÉHO PLICNÍHO KARCINOMU	598
SVATOŇ M., ZEMANOVÁ M., SKŘIČKOVÁ J., KOLEK V., KOUBKOVÁ L., SALAJKA F., MELICHAR B., CHLOUPKOVÁ R., PEŠEK M.	

XXIII. Gynekologická onkologie

XXIII/248. OVARIÁLNÍ PATOLOGIE JAKO PROJEV DEREGLACE ANGIOGENEZE – VÝSLEDKY PILOTNÍ STUDIE	5103
NÁLEŽINSKÁ M., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., CHOVAŇEC J., PAVLÍK T.	
XXIII/251. MUTAČNÍ SCREENING KARCINOMŮ DĚLOŽNÍHO HRDLA POMOCÍ METODY HRM	5103
MOUKOVÁ L., WAYHELOVÁ M., REZEHNALOVÁ K., KUGLÍK P.	
XXIII/322. DETEKCE HPV DNA V CERVIKOVAGINÁLNÍM STĚRU ZÍSKANÉM SAMOODBĚREM A CERVIKÁLNÍM STĚRU ODEBRANÉM GYNEKOLOGEM	5103
JAWOREK H., KOUDELÁKOVÁ V., UVÍROVÁ M., HAJDÚCH M.	
XXIII/323. NENÍ RADNO PODCEŇOVAT HPV INFEKCI – KAZUISTIKA	5104
MOUKOVÁ L., ZATOČIL P., KOLÁŘOVÁ H., FABIAN P., NENUTIL R.	
XXIII/324. OVARIÁLNÍ TUMOR, NEČEKANÉ FINÁLE – KAZUISTIKA	5104
MOUKOVÁ L., KUBÍČKOVÁ M., BOBOT L., OPLETAL P., DOLEŽELOVÁ H.	
XXIII/379. ROLE HYPERTERMICKÉ INTRAPERITONEÁLNÍ CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ OVARIÁLNÍHO KARCINOMU	5104
FERANEC R., CHOVAŇEC J.	

XXIII/386. SOUHRNNÉ BENEFITY VAKCINACE
PROTI HPV INFEKCI
MOUKOVÁ L.

XXIV. Uroonkologie

XXIV/66. RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE PRO
KARCINOM PROSTATY V ČR V LETECH 2010–2017,
ANALÝZA DAT NÁRODNÍHO ZDRAVOTNICKÉHO
INFORMAČNÍHO SYSTÉMU

BABJUK M., DUŠEK L.

XXIV/79. PŘEŽITÍ NEMOCNÝCH V ZÁVISLOSTI NA
MSKCC SKÓRE V 1. LINII LÉČBY SUNITINIBEM U MRCC

FÍNEK J., POPRACH A., MELICHAR B., KOPECKÝ J., ZEMANOVÁ M., BÜCHLER T.,
KOPEČKOVÁ K., FILALA O.

XXIV/80. EXTRAPERITONEÁLNÍ RADIKÁLNÍ
CYSTEKTOMIE U PACIENTŮ S NÁDORY MOČOVÉHO
MĚCHÝŘE

BABJUK M., BRISUDA A., VESELÝ Š.

XXIV/81. PREDIKCIA PREŽÍVANIA PACIENTOV
S METASTATICKÝMI UROTELOVÝMI KARCINÓMAMI
POMOCOU SYSTÉMOVÉHO IMUNOLOGICKÉHO
ZÁPALOVÉHO INDEXU

PALACKA P., SYČOVÁ-MILÁ Z., OBERTOVÁ J., REJLEKOVÁ K., CHOVANEC M.,
SLOPOVSKÝ J., MEGO M.

XXIV/82. PODÁNÍ ATEZOLIZUMABU V LÉČBĚ
METASTATICKÉHO UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU

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

XXIV/83. VISCERÁLNÍ METASTÁZY U KASTRAČNĚ-
REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

KATOLICKÁ J., FILIPENSKÝ P.

XXIV/84. VYHODNOCENÍ VLASTNÍHO SOUBORU
PACIENTŮ S KARCINOMEM PROSTATY LÉČENÝCH ARTA
V MASARYKOVÉ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU V LETECH
2013–2017

NAVRÁTIL J., POPRACH A., LAKOMÝ R., KOCÁK I., SELINGEROVÁ I.,
SVOBODA M.

XXIV/85. STEREOTAKTICKÁ PROTONOVÁ
RADIOTERAPIE NÍZCE A STŘEDNĚ RIZIKOVÉHO
KARCINOMU PROSTATY – 4LETÉ HODNOCENÍ

KUBEŠ J., SLÁVIKOVÁ S., VINAKURAU Š., VÍTEK P., ONDROVÁ B.,
DĚDEČKOVÁ K., VONDRÁČEK V., NAVRÁTIL M., HAAS A.

XXIV/86. IGRT KARCINOMU PROSTATY –
6LETÉ VÝSLEDKY

ODRÁŽKA K., DOLEŽEL M., VAŇÁSEK J., ULRYCH V., HLÁVKA A., ŠTUK J.,
VÍTKOVÁ M., KOLÁŘOVÁ I., MÁLKOVÁ K., MYNAŘÍK J., ZAHRADNÍK L.,
VACULÍKOVÁ M., HAFUDA A.

XXIV/202. PROGNOSTICKÝ VÝZNAM PD-L1,
BETA-KATENINU A PROTEINU SMOOTHENED
U SVĚTLOBUNĚČNÉHO KARCINOMU LEDVIN

DVOŘÁK J., ROŠOVÁ B., FILIPOVÁ A., HADŽI NIKOLOV D., CHLOUPKOVÁ R.,
ROZSYPALOVÁ A., RICHTER I., MELICHAR B., BÜCHLER T.

XXIV/205. MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE TESTIKULÁRNÍCH
GERMINÁLNÍCH NÁDORŮ

BOUBLÍKOVÁ L.

XXIV/206. MANAGEMENT PACIENTOV SO SEMINÓMOM
TESTIS V KLINICKOM ŠTÁDIU I

ONDRUŠ D.

XXIV/209. GERMINÁLNÍ NÁDORY VARLAT – SLEDOVÁNÍ
BĚHEM LÉČBY A V RÁMCI DISPENZARIZACE

BÜCHLER T.

XXIV/231. ADJUVANTNÍ TERAPIE U I. KLINICKÉHO
STADIA NESEMINOMŮ, ANALÝZA DAT Z MOŮ

POKRIVČÁK T., LAKOMÝ R.

XXIV/328. ZKUŠENOSTI S AXITINIBEM U PACIENTŮ
S KARCINOMEM LEDVINY

RICHTER I., DVOŘÁK J., BARTOŠ J.

XXIV/331. MIR-376B-3P JAKO BIOMARKER
ODPOVĚDI NA LÉČBU SUNITINIBEM U PACIENTŮ
S METASTATICKÝM KARCINOMEM LEDVINY

KOVÁČOVÁ J., JURÁČEK J., POPRACH A., KOPECKÝ J., FIALA O.,
SVOBODA M., FABIAN P., RADOVÁ L., BÜCHLER T., SLABÝ O.,

XXIV/332. IMPLEMENTACE ROBOTICKÉHO SYSTÉMU
DO UROLOGICKÉ OPERATIVY V MOŮ – ZKUŠENOSTI
OPERAČNÍHO TÝMU DRUHÉ GENERACE

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

XXIV/375. ÚČINNOST A BEZPEČNOST PAZOPANIBU
U PACIENTŮ S METASTATICKÝM RENÁLNÍM
KARCINOMEM A RENÁLNÍ INSUFICIENCÍ, VÝSLEDKY
STUDIE CORE-URO-01 S KAZUISTIKOU PACIENTA

POPRACH A., LAKOMÝ R.

XXIV/377. ZAŘAZENÍ RADIA-223 DO SOUČASNÝCH
ALGORITMŮ V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KASTRAČNĚ-
REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

KOCÁK I.

XXV. Neuroendokrinní a endokrinní nádory

XXV/187. SORAFENIB V LÉČBĚ METASTATICKÉHO
DIFERENCOVANÉHO KARCINOMU ŠTÍTNÉ ŽLÁZY –
REÁLNÁ DATA Z ČR

KOPEČKOVÁ K., VOŠMIK M., ŠVĚBIŠOVÁ H., BRANČÍKOVÁ D., PRAUSOVÁ J.

XXV/336. A CASE OF PHEOCHROMOCYTOMA WITH
ASSOCIATED CUSHING SYNDROME

GACHECHILADZE M., TICHÝ T., ÜBERALL I., SKANDEROVÁ D., FRYŠÁK Z.,
TŮDŮS Z., ČTVRTLÍK F., ŠKARDA J.

XXVI. Nádory nervového systému

XXVI/10. NOVINKY VE STANDARDECH ČOS U NÁDORŮ
CENTRÁLNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY

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

XXVI/12. 18F-FET OR 18F-FCH PET IN THE DIAGNOSIS
OF LOW-GRADE GLIOMAS?

HODOLIČ M.

XXVI/13. GLIOART, INVESTIGÁTOREM INICIOVANÁ
AKADEMICKÁ KLINICKÁ STUDIE –
PROSPEKTIVNÍ RANDOMIZOVANÁ ANALÝZA RECIDIV
GLIOBLASTOMŮ (PATTERNS OF FAILURE)
A ZÁVISLOST NA TAKTICE ADJUVANTNÍ RADIOTERAPIE
(STANOVENÍ CÍLOVÝCH OBJEMŮ DLE RTOG
VS. EORTC)

KAZDA T., BELANOVÁ R., POSPÍŠIL P., HYNKOVÁ L., LAKOMÝ R., VYBÍHAL V.,
FADRUS P., JANČÁLEK R., SLABÝ O., ŠLAMP A P.

XXVI/15. EVOLVEMENT OF PRECISION-BASED BIOMARKERS FOR PATIENTS WITH GLIOMAS CHAKRAVARTI A.	S115
XXVI/17. LONGITUDINÁLNÁ KOREGISTROVANÁ FÚZIA – VYUŽITIE V SLEDOVANÍ MOZGOVÝCH NÁDOROV VITAZAOSLAV B., CHORVÁTH M., OPALEK M., MÁNIK M.	S115
XXVI/18. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ NEUROONKOLOGICKÉ KLINICKÉ STUDIE PUBLIKOVANÉ V ROCE 2018 KAZDA T., LAKOMÝ R., POSPÍŠIL P., HYNKOVÁ L., JANČÁLEK R., FADRUS P., BELANOVÁ R., ŠLAMP A P.	S116
XXVI/20. CUSTOMIZED, OR RANDOMIZED APPROACH FOR H3K27M MUTATED DIFFUSE MIDLINE GLIOMAS? ANALYSIS OF 13 BIOPSY PROVEN PATIENTS FROM TWO COUNTRIES ŠTĚRBA J., PAVELKA Z., KÝR M., ŠLAMP A P., ZITTERBARTOVÁ J., SMRČKA M., SKOTÁKOVÁ J., SLABÝ O., LAŠTOVIČKA D., SLAVC I.	S116
XXVI/22. RARITNÍ PŘÍPAD 58LETÉHO PŘEŽÍVÁNÍ NEMOCNÉHO S GLIOBLASTOMEM MRAČEK J., MRAČEK Z., PŘIBÁŇ V., SLABÝ O.	S116
XXVI/24. VYHODNOCENÍ SOUBORU DLOUHODOBĚ PŘEŽÍVAJÍCÍCH PACIENTŮ S GLIOBLASTOMEM V NOC ÚSTÍ NAD LABEM MALUCELLI A., BARTOŠ R., SAMEŠ M., ŠMEJKALOVÁ-MUSILOVÁ D., TŘEBICKÝ F., ŠIMONOVÁ G.	S116
XXVI/242. IDENTIFICATION OF MENINGIOMA PATIENTS IN HIGH RISK OF TUMOR RECURRENCE USING MICRORNA PROFILING SROVNAL J., SLAVÍK H., BALÍK V., VRBKOVÁ J., HAJDÚCH M.	S117
XXVI/283. MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ TESTOVÁNÍ GLIOMŮ MĚCH R., ŽMOLÍKOVÁ J., URBANOVSKÁ I., MOTYKA O., ŠIMOVÁ J., PITRONOVÁ S., CVEK J., LIPINA R., UVÍROVÁ M., DVOŘÁČKOVÁ J.	S117
XXVI/284. MOLEKULÁRNÍ A CYTOGENETICKÉ ZNAKY MENINGEOMŮ ŠPORIKOVÁ Z., HOUDOVÁ MEGOVÁ M., TROJANEC R., SROVNAL J., BALÍK V., EHRMANN J., HAJDÚCH M.	S117
XXVI/285. VZTAH TKÁŇOVÉ HYPOXIE A NÁDOROVÉ MIKROVASKULARIZACE MULTIFORMNÍHO GLIOBLASTOMU K MUTAČNÍMU STAVU IDH1 POLÍVKA J., PEŠTA M., POLÍVKA J., PŘIBÁŇ V., HES O., PIVOVARČIKOVÁ K., PITULE P., HOLUBEC L., TONAR Z.	S118
XXVI/289. VALIDNÍ HODNOCENÍ PSEUDOPROGRESE PO CHEMORADIOTERAPII GLIOBLASTOMŮ – NUTNÁ SPOLUPRÁCE RADIČNÍHO ONKOLOGA A RADIOLOGA BELANOVÁ R., ŠPRLÁKOVÁ-PUKOVÁ A., JANŮ E., KOUKALOVÁ R., STANDARA M., KOLOUŠKOVÁ I., ŠLAMP A P., KRÍSTEK J., KAZDA T.	S118
XXVI/290. PŘÍNOS DWI PRO VYMEZOVÁNÍ HRANIC DIFUZNĚ SE ŠÍŘÍCÍCH HIGH-GRADE GLIÁLNIÍCH NEOPLAZIÍ VALEKOVÁ H., HENDRYCH M., MUSILOVÁ B., JANČÁLEK R., HERMANOVÁ M., HRUŠKOVÁ J.	S118
XXVI/291. OVLIVNĚNÍ DIAGNOSTIKY PRIMÁRNÍHO LYMFOMU MOZKU PŘI SOUČASNĚ TERAPII KORTIKOIDY – KAZUISTIKA FADRUS P., VYBÍHAL V., NEKULOVÁ L., SMRČKA M., KEŘKOVSKÝ M., KŘEN L., HOVORKA E., DOBROVOLNÝ J.	S119
XXVI/382. CHIRURGICKÁ LÉČBA MOZKOVÝCH METASTÁZ – PROGNOSTICKÉ SKÓROVACÍ SYSTÉMY A ROLE MIKRORNA VYBÍHAL V., FADRUS P., ŠÁNA J., VEČEŘA M., KAZDA T., SMRČKA M., SLABÝ O., ČERMÁKOVÁ Z., ŠPRLÁKOVÁ-PUKOVÁ A., KŘEN L.	S119
XXVII. Hematoonkologie	
XXVII/138. DIAGNOSTIKA VZÁCNÉHO T NON-HODGKINSKÉHO LYMFOMU – ANGIOIMUNOBLASTICKÝ T LYMFOM ŘIHÁČEK M., PILÁTOVÁ K., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.,	S120
XXVII/139. DIAGNÓZA LEUKEMIE S VLASATÝMI BUŇKAMI V SOUČINNOSTI MORFOLOGICKÉHO PRACOVÍŠTĚ OKL VN BRNO, OKH FN BRNO A LABORATOŘE PRŮTOKOVÉ CYTOMERIE OLM MOŮ BRNO VYTYSKOVÁ S., MOTTLOVÁ V., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., TRNAVSKÁ I., KAMELANDER J., KISSOVÁ J.	S120
XXVII/145. ADOPTIVNÍ TRANSFER HAPLOIDENTICKÝCH IN VITRO EXPANDOVANÝCH NK BUNĚK V LÉČBĚ REFRAKTERNÍ AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE OTÁHAL P., VYDRA J., LESNÝ P.	S120
XXVII/337. DETEKCE FÚZNÍCH GENŮ U PACIENTŮ S CHRONICKOU LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIÍ S KOMPLEXNÍMI CHROMOZOMÁLNÍMI PŘESTAVBAMI ZÁVACKÁ K., PLEVOVÁ K., HYNŠT J., POSPÍŠILOVÁ Š.,	S121
XXVII/338. SECONDARY MALIGNANT NEOPLASMS IN THE CLL POPULATION IN THE CZECH REPUBLIC – RESULTS FROM CONCLUDE STUDY (CONSEQUENCES OF CLL – A STUDY ON UNITED DATABASE IN EASTERN EUROPE) DOUBEK M., ŠPAČEK M., KÓSA F., TAKÁCS P., KORITÁKOVÁ E., NEČASOVÁ T., NOVÁČKOVÁ M., CHRÁPAVÁ M.	S121
XXVII/339. IDENTIFIKACE NOVÝCH PROGNOSTICKÝCH SUBTYPŮ CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE POUŽITÍM DRÁHOVÉHO MUTAČNÍHO SKÓRE A STROJOVÉHO UČENÍ TAUŠ P., PLEVOVÁ K., DARZENTAS N., POSPÍŠILOVÁ Š.	S121
XXVII/340. KOMPLEXNÍ NGS PANEL PRO ANALÝZU PROGNOSTICKÝCH A PREDIKTIVNÍCH MARKERŮ B BUNĚČNÝCH LYMFOPROLIFERACÍ NAVRKALOVÁ V., PÁL K., HYNŠT J., PLEVOVÁ K., DARZENTAS N., MAREČKOVÁ A., JELÍNKOVÁ H., POSPÍŠILOVÁ Š.,	S122
XXVII/341. ENCYKLOPEDIÉ SUBSETŮ CLL – UNIKÁTNÍ BIOINFORMATICKÝ NÁSTROJ A DATABÁZE PRO ANALÝZU SUBSETŮ STEREOTYPNÍCH B BUNĚČNÝCH RECEPTORŮ U CLL REIGL T., STRÁNSKÁ K., BYSTRÝ V., KREJČÍ A., GRIONI A., POSPÍŠILOVÁ Š., DARZENTAS N., PLEVOVÁ K.	S123
XXVII/342. EPIDEMIOLOGICKÉ PROFILOVÁNÍ IMUNOGENETICKÝCH PODSKUPIN CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE – NÁRODNÍ DOTAZNÍKOVÁ STUDIE STRÁNSKÁ K., PLEVOVÁ K., SKUHROVÁ FRANCOVÁ H., SMOLEJ L., URBANOVÁ R., ZUCHNICKÁ J., ŠPAČEK M., MOHAMMADOVÁ L., BREJCHA M., DOUBEK M.	S123
XXVII/343. CHARAKTERIZACE GENOVÝCH ABERACÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S PH-NEGATIVNÍ AKUTNÍ LYMFOLASTICKOU LEUKEMIÍ VRZALOVÁ Z., ŠTIKA J., JELÍNKOVÁ H., HRABOVSKÝ Š., KUBRIČANOVÁ ŽALIOVÁ M., SLÁVIKOVÁ M., POSPÍŠILOVÁ Š., DOUBEK M.,	S123
XXVII/344. TUMOR-SPECIFICKÁ CFDNA PREDIKUJE LÉČEBNOU ODPOVĚĎ U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM BŮTOVÁ R., GREGOROVÁ J., VRÁBEL D., BEZDĚKOVÁ R., ŠTORK M., KREJČÍ M., ADAM Z., POUR L., HÁJEK R., ŠEVČÍKOVÁ S.	S124

XXVII/346. MIKRORNA U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

GREGOROVÁ J., BÚTOVÁ R., RADOVÁ L., ALMÁŠI M., ŠTORK M., SLABÝ O., POUR L., MINAŘÍK J., ŠEVČÍKOVÁ S., GABLO N. A.

S124

XXVIII. Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých**XXVIII/21. KRANIOSPINÁLNÍ RADIOTERAPIE IMPT MLADÉ PACIENTKY PO PARCIÁLNÍ RESEKCI INTRAKRANIÁLNÍHO PENEALOBLASTOMU – KAZUISTIKA**

VINAKURAU Š., EMMEROVÁ R., ENGELOVÁ J., ONDROVÁ B., KUBEŠ J., VONDRÁČEK V., HAAS A.

S125

XXVIII/229. KONSTITUČNÍ MISMATCH REPAIR DEFICIENCY SYNDROM – DOPORUČENÉ POSTUPY VE SCREENINGU A LÉČBĚ V DĚTSKÉ POPULACI

BAJČIOVÁ V., NOSKOVÁ H., DRÁBKOVÁ K., ŠTĚRBA J.

S125

XXVIII/235. IMUNOTERAPIE U NÁDORŮ DĚTSKÉHO VĚKU JAKO SOUČÁST PERSONALIZOVANÉ ONKOLOGIE

BAJČIOVÁ V., MÚDRÝ P., PAVELKA Z., MAZÁNEK P., JEŽOVÁ M., NOSKOVÁ H., ŠTĚRBA J.

S125

XXVIII/236. FENOMÉN PŘEDČASNÉHO STÁRNUTÍ A S NÍM SPOJENÁ MORBIDITA U VYLÉČENÝCH DĚTSKÝCH ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ – ROLE CHRONICKÉHO ZÁNĚTU A IMUNOSENESCENCE MYELOIDNÍCH BUNĚK

KEPÁK T., KRĚNOVÁ Z., BENDÍČKOVÁ K., BUŘILOVÁ P., FRIČ J.

S126

XXVIII/280. MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE MEDULOBLASTOMŮ POMOCÍ CELOGENOMOVÉHO EXPRESNÍHO PROFILOVÁNÍ

NOSKOVÁ H., ADAMCOVÁ S., KNOFLÍČKOVÁ D., RADOVÁ L., PAVELKA Z., VEJMĚLKOVÁ K., ZITTERBART K., SLABÝ O., ŠTĚRBA J.

S126

XXVIII/287. DABRAFENIB A TRAMETINIB V LÉČBĚ DĚTSKÝCH BRAFV600E MUTOVANÝCH GLIOMŮ NÍZKÉHO STUPNĚ MALIGNITY (MINISÉRIE)

PAVELKA Z., SOUČKOVÁ L., VEJMĚLKOVÁ K., BAJEROVÁ M., HORKÝ O., NOSKOVÁ H., ŠTĚRBA J., JEŽÍŠKOVÁ I., ŠENKYŘÍK J.

S126

XXIX. Varia (ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)**XXIX/140. ZVLÁŠTNOSTI V KREVNÍM OBRAZE U PACIENTŮ PO SPLENEKTOMII**

FĚDOROVÁ L., SELINGEROVÁ I.

S128

XXIX/142. AIHA – IMUNOHEMATOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA A POLÉKOVÝ VÝSKYT

PEJCHALOVÁ A.

S128

XXIX/167. DLOUHODOBÉ ŽILNÍ VSTUPY V PŘEDNEMOCNIČNÍ NEODKLADNÉ PĚČI

DVOŘÁKOVÁ L.

S128

XXIX/193. MIKROBIOM – JE NUTNÉ O NĚM HOVOŘIT V ONKOLOGII?

KUBALA E.

S129

XXIX/223. RARITNÍ TUMORY AXILY

ČERNOTOVÁ K., MERGANCOVÁ J., HÁCOVÁ M.

S129

XXIX/254. AKTUÁLNE MOŽNOSTI DIAGNOSTICKÉHO A LIEČEBNÉHO MANAGEMENTU LYMFANGIOLEIOMYOMATÓZY

VYŠEHRADSKÝ R., ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., ŠTEVÍK M.

S129

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

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

S130

XXIX/350. INSTRUMENTACE PŘI PŘÍPRAVĚ A APLIKACI RADIOFARMAKA 18F-FDG

BUDINSKÝ M., ĎULÍKOVÁ Z.

S130

XXIX/351. POUŽITÍ ALTERNATIVNÍCH KONTROLNÍCH METOD PŘI HODNOCENÍ JAKOSTI PŘÍPRAVKU 111IN-OCTREOSCAN

ŠKODOVÁ M., BUDINSKÝ M.

S130

XXX. Vývoj nových léčiv, farmakoekonomika, klinická farmacie v onkologii**XXX/41. INTERAKCE V ONKOLOGII, NEVHODNÉ KOMBINACE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ**

KOZÁKOVÁ Š.

S132

XXX/61. VÝVOJ RADIOTERANOSTIKY S PSMA LIGANDY

BENEŠOVÁ M.

S132

XXX/131. ENZYMOVÉ INDUKTORY POHLEDEM KLINICKÉHO FARMACEUTA

RYCHLÍČKOVÁ J.

S132

XXX/146. CAR T LYMFOCYTY V LÉČBĚ SOLIDNÍCH TUMORŮ – PREKLINICKÁ VALIDACE A TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI

ŠIMARA P., KOUTNÁ I., OTÁHAL P.

S132

XXX/153. MEDICINÁLNÍ HOUBY A JEJICH MOŽNÉ VYUŽITÍ V ONKOLOGII

KOZÁKOVÁ Š.

S133

XXX/253. MÁME DOSTATEČNOU EVIDENCI PRO RUTINNÍ NEBO VÝBĚROVÉ TDM SUNITINIBU?

JUŘICA J., KOSTOLANSKÁ K., TURJAP M., DEMLOVÁ R., PEŠ O.

S133

XXX/376. BIOSIMILÁRNÍ LÉČBA V ONKOLOGII – ČASTO KLADENÉ OTÁZKY

VOKURKA S., WINTNEROVÁ J., TŮMOVÁ M.

S133

XXXI. Základní a aplikovaný výzkum v onkologii**XXXI/14. ANALÝZA DLOUHÝCH NEKÓDUJÍCÍCH RNA V TKÁNI MULTIFORMNÍHO GLIOBLASTOMU A JEJICH ASOCIACE S CELKOVÝM PŘEŽÍVÁNÍM**

VEČEŘA M., OPPELT J., LIPINA R., SMRČKA M., JANČÁLEK R., FILIP M., HERMANOVÁ M., KRĚN L., ŠÁNA J., SLABÝ O.,

S135

XXXI/240. EXPERIMENTÁLNE VYVOLANÉ METABOLICKÉ A HISTOPATOLOGICKÉ ZMENY V MIECHE PO EXPOZÍCII IONIZUJÚCIM ŽIARENÍM	S135	XXXI/282. SPECIFICKÉ CÍLENÍ BUNĚK NEUROBLASTOMU POMOCÍ BIOMIMETICKÝCH PEPTIDŮ	S141
BÁLENTOVÁ S., HNILICOVÁ P., KALENSKÁ D., MURÍN P., BITTŠANSKÝ M., HAJTMANOVÁ E., LEHOTSKÝ J., ADAMKOV M.,		ŽIVOTSKÁ H., HADDAD Y., DOSTÁLOVÁ S., HEGER Z.	
XXXI/241. VÝZNAM LYSOZOMÁLNÍ SEKVESTRACE CYTOSTATIKA PRO REZISTENCI VŮČI CISPLATINĚ U NEUROBLASTOMU	S136	XXXI/286. SEKVENOVÁNÍ KRÁTKÝCH RNA A VALIDACE VYBRANÝCH MIKRORNA V MOZKOMÍŠNÍM MOKU U PACIENTŮ S MOZKOVÝMI NÁDORY	S141
ECKSCHLAGER T., HRABĚTA J., BELHAJOVÁ M., HEGER Z., MERLOS RODRIGO M.,		KOPKOVÁ A., ŠÁNA J., VEČEŘA M., VYBÍHAL V., JURÁČEK J., FADRUS P., SMRČKA M., SLABÝ O.,	
XXXI/243. STANOVENÍ MOLEKULÁRNÍ HETEROGENITY ADENOMŮ PRO PREDIKCI RIZIKA REKURENCE KOLOREKTÁLNÍ NEOPLAZIE	S136	XXXI/292. TERANOSTICKÉ PŘÍSTUPY PRO LÉČBU BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ PŘI KOINCIDENCI NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ	S141
BENEŠOVÁ L., PTÁČKOVÁ R., HÁLKOVÁ T., SUCHÁNEK Š., TRABOULSI E., BROGYUK N., ZAVORAL M., MINÁRIK M.		SEHNAL K., GARGULÁK M., ČÍZEK M., DOČEKALOVÁ M., UHLÍŘOVÁ D., STAŇKOVÁ M., HOSNEDLOVÁ B., SOCHOR J., RUTTKAY-NEDECKÝ B., KIZEK R.	
XXXI/244. ISUP GRADE GROUPS, TERTIARY GLEASON, PERIOSTIN AND VERSICAN IN AGGRESSIVE PROSTATE CANCER	S136	XXXI/297. EXPRESE KERATINU 36 U DLAŽDICOBUNĚČNÉHO KARCINOMU JAZYKA A VE VYBRANÝCH EPITELOVÝCH TKÁŇÍCH	S142
KHARAIHVILI G., BOUCHAL J., KOLÁŘ Z., KRÁL M., SOUNDARARASHA K., JEBAMANI J.		BRYCHTOVÁ V., COATES P., BOLDRUP L., FABIAN P., NYLANDER K., VOJTĚŠEK B.	
XXXI/245. KOMPLEXNÍ NÁDOROVÁ IMUNOTERAPIE MELANOMU A PANKREATICKÉHO ADENOKARCINOMU NA MYŠÍM MODELU	S137	XXXI/298. CHARAKTERIZACE RADIOSENZITIVITY HNCC BUNĚČNÝCH LINIÍ FADU A DETROIT 562	S142
ŽENKA J., CAISOVÁ V., UHER O., PACÁK K.		ŠTĚPKA P., PELTANOVÁ B., GUMULEC J., RODRIGO M., FALK M., MASARÍK M.	
XXXI/246. EPIGENETICKÝ ÚČINOK RASTLINNÝCH PRIRODZENÝCH SUBSTANCIÍ V EXPERIMENTÁLNEJ MAMÁRNEJ KARCINOGENÉZE	S137	XXXI/303. VYUŽITÍ SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACE V ANALÝZE CIRKULUJÍCÍCH MIKRORNA JAKO PREDIKTIVNÍCH BIOMARKERŮ U PACIENTŮ S LOKÁLNĚ POKROČILÝM KARCINOMEM REKTA	S143
KUBATKA P., SAMEC M., URAMOVÁ S., JAŠEK K., KAJO K., KELLO M., MOJŽIŠ J., ŽÚBOR P., ADAMKOV M., PÉC M.		MACHÁČKOVÁ T., GROLICH T., FIALA L., PROCHÁZKA V., ŠKROVINA M., KALA Z., SLABÝ O.	
XXXI/247. POTENCIÁL INHIBICE PROTEINU CHK1 U CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE S MUTACEMI V GENU TP53	S138	XXXI/304. MARKERY ANGIOGENEZE V JATERNÍCH METASTÁZÁCH KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU	S143
BOUDNÝ M., ZEMANOVÁ J., KHIRSARIYA P., BORSKÝ M., VERNER J., ČERNÁ J., MRÁZ M., ŠEDA V., PARUCH K., TRBUŠEK M.		MALEČKOVÁ A., POLÍVKA J., MACÁNOVÁ T., PEŠTA M., TONAR Z., HOLUBEC L., HOŠEK P., DAUM O., LIŠKA V.	
XXXI/249. WNT SIGNALING INDUCING ACTIVITY IN ASCITES PREDICTS POOR OUTCOME IN OVARIAN CANCER	S138	XXXI/305. ZMĚNY HLADIN CIRKULUJÍCÍCH MIKRORNA U PACIENTŮ S NÁDORY JATER PODSTUPUJÍCÍCH TERMÁLNÍ ABLACI A TRANSARTERIÁLNÍ CHEMOEMBOLIZACI	S143
POSPÍCHALOVÁ V., KOTRBOVÁ A., OVESNÁ P., BEDNÁŘÍKOVÁ M., HAUSNEROVÁ J., JANDÁKOVÁ E., CRHA I., MINÁŘ L., WEINBERGER V., BRYJA V.		ZAVADIL J., JURÁČEK J., ČECHOVÁ B., ANDRAŠINA T., SLABÝ O., GOLDBERG N.	
XXXI/250. MIKRORNA JAKO NOVÉ POTENCIÁLNÍ DIAGNOSTICKÉ BIOMARKERY PRO KARCINOMY OVARIA A ENDOMETRIA	S138	XXXI/306. MNOŽSTVÍ A METABOLIZMUS MASTNÝCH KYSELIN JAKO MOŽNÝ DIAGNOSTICKÝ MARKER EPITELIÁLNÍCH NÁDOROVÝCH BUNĚK KOLONU	S144
ZÁVESKÝ L., JANDÁKOVÁ E., WEINBERGER V., MINÁŘ L., TURYN A., DUŠKOVÁ D., HANZÍKOVÁ V., LANGMEIEROVÁ L., HOŘÍNEK A., KOHOUTOVÁ M.		HOFMANOVÁ J., CIGANEK M., MACHALA M., LEVKOVÁ M., SKALICKÝ P., BOUCHAL J., KOLÁŘ Z., TYLICOVÁ Z., KARASOVÁ M., VONDRÁČEK J.	
XXXI/252. VLIV KOMBINACE NOVĚ SYNTETIZOVANÝCH FERROCENŮ A RADIOTERAPIE NA NÁDOROVÉ BUNĚČNÉ LINIE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA	S139	XXXI/318. ANALÝZA DIFERENCIÁLNÍ EXPRESE (SUB)IZOFOREM METALOTHIONEINU V PRSNÍCH A PROSTATICKÝCH BUNĚČNÝCH LINIÍCH	S144
SKOUPILOVÁ H., RAK V., KARBAN J., PINKAS J., BARTOŠÍK M., HRSTKA R.		ŠMÍDOVÁ V., GOLIÁŠOVÁ Z., ŠPLÍCHAL Z., MICHÁLEK P., HEGER Z.	
XXXI/260. BANKA KLINICKÝCH VZORKŮ BBMRI-CZ	S139	XXXI/319. PASYLACE A PEGYLACE NANOTRANSPORTÉRŮ ZA ÚČELEM ZVÝŠENÍ BIO-KOMPATIBILITY PŘI CÍLENÉ LÉČBĚ KARCINOMU PRSU	S144
VALÍK D., GREPLOVÁ K., MRKVICOVÁ M., HÁLOVÁ A., NENUTIL R., HALOUZKA R.		TESAŘOVÁ B., ŠMÍDOVÁ V., PIRES A., ABRANTES A., RODRIGUES T., MATAFOME P., BOTELHO M., MENDES F., TEIXEIRA P., DOSTÁLOVÁ S.	
XXXI/261. BRNĚNSKÉ POPULAČNÍ STUDIE A BIOBANKA CELSPAC	S140	XXXI/320. PŘÍPRAVA A CHARAKTERIZACE NANOTRANSPORTÉRŮ INHIBITORŮ TYROZINKINÁZ PRO CÍLENOU TERAPII SOLIDNÍCH MALIGNIT PRSU	S145
KLÁNOVÁ J.		ŠKUBALOVÁ Z., DOSTÁLOVÁ S., BYTEŠNÍKOVÁ Z., CHAROUSOVÁ M., PŘIBYL J., WEERASEKERA A., STIBOROVÁ M., ECKSCHLAGER T., HEGER Z.	
XXXI/281. COMBINED TREATMENT IN PEDIATRIC SOLID TUMORS OF NEUROGENIC ORIGIN USING TYROSINE KINASE INHIBITORS AND THIOSEMICARBAZONE IRON CHELATORS	S140		
KRCHNIAKOVÁ M., NERADIL J., CHOVANOVÁ S., CHLAPEK P., RICHARDSON D., ŠTĚRBA J., VESELSKÁ R.			

XXXI/321. EFEKT STŘÍBRNÝCH NANOČÁSTIC NA BUNĚČNOU LINII NÁDORU PRSU MCF-7 RUTTKAY-NEDECKÝ B., NÁDENÍČKOVÁ T., BOCKOVÁ K., KIZEK R.	S145	MARTINKOVÁ V., VAŇKOVÁ P., ĎURECH M., MAN P., MÜLLER P., TRČKA F.	
XXXI/330. OBAL MAGNETITOVÝCH NANOČÁSTÍC URČUJE ICH TOXICKÉ ÚČINKY NA RENÁLNĚ BUNKY BÁBELOVÁ A., ŠELC M.	S146	XXXI/357. ANALÝZA ÚLOHY PROTEINU AGR2 PŘI VZNIKU LÉKOVÉ REZISTENCE V SOUVISLOSTI SE ZMĚNAMI V EXPRESI ABCG2 TRANSPORTÉRU SOMMEROVÁ L., HRSTKA R.	S150
XXXI/333. NANOČÁSTICEMI MODIFIKOVANÝ APOFERRITINOVÝ NANOTRANSPORTÉR PRO CÍLENÝ TRANSPORT CYTOSTATIK U NÁDORU PROSTATY ČÍŽEK M., GARGULÁK M., SEHNAL K., UHLÍŘOVÁ D., STAŇKOVÁ M., DOČEKALOVÁ M., RUTTKAY-NEDECKÝ B., ZÍDKOVÁ J., KIZEK R.	S146	XXXI/358. VÝZNAM METALOTHIONEINU U NÁDOROVÉ BUŇKY KIZEK R., GARGULÁK M., UHLÍŘOVÁ D., STAŇKOVÁ M., DOČEKALOVÁ M., TÓTHOVÁ Z., HOSNEDLOVÁ B., ČÍŽEK M., KEPINSKÁ M., RUTTKAY-NEDECKÝ B.	S150
XXXI/334. VÝZNAM DETEKCE AMINOKYSELINY SARKOSINU V MOČI U PACIENTŮ SE ZHOUBNÝM NÁDOREM PROSTATY UHLÍŘOVÁ D., GARGULÁK M., STAŇKOVÁ M., DOČEKALOVÁ M., TÓTHOVÁ Z., RŮŽIČKA J., KIZEK R.	S146	XXXI/359. BIOORTOGONÁLNÍ PŘÍSTUP K LÉČBĚ NÁDORŮ – FLUORESCENČNÍ DETEKCE PALADIOVÝCH KATALYZÁTORŮ AKTIVUJÍCÍCH PROLÉČIVA PEŠKOVÁ M., PEKAŘÍK V.	S151
XXXI/335. VIZUÁLNÍ TEST PŘÍTOMNOSTI VYŠŠÍ HLADINY SARKOSINU V MOČI – VZTAH K ZHOUBNÝM NÁDORŮM PROSTATY TÓTHOVÁ Z., UHLÍŘOVÁ D., DOČEKALOVÁ M., STAŇKOVÁ M., GARGULÁK M., RŮŽIČKA J., KIZEK R.	S147	XXXI/360. STUDIUM VYUŽITÍ PEROXIDEM POHÁNĚNÝCH ZLATÝCH NANOROBOTŮ PRO DYNAMICKÝ TRANSPORT BIOLOGICKY AKTIVNÍCH MOLEKUL RESSNEROVÁ A., MICHÁLKOVÁ H., PUMERA M., DOSTÁLOVÁ S., NOVOTNÝ F., HEGER Z.	S151
XXXI/345. VLIV RŮZNÝCH KONCENTRACÍ DISULFIRAMU NA APOPTÓZU A EXPRESI PROAPOPTOTICKÝCH GENŮ U MYELOMOVÝCH LINIÍ ODVOZENÝCH OD MNOHOČETNÉHO MYELOMU HRČKOVÁ DROZDKOVÁ D., GURSKÝ J., KOLÁŘ Z., SMEŠNÝ TRTKOVÁ K.	S147	XXXI/361. CÍLENÁ DOPRAVA SIRNA S VYUŽITÍM FERRITINU PRO GENOVOU TERAPII NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ CHAROUSOVÁ M., DOSTÁLOVÁ S., MOKRÝ M., ŠPLÍCHAL Z., HEGER Z., PEKAŘÍK V.	S151
XXXI/350. NANOČASTICE ZLATA A PLATINY AKO NÁSTROJ CÍLENEJ TERAPIE NÁDOROVÝCH OCHORENÍ FERENČÁKOVÁ M., PORCEL E., BOLSA-FERRUZ M., MAREKOVÁ M.	S148	XXXI/362. UHLÍKOVÝ NANOTRANSPORTÉR A JEHO ZACÍLENÍ K ALBUMINOVÝM RECEPTORŮM – VÝZNAM PROTEINOVÉ KORONY GARGULÁK M., HVÍZDALOVÁ A., UHLÍŘOVÁ D., STAŇKOVÁ M., SKALIČKOVÁ S., DOČEKALOVÁ M., ČÍŽEK M., KEPINSKÁ M., FERNANDEZ C., KIZEK R.	S152
XXXI/352. HALANČÍCI JAKO NOVÝ MODEL PRO STUDIUM VĚKEM PODMÍNĚNÉ SPONTÁNNÍ KARCINOGENEZE SOUČKOVÁ K., BLAŽEK R., BYSTRÝ V., DYKOVÁ I., ŽÁK J., HERMANOVÁ M., JASÍK M., POLAČIK M., REICHARD M., SLABÝ O.	S148	XXXI/363. NANOTOXIKOLOGIE SELENOVÝCH NANOMATERIÁLŮ S ROZDÍLNOU MORFOLOGIÍ A POVRCHOVOU MODIFIKACÍ ŠTĚPÁNKOVÁ H., DOSTÁLOVÁ S., MICHÁLEK P., BYTEŠNÍKOVÁ Z., ŠVEC P., RICHTERA L., HEGER Z.	S152
XXXI/353. DETEKCIA ONKOMARKEROV POMOCOU APTAMÉROM MODIFIKOVANÝCH NANOČÁSTÍC POTURNAYOVÁ A., BURÍKOVÁ M., BÍZIK J., HIANIK T.	S148	XXXI/364. PŘÍPRAVA NANOČÁSTIC MODIFIKOVANÝCH SARKOSINEM PRO SLEDOVÁNÍ AKTIVITY SARKOSIN OXIDÁZY DOČEKALOVÁ M., STAŇKOVÁ M., UHLÍŘOVÁ D., TÓTHOVÁ Z., RŮŽIČKA J., HODEK P., KIZEK R.	S153
XXXI/354. VIZUALIZOVANIE HISTOPATOLOGICKÝCH ZMIEN V NERVOVOM TKANIVE POMOCOU IMUNOFLUORESCENČNÉHO FARBENIA REŠETÁROVÁ A., KONDEKOVÁ M., BÁLENTOVÁ S., ADAMKOV M.	S149	XXXI/378. JAK DŮLEŽITÝ JE IMUNITNÍ SYSTÉM PRO ÚČINNOST CHEMOTERAPIE A RADIOTERAPIE? ŠTĚPÁN M., KRAJSOVÁ I., ČOUPKOVÁ H., LAKOMÝ R., LUKÁŠOVÁ M., PROCHÁZKA V., KOUKALOVÁ R., RYŠKA A.	S153
XXXI/355. ŠTÚDIUM INTERAKCIE PROTILÁTKY DO-1 S PROTEÍNOM P53 POMOCOU METÓDY HDX UHRÍK L., KREJČÍ A., MÜLLER P., VOJTĚŠEK B., HERNYCHOVÁ L.	S149		
XXXI/356. STUDIUM ALOSTERIE HSP70 – VYUŽITÍ V PROTINÁDOROVÉ TERAPII	S149		

Pozn.: Arabské číslice odpovídají číslu příspěvku v programu.

Články ve sborníku

- METASTAZUJÍCÍ SVĚTLOBUNĚČNÝ RENÁLNÍ KARCINOM BEZ ZJEVNÉHO PRIMÁRNÍHO LOŽISKA V LEDVINĚ IMITUJÍCÍ POKROČILÉ STADIUM PLICNÍ MALIGNITY** S154
KOLEČKOVÁ M., TICHÝ T., MELICHAR B., VEVERKOVÁ L., HES O., KOLEK V., KOLÁŘ Z.
- VYUŽITÍ SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACE V ANALÝZE CÍRKULUJÍCÍCH MIKRORNA JAKO PREDIKTIVNÍCH BIOMARKERŮ U PACIENTŮ S LOKÁLNĚ POKROČILÝM KARCINOMEM REKTA** S157
MACHÁČKOVÁ T., GROLICH T., FIALA L., PROCHÁZKA V., ŠKROVINA M., KALA Z., SLABÝ O.
- CHEMOEMBOLIZACE HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU – ANALÝZA VÝSLEDKŮ LÉČBY NA ZÁKLADĚ DAT Z NÁRODNÍCH REGISTRŮ** S160
ROHAN T., ANDRAŠINA T., UHER M., MATKULČÍK P., ZAVADIL J., STAŇKOVÁ M., ČECHOVÁ B., JANDUROVÁ L., VÁLEK V.,
- ZMĚNY HLADIN CÍRKULUJÍCÍCH MIKRORNA U PACIENTŮ S NÁDORY JATER PODSTUPUJÍCÍCH TERMÁLNÍ ABLACI A TRANSARTERIÁLNÍ CHEMOEMBOLIZACI** S164
ZAVADIL J., JURÁČEK J., ČECHOVÁ B., ANDRAŠINA T., SLABÝ O., GOLDBERG N.
- ENCYKLOPEDIE SUBSETŮ CLL – UNIKÁTNÍ BIOINFORMATICKÝ NÁSTROJ A DATABÁZE PRO ANALÝZU SUBSETŮ STEREOTYPNÍCH B BUNĚČNÝCH RECEPTORŮ U CLL** S167
REIGL T., STRÁNSKÁ K., BYSTRÝ V., KREJČÍ A., GRIONI A., POSPÍŠILOVÁ Š., DARZENTAS N., PLEVOVÁ K.,
- MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE MEDULOBLASTOMŮ POMOCÍ CELOGENOMOVÉHO EXPRESNÍHO PROFILOVÁNÍ** S171
NOSKOVÁ H., ADAMCOVÁ S., KNOFLÍČKOVÁ D., RADOVÁ L., PAVELKA Z., VEJMĚLKOVÁ K., ZITTERBART K., SLABÝ O., ŠTĚRBA J.,
- ANALÝZA MIKRORNA V KREVNÍ PLAZMĚ S CÍLEM IDENTIFIKOVAT PACIENTY S DUKTÁLNÍM ADENOKARCINOMEM PANKREATU MAJÍCÍ BENEFIT Z CHIRURGICKÉ RESEKCE** S174
GABLO N.A., PROCHÁZKA V., HLAVSA J., KISS I., SROVNAL J., KALA Z., SLABÝ O.

I. Onkologická prevence a screening

I/33. SLEDOVÁNÍ ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ PRAKTICKÝM LÉKAŘEM PO SKONČENÍ LÉČBY

PETŘÁKOVÁ K.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Celkové přežití pacientů se solidními nádory se za posledních 10 let výrazně prodloužilo, a to u pacientů s časným i metastatickým onemocněním. Hlavní podíl na tomto příznivém faktu má zavedení nových léčebných postupů a screening. Důsledkem těchto úspěchů je nárůst prevalence (počtu žijících pacientů s nádorovým onemocněním), a to hlavně u některých solidních nádorů jako je karcinom prsu, kolorektální karcinom, karcinom prostaty, renální karcinom, maligní melanom a testikulární nádory. S prodlužujícím se přežitím pacientů s nádorovým onemocněním narůstá i počet následných malignit. S odstupem času od primární onkologické léčby pacienta ohrožuje více vznik následných malignit a komorbidit než relaps samotného onkologického onemocnění. Pravidelné komplexní preventivní prohlídky a screening mají pro pacienta v této životní etapě větší význam než samotný follow-up pro nádorové onemocnění. Je proto racionální předávat tyto pacienty do péče praktického lékaře. Cílem follow-up je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití a prevence a léčba dlouhodobých komplikací nádorové nemoci a protinádorové léčby. Volit méně intenzivní sledování je možné individuálně po zvážení stavu pacienta a komorbidit. Naopak v individuálních případech, např. při přítomnosti výrazných hereditárních, environmentálních nebo behaviorálních rizikových faktorů, může být indikováno intenzivnější sledování pacienta. O převedení dispenzarizace k praktickému lékaři rozhoduje onkolog, který zná riziko recidivy a dlouhodobých komplikací u daného pacienta. Samotné předání pacienta do další péče praktického lékaře by se mělo uskutečnit formou písemnou, tedy formou lékařské zprávy. Zpráva by měla obsahovat diagnózu pacienta vč. TNM klasifikace, prodělanou léčbu pro onkologické onemocnění a popř. komplikace léčby (např. přetrvávající neurotoxicita po léčbě taxany, zhoršení renálních funkcí po předchozí léčbě cisplatinou a jiné). Vhodné je upozornit praktického lékaře na možné individuální riziko u daného pacienta (např. sekundární malignity po předchozí léčbě zářením). Pacient bude po předání dále sledován výhradně u praktického lékaře. V případě podezření na relaps onemocnění nebo jinou potřebu konzultace onkologem odešle praktický lékař po telefonické domluvě pacienta na regionální onkologické pracoviště. Doporučený postup má sloužit jako pomocný materiál při sledování pacientů s nádorovým onemocněním v anamnéze. Dispenzarizaci v intervalu vyznačeném žlutě obvykle provádí onkolog. Dispenzarizaci v zeleně vyznačených intervalech lze převést k praktickému lékaři. Pro sledování po uplynutí 10 let od primární onkologické léčby zpravidla doporučení a důkazy neexistují a postup zde je individuální. U diagnóz onkologem praktickému lékaři – v těchto případech onkolog navrhne individuální plán sledování v předávací lékařské zprávě.

I/39. SCREENINGOVÉ PROGRAMY ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ A AKTUÁLNÍ VÝSLEDKY ADRESNÉHO ZVANÍ V ČR

NGO O.^{1,2}, CHLOUPKOVÁ R.^{1,2}, BUČKOVÁ B.¹, DUŠEK L.^{1,2}, MÁJEK O.^{1,2}

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

Východiska: V ČR byly od roku 2000 postupně zaváděny screeningové programy nádorových onemocnění prsu, kolorekta a děložního hrdla. Programy jsou organizované pod dohledem odborných komisí a společností a je zajištěna jejich dostupnost díky komplexní síti doporučených pracovišť, která splňují kritéria k provádění screeningových vyšetření a podléhají pravidelnému monitoringu kvality. Od ledna 2014 bylo zahájeno adresné zvaní občanů ke screeningu s cílem zajistit větší účast cílové populace. Cílem sdělení je popsat výkonnost screeningových programů a zejména aktuální výsledky adresného zvaní k těmto programům. **Materiál a metody:** V rámci projektu adresného zvaní jsou zvány dlouhodobě neúčastníci se osoby k jednotlivým screeningovým programům přímo svými zdravotními pojišťovkami. Vyhodnocení projektu bylo provedeno na základě dat zdravotních pojišťoven. Údaje o dostupnosti a výkonnosti screeningových programů byly získány prostřednictvím stejného datového zdroje. Hodnocena byla data do konce roku 2017. **Výsledky:** V celém hodnoceném období projektu adresného zvaní v letech 2014–2017 bylo zdravotními pojišťovkami celkem rozesláno více než 6 milionů pozvánek (osoby byly zvány opakovaně v případě neúčasti; jednou pozvánkou mohla být osoba zvána na více programů současně). Na screening karcinomu prsu, děložního hrdla a kolorekta bylo zasláno přibližně 1,7 milionu, 2 miliony a 4,6 milionu pozvánek a celkově reagovalo na pozvánku (bez ohledu na pořadí pozvánky) v rámci celého hodnoceného období 40 % žen, 31 % žen a 40 % osob. Po zavedení adresného zvaní bylo možné sledovat mírné navýšení pokrytí z roku 2013 na rok 2015 u cervikálního (z 55,8 na 56,3 %) a mamografického screeningu (z 58,2 na 61,5 %). U kolorektálního screeningu bylo navýšení výraznější (z 27,3 na 33,9 %), ovšem v posledních letech přesto sledujeme mírný pokles v pokrytí. **Závěr:** Dosavadní systém adresného zvaní dosáhl významné odezvy u poprvé pozvaných osob, což se také projevilo na pokrytí screeningem. S opakovanými pozvánkami nezapojeným osobám odezva výrazně klesá. Je zde tedy stále podstatná část rezistentní populace, která nereaguje na opakované výzvy, a získaná data tak poukazují na potřebu modifikace systému zvaní. Navíc klesající trend pokrytí kolorektálním screeningem v posledních letech upozorňuje na nedostatečnou aktivitu sítě primární péče v opětovném zvaní osob ke screeningu. Nově založené Národní screeningové centrum ÚZIS ČR se věnuje testování opatření směřujících k vyšší účasti cílové populace na screeningu.

Práce byla realizována za podpory Operačního programu zaměstnanost, Datová základna realizace screeningových programů

(CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0007216) a Zvýšení efektivity adresného zvaní občanů ke screeningům karcinomu tlustého střeva a konečníku, prsu a děložního hrdla (CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008172).

II. Organizace a financování zdravotní péče

II/120. DATY PODLOŽENÉ INOVACE V ORGANIZACI ONKOLOGICKÉ PÉČE A PŘÍPRAVA REAKREDITACE SÍTĚ KOC

PRAUSOVÁ J.

Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Východiska: Česká onkologická péče v současnosti prochází významnými změnami, které jsou do značné míry určovány objektivními faktory, zejména narůstajícím počtem pacientů a souvisejícími rozpočtovými požadavky. Velmi podstatná jsou ovšem také rizika obecně určující stav akutní lůžkové péče v ČR, zejména nedostatek personálu, který se začíná promítat do zvýšené meziregionální migrace onkologických pacientů. Tyto faktory vyžadují přijetí adekvátních opatření v oblasti organizace onkologické péče v ČR a s ní spojených úhradových mechanismů. V roce 2019 bude ze strany MZ ČR iniciována dlouhodobě plánovaná reakreditace sítě komplexních onkologických center (KOC), která – pokud bude odborně řízena – by mohla být pozitivním impulzem k dalšímu vývoji. Dle přijaté koncepce organizace onkologické péče v ČR jsou KOC páteří celého systému. Základem pro poskytování kvalitní onkologické péče je potom funkční multioborový tým. V každém KOC je tento tým nezbytností a řeší diagnosticko-terapeutický plán pacientů s maligním onemocněním. Týmy jsou složeny z klinického, radiačního onkologa a dále lékaře zobrazovacích metod, odborníka chirurgického oboru dle konkrétního nálezu nemocného (ORL, gynekologie, urologie apod.) a konzultujícího patologa. Tým určí místo realizace léčby – KOC či regionální onkologické pracoviště dle náročnosti léčby a její specifikace. Opakování konzultací v týmu probíhají dle změny stavu nemocného a vývoje onemocnění. Pro plátce je důkazem proběhlého multidisciplinárního týmu vykázaný kód, který je signálem pro proplacení další onkologické péče. Dispenzarizace může probíhat v KOC, na regionálním pracovišti, event. dle zvážení onkologa a po dohodě s praktickým lékařem i v jeho ordinaci. V případě, že regionální pracoviště bude splňovat adekvátní technické a personální zázemí, bude možné delegovat aplikaci definované centrové terapie do regionu. Podstatou zůstává týmová spolupráce a správná volba místa především specializované péče chirurgické, nechirurgické i radiační. Cílem je posílení regionálních pracovišť a zlepšení informovanosti všech lékařů o poskytované onkologické péči, snazší vzdělávání, zlepšený přístup k inovativní terapii pro všechny nemocné. **Cíl:** Incidence a prevalence zhoubných nádorů stále stoupá, prevalence především díky zlepšení léčebných výsledků. Zvyšují se i náklady na léčbu; jsou dostupné stále účinnější, ale i nákladnější léčebné postupy. Zvyšují se náklady na přístrojové vybavení, farmakoterapii, zdravotní materiál i náklady provozní. To je dáno pokrokem, ale i počtem léčených pacientů – je to i daň za úspěch léčby. Je tedy nutné zefektivnit organizaci péče. Nedílnou součástí optimalizace organizace a kvality onkologické péče je zpětná vazba, kterou umožňuje sběr dat o probíhající léčbě onkologicky nemocných, diagnostické a lékové registry a především Národní onkologický registr, které jsou zdrojem informací o kvantitě i kvalitě péče. Tyto podklady jsou podstatné pro lékaře, pro regulátory i pro plátce péče. Existence kvalitního informačního systému je ve zdravotnictví zcela nezbytná. Z těchto vstupů vychází i Českou onkologickou společností ČLS JEP naplánovaná parametrická základna pro reakreditaci sítě KOC. Navržené parametry jsou v souladu s platnými mezinárodními doporučeními a zahrnují parametry infrastrukturní a personální, diagnostickou vybavenost, identifikaci multidisciplinárních týmů a parametry výkonnosti a kvality péče. **Závěr:** Prezentace představí konkrétní navržená kritéria pro reakreditaci KOC a zasadí tento plánovaný proces do kontextu probíhajících změn v organizaci onkologické péče (reforma primární péče, úhradové mechanismy). Ve vazbě na ustanovení regionálních onkologických skupin bude popsán přínos pro regionální onkologická pracoviště. Proces reakreditace KOC je nastavován tak, aby byl pod odbornou kontrolou relevantních odborných společností, zejména České onkologické společnosti ČLS JEP.

II/123. KLASIFIKACE A NÁKLADY AKUTNÍ LŮŽKOVÉ PÉČE O PACIENTY SE ZHOUBNÝMI NÁDORY V NOVÉM SYSTÉMU CZ-DRG

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

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Úvod: Léčba pacientů se zhoubným novotvarem (ZN) představuje významnou část akutní lůžkové péče v ČR, a to jak s ohledem na četnost, tak na související náklady. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR vyvinul v rámci projektu DRG Restart první verzi klasifikačního systému hospitalizačních případů (HP) CZ-DRG, který umožní lepší monitoring a korektnější ocenění akutní lůžkové péče v ČR. Cílem tohoto příspěvku je představit jednotky systému CZ-DRG a s nimi související náklady kalkulované z reálných dat za rok 2017. **Pacienti a metody:** Pro účely vývoje systému CZ-DRG verze 1.0 byla použita data Národního registru hrazených zdravotních služeb za roky 2015–2017, které pokrývají data všech poskytovatelů akutní lůžkové péče v ČR. Současně byla pro vývoj CZ-DRG a nákladové analýzy použita data sítě referenčních nemocnic projektu DRG Restart za roky 2016 a 2017. První verze CZ-DRG vychází ze stávajících primárních klasifikací (MKN-10, seznam zdravotních výkonů, ATC klasifikace) a standardní sady proměnných popisujících HP. CZ-DRG dále definuje onkologické DRG markery pro identifikaci klinického stadia ZN a histopatologický stupeň diferenciace ZN, které se vykazují podle aktuálně platné klasifikace TNM 8. DRG markery navržené pro oblast onkologie slouží pro sběr informací nezjistitelných z aktuálního datového rozhraní, které budou využity pro kultivaci systému CZ-DRG. Zároveň sběr DRG markerů pro ZN umožní hodnocení zátěže jednotlivých poskytovatelů akutní lůžkové péče komplikovanějšími HP. **Výsledky:** Systém CZ-DRG verze 1.0 zohledňuje akutní lůžkovou péči poskytovanou onkologickým pacientům ve významně detailnějším členění než stávající systém IR-DRG, což se týká zejména DRG bází pro chirurgické výkony, podání chemoterapie a radioterapie. Návrh DRG bází pro jednotlivá onkologická onemocnění respektuje také léčbu, která je vázána na centra vysoce specializované péče. Ukázkou nákladového ocenění HP za rok 2017 jsou průměrné kalkulované náklady na HP pro podání chemoterapie pro ZN míchy, míšních obalů, kostí a měkkých tkání 50 074 Kč (n = 449), non-Hodgkinův lymfom 47 069 Kč (n = 469), ZN varlat, pyje, šourku a testikulárních adnex 30 063 Kč (n = 340), ZN ucha, nosu, úst a hrdla 25 256 Kč (n = 336), ZN dýchací soustavy 18 498 Kč (n = 938), ZN hepatobiliární soustavy a slinivky břišní 17 128 Kč (n = 816), ZN jícnu a žaludku 16 984 Kč (n = 739), ZN kůže, podkožní tkáně a prsu 16 510 Kč (n = 217), ZN střeva, konečníku a řiti 11 722 Kč (n = 1994), ZN ženské pohlavní soustavy 11 618 Kč (n = 1272). Výsledky ukazují mezi jednotlivými diagnózami velké rozdíly, které v rámci stávajícího systému IR-DRG (jednotlivé indikace nezohledňuje) vytváří nespravedlnost v nastavení relativní nákladovosti DRG skupin a vytváří negativní motivace v chování poskytovatelů. **Závěr:** Nový klasifikační systém CZ-DRG respektuje specifika a podstatné faktory akutní lůžkové péče o onkologické pacienty v ČR a umožňuje parametricky kalkulovat příslušné reálné náklady na léčbu těchto pacientů. Klasifikační pravidla navržených

DRG bázi a skupin pro onkologii jsou veřejně dostupná v detailní formě na webovém portálu systému CZ-DRG <https://drg.uzis.cz/klasifikace-pripadu/web/definicni-manual/>.

Práce byla realizována za podpory Operačního programu zaměstnanost, Metodická optimalizace a zefektivnění systému úhrad nemocniční péče v ČR (CZ.03.4.74/0.0/0.0/15_019/0002747).

II/275. LOCAL STAKEHOLDERS

SAPOŽNIKOV O.

MOÚ, Brno

In 2018, patient centered care was evaluated in Central European regions. The evaluating survey involved patients and caregivers from four countries – Czech Republic, Hungary, Italy and Slovenia. It was held in the framework of INTENT Interreg project [for more information, visit <https://www.interreg-central.eu/Content.Node/INTENT.html>], which joined partners into cooperation that aims at development of an innovative Patient Centered Cancer Care Model and guidelines for its implementation. Two types of questionnaires – patients and caregivers – covered significant fields that arose from a Consensus on definition and dimensions of patient-centered cancer-care; information, communication and education, shared decision making, continuity of care, accessibility, physical and emotional support and research. Questions were presented as multiple-choice format with rating of three best options, single-option choice and open questions. Altogether, over 1000 patient questionnaires were collected and processed. The outcomes of the patient survey have shown that patients prefer direct contact with the cancer center regardless of the purpose, as well as engagement of close family members into communication process during diagnosis and treatment. During the discussion on treatment plan, patients want to be informed about suitable treatment options. Waiting times were mentioned as the most common barrier in the field of accessibility. Moreover, repliers mentioned that they would prefer to have more time dedicated to their visit. The team identified fields which, according to the patient's view, could be taken over by volunteer organizations as well as services, which patients would prefer to receive closer to their homes. An important result of the survey was the finding that patients show interest in participation in oncologic research project, this included not only clinical studies, but also implementation of innovation technologies into reporting. Moreover, the survey included questions about possible methods of patient contribution to the design and the quality improvement of healthcare services. In addition, patients believe that quality surveys are an important feedback for the work at the cancer center. Caregiver questionnaires contained similar dimensions as the patient questionnaires, with the exclusion of the support categories. The detailed results of the survey in the Czech Republic and overall survey results shall be discussed during presentation.

III. Pacientské organizace

III/276. MAMMA HELP – 20 LET PODPORY A NADĚJE PRO ŽENY S RAKOVINOU PRSU

DREXLEROVÁ J.

Mamma HELP, z.s., Praha

Pacientská organizace Mamma HELP pomáhá ženám s rakovinou prsu a jejich blízkým už 20 let. Ač se věnujeme mnoha dalším projektům, aktuálně např. Udělej uzel – a nezapomeň na prevenci či Říct to dětem, primárním posláním zůstává budování sítě denně dostupných Mamma HELP center, kde vyléčené a proškolené pacientky v roli terapeutek poskytují individuální bezplatné poradenství a podpůrnou péči. Jde o specifickou službu, kterou se Mamma HELP liší od podobných pacientských organizací, sdružujících onkologicky nemocné. Možnost individuálního rozhovoru s terapeutkou, většinou osobně v Mamma HELP centru, využívají zejména ženy krátce po sdělení diagnózy, některé docházejí průběžně v době svého léčení, další také po léčbě či v době návratu nemoci. Pokud nemohou přijít, jsou jim terapeutky k dispozici každý pracovní den také na telefonu nebo odpoví emailem. V posledních 3 letech zaznamenávají Mamma HELP centra přes 6 000 návštěv ročně. Za 20 let existence jsme takto poskytli pomoc v 79 728 případech. Velmi si ceníme dlouholeté spolupráce s onkology, psychology i dalšími odborníky, kteří nám pomáhají tento cíl kvalitně naplňovat. Druhým cílem Mamma HELP je zlepšit informovanost veřejnosti o možnostech prevence a léčby nádorového onemocnění prsu. K tomu slouží různé formy edukačních aktivit a projektů, kterým se v současnosti věnuje víc jak 40 certifikovaných edukátorek. Přednášky a workshopy pořádají na objednaní v rámci celé republiky. Za posledních 10 let (2008–2018) jsme v prevenci proškolili 48 881 lidí na 1 324 přednáškách. Další tisíce osob jsme proškolili ve stáncích při veřejných akcích. Pokud jde o osvětu, vděčíme odborníkům z řad mamodiagnostiků za podporu této součásti naší práce. Od roku 2004 zajišťuje Mamma HELP provoz bezplatné linky AVON za zdravá prsa. Od roku 2004 do roku 2018 jsme zaznamenali 108 869 telefonátů. V tomto případě jde o příklad propojení silného firemního partnera s kvalitní službou, zajištěnou vyškolenými vyléčenými pacientkami. Naše rekondiční pobyty absolvovalo od roku 2001 do roku 2018 celkem 1 655 žen po nemoci. Tento projekt není naší prioritou, přesto nepodceňujeme jeho přínos, který zejména pro ženy těsně po skončení léčby není zanedbatelný. Během 20 let jsme realizovali značný počet cílených akcí – motivačních kampaní pro nemocné ženy (Umíme žít naplno, Nezůstávej sama, Holky, už nám zase chutná), i osvětových pro veřejnost (Udělej uzel a nezapomeň na prevenci). Poslední 3 roky úspěšně rozvíjíme téma komunikace v rodině pacientek (Říct to dětem). K našemu výročí jsme před týdnem vysadili v Brně Les pro život.

III/277. HLAS ONKOLOGICKÉHO PACIENTA JE SLYŠET

TŮMOVÁ M.¹, PLECHATÁ I.²

¹ Dialog Jessenius o.p.s., Praha, ²Hlas pacientek, Praha

Hlas onkologického pacienta je slyšet. Již z názvu jasně vyplývá snaha o aktivní účast pacientů na léčbě, ovlivňování legislativního procesu dosažitelnosti kvalitní péče i zdravotně/sociálního pomezí. Úzká spolupráce odborníků všech odvětví onkologie a všech dalších stakeholderů s pacientskými organizacemi kultivuje prostředí českého zdravotnictví a posouvá ho dál do 21. století. Proto vznikla platforma a zde jsou její požadavky, vycházející z memoranda Hlasu onkologických pacientek s rakovinou prsu. 1) Žádáme MZ ČR, aby navrhlo formálně zavést do legislativy ČR pravomoc pacientských organizací k zastupování a hájení práv pacientů, a to v legislativních i správních řízeních. 2) Žádáme MZ ČR, SÚKL a zdravotní pojišťovny, aby zajistily plnou dostupnost moderní léčby pro všechny, stejně jako budoucí financování této léčby, a to na základě evropských a českých odborných doporučení. 3) Žádáme MZ ČR, zdravotní pojišťovny, MPSV ČR, zástupce státní správy a samosprávy, aby zajistili dostupnost zdravotních pomůcek a propojenost návazných zdravotních a sociálních služeb v průběhu dlouhodobé léčby, vč. péče paliativní, a jejich úhradu z veřejného zdravotního pojištění. 4) Žádáme Českou onkologickou společnost ČLS JEP, aby pomohla pacientům řešit návaznost zdravotní péče mezi jednotlivými onkologickými pracovišti (komplexní onkologická centra, menší okresní nemocnice a ambulantní onkologové). 5) Žádáme Českou onkologickou společnost ČLS JEP o zpracování a zveřejnění metodiky a postupu, který by ve prospěch pacientů sjednotil praxi pro pacientku vyžádané posouzení zdravotního stavu a léčby dalším lékařem, tzv. second opinion. 6) Platforma bude pokračovat v analyzování dat a důvodů nedostatku hrazené odborné psychologické podpory (krizová intervence i dlouhodobá podpůrná péče) pro pacienty a jejich rodinné příslušníky. 7) Žádáme MPSV ČR o zajištění adekvátního sociálního zabezpečení (operativní posuzování žádostí o invalidní důchody, neomezené vycházky pro onkologické pacienty) a podpory sociálních služeb pro pacienty, vč. odstranění regionálních rozdílů při posuzování stupně invalidity. Naše krátké sdělení odborné veřejnosti bude ideálním komunikačním nástrojem pro další spolupráci.

III/368. DOBROVOLNICTVÍ – BONUS NEJEN PRO PACIENTY

NOVÁKOVÁ N., BEDNÁŘOVÁ Z., OSVALDOVÁ V.

MOÚ, Brno

Masarykův onkologický ústav v Brně si v letošním roce připomíná 15. výročí založení dobrovolnictví. Cílem tohoto příspěvku je přiblížit tuto prospěšnou činnost nejen z pohledu dobrovolníka samotného, ale také z hlediska jeho úlohy v nemocnici. V letech 2004–2019 prošlo nemocnicí více než 100 dobrovolníků, kteří zde přispívají ke zkvalitnění pobytu pacientů i jejich blízkých, a to jak v ambulantním provozu, tak i na lůžkových odděleních. Masarykův onkologický ústav je specializovaným centrem zajišťujícím komplexní onkologickou léčbu dospělých pacientů. Je velmi důležité si uvědomit, jak významnou roli hraje při léčbě psychika. A to je důvod, proč do péče o pacienta zařadit právě i dobrovolnickou činnost. Dobrovolník se stává společníkem pacienta a pomáhá v péči o něj po lidské stránce. Záleží na mnoha faktorech, jak stráví společný čas, zda povídáním u lůžka nebo doprovodem na vyšetření, k dispozici je také výtvarná dílna nebo zahrada. Dobrovolník má více prostoru a možností pacienta vyslechnout, naslouchat jeho vnitřním pocitům, náladám i obavám a často se může rovněž stát svědkem vypjatých emocí ze strany pacientů i osob, které s nimi léčbu prožívají. Masarykův onkologický ústav se i z tohoto důvodu snaží dobrovolníky

podpořit zejména pravidelnými setkáními s jejich koordinátorem a psychologem, rovněž pořádáním seminářů nebo neformálních setkání. Velký důraz je také kladen na nábor a přijímání nových zájemců tak, aby byli co nejlépe obeznámeni s prostředím, do kterého vstupují, a zároveň splňovali podmínky na ně kladené. Ačkoliv dobrovolník svoji činnost vykonává ve svém volném čase bez nároku na odměnu, je zapotřebí, aby vzhledem ke specifickému prostředí nemocnice prošel přijímacím řízením. Odměnou jsou však cenné zkušenosti a pocit užitečné práce, která přináší dobrovolníkům i jiný úhel pohledu na kvalitu a smysl života. Dobrovolníci rovněž personálu umožňují věnovat více času na odbornou činnost. V příspěvku věnovaném dobrovolnictví je tak možné seznámit se s působením dobrovolníků v nemocnici nebo se např. dozvědět některé ze zásad Desatera dobrovolnictví v naší nemocnici.

III/371. JAK MLUVIT O STŘEVECH POZITIVNĚ? SOUTĚŽ BÁSNICKÉ STŘEVO

ŘEDINOVÁ M.¹, TUČNÝ B.²

¹ České ILCO, z.s., Praha, ² České ILCO, z.s., Nový Jičín

Pacientská organizace České ILCO ukazuje stomii v lepším světle. Často je pro pacienta dobrým řešením jeho zdravotního problému, někdy je řešením jediným. Může zachránit nebo prodloužit život. Mnoho pacientů se obává operace střev, někdy ji i odmítá. Stomie stále budí v lidech obrovské obavy, bojíme se vždy neznámého, proto dobrovolníci ILCO mluví otevřeně na veřejnosti o životě se stomií. Sdílejí své zkušenosti, ukazují, že i s vývodem se dá žít kvalitní život, ale je třeba přijít s problémem včas. Dlouho jsme přemýšleli, jak toto téma odlehčit, jak zaujmout veřejnost, jak mluvit s úsměvem o střevu nebo střevním obsahu, stomii a životu s ní. Bronislav Tučný, vedoucí ILCO Novojičínska, na to přišel. Básnické střevo je užívaný termín, který zní velmi pozitivně. Mnozí se radují, že básnické střevo mají, jiní jsou smutní, že tuto výsadu nemají. I mnozí stomici mají to štěstí, že jejich básnické střevo dobře funguje, a přináší tak potěšení nebo pobavení svému okolí. Střevo ze všech orgánů nejlépe vystihuje, jak básničky vznikají. Člověk je plný nápadů a emocí, které se formují do slov a vět, a ty z něj vycházejí v podobě básně. Tuto definici našel Broňa Tučný na internetu a moc se nám zalíbila. Broňa vymyslel i pravidla soutěže. Najdete je na www.ilco.cz. Básničky nemají přesné zaměření. Mají vycházet z pocitů a zkušeností ze života stomiků všeobecně, mohou být doplněny fotografií, vztahující se k textu básničky a k tomu, co stomika obklopuje. V roce 2016 byla soutěž Básnické střevo vyhlášena poprvé. Každý rok dorazí přes 20 příspěvků, oceníme vždy 5, které hodnotí nezávislá porota. Porota má vždy těžkou práci, každý příspěvek je něčím zajímavý. Soutěž pokračuje, pokud máte k tématu co říci, příspěvky pošlete na basnickestrevo@gmail.com nebo na adresu České ILCO, Polská 15, Praha 2. Přesná pravidla najdete na www.ilco.cz.

III/372. „HOVOŘÍME OTEVŘENĚ, MĚNÍME ŽIVOTY“ ANEB 25 LET ČESKÉHO ILCO

ŘEDINOVÁ M.

České ILCO, z.s., Praha

Heslo loňského Světového dne stomiků „Hovoříme otevřeně, měníme životy“ naplňují dobrovolníci České ILCO dlouhodobě. Zbavujeme lidi strachu ze života se stomií. Naši členové informují, jak se se stomií žije, přednášejí na řadě konferencí, na nichž poukazují na to, jak důležité je předávat zkušenosti a podporovat nové pacienty psychicky, dodávat jim odvalu dál žít, vrátit se k aktivitám. Vloni strávili 32 dní ve stáncích na akcích organizovaných obcemi nebo Lígou proti rakovině Praha. Nejvýznamnější akce: Překonej své hranice. Stomici z Česka, Polska a Slovenska překonali (nejen svoje) hranice. Vydali se na kolech z Hranic u Aše přes Hranice na Moravě do Nového Jičína. Ujeli v 9 etapách během 9 dnů celkem 675 km. V 8 městech debatovali s místními občany o tom, co je možné zvládnout a překonat navzdory závažnému onemocnění, které prodělali. Důležité je chtít. Celou trasu jelo 14 stomiků (z toho 2 ženy) ve věku 34–73 let. Na jednotlivé etapy se přidávali další, do cíle dorazilo 30 cyklistů. Akci podpořili stomici z Německa a Maďarska. Prezident Evropské asociace stomiků Islandan Jón Thorkelsson absolvoval 5 etap z Prahy do Nového Jičína. Ocenil skvělý nápad, dobrou organizaci i výkony všech cyklistů. Cykloakce byla pořádána pod záštitou ministra zdravotnictví ČR. Podporovaly ji významné osobnosti prof. MUDr. Pavel Pafko, DrSc., mistr světa v Ironmanu Jan Tománek, manželé Koukalovi, vítěz posledního ročníku Krále cyklistiky Tomáš Bábek a mnoho dalších. Akci připravilo České ILCO ve spolupráci se společností ConvaTec, s.r.o., generálním sponzorem. Informace o akci <https://www.youtube.com/watch?v=zrDDISBybQU>. Zdraví v pohybu. Pod vedením cvičitelky Mgr. Marcely Luňáčkové z Bohemia – lázně a.s., Karlovy Vary, cvičí stomici, členové Českého ILCO, z. s. Video přináší sérii instrukcí pro nejjednodušší pohyb pro zdraví a pohodu ve speciálním provedení, které je vynikající i pro zdravotně silně oslabené jedince. Lehké, nenáročné, účinné cvičení pro každého. Naším cílem je pomáhat nejen stomikům, ale všem, kteří naši pomoc mohou potřebovat. Video je dostupné zde: <https://www.youtube.com/watch?v=At6ld4pbn2l>. DVD je k dispozici ve spolicích stomiků. Projekt PLAVEME. Plakát podle vzoru z Islandu informuje o tom, že stomici mohou plavat, sáčky jsou bezpečné a vodotěsné. Naším cílem je informovat veřejnost, zejména pracovníky bazénu, aby umožnili stomikům bezproblémový přístup do bazénů a koupališť. Nabízíme plakát i do stomaporaden, aby i nový stomik věděl, že pobyt ve vodě je se stomickým sáčkem možný. Projekt PLAVEME podpořil T-Mobile.

III/373. OD NEVIDITELNÝCH ŽEN K HLASU ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ – A BUDE SLYŠET! PŘEHLED ÚSPĚŠNÝCH VÝSTUPŮ Z AKTIVIT PLATFORMY HLAS PACIENTEK V LETECH 2017–2019

PLECHATÁ I.¹, TŮMOVÁ M.², KNAPPOVÁ E.³, SLAVÍKOVÁ Š.⁴, ADÁMKOVÁ P.⁵

¹ Průvodce pacienta, z.ú., Praha, ² Dialog Jessenius o.p.s., Praha, ³ Alliance žen s rakovinou prsu, o.p.s., Praha, ⁴ Amelie, z.s., Praha, ⁵ Onko Unie, o.p.s., Praha

V květnu 2017 vznikla nezávislá platforma Hlas patientek s (metastatickou) rakovinou prsu, která se snaží řešit problémy patientek související s jejich léčbou. Hlas patientek tvoří čtyři pacientské a podpůrné organizace. Projekt koordinuje Ivana Plechatá z Průvodce pacienta. 1) Alliance žen s rakovinou prsu zastřešuje pacientské organizace po celé republice. Sdružuje patientky, které společně sdílejí své zkušenosti, vyměňují si názory a poznatky. www.breastcancer.cz. 2) Amelie nabízí onkologicky nemocným ženám a jejich blízkým psychosociální pomoc. www.amelie-zs.cz. 3) Dialog Jessenius se věnuje edukaci pacientů, vytváří a poskytuje informační materiály o onkologických onemocněních a provozuje Centrum informací pro onkologické pacienty (CIOP) ve FN Motol.

www.dialog-jessenius.cz. 4) Onko Unie realizuje osvětové kampaně o onkologických onemocněních žen, snaží se komunikovat o onkologických tématech nejen s pacienty, ale i se zdravými lidmi, a bořit tak některá tabu v dnešní společnosti. www.onko-unie.cz. Hlas pacientek se snaží zlepšovat kvalitu života pacientek s rakovinou prsu ve třech základních oblastech – zdravotní (zde jde především o včasný přístup k nové inovativní léčbě), psychologické (pomoc v průběhu léčby i po ní) a sociální (posudkové lékařství, dávky ze sociálního systému apod.). Za uplynulé 2 roky se podařilo mnoho věcí. Hlas pacientek je zastoupen v Pacientské radě – poradním orgánu ministra zdravotnictví, a může se tak aktivně účastnit připomínkování zákonů a vyhlášek. Zrealizoval již dva kulaté stoly na ministerstvu zdravotnictví, kde se projednávaly konkrétní body pomoci pacientkám a hlasu pacientů naslouchali i senátoři na semináři uspořádaném v Senátu Parlamentu ČR. Členky platformy dále sledují správní řízení nových léků na Státním ústavu pro kontrolu léčiv, jednají se zdravotními pojišťovnami. Sledují změny v sociální politice, které se dotýkají onkologických pacientů a spolupracují s Ministerstvem práce a sociálních věcí. Rozhodující je však spolupráce s Českou onkologickou společností a váží si podpory mnoha lékařů a nelékařských pracovníků. V roce 2019 se platforma rozhodla realizovat projekt Hlas pacientů v onkologii a nabídnout sílu svého hlasu i pacientům s dalšími onkologickými a hematoonkologickými diagnózami. Chce tak i nadále plnit svůj hlavní cíl – podporovat pacienty a vyžadovat změnu tam, kde jejich potřeby nebyly dosud naplněny.

IV. Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika

IV/11. ZHOUBNÉ NÁDORY MOZKU (C71) V DATECH NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU

MUŽÍK J., MÁJEK O., SVOBODOVÁ I., DUŠEK L.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Východiska: Databáze Národního onkologického registru (NOR) spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR) je jedinečným zdrojem populačních dat o epidemiologii nádorových onemocnění. Koordinovaný centralizovaný sběr dat na populační úrovni probíhá nepřetržitě od poloviny roku 1976, přičemž do roku 2016 obsahuje databáze NOR více než 2,4 milionu záznamů novotvarů, z toho celkem 24 777 představují zhoubné novotvary (ZN) mozku (diagnóza C71 podle MKN10). **Materiál a metody:** Součástí diagnostických údajů v datech NOR jsou od roku 1984 také údaje o morfologii, biologickém chování a stupni diferenciace (grade) novotvaru zaznamenané podle pravidel Mezinárodní klasifikace nemocí v onkologii (MKN-O). Tyto informace jsou klíčové pro detailnější rozdělení ZN mozku s ohledem na klasifikační systémy využívané v klinické praxi. S ohledem na dostupnost dat NOR byla v analýzách použita WHO klasifikace a grading nádorů centrální nervové soustavy z roku 2007. Z dat NOR byly hodnoceny nejen epidemiologické charakteristiky ZN mozku, ale také výsledky léčby na populační úrovni a predikce budoucího vývoje. **Výsledky:** Celková incidence ZN mozku byla v letech 2012–2016 průměrně 824 nových onemocnění ročně, což je 7,82 na 100 tisíc osob. Tato onemocnění byla 1,21× častěji diagnostikována u mužů (444 ročně, 8,59 na 100 tisíc mužů) než u žen (379 ročně, 7,08 na 100 tisíc žen). V letech 2012–2016 zemřelo na ZN mozku ročně průměrně 653 osob (6,20 na 100 tisíc osob), úmrtí na tato onemocnění byla 1,19× častější u mužů (350 úmrtí, 6,76 na 100 tisíc mužů) než u žen (303 úmrtí, 5,66 na 100 tisíc žen). Prevalence, tedy počet osob žijících s těmito onemocněními, dosáhl koncem roku 2016 počtu 3 098 osob (29,3 na 100 tisíc osob), prevalence byla 1,18× vyšší u mužů (1 652 pacientů, 31,8 na 100 tisíc mužů) než u žen (1 446 pacientek, 26,9 na 100 tisíc žen). Vývoj incidence těchto onemocnění se po setrvalém růstu v posledních letech stabilizuje, mezi roky 2006–2016 vzrostla incidence celkově o 9,1 % (u mužů o 11,3 %, u žen o 6,3 %). Mortalita na ZN mozku se po setrvalém růstu taktéž v posledních letech stabilizuje, mezi roky 2006–2016 vzrostla o 8,7 % (u mužů o 8,7 %, u žen o 8,6 %). Prevalence těchto onemocnění v populaci ČR setrvale roste, mezi roky 2006–2016 byl zaznamenán nárůst o 27,2 % (u mužů o 25,7 %, u žen o 28,8 %). ZN mozku se vyskytují ve všech věkových skupinách v populaci, incidence těchto onemocnění narůstá s věkem (výrazněji po 50. roku života) a vrcholu dosahuje ve věkové skupině 75–84 let. V letech 2012–2016 byl střední věk při zjištění onemocnění 63 let, 50 % pacientů bylo ve věku 50–72 let (u mužů 62 (48–70) let, u žen 65 (52–74) let). Nejčastějším typem mezi nově diagnostikovanými ZN mozku jsou high-grade astrocytické nádory (50,5 %, z toho 45,4 % glioblastomy), dále low-grade astrocytické nádory (10,2 %), ostatní určené nádory představují 14,8 % a ZN mozku blíže neurčeného typu 24,5 %. Relativní 1leté přežití pacientů se ZN mozku se v čase postupně zlepšuje a v období 2010–2015 dosáhlo 46,5 %, z toho u high-grade astrocytických nádorů 39,2 % a u low-grade astrocytických nádorů 77,4 %. **Závěr:** Data Národního onkologického registru ukazují nejen stále rostoucí zátěž českého zdravotnictví zhoubnými novotvary mozku, ale také pozitivní výsledky péče o pacienty s těmito onemocněními. V této oblasti je NOR nezastupitelným zdrojem informací pro hodnocení i plánování léčebné péče.

IV/40. WEB ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP SLAVÍ 20 LET – CO NABÍZÍ PRAKTICKÝM LÉKAŘŮM A JEJICH PACIENTŮM?

NOVÁKOVÁ P.

Česká onkologická společnost ČLS JEP, Praha

Role praktických lékařů zejména ve zlepšení časné diagnostiky zhoubných nádorů, výchově k prevenci a v péči o onkologického pacienta je nezastupitelná. Praktičtí lékaři jsou velmi významnou částí v algoritmu včasného zachytu, diagnostiky a péče o pacienta v období onkologické léčby i po ní, ať už se jedná o péči o pacienta v remisi nebo o paliativní léčbu. Jejich znalost diagnostických a léčebných postupů v onkologii, postupů v dispenzární péči a také nežádoucích účinků tradičních i nových léčebných metod je tak velmi důležitou součástí péče o pacienta. Proto Česká onkologická společnost (ČOS) na svých webových stránkách linkos.cz vytvořila samostatnou sekci věnovanou primární péči, ve které nabízí témata určená právě pro lékaře prvního kontaktu. Pomocí praktickým lékařům je také zcela nový modul o prevenci zhoubných nádorů, kam mohou lékaři odkazovat své pacienty např. v rámci preventivních prohlídek. V neposlední řadě najdou na Linkosu užitečné praktické informace a kontakty i onkologicky nemocní v péči praktického lékaře a jejich blízcí. **Cíl:** Hlavním cílem přednášky je seznámit účastníky vzdělávací akce „Onkologická problematika v ordinaci praktického lékaře“ s informacemi, které onkologická společnost na svých stránkách nabízí praktickým lékařům a jejich pacientům, pozvat je k návštěvě Linkosu a k odběru zpravodaje pro praktické lékaře a požádat o předání informace o Linkosu svým pacientům. Přednáška má tyto základní cíle: 1) seznámit posluchače s rozsahem a druhem informací, které jsou určeny praktickým lékařům v oblastech prevence, zvládnání toxicity onkologické léčby, v oblasti paliativní péče a dispenzarizace; 2) upozornit na informace a kontakty, které jsou na Linkosu určeny onkologickým pacientům v péči praktických lékařů a které pokrývají všechny fáze nemoci a léčby; 3) představit obsah Linkosu určený laikům z oblasti primární a sekundární onkologické prevence a aktivity Sekce preventivní onkologie ČOS, které vyvíjí na Linkosu směrem k laikům, např. živá vysílání o prevenci rakoviny nebo preventivní poradnu. Webový portál linkos.cz je zdrojem informací jak pro odborníky, tak pro pacienty a pro širokou veřejnost se zájmem o zdraví. Linkos spolupracuje s širokým množstvím subjektů, které se zaměřují na informace z oblasti onkologie. Portál se neustále vyvíjí. Web onkologické společnosti letos oslaví 20 let. Od počátku sloužil na doméně linkos.cz lékařům a členům ČOS. V roce 2006 vznikla část pro pacienty a jejich blízké, od roku 2013 přináší také informace, které jsou zaměřené na primární péči a od roku 2017 má samostatný modul o onkologické prevenci.

IV/65. NOVÝ NÁRODNÍ ZDRAVOTNICKÝ INFORMAČNÍ SYSTÉM ČR A JEHO MOŽNOSTI V OBLASTI ONKOLOGIE A ONKOCHIRURGIE NA PŘÍKLADU ZHOUBNÝCH NÁDORŮ PROSTATY

DUŠEK L.¹, MUŽÍK J.², KREJČÍ D.², SVOBODOVÁ I.²

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

Východiska: Národní zdravotnický informační systém (NZIS) prošel v uplynulém období zásadní rekonstrukcí, podloženou i adekvátní legislativní úpravou (zákon č. 372/2011Sb., ve znění pozdějších předpisů; předmětná novela přijata v květnu 2016). V zákoně jsou nově definovány komponenty NZIS, pravidla pro jejich propojování a režimy zpracování dat. Rekonstruovaný NZIS představuje platformu, která umožní velmi reprezentativní hodnocení epidemiologické zátěže národů, distribuce péče o pacienty v celém systému zdravotnictví a nově též frekvenci indikace konkrétních výkonů a související analýzu typologie pacientů a výsledků péče. **Cíl:** Představit komplexní informační možnosti NZIS na příkladu zhoubných nádorů prostaty a doložit zcela nová data z mapování výkonů robotické prostatektomie. **Výsledky:** Zhoubný nádor (ZN) prostaty (C61) je nejčastějším nádorem v urologii u mužů a podle posledních dostupných dat Národního onkologického registru z období 2012–2016 jde o nejčastější malignitu u mužů kromě kožních nádorů (15,7 % všech nově diagnostikovaných ZN). V období 2012–2016 byl střední věk u nově nemocných se ZN prostaty 68 let (50 % nemocných je ve věku 63–74 let). Incidence vykazuje dlouhodobě převážně rostoucí trend. V roce 2016 dosáhl počet nově diagnostikovaných onemocnění 7 305, tedy 140,7 případů na 100 tisíc mužů. Mortalita do roku 2005 mírně rostla, od tohoto roku je relativně stabilizovaná. V roce 2016 zemřelo na C61 1 421 mužů, tedy 27,4 úmrtí na 100 tisíc mužů. Růst incidence v minulých letech a stabilizovaná mortalita vedou k růstu prevalence nádorů prostaty, k 31. 12. 2016 žilo v ČR 57 607 mužů s tímto onemocněním nebo s jeho anamnézou, což je 1 109,3 případů na 100 tisíc mužů, ve srovnání s rokem 2006 tak prevalence vzrostla o 143 %. Dle studie GLOBOCAN 2018 je ČR v incidenci ZN prostaty na 6. místě v Evropě a na 13. místě ve světě (dle ASR W na 100 tisíc mužů). Mortalita na ZN prostaty je na nižších středních hodnotách, ČR je na 22. místě v Evropě a na 98.–100. místě ve světě. K příznivému poměru mortality a incidence zásadním způsobem přispívá vysoký podíl časných stadií mezi nově diagnostikovanými ZN prostaty, který v letech 2012–2016 dosáhl 70 % (stadium I 42 %, stadium II 28 %). Tato skutečnost spolu se zvyšující se úspěšností léčby pak přispívá také k růstu 5letého přežití pacientů s touto diagnózou, kdy je v období 2013–2016 doložitelné zlepšení 5letého relativního přežití o 14–15 % než v období před rokem 2005. **Závěr:** Prezentace představí obsah jednotlivých nových komponent NZIS a jejich informační přínos pro hodnocení onkologické péče na příkladu zhoubných nádorů prostaty. Budou doloženy z mezinárodního hlediska nadprůměrné výsledky léčby u tyto pacienty v ČR a přínos robotické chirurgie těmto výsledkům.

IV/114. ZHOUBNÉ NÁDORY GIT – JE ROZDÍL V INCIDENCI, MORTALITĚ A DÉLCE ŽIVOTA V ZÁVISLOSTI NA VĚKU A POHLAVÍ?

DUŠEK L.¹, MUŽÍK J.², KREJČÍ D.², SVOBODOVÁ I.²

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

Celková incidence zhoubných nádorů gastrointestinálního traktu (C15–C26) byla v letech 2012–2016 průměrně 14 460 nových onemocnění ročně, což je 137,3 na 100 tisíc osob. Tato onemocnění byla 1,44× častější u mužů (8 420 ročně, 162,8 na 100 tisíc mužů) než u žen (6 040 ročně, 112,7 na 100 tisíc žen). V letech 2012–2016 průměrně ročně zemřelo na zhoubné novotvary GIT 8 956 osob (85,0 na 100 tisíc osob), úmrtí na tato onemocnění byla 1,36× častější u mužů (5 089 úmrtí, 98,4 na 100 tisíc mužů) než u žen (3 867 úmrtí, 72,2 na 100 tisíc žen). Prevalence, tedy počet osob žijících s těmito onemocněními, dosáhl koncem roku 2016 počtu 70 545 osob (667,7 na 100 tisíc osob), prevalence byla 1,30× vyšší u mužů (39 219 pacientů, 755,2 na 100 tisíc mužů) než u žen (31 326 pacientek, 583,1 na 100 tisíc žen). Vývoj incidence těchto onemocnění je v posledních letech stabilizovaný, mezi roky 2006–2016 poklesla incidence o 0,5 % (u mužů vzrostla o 1,1 %, u žen poklesla o 3,0 %). Mortalita na ZN GIT klesá, mezi roky 2006–2016 poklesla o 12,6 % (o 10,9 % u mužů a o 14,9 % u žen). Prevalence těchto onemocnění v populaci ČR setrvale roste, mezi roky 2006–2016 vzrostla o 38,7 % (o 40,0 % u mužů, o 36,9 % u žen). Incidence těchto onemocnění prudce narůstá po 45. roku věku a vrcholu dosahuje po 80. roku věku u obou pohlaví, v letech 2012–2016 byl střední věk při zjištění onemocnění 70 let, 50 % pacientů bylo ve věku 62–77 let (68 (62–75) let u mužů, 71 (63–80) let u žen). Nejčastějšími ZN GIT jsou ZN tlustého střeva a konečníku (C18–C20), ZN slinivky břišní (C25) a ZN žaludku (C16) u mužů i u žen. Epidemiologické charakteristiky těchto onemocnění v letech 2012–2016 byly následující. ZN tlustého střeva a konečníku (C18–C20). Incidence byla ročně 7 967 nových onemocnění (4 766 u mužů, 3 201 u žen), tj. 75,7 na 100 tisíc osob (92,1 na 100 tisíc mužů, 59,7 na 100 tisíc žen, 1,54× vyšší u mužů), incidence za posledních 10 let poklesla o 2,8 % (u mužů o 2,0 %, u žen o 4,3 %). Ročně na tyto novotvary zemřelo 3 481 osob (2 042 mužů, 1 439 žen), což je 33,1 úmrtí na 100 tisíc osob (39,5 na 100 tisíc mužů, 26,9 na 100 tisíc žen, 1,47× častější u mužů) a mortalita za 10 let poklesla o 21,9 % (u mužů o 21,4 %, u žen 22,8 %). Prevalence koncem roku 2016 dosáhla počtu 57 730 pacientů (32 603 mužů, 25 127 žen), tedy 546,4 nemocných na 100 tisíc osob (627,8 na 100 tisíc mužů, 467,7 na 100 tisíc žen, 1,34× vyšší u mužů) a prevalence za 10 let vzrostla o 38,6 % (u mužů o 40,6 %, u žen o 35,8 %). Střední věk při diagnóze byl 69 let, 50 % pacientů bylo ve věku 62–77 let (69 (62–75) let u mužů, 71 (63–79) let u žen). Pětileté relativní přežití všech pacientů dosáhlo 58,2 % (stadium I 89,1 %, stadium II 75,3 %, stadium III 57,7 %, stadium IV 9,4 %). ZN slinivky břišní (C25). Incidence byla ročně 2 187 nových onemocnění (1 125 u mužů, 1 062 u žen), tj. 20,8 na 100 tisíc osob (21,7 na 100 tisíc mužů, 19,8 na 100 tisíc žen, 1,10× vyšší u mužů), incidence za posledních 10 let vzrostla o 20,0 % (u mužů o 19,6 %, u žen o 20,3 %). Ročně na tyto novotvary zemřelo 1 995 osob (1 021 mužů, 974 žen), což je 18,9 úmrtí na 100 tisíc osob (19,7 na 100 tisíc mužů, 18,2 na 100 tisíc žen, 1,08× častější u mužů) a mortalita za 10 let vzrostla o 10,4 % (u mužů o 11,8 %, u žen 8,9 %). Prevalence koncem roku 2016 dosáhla počtu 2 229 pacientů (1 064 mužů, 1 165 žen), tedy 21,1 nemocných na 100 tisíc osob (20,5 na 100 tisíc mužů, 21,7 na 100 tisíc žen, 1,06× vyšší u žen) a prevalence za 10 let vzrostla o 73,0 % (u mužů o 55,6 %, u žen o 92,4 %). Střední věk při diagnóze byl 70 let, 50 % pacientů bylo ve věku 63–78 let (68 (62–75) let u mužů, 72 (64–80) let u žen). Pětileté relativní přežití všech pacientů dosáhlo pouze 5,4 % (stadium I 36,3 %, stadium II 12,8 %, stadium III 2,0 %, stadium IV 1,4 %). ZN žaludku (C16). Incidence byla ročně 1 474 nových onemocnění (866 u mužů, 608 u žen), tj. 14,0 na 100 tisíc osob (16,7 na 100 tisíc mužů, 11,4 na 100 tisíc žen, 1,47× vyšší u mužů), incidence za posledních 10 let poklesla o 17,5 % (u mužů o 18,0 %, u žen o 17,1 %). Ročně na tyto novotvary zemřelo 1 074 osob (625 mužů, 449 žen), což je 10,2 úmrtí na 100 tisíc osob (12,1 na 100 tisíc mužů, 8,4 na 100 tisíc žen, 1,44× častější u mužů) a mortalita za 10 let poklesla o 23,9 % (u mužů o 24,4 %, u žen o 23,4 %). Prevalence koncem roku 2016 dosáhla počtu 5 122 pacientů (2 780 mužů, 2 342 žen), tedy 48,5 nemocných na 100 tisíc osob (53,5 na 100 tisíc mužů, 43,6 na 100 tisíc žen, 1,23× vyšší u mužů) a prevalence za 10 let vzrostla o 14,7 % (u mužů o 13,7 %, u žen o 15,8 %). Střední věk při diagnóze byl 70 let, 50 % pacientů bylo ve věku 62–79 let (69 (62–77) let u mužů, 72 (62–81) let u žen). Pětileté relativní přežití všech pacientů dosáhlo 20,7 % (stadium I 58,7 %, stadium II 31,3 %, stadium III 14,1 %, stadium IV 2,7 %).

IV/122. REKONSTRUOVANÝ NZIS ČR – CO VŠE VYPOVÍDAJÍ NOVÁ DATA O PREVALENCI LÉČENÝCH A SLEDOVANÝCH PACIENTŮ SE ZHOUBNÝMI NÁDORY?

DUŠEK L.

Institut biostatistiky a analýz LF MU, Brno

Východiska: Národní zdravotnický informační systém (NZIS) prošel v uplynulém období zásadní rekonstrukcí, podloženou i adekvátní legislativní úpravou (zákon č. 372/2011Sb., ve znění pozdějších předpisů; předmětná novela přijata v květnu 2016). V zákoně jsou nově definovány komponenty NZIS, pravidla pro jejich propojování a režimy zpracování dat. Tento proces znamenal *de facto* přípravu NZIS na roli datové základny elektronického zdravotnictví a úprava NZIS navrhovaná v předloženém věcném záměru zákona je logickým pokračováním tohoto vývoje. Zásadním přínosem této úpravy byl fakt, že zákon nevytvářel žádné nové zdravotní registry, naopak přinesl omezení jejich obsahu a omezení rozsahu prováděných statistických šetření. Tyto kroky přinesly podstatnou redukci administrativní zátěže pro poskytovatele zdravotních služeb. Toho je dosahováno zejména širším využitím již existujících zdrojů dat, vč. centrálních datových zdrojů generovaných v rámci elektronizace zdravotnictví. **Cíl:** Výše provedené úpravy a rekonstrukce NZIS jsou zásadním přínosem pro národní onkologický informační systém, který do roku 2014 čerpal naprostou většinu svých dat pouze z Národního onkologického registru. Jakkoli je tento registr i nadále nepostradatelný a přináší velmi cenné epidemiologické informace, pro exaktní hodnocení klinické praxe není dostačující. Epidemiologická data je nezbytné doplnit dalšími plošnými zdroji dat o hospitalizacích onkologických pacientů, o dostupnosti léčby, o konzumovaných zdravotních službách a jejich kvalitě a výsledcích. K tomuto účelu nově slouží zejména následující komponenty NZIS: 1) Národní registr poskytovatelů zdravotních služeb (NRPZS) je referenční informační systém registrující všechny poskytovatele zdravotních služeb a jejich základní charakteristiky. 2) Národní registr zdravotnických pracovníků (NRZP) je referenční informační systém registrující všechny zdravotnické profesionály a jejich základní charakteristiky určené zákonem. 3) Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZS) obsahuje data zdravotních pojišťoven v hospitalizační i ambulantní oblasti vč. kompletních dat o vykázaných diagnózách, procedurách a léčbě. V současnosti jsou data k dispozici v letech 2010–2018. 4) Národní registr hospitalizovaných (NRHOSP) je celoplošným populačním registrem, kde jsou evidovány osoby, které byly hospitalizované na lůžkových odděleních a jejichž hospitalizace byla ve sledovaném období ukončena. Data jsou k dispozici z let 1994–2018, plný rozsah sledovaných údajů pak v letech 2007–2018. **Závěr:** Prezentace představí obsah jednotlivých nových komponent NZIS a jejich informační přínos pro hodnocení onkologické péče. Zejména bude kladen důraz na regionální hodnocení dostupnosti a migrace pacientů a na hodnocení výsledků péče. Metodická část prezentace doloží využití nových dat NZIS pro validaci obsahu Národního onkologického registru a implementaci nové podoby tzv. lékových registrů České onkologické společnosti ČLS JEP.

IV/124. HODNOCENÍ CELKOVÉHO POKRYTÍ POPULACE KOLOREKTÁLNÍM SCREENINGEM A SOUVISEJÍCÍMI DIAGNOSTICKÝMI VÝKONY

NGO O.¹, DUŠEK L.², ZAVORAL M.³, SUCHÁNEK Š.³, SEIFERT B.⁴, MÁJEK O.²

¹Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ²Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha, ³Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – VFN Praha,

⁴Ústav všeobecného lékařství, 1. LF UK v Praze

Východiska: Screeningový program karcinomu tlustého střeva a konečníku je v ČR oficiálně zaveden již od roku 2000. Program je organizovaný a nabízí osobám ve věku od 50 let test na okultní krvácení do stolice v jednoletém intervalu (TOKS; po pozitivním výsledku testu navazuje tzv. TOKS + kolonoskopie). Osoby ve věku od 55 let mají možnosti volby mezi TOKS nebo přímo screeningovou kolonoskopií. Od roku 2014 navíc započalo adresné zvaní ke screeningu pro neúčastnící se osoby. Vedle vyšetření ve screeningu je prováděno velké množství diagnostických vyšetření kolorekta, zejména kolonoskopií. Hlavním cílem sdělení je odhadnout celkové pokrytí cílové populace screeningem se zahrnutím zmíněných provedených diagnostických vyšetření. **Materiál a metody:** Odhad celkového pokrytí kolorektálním screeningem a diagnostickými vyšetřeními byl proveden za využití Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS), který eviduje veškeré zdravotní služby hrazené zdravotními pojišťovnami, a to na úrovni individuálních dat v deidentifikované podobě. Pokrytí bylo hodnoceno v rámci 3letého intervalu na základě dat z období 2015–2017 pro užší cílovou populaci ve věku 50–69 let v roce 2017. **Výsledky:** Cílová populace ve věku 50–69 let dosahovala v roce 2017 přibližně 2,7 milionu osob. Standardně hodnocené pokrytí screeningovým TOKS (ve 2letém intervalu, resp. 1letém u osob 50–54 let) se pohybuje v posledních letech nad úroveň 30 %. Pokrytí osob screeningovými TOKS nebo screeningovou kolonoskopií v uvedeném 3letém intervalu dosahovalo 44 % (vyšetřeno téměř 1,2 milionu osob – z drtivé většiny prostřednictvím TOKS). Při současném zahrnutí osob, kterým byla provedena diagnostická kolonoskopie (vyšetřeno navíc 163 tisíc osob) dosahuje celkové pokrytí cílové populace 50 %. Pokud bychom uvažovali také osoby s provedenými diagnostickými TOKS (vyšetřeno navíc 61 tisíc osob), tak je celkové pokrytí o něco vyšší a dosahuje 52 %. **Závěr:** Při hodnocení pokrytí screeningovými vyšetřeními ve 3letém intervalu je patrné, že jisté procento osob nechodí pravidelně ke screeningu v definovaném 2letém intervalu k provádění TOKS. V rámci výpočtu celkového pokrytí je možné uvažovat u dané cílové populace také osoby, u kterých byl proveden diagnostický výkon související s prevencí nádorů tlustého střeva a konečníku. Z dosavadních výsledků založených na individuálních datech lze sledovat zřetelně vyšší celkové pokrytí cílové populace (při úvaze diagnostických výkonů) než pouze v případě pokrytí screeningovými vyšetřeními.

Práce byla realizována za podpory Operačního programu zaměstnanost, Národní koordinační centrum programů časného záchytu onemocnění (CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0006904) a Datová základna realizace screeningových programů (CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0007216).

IV/125. POPULAČNÍ HODNOCENÍ PŘEŽITÍ Z DAT NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU

SVOBODOVÁ I.¹, KREJČÍ D.², PAVLÍK T.², MUŽÍK J.¹, DUŠEK L.²

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

Východiska: Populační přežití onkologických pacientů hraje významnou roli při hodnocení výsledků léčebné péče. Tzv. čisté přežití (net survival) umožňuje poskytnout odhad přežití za situace, kdy sledované onemocnění je jedinou možnou příčinou onemocnění. Cílem této práce je uvést odhady přežití léčených onkologických pacientů dle vybraných diagnostických skupin za období 2013–2016. Dále sledovat historický vývoj přežití a srovnávat více časových období. Na závěr práce uvádí pro čtyři nejčtenější diagnostické skupiny vývoj přežití nejenom v čase, ale i při rozlišení klinického stadia onemocnění při diagnóze. **Materiál**

a metody: Výsledná práce kombinuje data Národního onkologického registru (NOR) s populační mortalitou ČR. K hodnocení přežití bylo pro srovnání použito jednak relativního, jednak čistého přežití. Výsledky přežití jsou věkově standardizovány, přičemž ke standardizaci byla zvolena věková struktura pacientů diagnostikovaných v období 2013–2016. Práce hodnotí pouze první zhoubné novotvary ve sledované lokalitě a zaměřuje se pouze na dospělé pacienty s vykázanou primární protinádorovou léčbou dle dat Národního onkologického registru. **Výsledky:** V období 2013–2016 dosahovali nejvyššího 5letého čistého přežití pacienti se zhoubným novotvarem (ZN) štítné žlázy (97,6 %), dále pak pacienti se ZN varlete (95,5 %), ZN prostaty (92,2 %) a pacientky se ZN prsu (87,4 %). Naopak nejnižší hodnoty přežití byly pozorovány u pacientů se ZN slinivky břišní (10,4 %), ZN jícnu (13,3 %), ZN jater a intrahepatálních žlučových cest (13,5 %) a u pacientů se ZN průdušnice, průdušky a plicí (16,6 %). Při porovnání nejstaršího (1990–1994) a nejnovějšího (2013–2016) období pozorujeme, že k největšímu zlepšení 5letého přežití došlo u pacientů se zhoubným novotvarem prostaty (35,0 %), dále u pacientů se ZN ledviny (23,4 %), u pacientek se ZN prsu (19,7 %) a u pacientů se zhoubným melanomem kůže (19,0 %). Při detailnějším pohledu s rozlišením klinického stadia pozorujeme u pacientů se zhoubným novotvarem tlustého střeva a konečníku diagnostikovaných ve stadiu I–IV 5leté přežití v období 2013–2016 postupně 91,3; 77,4; 60,4 a 13,4 %, přičemž výrazné zlepšení pětiletého přežití mezi obdobími 1990–1994 až 2013–2016 bylo dosaženo jak u pacientů diagnostikovaných ve stadiu I (27,5 %), ve stadiu II (30,5 %), tak i ve stadiu III (21,7 %). U pacientek se zhoubným novotvarem prsu pozorujeme v období 2013–2016 postupně pro klinické stadium I–IV 5leté přežití 99,5; 90,1; 66,2 a 24,3 %, přičemž mezi obdobími 1990–1994 a 2013–2016 došlo u pacientek diagnostikovaných ve stadiu I k mírnému zlepšení o 8,6 %, ve stadiu II o 11,0 % a ve stadiu III o 14,1 %. U pacientů se zhoubným novotvarem prostaty pozorujeme 5leté přežití v období 2013–2016 100,0; 96,5 a 42,8 % postupně pro klinické stadium I–IV. Výrazné zlepšení přežití mezi obdobími 1990–1994 a 2013–2016 pozorujeme u pacientů se ZN prostaty u všech stadií, tj. stadium I a II (21,2 %), stadium III (38,3 %) a stadium IV (13,5 %). U pacientů se ZN průdušnice, průdušky a plicí pozorujeme v období 2013–2016 postupně pro klinické stadium I–IV 5leté přežití 64,0; 36,1; 11,9 a 3,0 %, přičemž k výraznému zlepšení 5letého přežití mezi obdobími 1990–1994 a 2013–2016 došlo u pacientů diagnostikovaných v klinickém stadiu I (42,0 %) a II (27,4 %). **Závěr:** Předložená práce poskytuje odhady 5letého přežití českých onkologických pacientů za období 2013–2016 a dále pak vývoj přežití mezi roky 1990–2016. Pro nejbližší diagnózy jsou navíc uvedeny hodnoty přežití i při rozlišení klinického stadia onemocnění při diagnóze.

IV/126. NOVÁ METODIKA SBĚRU DAT NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU A STAV JEJÍ IMPLEMENTACE

MUŽÍK J.¹, KLIMĚŠ D.¹, PAVLÍK T.¹, DUŠEK L.¹, PRAUSOVÁ J.²

¹ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha, ² Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Východiska: Evidence novotvarů existuje v ČR od konce 50. let 20. století, kdy začal svou činnost registr novotvarů. V roce 1976 byl založen Národní onkologický registr (NOR) v dnešním slova smyslu a evidovány jsou všechny zhoubné novotvary, od roku 1979 nádory in situ a od roku 1987 nádory nejistého a neznámého chování. Sledování a hlášení nádorů je povinné a je ukotveno v legislativě jako součást Národního zdravotnického informačního systému (NZIS). Hlášení je povinné pro všechny poskytovatele zdravotních služeb (PZS), kteří diagnostikovali a/nebo léčí nově zjištěné onkologické onemocnění. Údaje byly od začátku NOR dosud předávány prostřednictvím tzv. územních pracovišť NOR, jejichž úlohou bylo zkompletovat a udržovat záznamy novotvarů po okresech podle místa trvalého bydliště pacientů. Záznam novotvaru se skládal z těchto částí: 1) údaje o pacientovi a novotvaru při stanovení diagnózy; 2) údaje o primární léčbě novotvaru; 3) údaje o sledování stavu onemocnění (v daných časových intervalech) a o úmrtí (vč. příčin). Veškeré údaje se na územní pracoviště NOR předávaly výhradně v listinné podobě a teprve následně byly zapisovány do databáze NOR. Tento systém sběru dat NOR plně vyhovoval podmínkám a možnostem v době vzniku NOR. S postupnými změnami organizace onkologické péče, s rozšiřováním datových zdrojů dostupných v rámci NZIS a s příchodem nových legislativních pravidel, zejména na ochranu osobních údajů, se stal původní systém sběru dat NOR dlouhodobě neudržitelným a bylo nezbytné provést jeho zásadní změny. **Materiál a metody:** Nová organizace a metodika sběru dat NOR je platná pro novotvary diagnostikované od 1. 1. 2019, hlavní změny jsou následující: 1) údaje do NOR předává poskytovatel zdravotních služeb přímo a nikoliv prostřednictvím územních pracovišť NOR; 2) rozsah sledovaných údajů byl výrazně zredukován, klinická pracoviště předávají pouze údaje o pacientovi a o novotvaru v době stanovení diagnózy v rozsahu hlášení „Incidence novotvaru“, nepředávají se již údaje o primární léčbě a není prováděno sledování stavu pacientů (tyto údaje z původního hlášení budou nahrazeny údaji dostupnými v rámci NZIS – údaje z Národního registru hrazených zdravotních služeb a z Listu o prohlídce zemřelého); 3) údaje o nově zjištěném novotvaru předávají do NOR také poskytovatelé zdravotních služeb oborů patologie a cytologie, nikoliv však na samostatném hlášení, ale v podobě standardního nálezu, zprávy, kterou předává patolog/cytolog žadateli o vyšetření (pro elektronickou formu hlášení je textová část zprávy doplněna o parametrizovaný zápis nálezu novotvaru); 4) veškeré předávání dat bude prováděno výhradně elektronickou cestou v souladu s platnou legislativou, po přechodné období do zavedení potřebných úprav na straně poskytovatelů je možné předávat údaje také v listinné podobě, a to přímo na centrální pracoviště NOR, ÚZIS ČR, Palackého nám. 4, Praha 2. Předávány jsou údaje za tyto nově zjištěné novotvary: a) zhoubné novotvary (C00–C97); b) novotvary in situ (D00–D09); c) novotvary nejistého nebo neznámého chování (D37–D48); d) vybrané nezhoubné/benigní novotvary s morfologií 8683/0 gangliocytický paragangliom nebo 8936/0 gastrointestinální stromální tumor – benigní (diagnózy D10.5–D13.3, D13.5–D13.6, D13.9–D15.9, D20.0–D21.9, D28.2–D28.7, D29.1–D29.2, D30.0–D30.4, D30.9, D32.0–D35.9, D36.7 pouze s morfologií 8683/0 nebo 8936/0), a dále pozitivní bioptické či cytologické nálezy; e) D12 – nezhoubný novotvar tlustého střeva, konečníku, řitního kanálu a řiti; f) N87 – dysplazie hrdla děložního. Diagnózy uvedené v bodech e) a f) předávají pouze pracoviště oborů patologie/cytologie, a to pouze elektronickou cestou po jejím zavedení u poskytovatelů. Pro zajištění potřebné úplnosti údajů u specifických skupin diagnóz budou záznamy dále rozšířeny o specifické diagnostické a klinické údaje (např. u novotvarů dětského věku, u nádorů mizní, krvetvorné a přibližné tkáně apod.). Údaje o novotvarech předané poskytovateli zdravotních služeb výše popsaným způsobem netvoří automaticky výsledné záznamy novotvarů, ale jsou podkladem pro kvalifikované sestavení výsledného záznamu novotvaru a jeho zapsání do databáze NOR. Při této činnosti bude posílena role centrálního pracoviště NOR a bude vytvořena pracovní skupina odborných konzultantů NOR z řad pracovníků onkologických pracovišť, kteří se na kvalifikované posouzení získaných údajů ve vztahu k výslednému záznamu novotvaru budou podílet. **Výsledky:** Aplikace NOR je plně připravena pro elektronické předávání údajů o novotvarech poskytovateli zdravotních služeb. Údaje v rozsahu klinického hlášení „Incidence novotvaru“ je možné předávat přímým zápisem do formuláře v databázi NOR v části vymezené danému poskytovateli zdravotních služeb (role Odborník ZZ), nebo je možné údaje předat datovou dávkou pomocí definovaného datového rozhraní (role Oznamovatel ZZ). Takto předané údaje jsou podrobeny potřebným kontrolám a validacím, jejichž výsledek je předán zpět poskytovateli k vypořádání. Údaje o pozitivním nálezu nově zjištěného novotvaru je za pracoviště oborů patologie/cytologie možné předat datovou dávkou prostřednictvím samostatného datového rozhraní, vč. jeho parametrické datové části (role Oznamovatel PatCyt). Pro podporu zajištění potřebné kvality a úplnosti údajů předávaných do NOR je také připravován certifikovaný kurz „Národní onkologický registr (NOR) – sběr a validace dat“ určený pro nelékařské zdravotnické pracovníky, kteří budou zodpovědní za komplectaci, validaci a předávání údajů do NOR za jednotlivé poskytovatele zdravotních služeb. Pro zajištění co nejlhladšího průběhu přechodu dat NOR na nový způsob organizace jsou také pořádány semináře pro jednotlivé poskytovatele na úrovni regionů a na celostátní úrovni. **Závěr:** Sběr dat NOR dosud nikdy neprošel natolik zásadní změnou a je nezbytné, aby celá transformace proběhla s co nejmenšími dopady na úplnost a kvalitu dat. Koordinační roli v tomto procesu zajišťuje ÚZIS ČR jakožto správce dat NOR, neobejde se však bez aktivní spolupráce všech dotčených subjektů v českém zdravotnictví.

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

V/38. OČKOVÁNÍ ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

CHLÍBEK R.

Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Hlavní cílem očkování onkologických pacientů je bezpečná a účinná protekce infekcí. Mezi hlavní zásady očkování onkologických pacientů patří zahájení očkování co nejdříve po stanovení diagnózy, správné načasování vakcinace, bezpečná aplikace vakcíny, využívání doporučených očkování a očkování rodinných kontaktů pacienta a zdravotnického personálu. Doporučení očkování pro rodinné kontakty onkologických pacientů zahrnují imunokompetentní kontakty žijící s onkologickým pacientem, které mohou být očkovány jakoukoli inaktivovanou vakcínou, dále živou atenuovanou vakcínou (vyjma orální vakcíny proti poliomyelitidě) bez bezpečnostního rizika pro onkologického pacienta. Všem kontaktům s onkologickým pacientem se doporučuje každoroční vakcinace proti chřipce inaktivovanou tetraivalentní vakcínou. Při očkování onkologických pacientů je velmi důležité správné načasování vakcinace. Živé vakcíny se doporučuje aplikovat ≥ 4 týdny před plánovanou chemo/kortiko/radioterapií, inaktivované vakcíny ≥ 2 týdny před plánovanou terapií. Vakcína proti chřipce může být aplikována kdykoli před zahájením léčby, vč. v průběhu léčby (dvoudávkové schéma). V případě aplikace po skončení chemoterapie se doporučuje očkování zahájit nejdříve za 3 měsíce po léčbě u inaktivovaných vakcín a 6 měsíců u živých vakcín. Mezi základní očkování doporučená onkologickým pacientům patří vakcinace proti chřipce (tetraivalentní vakcínou), proti pneumokokům (konjugovanou 13valentní vakcínou) a proti virové hepatitidě B. Pacientům s funkční hyposplenii (např. radioterapie > 30 Gy/den) se navíc doporučuje očkování proti meningokokům konjugovanou A,C,W,Y vakcínou a rekombinantní menB vakcínou. Malignita nebo případná imunoprese není kontraindikací očkování proti virové hepatitidě A, proti lidskému papilomaviru, proti pertusi. V případě spalniček lze po skončení chemoterapie zkontrolovat hladinu protilátek a případně s odstupem 6 měsíců revakcinovat jednou dávkou vakcíny. Aplikace vakcíny proti varicele se v případě potřeby doporučuje až s odstupem 6–12 měsíců po léčbě. Doporučené je také očkování proti pásovému oparu. Od roku 2018 mají pacienti se zhoubnými novotvory s plánovanou dlouhodobou imunopresivní léčbou plně hrazeno očkování proti chřipce, pneumokokům, meningokokům a hemofilovým nakažám ze zdravotního pojištění. K dosažení vyšší proočkování onkologických pacientů bude do budoucna zapotřebí větší spolupráce onkologů a praktických lékařů, případně vakcinologů a infektologů. Nicméně již dnes může onkolog svému onkologickému pacientovi očkování doporučit i aplikovat.

V/42. PŘÍRODNÍ PREPARÁTY A JEJICH VLIV NA CHEMOTERAPII A CÍLENOU LÉČBU

ONDRA V.

MOÚ, Brno

V současné době se na trhu vyskytuje velké množství přírodních preparátů, které svou reklamou cílí na různé skupiny lidí a slibují zlepšení všech možných stavů. Užívání těchto přírodních preparátů je mezi lidmi hodně rozšířené. Toto rozšíření je způsobeno obecně se vyskytujícím názorem, že přírodní preparáty a látky v nich obsažené mají celou škálu pozitivních efektů na lidský organizmus, nejsou návykové, a především nemohou pacientům za žádných okolností nijak ublížit. Pod těmito přírodními preparáty si můžeme představit jak fytofarmaka, tak i doplňky stravy a různé „superpotraviny“, které jsou k dostání v obchodech se zdravou výživou, příp. na internetu. Z tohoto důvodu je pacienty nutné vhodně edukovat o vhodnosti dalších preparátů v kombinaci s chemoterapií a cílenou léčbou. Jelikož přírodní látky mohou vykazovat vlastní farmakodynamický účinek a ovlivňovat fyziologické funkce, může se nevhodným užíváním takovýchto preparátů snížit účinnost terapie, případně dojít ke zdraví ohrožujícím interakcím. V průběhu přednášky se podíváme na různé přírodní preparáty, jejich obsahové látky, účinky na zdraví, a zda je vůbec vhodné je při chemoterapii nebo cílené léčbě užívat. Cíle: 1) Seznámit posluchače s často užívanými přírodními preparáty; 2) seznámit posluchače s účinky přírodních preparátů na lidské zdraví; 3) poskytnout posluchačům informace, které využijí při výkonu praxe.

V/148. ŠEDÁ ZÓNA MEDICÍNY

HALÁMKOVÁ J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

V posledních desetiletích dochází k významným změnám v chápání medicíny. S rozvojem tzv. klasické medicíny v průběhu 20. století ustoupila do pozadí po několik staletí využívaná tzv. folklorní lidová medicína. V poslední době však můžeme pozorovat jakousi „dvoukolejnou“ péči o zdraví pacientů. Jednu část představuje standardní, západní, akceptovaná léčba prováděná zdravotnickým personálem a druhou postupy, které její součástí nejsou. Vzniká pak situace, že pacient je sice standardní medicínou léčen, sám však vyhledává i jiné postupy, aniž by o tom svého ošetřujícího lékaře informoval. Tímto vzniká tzv. šedá zóna medicíny. Přestože jistě existuje celá řada metod nejenže neefektivních, ale pro zdraví pacientů dokonce škodlivých, neházejme všechny tyto postupy do kategorie neužitečných. Některé z nich, přestože nejsou v onkologii efektivní v rámci kauzální terapie samotného nádorového onemocnění, mohou mít podpůrný účinek, a tím pro pacienta i nezanedbatelný benefit. V dnešní době již existuje celá řada evidence-based podpůrných přístupů z okruhu metod, které byly dříve hodnoceny jako tzv. alternativní a některé z nich jsou dokonce nově akceptovány i v mezinárodních léčebných doporučeních.

V/159. RESEARCH ABOUT ENVIRONMENTAL CONTAMINATION BY CYTOTOXICS AND MANAGEMENT OF SAFE HANDLING PROCEDURES

KORCZOWSKA E.

Clinical Hospital of Lord's Transfiguration, Poland

Background: Evaluating environmental contamination with cytotoxic drugs in hospitals is one of the fundamental requirements to ensure the safety of all healthcare professionals. Over the last few years environmental contamination with cytotoxic drugs in hospitals units has been reported in several publications. However, detailed information on surface contamination with antineoplastic drugs in European hospitals in areas where these drugs are handled is still limited. Therefore, the European Society of Oncology Pharmacy (ESOP) undertook the first independent, multi-centre, pan European study, involving over a dozen hospitals, to measure the current state of cytotoxic contamination in the workplace. Goals of the project: 1) To obtain an overview of the current levels of cytotoxic contamination in the workplace in European hospitals (part I). 2) To measure the level of environmental contamination with cytotoxic drugs circulating within a facility, known as the hospital medication system – process flow of drug (part II). 3) To evaluate the impact of changes to practice which help protect those who work in the areas where the cytotoxic drugs are handled (part III). **Materials and methods:** The study was carried out at 15 hospitals in Europe evaluating the surface contamination in the preparation and administration areas before (part I) and after (part II) the implementation of ESOP recommendations. Assessments of surface contamination with 12 antineoplastic drugs were performed using wipe samples taken from 10 comparable surfaces (5 each in the preparation and administration areas). These samples were analyzed by LC-MS/MS in the Institute of Energy and Environmental Technology (IUTA, Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V.), in Duisburg, Germany. **Results:** The study demonstrated the presence of surface contamination in preparation and administration areas in all hospitals, with measurable amounts of at least one agent detected on sampled surfaces. Before the implementation of the ESOP cleaning recommendations, 324 out of 1,595 results were positive (20%). In 11 of 15 hospitals (73%), substances were detected which were not prepared or administered in the sampling day. After implementation, only 14% of samples were positive (226/1,639), 69% of wards (9/13) improved or stayed at the same level in the number of positive samples. Contamination was detected mostly on the work surfaces of BSCs/Isolators, floors (in pharmacies and in wards) and the armrests of patient's chairs. The floors on the wards were shown to be the most frequently contaminated (42% of samples were positive). **Conclusion:** The MASHA project provided an overview of the local procedures for safe handling of cytotoxic drugs in European hospitals. Environmental contamination with cytotoxic drugs is seen at different levels in different hospitals. The results indicate that current cleaning procedures do not remove residual drug contamination from the surfaces. Despite the progress made in decreasing contamination through the use of supportive devices, a need clearly exists for a standard set of safe working guidelines; these will include a list of the processes to be followed in the production and cleaning areas to minimize the risk of contaminated results in pharmacies and wards. Specialist hospital staff working in oncology areas will use their knowledge and experience to train staff on the content of these guidelines. These sessions will be compulsory, run annually and in line with Quapos® standards.

V/160. KONTAMINACE RŮZNÝCH TYPŮ ONKOLOGICKÝCH STACIONÁŘŮ CYTOSTATIKY – DLOUHODOBĚ SLEDOVANÁ A NOVÁ LÉČIVABLÁHOVÁ L.¹, DOLEŽALOVÁ L.², KOZÁKOVÁ Š.^{2,3}, KUTA J.¹, BLÁHA L.¹¹ Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí, PřF MU, Brno, ² Ústavní lékárna, MOÚ, Brno, ³ Úsek radiační ochrany, MOÚ, Brno

Východiska: Cytostatika představují významná zdravotní rizika pro zaměstnance ve zdravotnictví. Důležitým nástrojem je monitoring pracovního prostředí – sledování kontaminace povrchů. Předchozí výzkum se věnoval především lékárnám, méně informací existuje o výskytu a hladinách cytostatik v dalších prostorách nemocnic, zejména na stacionářích. Cílem studie bylo vyvinout komplexní metodiku stanovení série cytostatik a zjistit jejich rozšíření v různých typech stacionářů v ČR. **Materiál a metody:** Dlouhodobě využívaná LC-MSMS metodika – stanovení hlavních markerů – cyklofosfamidu (CP) a fluorouracilu (FU), byla nově rozšířena o další cytostatika s vysokou spotřebou nebo potenciálním přenosem kontaminace mimo nemocnici. Nově sledujeme paclitaxel (PX), ifosfamid (IF), everolimus (EVE), capecitabin (CAP), imatinib (IMAT), sunitinib (SUN), tamoxifen (TAM), irinotecan (IRI) a metotrexát (MET). Sledována byla také hladina platiny (Pt) metodikou ICP-MSMS jako marker platinových cytostatik. Metodiky byly využity pro analýzy > 170 stěrů z povrchů odebraných v roce 2018 v 18 různých typech nemocnic ČR. **Výsledky:** Vedle poznatků z velkých nemocnic (7 pracovišť) přinesl výzkum vůbec první informace o kontaminaci stacionářů v malých nemocnicích (6) a na hematologických pracovištích (5). Nejvýznamnější zjištění: 1) hladiny CP, Pt a FU a frekvence překračování doporučených limitů jsou u malých stacionářů obecně srovnatelné se situací ve velkých nemocnicích; 2) ve > 50 % vzorků z malých stacionářů bylo detekováno alespoň jedno z dlouhodobě sledovaných cytostatik CP a/nebo Pt; 3) na malých stacionářích byla často prokazována také nově zařazená cytostatika – PX (50 % pozitivních vzorků), TAM (40 %), MET (20 %), IRI (15 %), IF (15 %) a další. Na hematologických stacionářích byl méně často detekován FU (15 % vzorků ve srovnání s 40 % pozitivních z velkých nemocnic), naopak 80 % vzorků bylo pozitivních na CP (velké nemocnice 67 %, malé nemocnice 53 %). **Závěr:** Byla získána první data popisující kontaminaci různých typů stacionářů v ČR širokým spektrem cytostatik. Hladiny kontaminace jsou obecně nezávislé na množství přípravků a velikosti stacionářů. Výsledky využívají manažeři pracovišť a nemocniční hygienici při zlepšování pracovních podmínek a snižování rizik těchto karcinogenních a jinak nebezpečných léčiv zejména s ohledem na zdravotní sestry a sanitární pracovníky.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR reg. č. NV18-09-00188.

V/161. PRVNÍ MONITORING KONTAMINACE CYTOSTATIK NA SLOVENSKU – SROVNÁNÍ ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH PRACOVIŠŤDOLEŽALOVÁ L.¹, BLÁHOVÁ L.², KOZÁKOVÁ Š.^{2,3}, BLÁHA L.²¹ Ústavní lékárna, MOÚ, Brno, ² Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí, PřF MU, Brno, ³ Úsek radiační ochrany, MOÚ, Brno

V rámci mezinárodního projektu zaměřeného na sledování kontaminací cytotoxických látek byly poprvé zmonitorovány také čtyři pracoviště na Slovensku. Tento projekt vycházel z výsledků CYTO projektu, který probíhal v letech 2006–2010 v Ústavní lékárně Masarykova onkologického ústavu v Brně. Od roku 2007 je možnost monitorovat kontaminace cyklofosfamidu a platiny, v roce 2015 došlo k rozšíření metodiky na 5-fluorouracil a v roce 2017 na paclitaxel.

Tyto vybrané analyty tvoří v Ústavní lékárně Masarykova onkologického ústavu více než polovinu objemu všech připravovaných cytotoxických látek. Na slovenských pracovištích byla provedena analýza 33 vzorků odebraných z prostředí lékáren a nemocnic. Díky tomuto projektu bylo možné poprvé porovnat úroveň kontaminace mezi slovenskými a českými pracovišti. V souhrnných výsledcích se potvrdila skutečnost známá již z českého monitoringu, že prostředí lékáren je méně kontaminované než prostředí aplikace. V rámci sdělení budou prezentovány nalezené hodnoty kontaminace cyklofosfamidů, platiny, fluorouracilu a paklitaxelu. Diskutována bude také problematika zavádění nápravných opatření.

V/369. EONS ANEB DOHLÉDNĚME I ZA HRANICE NAŠÍ ZEMĚ

POPELKOVÁ M.

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Evropská onkologická společnost sester neboli European Oncology Nursing Society (EONS) vznikla již v roce 1984 a dala si za cíl podporovat, rozvíjet a vzdělávat onkologické sestry napříč celou Evropou. EONS se snaží propojit evropské státy a dosáhnout srovnatelné kvality onkologické péče a zároveň srovnatelných podmínek pro onkologické sestry. V rámci projektu Recognising European Cancer Nursing (RECaN) probíhá v současné době rozsáhlá studie s hlavním cílem zvýšit uznání přínosu a nutnosti specializace onkologického ošetrovatelství napříč Evropou se zaměřením mj. na odborné ošetrovatelské dovednosti v onkologii, vzdělávání sester, jejich podmínkami pro práci či kompetencemi, ale také strategické vedení, výzkum či prosazování politik a společných zájmů. EONS také letos aktualizovala „Cancer Nursing Education Framework“, který slouží jako základní koncept učebních osnov pro vzdělávání onkologických sester. EONS je unikátní i v dostupnosti – členem je automaticky každá sestra, která je členem národní onkologické organizace, tedy u nás Onkologické sekce ČAS. EONS staví na čtyřech pilířích – Communication, Advocacy, Research a Education, každý pilíř reprezentuje jedna pracovní skupina. Dohromady vytvoří slovo CARE – tedy pečovat, které je klíčové. Pečovat o pacienty, ale i o sebe navzájem, což velmi vystihuje atmosféru EONS. Jedna z aktivit EONS je i pracovní skupina Young Cancer Nurses, tedy Mladé onkologické sestry. Skupina se snaží o vytvoření celoevropské sítě mladých sester do 35 let. Každá země, která se do projektu zapojí, vysílá jednoho zástupce, který je komunikační spojkou z Young Cancer Nurses, resp. EONS. Tento zástupce pak vytváří domácí síť mladých onkologických sester ve spolupráci s národní onkologickou společností sester. Naše zapojení je velmi čerstvé, snažíme se posílit naši komunitu. Cílem posteru je seznámit auditorium s jednotlivými pilíři a aktivitami EONS, otevřít obzory a ukázat možnosti, které EONS nabízí. Možnosti, které vás mohou posunout dále jak v profesním, tak v osobním životě.

VI. Diagnostické metody v onkologii

VI/36. ALGORITMUS MAMMÁRNÍ DISPENZARIZACE ŽEN PO LÉČBĚ KARCINOMU PRSU A ŽEN S VYSOKÝM RIZIKEM VZNIKU KARCINOMU PRSU – ROZDÍLY PROTI KLASICKÉMU MAMMÁRNÍMU SCREENINGU BĚŽNÉ POPULACE ZDRAVÝCH ŽEN

SCHNEIDEROVÁ M., PROCHÁZKOVÁ M., RYBNÍČKOVÁ S.

Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Incidence onkologických onemocnění stoupá, úmrtnost ale stagnuje nebo dokonce mírně klesá. Zvyšuje se tak počet onkologických pacientů sledovaných v onkologických ambulancích. Pacient, který je dlouho bez příznaků nemoci (10–15 let) a riziko relapsu je považováno za nízké, může být k dalšímu sledování předán do péče praktického lékaře. Platí to i pro pacientky po terapii karcinomu prsu. Vyšetření prsu není jen preventivní mamografie (MG) v mamografickém screeningu. Pravidelná vyšetření prsu jsou nutná také u žen po terapii karcinomu prsu a žen s vyšším a vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu. Jednotlivé programy se schématem vyšetření liší (interval vyšetření, výběr zobrazovací metody, začátek a délka sledování). Mamografický screening ČR je základní celoplošný vyhledávací program pro časný záchyt karcinomu prsu. Je určen pro všechny ženy v ČR starší 45 let s běžným populačním rizikem (8 %) a bez příznaků nemoci, poskytuje MG vyšetření 1× za 2 roky. Sledování po léčbě karcinomu prsu. Ženu po léčbě karcinomu prsu je nutné sledovat s cílem časného záchytu lokální recidivy karcinomu prsu nebo časného záchytu druhostranného karcinomu prsu. Sledování je s kratšími intervaly, vedle MG se příp. provádí i UZ a MRI. ESMO (European Society for Medical Oncology) doporučuje toto základní schéma: 1) 1. a 2. rok po léčbě MG, příp. i UZ každých 4–6 měsíců, se začátkem 4–6 měsíců po ukončení terapie, 2) 3.–5. rok po léčbě MG, příp. i UZ každých 6 měsíců, 3) od 5. roku po léčbě MG, příp. i UZ 1× ročně. Předpokládá se, že by žena po léčbě karcinomu prsu a bez příznaků nemoci mohla být předána do péče praktického lékaře asi po 10–15 letech sledování u onkologa. Měla by být sledována i nadále 1× ročně, s každoroční MG, příp. i UZ axil. Lze připustit i schéma s ročním střídáním MG a UZ. Pro tuto situaci, kdy praktický lékař indikuje mamární vyšetření, byla vyčleněna diagnóza Z853 – zhoubný nádor v osobní anamnéze. Jde o diagnózu preventivní, vyšetření nepůjde do „vyžádané péče“. Sledování žen s vyšším a vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu. Karcinom prsu vzniká na podkladě dědičnosti asi u 3–5% populace. Vysoké riziko vzniku karcinomu prsu je spojeno s nosičstvím genetické mutace; empirickým rizikem vzniku karcinomu prsu > 20 %; stavem po radioterapii hrudníku mezi 10.–30. rokem věku. Základní schéma: 1) kontroly po 6 měsících, 2) od 25 let věku (příp. 20 let), 3) základní metodou je MRI (každoroční), příp. MG (každoroční), 4) střídání MRI a MG po 6 měsících.

VI/37. DETEKCE METASTATICKÉHO ROZSEVU DO SKELETU

KŘÍSTEK J.

Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Metastatické postižení skeletu u onkologických pacientů je časté. Většina z nich je v průběhu života pacienta klinicky asymptomatická, ale asi 30 % z nich se projeví jako tzv. skeletální událost, kterou je potřeba nějakým způsobem řešit a představuje závažný klinický, sociální i finanční problém. Primární zobrazovací modalitou je rentgenový snímek, jehož diagnostická výtěžnost je však omezená, zejména u komplexních anatomických struktur jako je páteř nebo pánev. Nástavbovými modalitami je pak kostní scintigrafie, počítačová tomografie, magnetická rezonance, u vybraných případů pak pozitronová emisní tomografie kombinovaná s počítačovou tomografií. Cílem přehledného sdělení je shrnutí indikací jednotlivých metod, pravděpodobnosti výskytu a časté omyly.

VI/59. VYUŽITÍ RŮZNÝCH RADIOFARMAK PRO POZITRONOVOU EMISNÍ TOMOGRAFII – PRAKTICKÉ ZKUŠENOSTI Z MOÚ

ŘEHÁK Z.¹, VAŠINA J.¹, BUDINSKÝ M.²

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

Pozitronová emisní tomografie (PET) je neinvazivní diagnostická metoda zobrazující biodistribuci různých pozitronových radiofarmak v těle. Toto vyšetření je prováděno na Oddělení nukleární medicíny Masarykova onkologického ústavu Brno od roku 2003. V současné době jsou k rutinní výzkumné diagnostice využívány dvě hybridní PET/CT kamery. Nejčastěji využívaným a rutinním radiofarmakem je 18F-fluorodeoxyglukóza (FDG). Vyšetření s tímto radiofarmakem lze využít u většiny nádorových onemocnění, ale také mimo onkologické indikace k detekci některých typů zánětů, lze i lokalizovat epileptický fokus nebo určit viabilitu myokardu. Druhým u nás nejčastěji využívaným radiofarmakem je 18F-fluorocholin (FCH), který lze využívat u pacientů s karcinomem prostaty nebo hepatocelulárním karcinomem, v neonkologické indikaci pak k detekci hyperfunkčních příštítných tělísek. Pro diagnostiku recidivy či diseminace u kurativně léčených pacientů s karcinomem prostaty využíváme PET/CT vyšetření s 18F-fluciclovinem (FACBC). Dosud se nám nepodařilo odstranit všechny překážky k používání 68Ga-PSMA PET/CT vyšetření, které lze považovat pro karcinom prostaty za superiorní. 18F-fluorothymidin (FLT) je proliferací marker, který lze využít jako doplněk i po rutinním vyšetření pomocí FDG nebo jako radiofarmakum k zobrazování nádorů mozku (ač je v této indikaci suboptimální). Pro zobrazení mozku jsou však vhodnější značené aminokyseliny, máme vlastní zkušenosti s použitím 11C-metioninu (MET) v rámci klinického hodnocení a nověji i s 18F-fluoroetyltirozinem (FET). Větší míře využívání obou těchto aminokyselin však brání četné překážky. K detekci kostních ložisek se zvýšenou osteoblastickou aktivitou využíváme 18F-natriumfluorid (NaF). V současné době se připravujeme k zahájení 68Ga-DOTA-TOC PET/CT vyšetření u pacientů s neuroendokrinními nádory. K neonkologickým typům vyšetření, která provádíme, lze zařadit PET/CT s 18F-fluorobatabenem a 18F-flutemetamolem k průkazu s amyloidních plaků v mozku. Příklady jednotlivých vyšetření i jejich indikací jsou předmětem přednášky.

VI/60. NOVÉ TRENDY V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ

ZOGALA D.

Ústav nukleární medicíny, 1. LF UK a VFN v Praze

Prezentována bude přehledová přednáška o nových trendech v nukleární medicíně. Role nukleární medicíny (potažmo zobrazovacích metod) v medicíně a v onkologii se mění. Zvyšuje se kvalita zobrazení, objevily se nové fúzní modalita, exponenciálně roste počet základním výzkumem generovaných radiofarmak. Narůstá význam molekulárního zobrazování, které vedle tradiční lokalizační diagnostiky přináší i podrobnou charakterizaci maligních lézí, jež umožňuje individualizovat terapii, odhadnout její úspěch a celkovou prognózu pacienta. Dochází k prolínání diagnostiky a terapie v konceptu tzv. „teranostiky“. Lze očekávat, že do denní praxe zobrazovacích metod ve střednědobém horizontu zásadním způsobem zasáhne implementace technik umělé inteligence (AI). Úlohu by mohla mít nejen ve výpočetním zpracování obrazu (další zlepšení kvality zobrazení, snížení časových a radiofarmaceutických nároků), při podpoře interpretace nálezů automatickou detekcí patologických lézí, ale i v organizaci provozu, klinické indikaci metod a triage případů. Mimo to také v rychlé sumarizaci velkého množství kvantitativních obrazových parametrů, jejich analýze, klinické interpretaci a propojení zobrazovacích a texturálních znaků s genotypem, popř. fenotypem nádorových buněk (tzv. radiomika). Výše uvedené trendy v diagnostice umožní precizní personalizovanou léčbu, kterou je možno provozovat jen široce multidisciplinárně s intenzivním zapojením lékařů zobrazovacích metod přímo do procesu léčebné péče.

VI/62. PET/MRI VS. PET/CT

FERDA J., FERDOVÁ E., BAXA J.

Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

PET/MRI je hybridní zobrazovací metoda, jejíž podstatou je kombinace morfologického a funkčního zobrazení. Přístroj obsahuje uvnitř cívek magnetické rezonance také detekční systém pozitronové emisní tomografie. PET/MRI umožňuje kombinovat plně diagnostické zobrazení pomocí magnetické rezonance se zahrnutím morfologického zobrazení, farmakokinetických studií, vyšetření difúzně váženými obrazy, funkční magnetickou rezonancí i spektroskopii s přidáním informace o metabolismu tkání, event. jejich jiných biologických kvalit jako je hustota receptorů nebo přítomnost signálních molekul ve tkáních. Optimálními indikacemi PET/MRI jsou zobrazení mozkových nádorů, nádorů hlavy a krku, prsu, prostaty, jater, pankreatu, rekta a dělohy. Kromě výhod plně diagnostického cíleného MRI zobrazení orgánů je výhodou významné snížení radiační dávky ve srovnání s PET/CT. Výhodou je použití PET/MRI u nemocných v dětském věku nebo u nemocných s opakovanými vyšetřeními. Expektance vyléčení onemocnění je velice vysoká, jedná se tedy o nemocné s lymfomy nebo testikulárními tumory.

VI/106. KOMPLEXNÍ GENOMOVÉ PROFILOVÁNÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ SE SOLIDNÍMI TUMORY – ZKUŠENOSTI FN BRNOBEDNAŘÍKOVÁ M.¹, BRANČÍKOVÁ D.¹, HAUSNEROVÁ J.², JANDÁKOVÁ E.², ONDRAČKOVÁ M.³, WEINBERGER V.⁴

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ² Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ³ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, ⁴ Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

Výhodiska: Jedním z hlavních cílů precizní onkologie je optimalizovat indikaci nákladné molekulárně cílené biologické léčby na základě přesné charakteristiky pacienta a jeho nádoru. Inovativní technologie, mezi jinými především sekvenování nové generace (NGS), umožnily dostupnost komplexní biologické analýzy nádorové tkáně a jejich výsledků v relativně krátkém čase a jsou příslibem změny současných léčebných standardů, které navzdory známé genotypové i fenotypové variabilitě zhoubných tumorů až na výjimky nezohledňují individuální molekulární charakteristiky nádoru, resp. jejich dynamický vývoj v čase. **Soubor pacientů a metody:** V období 3/2018–2/2019 podstoupilo 11 pacientů se solidním tumorem (4× vaječníku, 3× tlustého střeva, 2× prsu, 2× slinné žlázy) jednorázové vyšetření vzorku nádorové tkáně pomocí diagnostické platformy FoundationOne[®] CDx (Cambridge, MA, USA) umožňující prostřednictvím technologie NGS detekci alterací ve > 300 vyšetřovaných genech i stanovení komplexní charakteristiky nádorového genomu (mikrosatelitní instabilita a mutační nálože) s cílem identifikovat specifické změny vhodné pro molekulárně cílenou biologickou léčbu. Medián věku v době testování byl 58 let (33–80), všem pacientům bylo nabídnuto testování v době relapsu onemocnění a všichni stvrdili souhlas s vyšetřením podpisem písemného informovaného souhlasu. **Výsledky:** V době pilotní analýzy byl znám výsledek testování u 8 pacientů (4× vaječníku, 2× prsu, 2× slinné žlázy) s mediánem počtu identifikovaných genomických alterací 6 na pacienta (3–9). U 4/8 pacientů byly nalezeny změny s existující potenciálně účinnou cílenou léčbou – mutace v genu BRCA1 1×, CTNNB1 1×, PIK3CA 3×, ERBB2 1×, KRAS 1×, NF1 1×, a to v počtu 1–3 alterace na pacienta. Ve všech případech neměl potenciálně účinný preparát stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění pro danou diagnózu, resp. klinickou situaci. U žádného z testovaných vzorků nebyla nalezena mikrosatelitní instabilita a mutační nálož byla nízká nebo střední. **Závěr:** Komplexní genomové profilování nabízí účinný nástroj pro vytvoření individuálního léčebného plánu založeného na biologických vlastnostech konkrétního nádoru. Pro širší uplatnění v klinické praxi bude nepochybně nutné změnit současný populační přístup při zavádění nových léčebných standardů, resp. změnit orientaci v léku na pacienta.

VI/255. ROTAČNÍ TROMBOELASTOMETRIE A HODNOCENÍ GLOBÁLNÍHO STAVU HEMOSTÁZYŘIHÁČEK M.^{1,2}, DVORSKÝ J.³, VALÍK D.^{1,2}

¹ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ² RECAMO, MOÚ, Brno, ³ Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno

Rotační tromboelastometrie (ROTEM) je metoda globálního stanovení stavu hemostázy, která vznikla v 80.–90. letech 20. století při renezanci tromboelastografie. Základním principem je grafické znázornění tvorby koagula ve vzorku citrátové plně krve pacienta a jeho následné lýzy. Jedná se o point-of-care test, který se provádí přímo v místě vyšetřování pacienta (urgentní příjem, anesteziologicko-resuscitační oddělení, operační sály). Metoda je založena

na principu oscilace cylindrického adaptéru, který je ponořen do nádoby se vzorkem plné krve. K němu je přidána jedna ze základních reagensů, která obsahuje činidlo aktivující koagulaci (dominantně ze zevní cesty koagulace či vnitřní cesty koagulace), příp. i další přidána činidla, např. aprotitin, kyselina tranexamová, inhibitory funkce destiček či heparinázu. S mírou restrikce pohybu adaptéru tvořícím se koagulem koreluje rychlost tvorby a síla koagula a vytváří se záznam – tromboelastogram. V tromboelastogramu jsou hlavními parametry, které monitorujeme, doba koagulace, která závisí na koncentraci koagulačních faktorů, dále rychlost formování koagula, závislá na koncentraci fibrinogenu a počtu destiček, pevnost koagula, která odráží schopnost interakce fibrinogenu, krevních destiček a faktoru XIII a stabilita koagula, která může být narušena zvýšenou fibrinolýzou. Výsledky vyšetření jsou integrovány do vyšetřovacích algoritmů u závažného či život ohrožujícího krvácení a dnes jsou již na mnoha pracovištích součástí terapeutických protokolů. Na základě ROTEM lze léčit závažné poruchy hemostázy cílenou aplikací krevních derivátů, což ve finále snižuje cenu a zvyšuje efektivitu hemoterapie.

VI/256. MORFOLOGIE BAKTERIÍ V RUTINNÍM VYŠETŘENÍ MOČI POMOCÍ DIGITÁLNÍ MIKROSKOPIE V KONTEXTU KULTIVAČNÍHO NÁLEZU

FĚDOROVÁ L., STARÁ V.

Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Východiska: Infekce močového traktu patří mezi časté komplikace hospitalizovaných i ambulantních pacientů. Imunosuprese spojená s protinádorovou léčbou může vést k závažným až fatálním důsledkům. Léčba je výhradně antibiotická, ve fázi I empirická. Na začátku léčby je velmi vhodné odebrat moč na mikrobiologické kultivační vyšetření. Výsledek obvykle známe za 2–3 dny. Naproti tomu vyšetření močového sedimentu je dostupné do 1 hod. Zaměřili jsme se na obrazový záznam močového sedimentu. Z hlediska morfologie bakterií je základní rozlišení na koky a tyčinky. Nález koků v moči obvykle znamená kontaminaci vzorku běžnou mikroflórou kůže a sliznic (*Staphylococcus* sp.). Rovněž ale může znamenat močovou infekci způsobenou enterokoky, které jsou primárně rezistentní k cefalosporinům, a má tedy potenciální dopad na výběr empirického antibiotika. **Metody:** Provedli jsme retrospektivně analýzu 11 kultivačně pozitivních močových nálezů, u kterých bylo provedeno vyšetření močového sedimentu analyzátozem Dirui FUS-2000 (DIRUI Industrial, China). Plně automatizovaný analyzátor snímá obraz částic v usměrněném toku a pomocí softwaru je identifikuje. Počet bakterií v moči je stanoven semikvantitativně v arbitrárních jednotkách (a.j.) 0–4. Obraz močových elementů nemá vysokou kvalitu, ale orientačně lze zkušeným okem rozlišit základní tvar a uspořádání bakterií. Dále jsme vybrali 42 vzorků s nálezem bakterií 2–4 a.j. a zhodnotili je kvalitativně, zda se jedná o převahu koků nebo tyčinek. **Výsledky:** Kultivačně byly v 9 případech potvrzeny tyčinky, ve 2 případech koky. Povrzeny byly kmeny *E. coli* (5), *Kl. pneumoniae* (3), *Serratia marcescens* (1), *Enterococ. faecalis* (1), *Staph. sp.*, běžná mikroflóra (1). V 8 z 9 případů kultivačně potvrzených tyčinek v moči byl v sedimentu nález nejen tyčinek ale i koků, a to v hojném počtu. V případě enterokoků a stafylokoků běžné mikroflóry byl nález v sedimentu pouze koků, tyčinky zcela chyběly. Ze 42 močových sedimentů, kde byla kvantifikace bakterií 2–4 a.j., bylo 32 případů hodnoceno jako koky, 10 případů jako tyčinky. **Závěr:** Orientační morfologie a uspořádání bakterií z močového analyzátoru FUS-2000 svou hrubou kvalitou nemůže být srovnána s mikrobiologickým vyšetřením a neposkytuje žádné informace o konkrétním kmeni a jeho citlivosti. Ale může být rychlým orientačním pomocným nástrojem ve výběru empirického antibiotika, zejm. k vyhnutí se cefalosporinů u močových infekcí s masivním nálezem koků a úplnou absencí tyčinek v sedimentu. Nález koků v sedimentu je častější a při absenci jiných příznaků močové infekce znamená pouze běžnou mikroflóru kůže a sliznic.

VI/257. VYUŽITÍ SPECIÁLNĚ VYCVIČENÝCH SIGNÁLNÍCH PSŮ V DIAGNOSTICE NĚKTERÝCH ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

TAVANDZIS S.¹, MATULOVÁ P.¹, KAŇA J.¹, ROUBEC J.², LUKÁČOVÁ I.³, VALÍK D.^{4,5}

¹ České centrum signálních zvířat, z.s., Nový Jičín, ² Plicní oddělení, Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava, ³ Gynekologicko-porodnické oddělení, Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava, ⁴ RECAMO, MOÚ, Brno, ⁵ Úsek Banky biologického materiálu, MOÚ, Brno

Těkavé organické sloučeniny uvolňované z nádorových buněk do tělních tekutin, lze kromě diagnostických přístrojů detekovat také pomocí kvalitně vycvičených signálních psů. Taková zvířata jsou již využívána k výzkumu v různých zemích Evropy i jinde ve světě, a to s různou mírou úspěšnosti (senzitivita, specifita, resp. prediktivní hodnoty). Toto sdělení si klade za cíl seznámit posluchače se současným stavem poznání v tomto oboru a také s vlastními výsledky z výcviku, vč. prezentace krátkého videa. Budou shrnuty současné výsledky a poznatky především v oblasti olfaktometrické diagnostiky nádoru vaječníků a plic, které bývají často rozpoznány v pokročilejších stádiích vývoje. Posluchači budou také seznámeni s plány zahájení výcviku a experimentů pro diagnostiku nádorů močového měchýře a prostaty z moče, a s problémy tohoto výzkumu. Do pokročilé experimentální fáze bylo zařazeno 5 psů různého věku a plemene. U každého psa bylo hodnoceno více než 1 500 pokusů. Negativní a pozitivní prediktivní hodnoty u detekce různých stadií karcinomu plic se pohybovaly v rozsahu 43–78 % a 82–90 %, u různých stadií karcinomu vaječníků byly tyto hodnoty 35–75 % a 81–90 %. Experimentálně jsme u dvou psů potvrdili také překvapující mez detekce na vzorku séra a 2-butanonu, který bývá, kromě jiných molekul (1-butanol, 2-pentanon, hexanal apod.), přítomen v dechu osob s karcinomem plic. Celkový počet vzorků pacientů a onkologicky zdravých osob použitých při výcviku se pohybují v řádech desítek, což je jeden z limitujících faktorů při výcviku signálních zvířat obecně. Tato skutečnost může přispívat k různým bias, které souvisí s přirozeným chováním zvířat. Pro další pokrok ve výcviku i v experimentech je nutné tento počet výrazně navýšit v rámci širší multioborové spolupráce.

VI/308. MICROSATELLITE INSTABILITY TESTING IN PATIENTS WITH MALIGNANCY

ŘEHULKOVÁ A., SROVNAL J., VIDLAŘOVÁ M., SLAVÍK H., HAJDÚCH M.

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

Background: Microsatellite instability (MSI) is a spontaneous loss or amplification of nucleotides from repetitive DNA regions as a result of DNA mismatch repair falls. MSI testing is used for prediction of immunotherapy response in patients with advanced stages of many malignant neoplasms due to the formation of neoantigens associated with malignant neoplasms. Clinical trials have shown improved survival in patients with MSI-high tumors treated

with inhibitors of programmed cell death 1-ligand (PD-L1). However, there are many diagnostic methods for MSI testing with its own pros and cons. In this study, we compared PCR methods based on Bethesda panel, Promega panel and Idylla instrument. **Methods:** We used PCR to amplify target microsatellite loci (BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, and D17S250, NR-21, NR-24, MONO-27) from cancer and non-cancer DNA. Amplicons were analyzed using label-free electrophoresis on Agilent 2100 Bioanalyzer. Idylla MSI test (Biocartis) utilized only the FFPE tumor tissue. **Results and conclusions:** MSI was tested in 100 patients with various malignancy. MSI results obtained from Bethesda and Promega panel were compared. Eighteen samples were tested using Idylla MSI assay in parallel. MSI status was considered as high instable if at least 30% of tested microsatellites were unstable. MSI analysis revealed high instability in 11% of tested samples. These patients were indicated for PDL-1 inhibitor treatment.

This work was financially supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant no. 15-29021A, IGA UP LF 2019_003, NPU LO1304 and NCMG LM2015091.

VI/329. PREDIKCE ODPOVĚDI NA LÉČBU CHECKPOINT INHIBITORY NA ZÁKLADĚ STANOVENÍ KOMPLEXNÍ MOLEKULÁRNÍ CHARAKTERISTIKY A IMUNOPROFILU SOLIDNÍCH NÁDORŮ

BOŘILOVÁ S.¹, GRELL P.¹, MÜLLER P.², ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{2,3}, FAKTOR J.², VYZULA R.¹

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

Východiska: Imunoterapie představuje v současné době nejvíce se rozvíjející léčebnou modalitu v onkologii. Efekt checkpoint inhibitorů není omezen na typ nádoru, ale je patrný v celém spektru solidních nádorů. Podle typu nádoru je účinná ale jen u 20–40 % pacientů. Cílem projektu je na základě komplexní analýzy nádoru, jeho mikroprostředí a hostitele najít soubor vhodných prediktorů odpovědi na imunoterapii pomocí checkpoint inhibitorů. **Soubor pacientů a metody:** Do projektu jsou zařazováni pacienti se solidními nádory, u kterých bude zahájena imunoterapie pomocí anti-PD1 nebo anti-PDL1 protilátek. U pacientů bude provedena komplexní molekulární charakteristika nádoru a prostředí hostitele. Je prováděno celoxomové sekvenování, nádorová proteomika, imunohistochemické vyšetření nádoru a mikroprostředí, z periferní krve bude analyzován imunoprofil. **Výsledky:** První pacient byl do projektu zařazen 10. 8. 2018. Zatím je do projektu zařazeno 20 pacientů, z toho 15 pacientů s maligním melanomem, 4 pacienti s karcinomem plic a 1 s karcinomem močového měchýře. Medián sledování je 3,1 měsíce. Medián věku je 70 let (rozmezí 39–85 let), 17 mužů a 3 ženy. Kromě 2 pacientů všichni pokračují v léčbě. Odpověď na léčbu bylo možné hodnotit u 12 pacientů, 1 dosáhl kompletní odpovědi, 6 parciální odpovědi, 4 stabilizace onemocnění a 1 dosáhl jako nejlepší odpovědi progresse onemocnění. Léčba byla dobře tolerovaná, max. toxicita byla G2 (pruritus a exantém). První výsledky imunoprofilování ukazují rozdílnou dynamiku imunitních buněk v periferní krvi dle klinické odpovědi na léčbu. Pacient s téměř kompletní odpovědí na léčbu měl již iniciálně vyšší zastoupení efektorových CD45RO⁻ CD27⁻ CD8⁺ buněk a během léčby dochází k vzestupu počtu CD8⁺ cytotoxických T lymfocytů (1,8× baseline), gammadelta T lymfocytů (1,9×), NK buněk (1,8×) a NKT-like CD3⁺ CD56⁺ buněk (2×). Na druhou stranu, pacient s progresí onemocnění měl iniciálně nižší zastoupení efektorových CD45RO⁻ CD27⁻ T lymfocytů a v subpopulaci imunitních buněk v průběhu léčby nedocházelo k významnějším změnám. Komplexnější genomové a proteomické analýzy budou k dispozici později. **Závěr:** Imunoterapie je účinná u celé řady onkologických diagnóz. Je zcela zásadně nutné pátrat po možných prediktorech odpovědi na léčbu checkpoint inhibitorů. V našem projektu se snažíme pomocí komplexní charakteristiky tumorů a mikroprostředí hledat potenciální biomarkery odpovědi.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV18-03-00339.

VI/349. ALTERNATIVNÍ HODNOCENÍ JAKOSTI RADIOFARMAK 99MTCSENTI-SCINT

VYŠINSKÝ P.¹, BUDINSKÝ M.², ČÍPKOVÁ M.²

¹ Úsek přípravy a kontroly léčiv, MOÚ, Brno, ² Úsek přípravy a kontroly radiofarmak, MOÚ, Brno

Úvod: Hodnocení jakosti radiofarmaka představuje závěrečný krok kontroly před aplikací přípravku pacientovi. Kontrolní metody jsou založené na jednoduchých analytických metodách chromatografie popsaných nejčastěji v souhrnu údajů o přípravku (SPC). **Metoda:** V naší studii srovnáváme výsledky stanovení radiochemické čistoty přípravku 99mTcSenti-Scint podle metod popsaných v SPC s výsledky stanovení radiochemické čistoty téhož přípravku s obměněnými mobilními a stacionárními fázemi. **Výsledky:** Obměnou mobilní fáze butanon za laboratorně běžně dostupné látky typu metanol a aceton lze dosáhnout srovnatelných výsledků stanovení radiochemické čistoty. Doporučovaná stacionární fáze ITLC-SG je nahraditelná chromatografickým papírem Whatman. **Závěr:** Na základě našich měření lze mobilní a stacionární fáze doporučené SPC nahradit alternativními mobilními a stacionárními fázemi. Takto obměněné postupy hodnocení jakosti radiofarmak přináší srovnatelné výsledky s doporučenými postupy hodnocení jakosti radiofarmak.

VII. Onkochirurgie, lokální aplikace protinádorových léčiv

VII/64. ROBOTICKÁ CHIRURGIE V ČR – HISTORIE, SOUČASNOST, BUDOUCNOST

ŠTUDENT V., ŠTUDENT V. jr.

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Rozvoj onkourologické optativy přinesl výborné výsledky léčby onkologicky nemocných, následně se zaváděly jiné méně invazivní metody, nejprve laparoskopie a v posledních 15 letech robotická chirurgie. Robotická chirurgie se stala díky vyšší vstupní nákladnosti nedostižnou metodou pro ekonomicky neprosperující země a v ČR pro instituce, které mají problémy s rozpočtem. V současné době je v ČR nainstalováno devět robotických systémů. Jejich distribuce není zcela ideální, neboť byla ovlivněna již zmiňovanou ekonomikou institucí a odbornou aktivitou urologů v těchto institucích. V neposlední řadě i „prestiž urologie“ jako oboru je místně ovlivněna vedením urologického pracoviště těchto zařízení. Robotická chirurgie postupně získává popularitu jako minimálně invazivní přístup, který se vyznačuje výrazným snížením krevních ztrát, menší bolestí a lepší rekonvalescencí. Je využíván da Vinci chirurgický systém, který má intuitivní „endowrist“, což umožňuje přenesení pohybu rukou na robotické nástroje. To výrazně zkracuje tzv. tréninkovou learning curve a rovněž umožňuje tzv. demokratizaci radikální prostatektomie, tzn. i průměrně zručný chirurg zvládne operaci velmi precizně s výsledkem erudovaného operátora (na rozdíl od laparoskopie). Nejen tyto nesporné výhody ovlivnily poměrně rychlý nástup robotické chirurgie v ČR, kolem roku 2014 bylo 7 aktivních center, vybavených většinou robotickými systémy 1. generace. Toto se však záhy změnilo, neboť skončila 8letá životnost prvních systémů a jejich postupná obnova nebyla vůbec snadná. V tomto období téměř 2 let pracovala plně jen tři robotická pracoviště. Jejich práce a výsledky byly pod drobnohledem zdravotních pojišťoven, MZ ČR a odborné veřejnosti. Nejdůležitější však byla spokojenost operovaných pacientů a díky jejich velmi pozitivním signálům vnímaných širokou veřejností robotická chirurgie toto kritické období překonala. Stále však nebyl MZ ČR stanoven v sazebníku výkonu kód pro robotickou chirurgii. Nic nebylo centrálně určeno a úhrady byly závislé na šikovnosti administrativních pracovníků jednotlivých institucí při jednání s krajskými pobočkami zdravotních pojišťoven. Rovněž je vhodné si uvědomit, že robotická chirurgie svým globalizačním rozšířením umožnila stejnou kvalitu operační péče lidem v ČR, v EU či kdekoli v USA. I nejbohatší privátní kliniky v USA či Evropě disponují stejnými robotickými přístroji a stejně školenými robotickými chirurgy. Robotická chirurgie má i přes všechna úskalí, kterými prošla a stále prochází, pevné místo v české urologii.

VII/67. ROBOTICKÁ CHIRURGIE V ONKOGYNEKOLOGII

PILKA R.

Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc

Cíl studie: Cílem tohoto sdělení je historický a současný pohled na zavádění, zkušenosti a využití roboticky asistované laparoskopie v onkogynekoologii, a to vč. vlastních zkušeností. Významnou překážku v dalším rozšiřování minimálně invazivních technik do oblasti gynekologické chirurgie představuje náročná „learning curve“ pro chirurgy a delší operační časy spojené s řadou těchto pokročilých výkonů. Právě pro překonání uvedených překážek byla v posledních letech do instrumentaria gynekologických chirurgů inkorporována robotická chirurgie. Ta v sobě díky schopnosti koncových částí nástrojů napodobovat pohyby lidské ruky, kombinované s třírozměrným pohledem na operační pole, nese potenciál k transformaci laparoskopie. Pouhé 4 roky po schválení da Vinci systému pro gynekoologii využívalo tuto technologii 24 % gynekologických onkologů v USA a 66 % plánovalo navýšení využití tohoto systému v dalším roce. Časná stadium karcinomu hrdla děložního je velmi častou indikací pro použití robotické chirurgie. Robotem asistovaná laparoskopická radikální hysterektomie nabízí lepší kontrolu a vizualizaci operačního pole než laparoskopie. Kromě radikálních hysterektomií je robotická chirurgie využívána i pro provádění radikálních trachelektomií s lymfadenektomií u pacientek s časnými stadii cervikálního karcinomu (IA-IB1) a přáním zachování fertility. Do současné doby byla publikována řada studií, které vyhodnocují provádění chirurgického stagingu endometrálního karcinomu pomocí robotické chirurgie. Všechny studie ukazují nižší krevní ztráty a kratší dobu hospitalizace u robotem operovaných pacientek ve srovnání s laparotomiemi. Zřejmé benefity robotické chirurgie byly prokázány ve studiích zaměřených na obézní pacientky. Při srovnání s laparotomií byl nižší výskyt zánětlivých komplikací hojení ran (2 vs. 17 %) a menší počet závažnějších komplikací (11 vs. 27 %) u pacientek s BMI > 35. V rozsáhlé studii bylo prokázáno, že laparoskopický staging časných stadií ovariálního karcinomu

Výhody

kloubový rozsah pohybů nástrojů
HD 3D zobrazení
eliminace třesu
krátká „learning curve“
ergonomie
vysoká přesnost
mikrochirurgie

Nevýhody

vysoká cena
absence taktálního vjemu
vyšší počet vstupního portů
možnost kolize ramen
(externí/interní)
náročnost při práci ve velkém
chirurgickém poli
(omentektomie)
dostupnost
zaškolený personál

Pozitiva a negativa robotického systému.

Karcinom endometria

stagingový chirurgický výkon – nádory středního a vysokého rizika

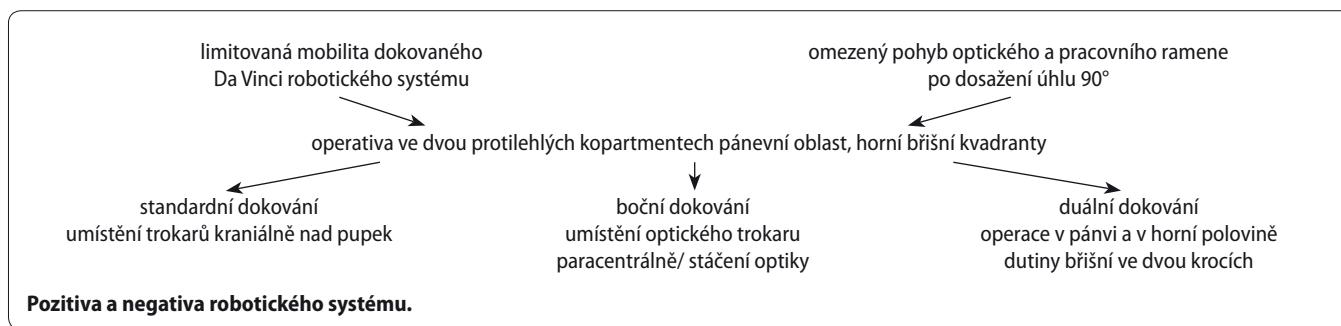
Karcinom hrdla děložního

tagingový a terapeutický chirurgický

Karcinom ovaria

stagingový výkon – časného stadia ?

Indikace robotické chirurgie v onkogynekoologii.



je proveditelný a adekvátní, aniž by došlo ke zhoršení délky přežití. Na druhé straně přetrvávají kontroverze týkající se metastáz v místě zavedení portů, šíření tumoru v důsledku kapnoperitonea, ruptur tumorů a inadekvátního stagingu. **Závěr:** Robotická chirurgie nabízí kratší výukovou křivku a umožňuje provádět komplexní laparoskopické výkony mnohem širšímu počtu onkochirurgů a chirurgů. Tím usnadňuje přístup ke všem výhodám minimálně invazivní chirurgie mnohem většímu počtu pacientů s gynekologickým nádorovým onemocněním.

VII/68. ROBOTICKÁ RESEKCE REKTA PRO KARCINOM – 10 LET ZKUŠENOSTÍ

REJHOLEC J.¹, MORAVÍK J.¹, MALEČEK R.², JOHANIDES O.²

¹ Nemocnice Děčín, o.z., Krajská zdravotní, a.s., ² Masarykova Nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s.

Východiska: Robotický systém da Vinci byl uveden ve světě v roce 1999, v ČR v roce 2005. V práci hodnotíme původní soubor pacientů operovaných v Centru robotické chirurgie Krajské zdravotní, a.s., pro zhoubný nádor rekta na robotickém systému da Vinci S-HD od roku 2008 a od roku 2015 na systému Xi. Zároveň rozebíráme historii robotické operativy pro karcinom rekta v ČR, indikace v ČR a vývoj ve světové robotice. **Materiál a metody:** Retrospektivní analýza resekčních výkonů pro karcinom rekta od 8/2008 do 12/2018. Celkem bylo operováno 299 pacientů, ze souboru byli vyřazeni pacienti s jiným výkonem než pro karcinom rekta a pacienti s provedeným paliativním výkonem, tento soubor čítá 288 pacientů. Porovnáváme první období na systému S-HD a druhé období se systémem Xi. Dále rozebíráme historii robotické chirurgie rekta v ČR na základě dotazů v jednotlivých centrech, indikace robotiky a porovnáváme vývoj v ČR a ve světové robotice dle písemnictví. **Výsledky:** V souboru jsou hodnoceny údaje související s onkologickou operativou rekta, soubor je porovnáván s podobnými pracemi na robotickém systému da Vinci a taktéž se standardními zásadami onkochirurgie. Jsou komentovány výhody a nevýhody robotické chirurgie a její přínos pro operativu karcinomu rekta ve světle nových studií, potvrzujících benefit robotické chirurgie nejen v oblasti operativy rekta. **Závěr:** Výsledky potvrzují, že robotický systém da Vinci, resp. operace na něm provedené odpovídají zásadám onkologické operativy s jasnou výhodou vizualizace malé pánve v souvislosti se zavedením systému Xi. Ve srovnání s otevřenou i laparoskopickou operativou je výrazným benefitem excelentní mobilita v dutině břišní a jasný rozvoj robotické břišní chirurgie nejen na oblast chirurgie rekta.

VII/69. ROBOTICKÁ OPERATIVA V MOÚ – PRVNÍ ZKUŠENOSTI

FIALA L.¹, ŠEFR R.^{1,2}, DOLEŽEL J.^{2,3}, FERANEC R.⁴

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

⁴ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Miniinvazivní operační techniky představují zlatý standard v chirurgické léčbě řady neonkologických i onkologických diagnóz, a to jak ve všeobecné chirurgii, tak i v gynekologii a urologii. Bezpečnost i efektivita miniinvazivních postupů byly potvrzeny mnoha studiemi z pohledu krátkodobých i dlouhodobých onkologických výsledků. V současnosti nejrychleji a nejmohutněji se rozvíjející segment miniinvazivní operativy představuje robotická chirurgie. Kromě obecně známých výhod miniinvazivních postupů nabízí robotická technologie navíc zejména optimální volnost a rozsah pohybu pracovních nástrojů, výrazně lepší ergonomii, stoprocentní eliminaci třesu a v neposlední řadě i 3D zobrazení operačního pole ve vysokém rozlišení. Masarykův onkologický ústav (MOÚ) disponuje od května 2018 robotickým systémem da Vinci Xi firmy Intuitive. Vzhledem k tomu, že Klinika operační onkologie MOÚ sdružuje tři chirurgické odbornosti, které celosvětově nejvíce využívají robotickou technologii (urologie, chirurgie a gynekologie), bylo zavedení robotického programu v MOÚ logickým a přirozeným krokem. V následujícím sdělení bychom vám chtěli přiblížit úskalí zavádění robotické technologie do praxe a seznámit vás s našimi dosavadními výsledky.

VII/70. KARCINOM PROSTATY – PRVNÍ ZKUŠENOSTI S PEROPERAČNÍM VYŠETŘENÍM POSTEROLATERÁLNÍCH OKRAJŮ PROSTATICKÝCH RESEKÁTŮ

VAGUNDOVÁ M.¹, VAGUNDA V.¹, DOLEŽEL J.^{2,3}, KOLOMBO I.⁴, CHAMZIN A.⁵

¹ AeskuLab k.s., Velké Meziříčí, ² Oddělení urologické onkologie, MOÚ, Brno, ³ Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno, ⁴ Urologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha, ⁵ Centrum robotické chirurgie Vysočina, Nemocnice sv. Zdislavy a.s., Mostiště

Východiska: Operační postup šetřící nervově cévní svazky při zachování onkologické radikality a nepostižený resekční okraj může být v indikovaných případech pro pacienta významným benefitem. Od peroperačního vyšetření posterolaterálních okrajů resekátů se očekává jednak predikce extraprostatické

extenze (EPE) karcinomu a dále záchyt nádorové invaze v resekcích okrajích, s možností tumor dále doresekovat. **Soubor pacientů a metody:** V období 2015–2018 jsme peroperačně vyšetřili posterolaterální resekcí okraje u 55 resektů, z toho 23 bilaterálně, 32 unilaterálně. **Postup odběru:** Prostata byla po ukončení preparace extrahována robotickým portem a předána patologovi na operačním sále. V laboratoři byl po obarvení povrchu resektu skrojen posterolaterální aspekt prostaty, příčně zablokovan ve více částech a orientovaně zpracován kryostatovou procedurou. Vzorek (z jedné strany) obvykle měří cca 35–40 × 12 × 3–5 mm a je kompletně zpracován v 6–8 částech, z každé části jsou zhotoveny 3 řezy v různých úrovních a event. i další prořezávky. Doba vyšetření unilaterálně trvá cca 40 min, bilaterálně 60 min – během ní byla prováděna pánevní lymfadenektomie. Hodnocena byla nádorová invaze v jednotlivých částech odběru, známky EPE – sub/intrakapsulární event. perineurální nádorová invaze (PNI) a postižení resekcí okraje nádorem. **Výsledky:** Peroperačně byl tumor zachycen ve 49 odebraných vzorcích. Z nich v 19 byl postižen resekcí okraj a současně v této skupině byla ve 12 případech zastižena PNI sub/intrakapsulárně a ve 4 případech přímo EPE. V dalších 3 vzorcích byla přítomna PNI subkapsulárně, v 1 vzorku byla zřejmá EPE, při negativním resekcí okraji ve všech vzorcích. Zbývajících 26 vzorků s nepostiženým resekcí okrajem bylo bez suspekce na extraprostatické šíření. U všech 23 rizikových peroperačních nálezů byla orientovaně doresekována periprostatická tuková tkáň s nervově cévními svazky. Tumor byl zastižen v 7 doresekátech, v 1 dosahoval resekcí okraje. V definitivním hodnocení byly po doresekování ve 12 případech resekcí okraje negativní. V 7 resekátech zůstaly okraje pozitivní, kromě 2 případů mimo rozsah odběru – nejčastěji vrchol apexu, base a hrdlo měchýře. Z téhož důvodu v dalších 4 případech peroperační vyšetření postižené resekcí okraje nezachytilo. **Závěr:** Postižení resekcí okraje bylo celkově redukováno u 12 z 55 pacientů (20 %). Nervově cévní svazky byly šetřeny u 32 z 55 pacientů (58 %). Indikovaná peroperační biopsie posterolaterálního okraje prostaty zlepšuje onkologické i funkční výsledky radikálních prostatektomií.

VII/72. SROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ RADIOFREKVENČNÍ ABLACE A RESEKCE V LÉČBĚ JATERNÍCH METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

PUDIL J.¹, BATKO S.², BARKMANOVÁ J.³, MENCLOVÁ K.¹, ROUSEK M.¹, PETRUŽELKA L.³, RYSKA M.¹

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

Úvod: U 60 % nemocných s kolorektálním karcinomem (CRC) jsou diagnostikovány jaterní metastázy. Průměrná doba přežívání pacientů stadia IV CRC nepřesahuje 3 roky. Chirurgická léčba zůstává jedinou potenciálně kurabilní metodou s 5letým přežíváním přesahujícím 50 %. Radiofrekvenční ablace (RFA) je nedílnou součástí komplexní léčby nemocných s jaterními metastázami CRC. RFA využívá střídavého elektrického napětí o frekvenci 500–1 000 kHz mezi hrotem jehly a plošnou elektrodou na těle. Dostatečné proudové hustoty nutné k destrukci tkáně je dosaženo jen u hrotu katetru, kde vzniká termická koagulační nekróza. RFA je řízena buď impedancí (CoolTip) nebo teplotou (RITA), doba trvání je obvykle 5–12 min. Poprvé byla použita před více než 20 lety u HCC. Jsou dva základní způsoby provedení – perkutánní (CT, UZ) a peroperační (laparoskopicky nebo při laparotomii). Cílem sdělení je prezentovat naše zkušenosti s touto metodou. **Materiál a metody:** V letech 2013–2016 jsme v rámci projektu IGA NT-13660 celkově zařadili 334 nemocných s jaterními metastázami CRC, z 300 operovaných jsme u 56 nemocných (18,7 %) k ošetření jaterních metastáz použili RFA. U všech nemocných jsme sledovali pooperační morbiditu, celkové přežívání a kvalitu života. Získané výsledky jsme srovnávali s resekovánými pacienty. Ke statistickému zpracování jsme použili Fisherův exaktní test a chí-kvadrát test podle vhodnosti. **Výsledky:** Z 56 nemocných ošetřených RFA jsme CT navigovanou RFA použili ve 26,8 %, z laparotomie v 73,2 %. Kombinovaný resekcí výkon a RFA byl proveden u 64,2 % pacientů, pouze RFA u 35,8 % pacientů. U operace recidiv jaterních metastáz byla RFA nejčastější modalitou (43,2 %); 5leté přežívání bylo ve skupině RFA nižší (32 vs. 43 %, p = 0,052). Morbidita byla nesignifikantně nižší ve skupině RFA (Clavien-Dindo > 2, 18 vs. 24 %). Rozdíl v hodnocení kvality života dle EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) dotazníků jsme nezaznamenali. **Závěr:** Z našich výsledků plyne, že RFA ve srovnání s resekcí léčbou vykazuje nižší pooperační morbiditu, ale vyšší lokální rekurenci a nižší celkové přežívání. Výsledky jsou na hraně statistické významnosti. Indikace k RFA významně narůstá při výkonech pro recidivy jaterních metastáz CRC. Randomizované studie chybí. Nutné je striktní dodržování multidisciplinárního přístupu se zvážením individuality konkrétního pacienta.

Podpořeno MO 1012.

VII/74. PRAVOSTRANNÁ HEMIKOLEKTOMIE S CME-D3 LYMFADENEKTOMIÍ LAPAROSKOPICKY

MORAVÍK J., REJHOLEC J.

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

Úvod: Koncept kompletní mezokolické excize (CME) prezentoval profesor Hohenberg se svou skupinou z německého Erlangenu již v roce 2009. Dle jejich výsledků pravostranná hemikolektomie s CME a centrální vaskulární ligací vede ke zlepšení prognózy pacientů. **Metody:** CME představuje ostrou disekci v embryologických vrstvách s chráněním viscerální fascie mezokolon a současně také parietální fascie retroperitonea. Uvedená technika vede ke kompletní mobilizaci mezokolon vč. probíhajících cév a lymfatické tkáně. Centrální cévní ligace u pravostranné hemikolektomie představuje zaklípování a ileocolica, a. colica dextra při jejich odstupu z kmene a. mesenterica superior a přerušení pravé větve a. colica media v místě jejího rozvětvení. **Výsledky:** Prezentujeme soubor 16 pacientů odoperovaných na našem pracovišti, u kterých byla provedena laparoskopická pravostranná hemikolektomie s dodržением principů CME a D3 lymfadenektomie. Jedná se o soubor 11 mužů a 5 žen. Průměrný věk byl 61 let a průměrný body mass index 28,83. Všechny 16 operací bylo dokončeno laparoskopicky. Ve všech případech byla konstruována intrakorporální anastomóza a v posledních 9 případech fluorescenční kontrola perfuze anastomózy po podání ICG. Průměrná délka operace byla 158 min v rozsahu 130–203 min. **Závěr:** Technika laparoskopické pravostranné hemikolektomie s dodržением principů D3 lymfadenektomie a CME je metoda bezpečná a kvalitně proveditelná. Argumentace o zásadní časové náročnosti není po zácvičku na místě. Kompletní mezokolická excize by měla přinášet zlepšení onkologických výsledků. Údaje v literatuře jsou velice nesourodé. Retrospektivní studie jednotlivých pracovišť nabízejí velice slibné výsledky. V přehledných metaanalýzách a systematických review již výsledky nejsou tak jasné. Je to dané nesourodostí souborů? Nebo skutečně přináší větší perioperační morbiditu a nezlepšuje prognózu pacientů? Má být CME široce přijata? Má být prováděna klasicky, laparoskopicky nebo roboticky?

VII/75. KVALITA TME – NEZÁVISLÝ PROGNOTICKÝ FAKTOR CHIRURGICKÉ LÉČBY KARCINOMU REKTA, JE PŘÍNOSEM TECHNIKA TATME?

PROCHÁZKA V.¹, KALA Z.¹, GROLICH T.¹, OSTŘÍŽKOVÁ L.²

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

Standardem chirurgické léčby karcinomu rekta ve střední a dolní třetině je provedení totální mezorektální excize (TME). Kvalita provedení TME je faktorem určujícím prognózu pacienta. Je určována patologem, který resekát hodnotí. Dosažení kompletního TME bez narušení povrchu mezorekta může být obtížné u rizikových skupin pacientů – obezita, objemný tumor, velká prostata, nízký uložený tumor. Jedním z možných přístupů ke zlepšení výsledků je transanální provedení části operačního výkonu (TaTME). Umožňuje přímou optickou kontrolu úrovně distální resekční linie. K přerušení rekta není užíván stapler, což mění i rekonstrukční fázi operace. Transanálním uvolněním distální části mezorekta je usnadněna tato část operace a při operaci dvěma týmy současně může být i významně zkrácena délka resekčního výkonu. U menších nízkých uložených tumorů může být resekát extrahován i transanálně. Odpadá pak tedy nutnost provedení laparotomie, což zvyšuje dobrou toleranci výkonu. Při rekonstrukční fázi operace může být zvážena u vybrané skupiny pacientů operace bez pojistné axiální ileostomie. Hlavním cílem je dosažení kvalitního provedení TME současně s dobrou tolerancí pooperačního průběhu, aby byl pacient schopen adjuvantní onkologické léčby, pokud bude indikována. Ve sdělení jsou referovány zkušenosti Chirurgické kliniky Fakultní nemocnice Brno s provedením 82 operací metodou TaTME pro nádory střední a distální třetiny rekta. Srovnány jsou výsledky kvality TME s laparoskopicky operovanými pacienty při přerušení rekta staplerem, tedy metodou double-stapling technique. Hodnocena je kvalita TME, pooperační komplikace a jejich závažnost a funkční výsledky.

VII/118. JE VĚK A POHLAVÍ DŮLEŽITOU PROMĚNNOU U EXTENZIVNÍCH KURATIVNÍCH VÝKONŮ V CHIRURGII?

JEDLIČKA V.^{1,2}

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

S pokračujícím stárnutím populace narůstá počet starých a velmi starých lidí v populaci vyspělých zemí, stoupá i počet pacientů v těchto věkových skupinách, vyžadujících extenzivní onkochirurgický zákrok. V dostupné literatuře je vysoký věk významným rizikovým faktorem mortality a morbidit u elektivních ezofagektomií, gastrektomií, resekci jater, slinivky i tlustého střeva. I v případě úspěšné operace a příznivého pooperačního průběhu v nejstarších věkových skupinách nad 80 let až 30 % do doby operace soběstačných pacientů vyžaduje trvalou ústavní péči. Nicméně u pečlivě selektovaných pacientů je možné za předpokladu aktivní spolupráce pacienta docílit standardních operačních výsledků, významnou roli hraje i kvalitní rehabilitační péče. Pokročilý věk může být i indikací k modifikaci standardních postupů – menší rozsah operace, redukce lymfadenektomie, minimálně invazivní přístupy. V abdominální onkologické chirurgii je ženské pohlaví obecně příznivým prognostickým faktorem. Uvedené zřejmě souvisí s menší imunologickou reakcí žen na trauma vč. operačního, lepší tolerancí sepsy, významnou roli hrají hormonální faktory, je popisovaná protektivní role estrogenu. Lze uvažovat o vlivu polymorbidity spojené s nezdravým životním stylem většího množství mužů. Podobně jako v klinické onkologii i v onkochirurgii trend směřuje k „léčbě šitě na míru“ u jednotlivých typů diagnóz s přihlédnutím k rizikovým faktorům (vč. věku a pohlaví) a k preferencím individuálních pacientů.

VII/133. ONKOCHIRURGIE V ČR V ROCE 2019

DUDA M.¹, GATĚK J.², ŠEFR R.^{3,4}

¹ II. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, ² Chirurgické oddělení, EUC Klinika Zlín, ³ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ⁴ Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno

Incidence zhoubných nádorů v ČR trvale stoupá. V roce 2016 bylo nově diagnostikováno 96 500 zhoubných nádorů a nádorů in situ. Chirurgická léčba představuje u naprosté většiny solidních nádorů základní léčebný postup, skýtající naději na vyléčení či dlouhodobější terapeutický úspěch. V období 2008–2012 bylo operováno 85 % nádorů kolorekta, 53 % nádorů žaludku, 83 % nádorů prsu, 98 % maligních melanomů a 64 % nitrobrášiňských sarkomů. Česká chirurgická společnost a Sekce onkochirurgie věnuje tomuto nosnému oboru chirurgie v uplynulých letech v mnoha směrech velkou pozornost. Prohloubilo se vzdělávání chirurgů v této oblasti a od roku 2011 byla zavedena nástavbová atestace z onkochirurgie a dosud ji složilo více jak 100 chirurgů. Podařilo se od roku 2012 prosadit vznik nového kódu multidisciplinárního týmu pro obor chirurgie v Seznamu zdravotnických výkonů, a tím oficiálně chirurgy začlenit do multidisciplinárních týmů a víceoborové komise, dnes pravidelně rozhodující o léčbě onkologických nemocných. Stále existují rezervy v uplatňování principu „high volume hospitals“. Na onkochirurgických operacích se dosud v určité míře podílí většina z asi 128 chirurgických pracovišť v ČR. Je nutné dále realizovat racionální koncentraci onkochirurgických operací, což zlepšuje výsledky léčby a je to i ekonomicky výhodné. Všechny tyto trendy je třeba rozvíjet i v tomto roce a mezi další úkoly patří tvorba doporučených postupů, které by reflektovaly zásady medicíny založené na důkazech, a dále posilovat interdisciplinární spolupráci.

VII/219. OKAMŽITÁ REKONSTRUKCE PRSU TECHNIKOU FAT GRAFTINGU

STREIT L.¹, DRAŽAN L.¹, SCHNEIDEROVÁ M.², KUBEK T.¹, NOVÁK P.¹, STIBOROVÁ Š.¹, VESELÝ J.¹

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

Východiska: Přenos tukové tkáně technikou fat graftingu je dnes standardní součástí chirurgických postupů při sekundární rekonstrukci prsu. Používá se jako hlavní operační technika anebo je součástí kombinovaných chirurgických postupů. Cílem přednášky je představit nový koncept a výsledky okamžité rekonstrukce prsu fat graftingem. **Soubor pacientů a metody:** Do souboru bylo zařazeno 15 pacientek, u kterých byla v období od 4/2013 do 1/2019 provedena profylaktická jednostranná nebo oboustranná subkutánní nebo kůži šetřící mastektomie s okamžitou rekonstrukcí prsu přenosem tukové tkáně do mm. pectorales technikou fat graftingu. U 13 pacientek s hypertrofií prsu byly k rekonstrukci objemu prsu použity také kaudálně stopkované

dermální laloky. S odstupem 3–6 měsíců byly pacientky vyšetřeny ultrazvukem. **Výsledky:** Průměrný věk patientek v souboru byl 46,5 let (33–61 let). Průměrný objem přenášeného tuku do mm. pectorales byl 149,4 ml (50–220 ml). U 6 patientek bylo dosaženo uspokojivé velikosti prsu po první operaci. U 6 patientek byla provedena jedna následná etapa lipomodelace, u 3 patientek byly třeba dvě následné etapy. Incidence i velikost tukových nekrotů byla výrazně nižší po aplikaci do mm. pectorales. U 2 patientek bylo nezbytné vzniklou tukovou nekrotou chirurgicky odstranit. Nebyly pozorovány žádné další chirurgické komplikace asociované s fat graftingem. U žádné z patientek se po operaci nevyskytl serom. **Závěr:** Okamžitá rekonstrukce prsu fat graftingem je šetrná a velmi perspektivní operační technika, kterou lze dosáhnout uspokojivé velikosti a tvaru prsu bez nutnosti použití silikonového prsního implantátu a bez morbidit spojené s odběrem laloku. Bylo prokázáno, že mm. pectorales jsou vhodnými recipienty pro přenos tukové tkáně.

VII/310. GIST – RECIDIVUJÍCÍ INFEKCE MOČOVÝCH CEST

ADAMOVI Z., BART T., ČUREČEK R., DAŇA P.

Vsetínská nemocnice a.s.

Úvod: V úvodu naší kazuistiky jen stručně připomeneme základní fakta. Ačkoliv reprezentují pouze 1–3 % všech nádorů zažívacího traktu, jsou gastrointestinální stromální nádory (GIST) nejčastějším mezenchymálním nádorem zažívacího traktu. Jejich incidence se odhaduje na 1,5/100 000 obyvatel za rok. Projevují se nejčastěji krvácením, bolestmi či hmatnou rezistencí. Jejich biologické chování je předvídáno dle lokality, velikosti tumoru a mitotické aktivity. V naší kazuistice chceme uvést příklad tumoru s atypickými projevy, které vedly k pozdní diagnóze. **Kazuistika:** Pacientka ve věku 63 let s anamnézou hypertenze, hyperlipidemie a opakovaných pyelonefritid vpravo byla přijata 5. 11. 2018 na interní oddělení pro 10 dní trvající slabost, bolesti dolní poloviny zad, nechutenství, febrilie. Vstupně elevace CRP, mírná leukocytóza, PCT pouze hraniční. Kultivačně v moči nález *E. coli*. Pacientka byla přeléčena antibiotiky pro urosepsi, cítila se lépe, 12. 11. byla propuštěna. Od 22. 11. měla znovu obtíže, ambulantně byla nasazena opět antibiotika, ale protože nedocházelo ke zlepšení, pacientka si dominantně stěžovala na zhoršující se slabost, byla 30. 11. opět přijata na oddělení. Postupně bylo provedeno 2× UZ vyšetření břicha (bez nápadností), na gynekologickém vyšetření byl však popsán tumor malé pánve. Dne 5. 12. byl na CT patrný rozsáhlý absces, jehož příčinou byla s největší pravděpodobností divertikulitida sigmatu. Dne 6. 12. byla přeložena na chirurgii, kde podstoupila drenáž pod CT. Při antibiotické terapii a drenáži došlo k regresi potíží, poklesu zánětlivých markerů. Protože sekrece z drénu se ale zvyšovala, byl zastaven perorální příjem. I přes toto opatření byly odpady z drénu vysoké, charakteru stolice. Proto jsme pacientku indikovali k vyšíti stomie. Dne 20. 12. bylo peroperačně zjištěno, že absces nevychází ze sigmatu, jak jsme dle CT nálezu předpokládali, ale z oblasti distálního ilea. Postižené tenké střevo bylo resekováno, domnívali jsme se, že příčinou byl perforovaný Meckelův divertikl. Střevní pasáž se obnovila, operační rána se zhojila primárně. Pacientku jsme propustili 31. 12., ještě bez výsledku histologického vyšetření. To bylo pro nás překvapením, jednalo se GIST high-grade malignity. Pacientka byla předána do komplexního onkologického centra k další terapii. **Závěr:** Touto kazuistikou jsme chtěli upozornit na atypický projev gastrointestinálního stromálního tumoru. Přestože pacientka byla opakovaně vyšetřována, byly potíže vysvětlovány pravděpodobněji diagnózami a ani peroperačně jsme o této diagnóze neuvažovali.

VII/387. CYTOREDUKTIVNÍ CHIRURGIE V KOMBINACI S HYPERTERMICKOU INTRAPERITONEÁLNÍ CHEMOTERAPIÍ – ZKUŠENOSTI JEDNOHO CENTRA

VOČKA M.¹, HOSKOVEC D.², DYTRYCH P.², PETRUŽELKA L.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ² I. chirurgická klinika – hrudní, břišní a úrazové chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Cyto redukční chirurgie v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií jsou dlouhodobě využívány v léčbě peritoneálních metastáz nejrůznějších typů nádoru nebo primárně peritoneálních tumorů na řadě velkých zahraničních pracovišt. **Metody:** Od června 2014 do února 2019 byl cyto redukční chirurgický výkon v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC) proveden u 81 pacientů ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. Cílem práce bylo zhodnocení účinnosti a toxicity výše zmiňované terapie. **Výsledky:** Medián věku zařazených pacientů dosáhl 60,8 let (33,2–77,7), mírně převažovaly ženy (59,3 %), všichni pacienti byli v dobrém výkonnostním stavu (PS 0 69,1 %; PS 1 30,9 % pacientů) a s vyhovujícími laboratorními parametry. Ve sledovaném období podstoupilo cyto redukční chirurgický výkon v kombinaci s HIPEC 25 pacientů (30,9 %) s karcinomem střeva (převážně mucinózním), 22 (27,2 %) s pseudomyxomem peritonea, 17 (21,0 %) s karcinomem žaludku, 7 (8,6 %) s maligním mezoteliomem, 5 (6,2 %) s primární peritoneálním tumorem, 3 (3,7 %) s karcinomem ovaria a 2 (2,4 %) s jinými tumory. Nejčastěji využívaným cytostatikem byla cisplatina (42; 51,9 %), oxaliplatin (22; 27,2 %) a mitomycin C (17; 36,2 %). Budou prezentovány výsledky účinnosti terapie v závislosti na PCI, CCR a použitím cytostatiku. Zároveň budou prezentována data pooperační morbidit a mortality. **Závěr:** Cyto redukční chirurgický výkon v kombinaci s HIPEC představuje účinnou možnost terapie v případě dobře vybrané populace pacientů (dobrý celkový stav, vhodný typ nádoru a vhodně zvolené cytostatikum). Velmi důležité je včasné zařazení této metody, nikoliv ponechání až pro pacienty s vyčerpanou systémovou terapií. Pooperační morbidita a mortalita výrazněji nepřevyšuje data prezentovaná na velkých zahraničních souborech a neliší se od pooperační morbidit a mortality po velkých resekčních výkonech v dutině břišní.

Podpořeno programem Progres Q28-LF1.

VIII. Radioterapeutické metody

VIII/16. STANOVENIE ZVÝŠKOVEJ TOLERANČNEJ DÁVKY OAR PŘI REOŽAROVANIE RECIDIVUJÍCICH GLIOMOV

MATULA P.¹, KONČÍK J.¹, JASENČAK M.¹, PETERA J.²

¹Východoslovenský onkologický ústav, a.s., Košice, ²Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Východiská: Reožarovanie lokálne recidivujúcich gliomov sa vďaka dokonalejším zobrazovacím a ožarovacím technikám (SFRT/SRS) stáva stále sľubnejšou opciou pokiaľ je chirurgia kontraindikovaná alebo pacientom odmietnutá. Management plánovania reožarovania je však podstatne komplexnejší než pri iniciálnej liečbe. Vyžaduje kvantitatívne posúdenie biologického dopadu iniciálnej terapie – BED(1) a druhej série – BED(2), rozdielnej regeneračnej kapacity OaR a intervalu medzi sériami. **Cieľ:** Popísať model pre výpočet PFS z multicentrickej štúdie 559 pacientov a jeho použitie pri analýze vlastného súboru 60 pacientov (2). Poskytnúť kvantitatívny prehľad o regeneračnej schopnosti OaR zo súčasných poznatkov EBM s predstavením matematického modelu vyvinutého autormi k stanoveniu zvyškovej tolerancie OaR a časového odstupu od iniciálnej rádioterapie. **Metódy a materiál:** Dostupné dáta o regeneračnej schopnosti OaR v oblasti H&N sú vyjadrené v mierach % kumulatívnej biologicky efektívnej dávky (%BEDcum) (napr. %BEDcum = 170 a 140 % pre mozog a miechu v tomto poradí) sú zapracované do programu BioGray Plus s opciou pre výpočty TCP/NTCP v režimoch reožarovania s využitím navrhnutého modelu regenerácie OaR. **Výsledky:** Vyvinutá metodika pre výpočty TCP/NTCP pri reožarovaní je demonštrovaná na prípade recidivujúceho GBM z podkladov DVH 1. a 2. série, pauly a simulácie dopadov v závislosti od prekryvania CTV pri recidíve a CTV pri iniciálnej RT. **Záver:** Zozbieranie dát o %BEDcum u OaR z podkladov EBM, ich zabudovanie do programu BioGray spolu s matematickým modelom regenerácie OaR otvára možnosti komplexnej rádiobiologickej analýzy a simulácie rôznych scenárov v procese rozhodovania v reožarovaní recidivujúcich gliomov s cieľom dosiahnuť vyššieho terapeutického pomeru. Program BioGray Plus s novou opciou pokrýva využitie všetkých modalít reožarovania – od 3D CRT cez IMRT, VMAT, SFRT, SRS po využitie protónovej terapie. Táto opcia rádiobiologických výpočtov pri reožarovaní bude poskytnutá všetkým užívateľom programu BioGray Plus.

VIII/23. KOMBINOVANÁ ONKOLOGICKÁ LÉČBA PRO INOPERABILNÍ PROGRESI A SIGNIFIKANTNÍ REZIDUA U NÍZKOSTUPŇOVÉHO GLIOMU (VOLUMETRICKÁ STUDIE)

BARTOŠ R.¹, MALUCELLI A.¹, SAMEŠ M.¹, ŠMEJKALOVÁ-MUSILOVÁ D.², TŘEBICKÝ F.³

¹Neurochirurgická klinika UJEP a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z, Krajská zdravotní, a.s., ²Onkologie, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z, Krajská zdravotní, a.s., ³Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Pomocí manuální počítačové volumetrie navigačního software StealthStation™ (Medtronic, Minneapolis, USA) se snažíme vyhodnotit grafický efekt kombinované radiochemoterapie (54 Gy radioterapie + temozolomid) u nízkostupňového gliomu. Vstupním kritériem je významné reziduum (6 pacientů) či inoperabilní progresie po době > 1 rok (7 pacientů). U všech pacientů byla primární snaha o max. chirurgickou radikalitu operace, od roku 2014 sledujeme IDH a 1p/19q status. V případech progresí jsme vyloučili přítomnost postkontrastního enhancementu a bylo provedeno vyšetření spektroskopickým zobrazením (MRS) nebo PET vyšetření pomocí 18F-fluorothymidinu/18F-fludeoxyglukózy k vyloučení upgrade tumoru. Výsledky redukce objemu nádorů jsou hodnoceny v procentech regresí i v cm³ v T1 a T2 vážených skenech. V T1W/T2W došlo po průměrné době 11 měsíců k průměrné 87% (43–100 %) vs. 72% (41–100 %) redukcii objemu nádoru. Ke vzniku intratumorálních cyst došlo u 8 pacientů (62 %). V této skupině pacientů jsme nezaznamenali závažné vedlejší nežádoucí účinky radioterapie. Závěrem bychom rádi diskutovali na několika dalších zajímavých kazuistikách indikací onkologické léčby u tohoto onemocnění.

VIII/63. TERANOSTICKÉ RADIONUKLIDY A RADIOFARMAKA PRO DIAGNOSTIKU A TERAPII V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ

ULLMANN V.

FN Brno

Teranostika je medicínská strategie, která cíleně kombinuje diagnostiku s terapií. Molekulární zobrazení v nukleární medicíně a biologicky cílená radionuklidová terapie umožňují integrovat individuální (personalizovanou) diagnostiku a cílenou terapii do společného oboru, pro který se nově začal používat název teranostika či teragnostika. Radionuklidy vhodné pro teragnostiku mohou být v zásadě trojího druhu: 1) Jeden „monoteranostický“ radionuklid se smíšenou radiací beta+gama, beta+beta+, alfa+gama, nebo alfa+beta+, kterým se označí příslušné biologicky cílené radiofarmakum. Gama či pozitronová emise umožňuje scintigrafické zobrazení planární/SPECT nebo PET. Emitované elektrony beta nebo částice alfa způsobují radiobiologický terapeutický efekt požadované likvidace patologických buněk v cílové tkáni, kde se radiofarmakum vchytilo. Nejznámějším příkladem takového „monoteranostického“ radionuklidu je klasický radiojod 131I, jehož gama záření energie 364keV umožňuje provést scintigrafii (planární či SPECT), zatímco elektrony beta mohou vykonávat terapeutický účinek – při podstatně vyšší aplikované aktivitě. Používá se již celá desetiletí v tyreologii. Nověji se používá i monoklonální protilátka tositumomab značená jodem-131 (Bexxar) pro terapii lymfomů. Další „monoteranostické“ radionuklidy se smíšenou radiací jsou lutetium 177Lu, experimentálně terbiu 149Tb se smíšenou radiací alfa-beta. 2) Dva radioizotopy téhož prvku, z nichž jeden emituje fotony gama či pozitrony beta+ pro scintigrafickou diagnostiku, druhý isotop vyzařuje elektrony beta nebo alfa-částice pro terapeutický účinek. Takovými dvojicemi mohou být jod 123I pro scintigrafii a jod 131I pro terapii (používá se především v tyreologii), zatím experimentálními dvojicemi teranostických radionuklidů je pozitronový izotop 64Cu pro zobrazení PET a beta izotop 67Cu pro terapii, podobně skandium 64Sc/67Sc nebo dvojice yttrium 86Y pro PET diagnostiku a 90Y pro beta-terapii. 3) Dva různé radioisotopy různých prvků, z nichž jeden emituje fotony gama či pozitrony beta+ pro scintigrafii, druhý radionuklid je zářičem beta

nebo alfa pro terapii. Jako nosiče teranostického účinku u nádorových onemocnění jsou nevhodnější radioimunokongugáty monoklonálních protilátek díky možnosti navázání diagnostických a následně terapeutických radionuklidů. V přednášce rozebíráme fyzikální vlastnosti radionuklidů pro značení monoklonálních protilátek pro scintigrafickou diagnostiku (99mTc, 111In, 123I, 18F, 68Ga, 89Zr) a biologicky cílenou radionuklidovou terapii (90Y, 131I, 177Lu, 223Ra, 227Th, 225Ac) – rozpadová schémata a změřená spektra. Některé alfa radionuklidy fungují jako „*in vivo* generátory“, kde může docházet k úniku dceřiných radionuklidů z monoklonální protilátky.

VIII/119. KONTROVERZE KURATIVNÍ RADIOTERAPIE NÁDORŮ GIT S OHLEDEM NA VĚK A POHLAVÍ

VOŠMIK M.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Radioterapie patří mezi základní modalit v léčbě nádorů gastrointestinálního traktu (GIT). Jakožto hlavní kurativní metoda se uplatňuje u karcinomu jícnu a karcinomu anu (obvykle jako radiochemoterapie), u řady nádorů GIT v rámci komplexní onkologické léčby doplňuje chirurgický výkon ve formě předoperační nebo pooperační radioterapie či chemoradioterapie (karcinomy jícnu, žaludku, žlučových cest a rekta). Z hlediska věku indikace radioterapie ovlivňuje zejména celkový biologický stav nemocného. U fragilních nemocných je nutné klást větší důraz na podpůrnou léčbu a sledování pacientů během léčby, někdy je potřeba i ustoupit od maximálně kurativního přístupu, např. od konkomitantní chemoterapie, aby pacient léčbu vůbec zvládl. Z hlediska pohlaví není v přístupu zásadnějších rozdílů. Výjimkou je ozařování v oblasti pánve s ohledem na nežádoucí účinky radioterapie a zejména ovlivnění reprodukčních a sexuálních funkcí. U mladých žen lze např. diskutovat možnosti transpozice ovarií před radioterapií.

VIII/172. POSTRADIAČNÍ REAKCE A MOŽNOSTI JEJICH OVLIVNĚNÍ

JURIŠOVÁ Z., KOTAČKOVÁ A.

MOÚ, Brno

Postradiační dermatitida je možná komplikace způsobená vlivem radioterapie u onkologických pacientů. Radioterapií rozumíme přesně dávkované ozařování nádoru, které způsobí ve všech ozářených buňkách nezvratné změny. Tyto změny vedou ke smrti nádorových buněk, ale i k poškození všech tkání ozářených zároveň s nimi. Zdravé buňky jsou tedy zářením rovněž zasaženy a poškozeny, ale na rozdíl od nádorových buněk jsou schopny regenerace. Pokožka u onkologických pacientů v průběhu radioterapie vyžaduje zvýšenou péči, můžeme tak předejít vzniku postradiační dermatitidy nebo alespoň snížit následky účinků záření na kůži. Nezbytná je úzká spolupráce zdravotnického personálu (lékaře, radiologického asistenta, všeobecné sestry) s pacientem. Nežádoucí účinky radioterapie jsou závislé na celkové dávce záření, velikosti cílového objemu, individuální citlivosti nemocného a lokalizaci nádorového procesu. Nejčastějším nežádoucím účinkem záření je vznik postradiační dermatitidy. Jedná se o reakci kůže v lokalitě ozářovaného pole a okolí. Tato reakce se může objevit již v průběhu záření a může přetrvávat i několik týdnů po ozáření. Pro vlastní hodnocení akutních změn po ozáření Masarykův onkologický ústav používá na všech pracovištích jednotný skórovací systém podle RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), který rozlišuje čtyři stupně poškození: 1. stupeň – lehký či ustupující erytém, epilace, suchá deskvamace, snížené pocení; 2. stupeň – mírný či sytý erytém, vlhká ložisková deskvamace, lehký edém; 3. stupeň – splývavá vlhká deskvamace mimo kožní záhyby, „důlkový edém“; 4. stupeň – ulcerace, krvácení, nekróza. Cílem tohoto workshopu je seznámit zúčastněné s možnostmi, jak předcházet vzniku postradiační dermatitidy a jaká je léčba dermatitidy dle stupně poškození pokožky. Zařazeny budou i kazuistiky ošetřování různého stupně poškození pokožky po ozařování – interaktivní komunikace o možnostech ošetřování. Součástí budou i kazuistiky ulcerovaných nádorů. Náplní workshopu bude seznámení s moderními prostředky v prevenci postradiační dermatitidy.

VIII/210. CÍLOVÉ OBJEMY PŘI OZAŘOVÁNÍ NÁDORU KONEČNÍKU

POSPÍŠIL P., DVOŘÁKOVÁ E., KAZDA T., ŠLAMPA P.

Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Východiska: Moderní techniky radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření (IMRT/VMAT) se již staly standardními ozařovacími metodami u řady onkologických onemocnění. Tyto techniky umožňují ozáření složitých cílových objemů za současného šetření normální zdravé tkáně, čehož nebylo možno v minulosti dosáhnout konvenčně plánovanou ani sofistikovanější 3D konformní radioterapií. Nižší dávka na kritické orgány a tkáně je obzvlášť důležitá v případě aplikace chemoradioterapie. Použitím technik IMRT/VMAT při radioterapii pánve u karcinomu rekta a anu, jak prokázaly četné dozimetrické studie, jsou normální tkáně významně lépe chráněny. V souladu s touto skutečností pak byla studii dokumentovaná nižší akutní toxicita. Hypoteticky lze tedy očekávat i nižší pozdní toxicitu, která má zásadní význam pro celkovou kvalitu života léčených pacientů. Klíčové pro použití technik s modulovanou intenzitou záření jsou jasné stanovená a pevná pravidla pro tvorbu cílových objemů, ale též kritických struktur a orgánů. Léčba těmito technikami vyžaduje obecně více informací, než tomu bylo u konvenčních ozařovacích technik. Důležité je zejména povědomí o výskytu lokálních a uzlinových recidiv v souvislosti s rozsahem a uložením tumoru, dále detailní anatomické definice hranic cílových objemů na podkladě chirurgických a radiologických znalostí o pánevních strukturách. **Cíl:** Shrnutí zásad tvorby cílových objemů pro radioterapii u karcinomu rekta. V přednášce bude věnována pozornost aktuálním doporučením pro konturování cílových objemů v radioterapii u karcinomu rekta. **Závěr:** Určení a správné zakreslení klinického cílového objemu a rizikových orgánů je základním krokem v moderní radioterapii. Obecně u karcinomu rekta panuje poměrně výrazná variabilita při tvorbě cílových objemů, přesto nebo právě proto, že existují různá guidelines pro konturování. Navíc doporučení ještě používají odlišné definice cílových objemů, podobně jako u rozdílné vymezení jejich anatomických hranic. Tato situace pak může činit potíže při srovnávání léčebných a dozimetrických výsledků nejenom v rámci studií. Konsenzuální doporučení vymezení hranic klinického cílového objemu pro radioterapii musí být vyvinuty na podkladě detailní analýzy lokálních a uzlinových recidiv, ve vztahu k rozsahu a lokalizaci nádoru v rektu a předpokladu provedení radikálního chirurgického výkonu ve smyslu totální mezorektální excize.

VIII/211. OBRAZOM VEDENÁ BRACHYTERAPIA KARCINÓMU KRČKA MATERNICE – ZÁSADY KONTÚROVANIA

POBIJKOVÁ M.

Oddelenie radiačnej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Princípom obrazom vedenej brachyterapie je plánovanie pomocou zobrazovacích modalít, čo umožňuje priamu vizualizáciu objemu zvyškového tumoru a objemu kritických orgánov, možnosť posudzovania distribúcie dávky pomocou dávkovo objemového histogramu a optimalizáciu plánov. Zásady kontúrovania vychádzajú z GEC-ESTRO (The Groupe Européen de Curiethérapie and the European Society for Radiotherapy and Oncology) doporučení pre 3D plánovanie brachyterapie gynekologických malignít. Pri dobrej dostupnosti MRI sa odporúča plánovanie každej frakcie brachyterapie pomocou MRI a kontúrovanie do parakoronárných a paratransverzálnych T2 vážených snímkov. Zakrešľuje sa GTV (gross tumor volume), HR-CTV (high-risk clinical target volume) a IR-CTV (intermediate risk clinical target volume) a celé objemy kritických orgánov v blízkosti uteru. Pri obmedzenej dostupnosti MRI sa odporúča plánovanie prvej frakcie s MRI a následné frakcie s CT a pomocou fúzie MRI/CT je prenesený objem GTV a HR-CTV do CT obrazu. Pri nedostupnosti MRI sa odporúča plánovanie každej frakcie brachyterapie pomocou CT, klinickým vyšetrením môžeme zvýšiť výpovednú hodnotu CT a zakrešľovanie má v tomto prípade svoje špecifiká.

Literatúra: [1] Haie-Meder C et al. *Radiother Oncol* 2005; 74(3): 235–245.

VIII/212. ADAPTIVNÍ RADIOTERAPIE – VÝZNAM A SYSTEMATICKÁ INTEGRACE V PRAXI

DOLEŽEL M., PAVLÍČEK M.

Multiscan Pardubice

Úvod: V súčasnej dobe sme svědky prudkého rozvoje radioterapie, ktorá do svých postupů implementuje nejen technologické novinky, ale i pokrok v moderních zobrazovacích technikách. Přesnější zobrazení tumoru a exaktnější aplikace dávky do cílového objemu vede k zájmu o dynamiku změn cílového objemu a rizikových orgánů v průběhu ozařování a jeho vliv na reálně aplikovanou dávku. **Soubor pacientů a metody:** U 20 náhodných po sobě léčených pacientů s karcinomem prostaty, kteří podstoupili na našem pracovišti radikální radioterapii technikou RapidArc dávkou 78 Gy/39 s online korekcí polohy pomocí kilovoltážního CT kónickým svazkem (CBCT), jsme spočítali reálnou dávkovou distribuci pro všech 39 frakcí na základě uložených CBCT. Provedli jsme hodnocení změn objemu v průběhu léčby vč. dozimetrických konsekvencí. Analogicky jsme provedli vyhodnocení i u pacientů s nádory hlavy a krku. **Výsledky:** Bylo provedeno a zhodnoceno 780 plánů u všech 20 pacientů s tumorem prostaty. Objem rekta se průměrně změnil o 11 %, objem MM o 16 %. Mezi jednotlivými pacienty byly zaznamenány významné rozdíly. Zatímco u 12 mužů (60 %) byl rozdíl v objemu rekta do 10 %, u 6 (30 %) byl rozdíl mezi 10–20 %, u 2 (10 %) byl rozdíl nad 20 %.

Tab. 1. Vyhodnocení AUC pro DVH z původního plánu a reálně aplikované dávky.

	plán		Adaptace adaptace		rozdíl	
	bladder	rectum	bladder	rectum	bladder	rectum
1.	1 918,06	1 338,59	1 506,14	1 275,05	411,92	63,54
2.	4 476,50	1 900,46	4 477,21	1 875,62	-0,72	24,84
3.	2 499,90	1 455,24	2 177,92	1 369,41	321,98	85,83
4.	3 299,77	2 521,05	3 082,36	2 411,42	217,41	109,63
5.	4 471,49	2 029,34	4 395,36	1 947,00	76,13	82,34
6.	3 948,81	1 653,14	3 490,62	1 651,17	458,19	1,97
7.	4 071,23	1 829,01	4 523,63	1 818,98	-452,40	10,02
8.	2 617,36	1 158,27	2 407,74	1 148,40	209,62	9,87
9.	3 253,96	1 349,83	3 477,25	1 317,31	-223,30	32,51
10.	2 698,69	1 805,41	2 346,06	1 805,48	352,64	-0,07
11.	3 262,01	1 459,10	2 793,57	1 350,52	468,44	108,58
12.	2 643,28	1 548,37	2 789,27	1 506,48	-145,99	41,89
13.	3 525,40	1 493,33	3 056,92	1 366,66	468,48	126,67
14.	3 160,54	3 239,82	3 084,26	3 030,55	76,28	209,26
15.	3 627,48	1 725,06	4 147,82	1 670,45	-520,34	54,60
16.	2 359,65	1 467,46	1 980,87	1 475,68	378,78	-8,23
17.	2 485,01	2 133,71	2 106,47	2 083,06	378,53	50,65
18.	3 380,36	987,34	3 382,94	955,51	-2,58	31,83
19.	2 846,88	1 736,63	2 648,29	1 741,55	198,58	-4,92
20.	2 269,93	1 725,30	2 446,25	1 649,25	-176,33	76,04

u 2 dosahoval dokonce 25 %. Objem močového měchýře se změnil do 10 % jen u 4 mužů (20 %), v rozmezí 10–20 % u 9 pacientů (45 %) a u 7 přesahoval 20 %. Při metrickém hodnocení DVH pomocí AUC byl povrch pod křivkou pro rektum větší na reálném při srovnání s původním plánem u 2 mužů, pro močový měchýř pro 6 pacientů. U žádného z pacientů nepřesáhly reálně aplikované dávky doporučené limity QUANTEC, ale ani kritéria MRS. V prezentaci bude dále představen používaný adaptační protokol pro pacienty s nádorem hlavy a krku vytvořený na základě vyhodnocení dozimetrických výsledků deformabilní registrace u této skupiny nemocných. **Závěr:** Adaptivní model přináší novou dimenzi obrazem řízené radioterapie, která nyní reaguje nejen na změnu polohy cílového objemu, ale i na dynamiku objemových změn v průběhu léčby.

VIII/288. RADIOBIOLOGICAL MODELLING USED FOR A PATIENT WITH HEAD AND NECK CANCER

ODLOŽILÍKOVÁ A.¹, KURZYUKOVA A.²

¹ Oddělení radiologické fyziky, MOÚ, Brno, ² Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

Since radiation-related complications still have a tremendous impact on the quality of life, it remains essential to consider a late and acute normal tissue response when selecting an irradiation plan for an individual patient. Hence, an integrated approach based on the analysis of physical parameters as well as radiobiological calculations should take place in a real practice. In the research, we performed a radiobiological modelling for a patient with head and neck cancer based on photon radiotherapy and tomotherapy irradiation plans. Both these plans were designed in separate planning systems and then, imported into the VARIAN Eclipse 11.0 planning system to be able to compare and analyze them. The Dose-Volume Histograms (DVHs) received in the planning system were compatible with the radiobiological modelling program BioGray which allowed us to move from the dosimetric quantities to a biological effect of the doses. In the BioGray, we performed the calculations of tumor control probability (TCP) as well as normal tissues complications probability (NTCP) by means of which we considered the late complications for lens, chiasm, retina, optic nerve, spinal cord, brain stem, cochlea, larynx, salivary glands, esophagus, oral cavity, thyroid, hypothalamus, pituitary, and eyes. According to the probability values a radiotherapist together with a radiological physicist can choose the most appropriate plan for the patient. The data obtained in the experiment show that the plans comparison based only on the dose distribution depicted on DVHs is not sufficient, whereas the radiobiological modelling makes it possible to calculate the probability of the acute and late effects through the NTCP and TCP. Eventually, it contributes to a radiotherapy strategy allowing to deliver the maximum possible biological dose in the planning target volume (PTV) while preserving normal tissues.

VIII/347. JAK ZVIDITELNIT NEVIDITELNÉ? ZOBRAZENÍ FOTONOVÝCH, ELEKTRONOVÝCH A PROTONOVÝCH OZAŘOVACÍCH SVAZKŮ

ULLMANN V.¹, MÁČA P.², KNYBEL L.³, ANDRLÍK M.², ZÁMEČNÍK L.², MOLENDÁ L.³, KOLÁČEK M.¹

¹ Klinika nukleární medicíny LF OU a FN Ostrava, ² Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha, ³ Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava

Ionizující záření používané v radioterapii je naším zrakem neviditelné, můžeme je registrovat jen pomocí speciálních metod detekce a spektrometrie. Pro lepší názornost by však bylo vhodné nějak přímo „zviditelnit“ toto záření, resp. jeho interakce s látkou. Jedna z metod je 3D gelová dozimetrie. Je to však způsob poměrně komplikovaný a náročný, používá se jen velmi zřídka. Jsou další dva způsoby, jak přímo a snadno zviditelnit průchod ionizujícího záření látkou – Čerenkovovo záření v opticky průhledném prostředí (např. ve vodě) a scintilační záření (nejlépe v kapalném scintilátoru). Tyto metody jsme experimentálně použili u elektronových a fotonových svazků na našem pracovišti a u protonových svazků na PTC. Při průchodu rychlých elektronů, ať již primárních či sekundárních, látkovým prostředím je emitováno slabé viditelné tzv. Čerenkovovo záření. Experimentálně jsme provedli zviditelnění ozařovacího elektronového svazku z lineárního urychlovače a fotonového svazku z kybernetického ozařovače CyberKnife ve vodním fantomu pomocí tohoto Čerenkovova záření. Zobrazení radiačních svazků v kapalném scintilátoru. Další možností zobrazení průchodu svazků ionizujícího záření látkou ve vhodném fantomu je použití kapalného scintilátoru. Na našem pracovišti jsme použili kapalný scintilátor (velmi nekonvenčním způsobem) pro mapování a vizualizaci ozařovacích svazků (elektronových, fotonových, protonových) používaných v radioterapii. Skleněný odměrný válec o průměru 6 cm a výšce 44 cm jsme naplnili 1 l kapalného scintilátoru a postavili jej pod ozařovací hlavici příslušného ozařovače – elektronového Varian, fotonového CyberKnife, protonového IBA. Z boku jsme pozorovali a fotografovali scintilační záření, vznikající ve scintilátoru podél průchodu ozařovacího svazku. Toto zviditelnění neviditelného svazku ionizujícího záření může znázornit hloubkový průběh radiační dávky k dozimetricky nezávislé verifikaci.

IX. Nežádoucí účinky protinádorové léčby

IX/34. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PROTINÁDOROVÉ TERAPIE V AMBULANCI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE

NAVRÁTIL J., LAKOMÝ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Onkologická léčba může být provázena řadou akutních vedlejších nežádoucích účinků. I přesto, že jsou pacienti náležitě poučeni o probíhající léčbě, vybaveni léky podle potřeby (tzv. záchrannou medikací) s doporučením užívání a s telefonním pohotovostním číslem, mohou nastat situace, kdy pacienti jdou primárně s těmito komplikacemi za praktickým lékařem. Dobrá spolupráce mezi praktickým lékařem a onkologickým centrem je proto velmi důležitá. V přednášce budou diskutovány nejčastější nežádoucí účinky onkologické léčby a jejich primární diferenciální diagnostika v ambulanci praktického lékaře. Jak se liší nežádoucí účinky chemoterapie, cílené léčby a imunoterapie, na co si dát pozor. Dále jaké jsou možnosti léčby těchto komplikací v ambulanci praktického lékaře a kdy je nutné pacienta ihned odeslat na specializované pracoviště. Bude diskutována problematika nevolnosti a zvracení, jak jim předcházet a jak je léčit. Dále zopakujeme základní léčbu bolesti, doporučené kombinace léků, léčba slabými i silnými opiáty a nežádoucí účinky analgetik. Problematika diferenciální diagnostiky febrilních stavů (riziko febrilní neutropenie po chemoterapii), pneumonitidy při imunoterapii a další. V neposlední řadě zmíníme problematiku průjmů (infekční průjem vs. nežádoucí účinky onkologické léčby vč. imunoterapie). Po přednášce bude následovat diskuze.

IX/91. ENDOKRINOPATIE PO ANTI-PD-1 PROTILÁTKÁCH A MULTIDISCIPLINÁRNÍ SPOLUPRÁCE PŘI JEJICH MANAGEMENTU

LAKOMÝ R.¹, POPRACH A.¹, KAZDA T.^{2,3}

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno; ² Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno; ³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Východiska: Moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory (anti-CTLA-4, anti-PD-1/L1 protilátky) se stala základní léčebnou metodou u řady onkologických diagnóz. Klinický efekt může být doprovázen vedlejšími účinky imunitní povahy. Nejčastěji dochází k poškození kůže, střeva, jater a endokrinních orgánů. Buňky imunitního systému však mohou napadnout kterýkoli orgán nebo tkáň v těle. V případě endokrinní toxicity se nejčastěji setkáváme s poškozením hypofýzy a štítné žlázy, méně často pak s poškozením nadledvin a endokrinních buněk pankreatu. Na rozdíl od jiných orgánových toxicit bývají endokrinní patologie většinou ireverzibilní. Převážná většina imunitně podmíněné endokrinní patologie u anti-PD-1 protilátek je nízkého stupně závažnosti (stupeň 1 a 2), incidence však stoupá při kombinaci s ipilimumabem. Klinické projevy u endokrinní patologie bývají často nespecifické a mohou dělat diagnostické potíže. Některé mohou být i život ohrožující, jako akutní nadledvinková nedostatečnost nebo diabetes mellitus 1. typu s ketoacidózou, proto je důležité na ně myslet. Indikace kortikoterapie k léčbě imunitně podmíněné endokrinní patologie je stále diskutována. Kortikoidy pravděpodobně nezabrání ireverzibilnímu poškození endokrinního orgánu, spíše jen uleví od symptomů doprovázejících zánětlivý proces (otok, bolest). Navíc mohou potenciálně snižovat pozitivní protinádorový efekt imunoterapie. Základem léčby je především dlouhodobá až celoživotní hormonální substituce, ideálně ve spolupráci s endokrinologem. **Cíl:** V přednášce budou prezentovány nejčastější typy endokrinních toxicit u checkpoint inhibitorů (anti-PD-1/L1 protilátky, kombinace anti-PD-1/anti-CTLA-4 protilátek), jejich diagnostika a management léčby. **Závěr:** Zavedení moderní imunoterapie znamenalo průlom v léčbě nádorových onemocnění. Edukace pacienta a včasná diagnostika imunitně podmíněného vedlejšího účinku je zásadní pro jeho rychlé a bezpečné zvládnutí. Endokrinní patologie patří k relativně častým imunitně podmíněným vedlejším účinkům, které mohou probíhat pod obrazem nespecifických potíží. Stejně jako u ostatních vedlejších účinků je důležitá multioborová spolupráce.

IX/92. PLICNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PO LÉČBĚ ANTI-PD1 PROTILÁTKAMI – ROZPOZNÁNÍ A VČASNÝ MANAGEMENT

JAKUBÍKOVÁ L.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Imunitně navozená pneumonitida v souvislosti s léčbou není příliš častá, ale o to více závažná možná komplikace specifické léčby anti-PD1 protilátkami. Výskyt této komplikace je např. u nivolumabu napříč studiemi uváděn u 3,2 % (56/1 728) pacientů pro všechny stupně poškození, stupeň 3 u 0,8 % (14/1 728) a stupeň 4 u < 0,1 % (1/1 728) pacientů. Imunitně podmíněné pneumonitidy patří do rozsáhlé skupiny difuzních parenchymových plicních onemocnění, do podskupiny intersticiálních plicních procesů ze známých příčin. Jedná se o neinfekční zánětlivé difuzní poškození plicního parenchymu, rozsah poškození intersticiální pneumonitidou je dán povahou imunopatologického procesu. Včasným terapeutickým zásahem lze proces zvrátit a dojde u většiny případů k vyhojení ad integrum, v opačném případě dochází až k fibrotické destrukci plicního parenchymu. Poškození plicní tkáně probíhá pod obrazem akutní intersticiální pneumonitidy nebo obliterující bronchiolitidy s organizující se pneumonií. Klinickými projevy bývá dyspnoe, tachypnoe, kašel spíše suchý dráždivý, jsou možné subfebrilie, poslechový nálezh v závislosti na stupni poškození plicního parenchymu, při auskultaci je možné zachytit krepitace při bazích nebo oslabené a vymizelé dýchání při rozsáhlé konsolidaci plicní tkáně. Spirometricky bývá přítomna typická restriktivní ventilační porucha s poruchou difuzní kapacity (transfer faktoru) a snížením plicní poddajnosti. Pro intersticiální pneumonitidu je typické výrazné zhoršení dušnosti při submaximální zátěži a je snížena vrcholová spotřeba kyslíku a ventilační rezerva. Radiologicky na skiagramech hrudníku mohou být zpočátku plicního poškození zachyceny jen drobné naznačené okrsky zhuštěné kresby, různý stupeň okrskovitěho snížení plicní transparence až po infiltráty podmíněné kondenzací plicního parenchymu. Při CT vyšetření jsou zpočátku typické nejprve drobné, většinou na více místech současně se objevující opacity mléčného skla, v pozdějších fázích poškození splývají

v rozsáhlejší plicní kondenzáty. Pro onemocnění je typický poměrně rychlý rentgenový rozvoj plicní kondenzace. Součástí úspěšné léčby je včasné nasazení kortikoidů. Při pneumonitidě 2. stupně je nutné přerušit imunoterapii do ústupu symptomů, dokud se nezlepší rentgenové abnormality a není dokončena léčba kortikosteroidy. V případě pneumonitidy 3. a 4. stupně je indikováno trvalé ukončení imunoterapie a léčba kortikosteroidy v dávce odpovídající 2–4 mg/kg metylprednisolonu denně s postupným snižováním až vysazením léčby během min. jednoho měsíce.

IX/93. NEUROLOGICKÁ TOXICITA JAKO POTENCIÁLNÍ KOMPLIKACE ANTI-PD-1 TERAPIE

KOPECKÝ J., KUBEČEK O.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Imunoterapie se v posledním desetiletí stala neodmyslitelnou součástí standardní onkologické léčby vybraných nádorových onemocnění. Rozšiřuje se nejen spektrum diagnóz léčených touto modalitou, ale současně narůstá i absolutní počet pacientů, kteří tuto léčbu podstupují. S nástupem imunoterapie jsme však vystaveni i novému spektru nežádoucích účinků, které mají odlišný charakter i průběh ve srovnání s konvenční terapií. Stimulace imunitního systému může vyvolat příznaky připomínající autoimunní onemocnění. Tyto nežádoucí účinky se obvykle označují jako imunitní reakce (irAE) a mohou ovlivnit prakticky jakýkoli orgán nebo tkáň lidského těla. Přestože jsou tyto nežádoucí účinky zpravidla mírné a snadno zvládnutelné, mohou se objevit závažné komplikace s potenciálně smrtelnými následky. irAE ovlivňující centrální nebo periferní nervový systém jsou relativně vzácné a vyskytují se při terapii anti-PD-1 protilátkami v 0,1–0,2 %. Neurotoxita se může projevit jako encefalitida, meningitida, demyelinizační polyneuropatie, myastenický syndrom, senzor-motorické neuropatie atd. Imunitně podmíněná neurotoxita je těžko odlišitelná od neurotoxicity z jiné příčiny. Může se projevovat širokou škálou příznaků vč. bolesti hlavy, horečky, slabosti, únavy, poruchy paměti, halucinací a křečí, svalové ochablosti apod. Diagnóza se tak často provádí metodou per exclusionem. Nástup irAE neurotoxicity můžeme nejčastěji očekávat v počátcích terapie, avšak i pozdní výskyt není výjimkou. Hlavním pilířem léčby imunitně podmíněné neurotoxicity je terapie i.v. kortikosteroidy, podobně jako u jiných irAEs. Dávka kortikosteroidů závisí na stupni projevů toxicity v rozmezí 0,5–2 mg/kg/den. Odpověď na léčbu kortikosteroidy se však ukazuje být v případě neurotoxicity pomalejší a méně účinná než u jiných irAE. Je proto vhodné zvážit další časné intervence imunosupresivy jako infliximab, podání intravenózních imunoglobulinů nebo např. plazmaferézy. Základní premisa bezpečné léčby checkpoint inhibitory spočívá ve znalosti toxického profilu, znalosti kinetiky nežádoucích účinků, časné intervenci a dobré spolupráci pacienta.

IX/94. KOŽNÍ TOXICITA JAKO ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ KOMPLIKACE ANTI-PD-1 TERAPIE, PŘÍKLADY Z PRAXE A LÉČBA

KRAJSOVÁ I.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Východiska: Nežádoucí účinky imunoterapie (irAEs), využívající monoklonální protilátky proti kontrolním bodům imunity (tzv. checkpoint inhibitory), jsou způsobeny nespecifickou aktivací imunitního systému a mohou postihovat kterýkoliv orgán. Přesná patogenese jejich vzniku dosud nebyla objasněna a její mechanismy jsou pravděpodobně u jednotlivých checkpoint inhibitorů alespoň zčásti odlišné. Na druhou stranu spektrum toxicity se u různých typů imunoterapie a u různých typů léčených nádorů zásadně neliší. **Cíl:** Kožní toxicita patří mezi nejčastěji popisované nežádoucí účinky terapie. Objevuje se většinou již v prvních dnech až týdnech léčby, její vznik v odstupu řady měsíců od zahájení léčby ale nelze zcela vyloučit. Většina kožních irAEs se projevuje jako málo závažné postižení kůže, které je dobře léčitelné a neomezuje další podávání imunoterapie. Typickými projevy mírné toxicity (G1–2) jsou svědění kůže, necharakteristický diskretní makulopapulózni exantém postihující max. 30 % kožního povrchu či vznik vitiliga. Vzácně se však objevuje i velmi těžká kožní toxicita typu Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy či DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndromu. Závažné irAEs jsou popisovány zejména při podávání kombinované imunoterapie anti-CTLA-4 (cytotoxický T lymfocytární antigen 4) s anti PD-1 (programmed death 1) protilátkami. Imunoterapie může také vyvolávat exacerbaci v anamnéze popisovaných kožních nemocí jako je psoriáza, atopický ekzém a řada dalších autoimunitních chorob. Léčba kožních irAEs se odvíjí od stupně závažnosti a charakteru kožních projevů. Při mírném postižení, stupně 1–2 je většinou dostačující lokální aplikace kortikoidních extern a podávání antihistaminik bez nutnosti imunoterapii přerušovat. Závažnější příznaky, kdy kožní exantém postihuje > 30 % tělního povrchu, bez závislosti na provázející symptomatologii, vyžadují navíc systémové podávání kortikoidů v dávce 0,5–1,0 mg/kg a dočasné přerušování imunoterapie. K léčbě je možné se vrátit až po odeznění kožních projevů či poklesu závažnosti irAEs na stupeň 1, tedy při postižení < 10 % kožního povrchu. Velkou opatrnost je potřeba věnovat zejména nemocným, u kterých dochází ke vzniku puchýřů, postižení sliznic či exantémům provázených bolestivostí kůže. U pacientů se závažnou kožní toxicitou je nezbytné včasné zahájení imunosupresivní terapie, nejlépe pod odborným dohledem dermatologa.

IX/95. HEPATOTOXICITA V PRŮBĚHU LÉČBY ANTI-PD-1 PROTILÁTKAMI NAPŘÍČ NÁDORY

ŠTUDENTOVÁ H., VITÁSKOVÁ D., LEMSTROVÁ R., MELICHAR B.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Checkpoint inhibitory představují významné regulátory protinádorové imunitní odpovědi, které působí prostřednictvím interakce s CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4), PD-1 (programmed cell death protein-1) a jeho ligandou PD-L1. Checkpoint inhibitory prokázaly účinnost napříč celým spektrem malignit, a staly se tak standardem léčby řady pokročilých nádorů, v některých indikacích se dokonce již přesouvají do adjuvantního podávání. Regulace imunitní odpovědi s sebou nese i závažné nežádoucí účinky způsobené zvýšenou aktivací imunitního systému, které mohou postihnout kterýkoliv orgán, nejčastěji gastrointestinální trakt, játra, žlázy s vnitřní sekrecí a kůži. Typickou formou hepatálního postižení je hepatitida, charakterizovaná hepatálním postižením s elevací transamináz s/bez elevace bilirubinu. V klinických studiích se hepatotoxicita indukovaná imunoterapií vyskytuje u < 5–10 % pacientů, pokud se jedná o monoterapii, přičemž pouze v 1–2 % jde o toxicitu stupně 3–4. V případě kombinace dvou checkpoint inhibitorů (nejčastěji

CTLA-4 a PD-1/PD-L1 inhibice) jsou však tato čísla daleko vyšší a toxicitu stupně 3–4 vidáme až u 20 % pacientů. Počty jsou srovnatelné mezi jednotlivými indikacemi. Hepatitida indukovaná checkpoint inhibitory je často asymptomatická, pravidelné monitorování jaterních enzymů od samého začátku terapie je nutností. Vyskytuje se nejčastěji mezi 6.–14. týdnem od zahájení terapie, v ojedinělých případech se může objevit i po řadě měsíců, někdy až po skončení léčby. V rámci diferenciální diagnostiky je velmi důležité odlišit jiné patologické stavy, které vedou k elevaci jaterních enzymů, a nemocné pak včas a správně léčit.

IX/96. GASTROINTESTINÁLNÍ TOXICITA S OHLEDEM NA KOMBINOVANOU LÉČBU ANTI-PD-1 S ANTI-CTLA-4 PROTILÁTKAMI

POPRACH A., LAKOMÝ R.

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Průjmý a kolitida jsou obávanými nežádoucími účinky checkpoint inhibitorů. Incidence průjmů a kolitid (všech stupňů toxicit) se pohybuje při léčbě samotnými anti-CTLA-4 protilátkami okolo 35 a 15 %, při léčbě samotnými anti-PD-1 (L1) protilátkami okolo 19 a 5 % a při kombinaci anti-CTLA-4 a anti-PD-1 protilátek je to 44 a 12 %. Stupně 3 a 4 toxicit jsou vzácnější, ale mohou být i fatální. Při řešení těchto nežádoucích účinků je nutná rychlá diagnostika (především vyloučení infekční či jiné etiologie obtíží) a včasné zahájení příslušné léčby, která se odvíjí dle tíže příznaků. Základní léčbou je náhrada tekutin a iontů, antidiarhoika a v indikovaných případech i podání kortikoidů. V závažných kortikoid refrakterních případech je nutné podání infliximabu, někdy i dokonce mykofenolátu. V našem sdělení se budeme věnovat jak diagnostice a léčbě gastrointestinální toxicity, tak i riziku vzniku této toxicity ve zvláštních případech (např. u pacientů s autoimunitními onemocněními či u pacientů s touto toxicitou po ipilimumabu, kteří dostávají anti-PD-1 terapii).

IX/127. TOP DESET INTERAKCÍ ONKOLOGICKÝCH LÉČIV S POTRAVINOVÝMI DOPLŇKY

HALÁMKOVÁ J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Nemocní se zhoubnými nádory jsou skupinou nejčastěji vyhledávající alternativní medicínské postupy, jejichž velkou část tvoří užívání různých fytofarmak a potravinových doplňků. Aby byla lékařem indikovaná terapie dostatečně efektivní, je třeba pacienta upozornit i na možné interakce s běžně užívanými potravinami nebo s potravinovými doplňky či fytofarmaky, o kterých se on sám domnívá, že jsou zcela bezpečné. Zhruba 30 % pacientů během systémové onkologické léčby užívá potravinové doplňky a fytofarmaka v potenciálně nebezpečných kombinacích. Onkolog by měl znát základní metabolizační cesty jednotlivých onkologických přípravků, aby byl schopen porovnat vzájemnou interferenci s nimi užívaných složek stravy, potravinových doplňků a fytofarmak. Řada z těchto preparátů je metabolizována formou cytochromů P450, a to převážně enzymem CYP3A4, kromě toho jsou důležitou složkou i transportní proteiny, i zde může docházet k interferenci. Jedním z nejčastěji užívaných fytofarmak je třezalka tečkovaná, ta je užívána pro svoje antidepresivní účinky, léčbu úzkosti a premenstruačního syndromu. Třezalka je silným induktorem CYP3A4, působí i na CYP2C9, ovlivňuje tak celou řadu cílených léčiv jako je např. imatinib, sunitinib, pazopanib, gefitinib, erlotinib aj., dále snižuje efekt např. irinotekanu. Grepfruitová šťáva je významným inhibitorem střevního cytochromu CYP3A4 a dále CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, interferuje tak s velkým množstvím preparátů užívaných v onkologii. Obdobné účinky má i pomelová šťáva a šťáva ze sevilských pomerančů, u citronu se tento efekt neprokázal. Další potraviny, které mohou interferovat s onkologickou, ale i jinou farmakoterapií, jsou sevilský pomeranč, granátové jablko a jeho šťáva, karambola a fytofarmaka ploštičník hroznatý, ženšen, ginko biloba a vodička kanadská. Přírodní látky mohou interferovat s metabolickými enzymy a transportními proteiny, a tím narušovat metabolismus léčiva. Většina interakcí se zdá být méně závažná, ale celá řada preparátů nebyla dosud vůbec studována. Vždy je třeba informovat pacienta, že je nutné znát veškeré přípravky, které užívá, umět se k nim vyjádřit a jejich vhodnost u konkrétního pacienta posoudit. Rizikem je nejen zvýšení toxicity, ale také snížení efektivity protinádorového přípravku a na toto by měl být každý onkologicky léčený pacient upozorněn.

IX/128. FYTOFARMAKA A JEJICH VYUŽITÍ PŘI TERAPII NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ ONKOLOGICKÉ LÉČBY

SYCHROVÁ A.

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Východiska: S nádorovou terapií jsou bohužel spojeny velmi časté nežádoucí účinky. Jejich výskyt, variabilita a intenzita je zcela individuální a je třeba zmínit, že jsou závislé na typu zvolené léčby, rakovině, lokalizaci, dávce léku a nesporně i na celkovém zdravotním stavu. Mnozí onkologičtí pacienti zmiňují dopad léčby pomocí fytofarmak, která jsou vhodná u méně závažných forem nežádoucích účinků nebo adjuvantně v případech, kde konvenční terapie není dostačující. **Cíl:** V přednášce budou představena fytofarmaka, která mohou být doporučena onkologickým pacientům jako doprovodná terapie nejčastěji se vyskytujících nežádoucích účinků. Budou zmíněny preparáty s hematopoetickým účinkem (např. betaglukany) a také antiinfektiva/imunomodulancia (např. rakytník). Pro pacienty podstupující radioterapii je možné předejít nežádoucím účinkům pomocí radioprotektiv s antioxidačním účinkem (např. rakytník) a dále eliminovat kožní změny užitím emoliencí a externě podávaných antiflogistik (např. aloe vera, heřmánek). Periferní neuropatie, způsobená některými cytostatiky, může být preventována přípravky s obsahem kurkuminu. Dalším nežádoucím účinkem, který výrazně limituje běžný život, je únava, poruchy spánku a depresivní symptomy. U těchto pacientů se mohou uplatnit extrakty z guarany, vitánie, ženšenu nebo kombinace přírodních sedativ. Výrazně bývá postižen i gastrointestinální trakt, ať už se jedná o xerostomii, jež byla v klinických studiích léčena kombinací slizových a antisepticky/protizánětlivě působících drog (např. aloe, lněné semínko, kokosový olej + thymol, šalvěj), nebo stavy nauzey a zvracení, při nichž lze z fytofarmak použít např. zázvor. Pokud dojde k poškození výstelky střeva, trpí pacienti průjmovým onemocněním, na které je možné nasadit tríslovinné drogy, a naopak u obštipace můžeme použít objemová (např. psyllium) nebo stimulační laxativa (drogy s obsahem antrachinonových glykosidů). Všechna zmíněná fytofarmaka je možné doporučit na základě individuálního zhodnocení stavu, kondice pacienta, případných komorbidit a interakcí s konvenční terapií. Závěrem je třeba zmínit, že prezentované

informace respektují principy medicíny založené na důkazech, byly vyhledávány v databázích odborných časopisů (PubMed, Web of Science, Science Direct) a doporučení vychází převážně z klinických studií.

IX/130. LÉKOVÉ INTERAKCE INHIBITORŮ TYROZINKINÁZ S BĚŽNĚ ORDINOVANÝMI LÉKY

NETÍKOVÁ U.

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Inhibitory tyrozinkináz patří mezi nejpočetnější skupiny chemických léčiv cílené farmakoterapie. Jedná se o malé molekuly podávané perorálně, jejichž absorpce závisí na vnitřním prostředí GIT a aktivitě transportérů, většinou podléhající intenzivnímu jaternímu metabolismu a eliminaci především stolicí, v menší míře močí. Tato charakteristika je předurčuje k celé řadě lékových interakcí, které mohou ovlivnit jejich plazmatické koncentrace, a tedy míru účinnosti i toxicity. Cílem toho sdělení je zhodnocení interakčního potenciálu s nejčastěji preskribovanými léčivy u onkologických pacientů – s inhibitory protonové pumpy a H2 blokátory, antiemetiky a prokinetiky, antimykotiky, antibiotiky, allopurinolem, antidepresivy a antihypertenzivy.

IX/141. LÉKOVÉ HYPERSENZITIVNÍ REAKCE SE ZAMĚŘENÍM NA ONKOLOGII – SOUČASNÝ DIAGNOSTICKÝ PŘÍSTUP

NEVRLKA J.^{1,2}, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{1,3}

¹ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ² UPIRA s.r.o., Brno, ³ RECAMO, MOÚ, Brno

Lékové hypersenzitivní reakce a alergie představují významný zdravotní problém nejenom v onkologii. Základem řešení tohoto problému je správné stanovení diagnózy, resp. rozlišení patofyziologického mechanismu nežádoucí lékové reakce. To umožní odpovídající stratifikaci rizik a stanovení možností další léčby. Stručné pojednání pojmu hypersenzitivní léková reakce vs. léková alergie bude obsahem první části sdělení. Principy vyšetřování lékových hypersenzitivních reakcí a alergií určují společná doporučení WAO/EAACI/ACAAI/AAAAI (tj. Světové zdravotnické organizace a evropské a obou amerických odborných společností pro alergologii a klinickou imunologii). Tyto principy reflektují i doporučené postupy ČSAKI (České společnosti pro alergologii a klinickou imunologii), resp. její Pracovní skupiny pro lékové alergie. Základem vyšetřování je důkladná a podrobná anamnéza, následují laboratorní, kožní a příp. také lékové provokační testy. Součástí sdělení je rozbor tohoto vyšetřovacího algoritmu a přiblížení možností současné vyšetřovací praxe v ČR. Závěrečná část sdělení bude vycházet z prezentovaného obecného základu a zaměří se na speciální onkologické téma, na lékové hypersenzitivní reakce na cytostatika založená na platině.

IX/143. Imunopatologická reakce na oxaliplatinu – kazuistiky

VYSKOČIL J.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.², TUČEK Š.³

¹ Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno, ² Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ³ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Opakovaná aplikace oxaliplatinu (tzv. rechallenge) je zařítou součástí léčby kolorektálního karcinomu. Tento postup však zvyšuje riziko rozvoje oxaliplatinou indukovaných imunopatologických reakcí. Rozvoji reakce I. typu, mediované IgE protilátkami, může být zčásti zabráněno aplikací cytostatika v tzv. desenzibilizačním protokolu. Bohužel ostatním typům hypersenzitivních reakcí předcházet neumíme. V přednášce budou prezentovány dvě kazuistiky popisující imunopatologickou reakci po aplikaci oxaliplatinu, která v obou případech vyžadovala intenzivní péči na ARO/JIP. V obou případech se reakce manifestovala rychlým rozvojem PAT pozitivní hemolytické anémie s trombocytopenií (tzv. Evansův syndrom), akutním poškozením ledvin, aktivací koagulační kaskády a v jednom případě rozvojem syndromu systémové zánětlivé odpovědi. V obou případech rychlé zahájení kortikoterapie v dávce odpovídající 2 mg prednisonu/kg vedlo k zastavení hemolýzy a úpravě trombocytopenie. Diagnostika tohoto typu reakce vyžaduje vyloučení jiných typů hemolýzy (MAHA, HUS, AHUS, TTP); součástí přednášky je proto podrobný popis diagnostického postupu. Pacienti, u kterých je znovu nasazena oxaliplatinu nebo již prodělali alergickou reakci I. typu (exantém), jsou ohroženi rozvojem hypersenzitivní reakce II. typu. Pokud není tato reakce včas léčena, má fatální důsledky. U vybrané skupiny pacientů je proto nutné na tyto komplikace myslet. U těchto pacientů doporučujeme po ukončení aplikace chemoterapie kromě detailního klinického vyšetření také laboratorní vyloučení hemolýzy (krevní obraz, LDH, volný hemoglobin, chemické vyšetření moči). Tyto testy jsou rychle dostupné s minimální zátěží pro pacienty či personál. V případě prokázané hemolýzy s/bez trombocytopenie je indikované urychlené provedení přímého Coombsova testu, zahájení účinné kortikoterapie, hospitalizace na JIP s možností monitorace vnitřního prostředí a včasné léčby komplikací, zejména akutního poškození ledvin.

IX/147. VYUŽITÍ FIBRINU BOHATÉHO NA KREVŇÍ DESTIČKY PŘI LÉČBĚ MEDIKAMENTÓZNĚ PODMÍNĚNÝCH OSTEONEKRÓZ ČELISTNÍCH KOSTÍ

ZELINKA J.¹, PACASOVÁ R.², BLAHÁK J.¹, TREGLEROVÁ J.¹, BULIK O.¹

¹ Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno, ² Transfúzní a tkáňové oddělení, FN Brno

Medikamentózně podmíněné osteonekrózy čelistních kostí (MRONJ) představují poměrně nové onemocnění popsané poprvé v roce 2003 prof. Marxem [1]. Nejčastěji vzniká jako nežádoucí účinek při terapii antiresorpčními léky (bisfosfonáty a denosumab) u onkologických pacientů s diseminací onemocnění do skeletu. Jednotlivé případy vzniku MRONJ jsou však popsány i při užívání antiangiogenních léků (bevacizumab), některých inhibitorů tyrozinkináz (sunitinib) a dalších [2]. Dle American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons je toto onemocnění diagnostikováno na základě tří kritérií – 1) odhalená kost nebo

kost, kterou lze nasondovat přes intra- nebo extraorální píštěl v maxilofaciální oblasti v době trvání alespoň 8 týdnů; 2) současné nebo předchozí užívání antiresorptivních nebo antiangiogenních léků; 3) v předchorobí nebyla oblast vystavená radioterapii, kost není metastaticky postižena [3]. Patogeneze MRONJ není doposud zcela objasněná, stejně tak nedošlo ke shodě na nevhodnějším způsobu terapie. Na Klinice ústní, čelistní a obličejové chirurgie Fakultní nemocnice Brno upřednostňujeme včasnou chirurgickou terapii podpořenou aplikací fibrinu bohatého na destičky (PRF) do defektu vzniklého po odstranění nekrotické kosti. PRF představuje 2. generaci destičkových autologních koncentrátů vyvinutou Choukrounem et al speciálně pro užití v maxilofaciální oblasti [4]. Výhodou fibrinu bohatého na destičky je jednoduchá příprava, která spočívá v centrifugaci pacientovy krve ve skleněné zkumavce bez přidání jakýchkoliv aditiv neprodleně po jejím odběru. Během centrifugace vzniká fibrinová síť se zachycenými trombocyty uložená uprostřed zkumavky mezi acelulární plazmou v horní části zkumavky a červenými krvinkami na dně. Fibrinová síť vytvořená tímto postupem vykazuje určité odlišnosti od fibrinu vzniklého při přirozené polymerizaci nebo při kontaktu s povrchem odběrových zkumavek z plastových materiálů, a to zejména ve smyslu větší koherence, elasticity a pevnosti [4]. Navíc trombocyty pevně zachycené v této síti postupně uvolňují celou řadu růstových faktorů, pozitivně ovlivňujících hojení kosti i měkkých tkání. Mimo těchto cytokinů se na podpoře hojení podílí svými vlastnostmi také samostatný fibrin, a to stimulací angiogeneze, imunitních pochodů a migrace epitelálních buněk a fibroblastů [4]. Využití PRF v terapii MRONJ se jeví jako účinná a ekonomicky nenáročná metoda, zvyšující úspěšnost chirurgické léčby.

Literatura: [1] Marx, 2003. [2] Otto, 2014. [3] Ruggiero et al, 2014. [4] Dohan et al, 2006.

IX/150. FYTOFARMAKA A JEJICH VYUŽITÍ PŘI TERAPII NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ ONKOLOGICKÉ LÉČBY

SYCHROVÁ A.

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Východiska: Chemoterapie/radioterapie léčí nádorová bujení velmi efektivně, nicméně za cenu nežádoucích účinků, které jsou závislé na typu zvolené léčby, lokalizaci, dávce léku a nesporně i na zdravotním stavu pacienta. Množstvím potencionálních nežádoucích účinků jsou pacienti často zaskočeni. Nicméně je třeba zmínit, že jejich výskyt, variabilita a intenzita je zcela individuální. Fytofarmaka je možné použít u méně závažných forem nežádoucích účinků nebo jako adjuvantní terapii nežádoucích účinků, příp. u obtíží, při nichž konvenční léčba selhala. **Cíl:** V přednášce budou představena fytofarmaka dostupná v ČR, které je možné doporučit onkologickým pacientům v rámci doprovodné terapie nejčastějších nežádoucích účinků. Velmi závažným problémem je dočasný pokles krvetvorby a s tím spojená únava a náchylnost k infekcím. Mezi antiinfektiva s antioxidačním a radioprotektivním účinkem je možno zařadit rakytník. Hematopoetický efekt mají betaglukany, které se uplatňují zároveň i jako imunomodulancia. Vliv extraktů z guarany, vitánie a ženšenu byl testován u onkologických pacientů s poruchou spánku, vyčerpáním a depresivními symptomy. Periferní neuropatie, způsobená některými cytostatiky, může být preventována přípravky s obsahem kurkuminu. Xerostomie a zánětlivá onemocnění sliznic je možné zmírnit užitím kombinací slizových a antisepticky/protizánětlivě působících drog. Pokud léčba způsobí obtíže v gastrointestinálním traktu, nabízí se použít zázvor k odstranění nauzey a zvracení, drogy s obsahem tříslovin k terapii průjemových onemocnění, a naopak stimulační laxativa krátkodobě k terapii obstipace. Pacientům trpícím otoky pomohou rostlinná diuretika. Všechna zmíněná fytofarmaka je možné doporučit na základě individuálního zhodnocení stavu, kondice pacienta, případných komorbidit a interakcí s konvenční terapií. Závěrem je třeba zmínit, že prezentované informace respektují principy medicíny založené na důkazech, byly vyhledávány v databázích odborných časopisů (PubMed, Web of Science, Science Direct) a doporučení vychází převážně z klinických studií.

IX/154. ZDRAVÍ OHROŽUJÍCÍ INTERAKCE FYTOFARMAK A ONKOLOGICKÉ LÉČBY

ONDRA V.

MOÚ, Brno

Mezi lidmi je velice populární názor, že přírodní preparáty a jakékoliv látky získávané z přírodních zdrojů jsou absolutně zdraví neškodné a mohou na něj mít pouze pozitivní efekt. Základem je si uvědomit, že tyto látky jsou velice účinné, a kromě vlastního farmakologického účinku mají i nežádoucí účinky, a především mohou mít i lékové interakce různého charakteru. Ať už se jedná o inhibici, příp. indukci enzymatické výbavy pacienta, nebo ovlivnění fyziologických pochodů lidského těla vedoucí k zesílení farmakodynamického účinku vybraných léčiv. Původ interakce mezi fytofarmaky a léčbou může být různého charakteru. Důsledkem těchto interakcí může být jak snížení účinnosti léčby, tak stavy ohrožující zdraví pacientů. V průběhu přednášky se podíváme na nejčastěji užívaná fytofarmaka, jejich vliv na onkologickou léčbu a případné vážné důsledky, které mohou pacientům způsobit. Cíle: 1) Seznámit posluchače s často expedovanými fytofarmaky a jejich složením; 2) seznámit posluchače s možnými interakcemi fytofarmak – chemoterapie a cílené léčby; 3) předat posluchačům vhodná doporučení, která mohou využít v případě dotazů pacientů.

IX/163. TĚŽKÁ KOLITIDA JAKO KOMPLIKACE ONKOLOGICKÉ LÉČBY

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

Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno

Etiologie: chemoterapie, radioterapie, v kombinaci se sníženou kondicí a obranyschopností pacienta. V zahraniční literatuře je zaveden pojem chemotherapy-induced diarrhea (CID). Incidence je 50–80 %. Patofyziologie: závažnější je pozdní typ průjmu. Nastupuje po 24 hod od aplikace cytostatika. Irinotecan je přeměněn jaterní a periferní karboxylesterázou na svůj aktivní metabolit 7-etyl-10-hydroxycamptotecin (SN38), který je částečně glukuronidován jaterní uridindifosfát glukuronozyltransferázou 1A1 na SN38-glukuronid (SN38G). Oba se nacházejí ve střevním lumen a jsou odpovědné za CID. Co se týče postižení fluoropyrimidiny či inhibitory tyrozinkináz, jde podle aktuálních výzkumů o blokádu mitotického cyklu se snížením podílu vilózních enterocytů a povrchu resorpční oblasti. Radioterapie poškozuje enterocyty i v malých dávkách. Klinický obraz od několika řídkých stolic denně až po obraz těžké kolitidy, 20 vodnatými stolicemi. Dehydratace, iontová dysbalance a hypovolemický šok. Tento stav může být komplikován rozvojem reaktivní paralýzy GIT až toxického megakolon. Terapie symptomatická a kauzální. Symptomatické zahrnují standardní postupy řešící depleci tekutin, iontovou dysbalanci

a nutriční podporu. Kauzální řeší postižení střevní sliznice s cílem její reparační. Aktuálně stojí v doporučení pouze loperamid a oktreotid. Loperamid je opioid, který snižuje střevní motilitu ovlivněním hladké svaloviny. Jeho aplikace má smysl v úvodní fázi a max. 48 hod. Při delší aplikaci hrozí riziko rozvoje střevní paralýzy. Oktreotid je syntetický analog somatostatinu, snižuje sekreci hormonů, redukuje sekreci a snižuje absorpci tekutin. Odlišná léčba je potom u ipilimumabem navozené kolitidy, kde se v terapii uplatňují kortikosteroidy. V případě rozvoje sepse je nutné zahájení antibiotické terapie a vyšetření na přítomnost klostridiového toxinu. Léčebný protokol MOÚ: Od prvního dne parenterální výživa vč. glutaminu v dávce 200 g / 24 hod. Glutamin je využíván v enterocytech, čímž podporuje jejich obnovu. Rehydratace s ohledem na ztráty a kardiální rezervu pacienta. Oktreotid aplikujeme buď jako bolus s.c./i.v. 3x denně v dávce 100–150 mg nebo u těžších stavů kontinuálně i.v. v dávce 25–50 mg/hod. V případě imunopatologické etiologie vzniku kolitidy volíme prednison v dávce 1 mg/kg/den s následným postupným snižování dávky dle efektu a závažnosti. Vzhledem k tomu, že většina pacientů s kolitidou současně splňuje kritéria neutropenické sepse, je nezbytnou součástí antibiotické terapie.

IX/164. KOMPLIKACE CÍLENÉ LÉČBY V INTENZIVNÍ PÉČI

VYSKOČIL J., JELÍNEK P.

Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno

Úvod: Incidence novotvarů narůstá, ale rozšiřující se terapeutické možnosti umožňují prodloužení přežívání a snížení rizika úmrtí v důsledku malignity. Velkým příspěvkem je právě tzv. cílená (biologická) léčba. Cílem je podat přehled o aktuálních možnostech cílené terapie, jejích nežádoucích účincích vyžadujících intenzivní péči a příslušných léčebných intervencích. Mezi cílenou léčbu dnes řadíme p.o. inhibitory tyrozinkináz, monoklonální protilátky (proti HER2, VEGF, CD20, EGFR), PARP či CD4/6 inhibitory a v neposlední řadě i hormonální léčbu. Součástí biologické léčby, která se v poslední době intenzivně rozvíjí, je imunoterapie jak klasická (interleukin, interferon), tak nově ve formě protilátek proti kontrolním bodům imunitní reakce (anti-CTLA4, anti-PD1). S cílenou léčbou se dnes setkáváme v terapii široké škály nádorů; dominantní roli hraje v terapii maligního melanomu, karcinomu ledviny, ale i v terapii karcinomu mammy, kolorekta, plic a mnoha jiných novotvarů. Cílená terapie může být provázena celou řadou potenciálně fatálních nežádoucích účinků, které vyžadují intenzivní péči. Můžeme se setkat s rozvojem akutního srdečního selhání po anti-HER2 (trastuzumab či terapie inhibitory tyrozinkináz), hypertenzní krizí po terapii anti-angiogenními látkami (bevacizumab, aflibercept), masivním trombembolizmem (hormonální terapie). Moderní imunoterapie (anti-PD1, anti-CTLA4 protilátky) může indukovat rozvoj autoimunitně podmíněné kolitidy, hepatitidy, pneumonitidy, závažné endokrinopatie (charakteru polyglandulárního autoimunitního syndromu až hypopituitární krize) či encefalitidy se závažnou prognózou. **Závěr:** Včasná rozpoznání toxicity cílené léčby je zásadní a včas zahájená terapie (typicky vyžadující multidisciplinární přístup) je život zachraňující.

IX/194. JAK ZEFEKTIVNIT STÁVAJÍCÍ MOŽNOSTI ONKOLOGICKÉ LÉČBY?

VOKURKA S.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Problematika zefektivnění stávajících možností onkologické léčby představuje velmi široké pole působnosti. S ohledem na řadu dílčích cílů, které by zde mohly být vytyčeny, je pak možné navrhnout a hledat odpovídající řešení. Budeme-li zaměřeni na snahu zajistit léčenému pacientovi doporučené dávkování cytostatik v řádných intervalech pro udržení požadované dávkové intenzity, pak bude důležitým faktorem nepodcenění podpůrné léčby. V případě kurativních, resp. adjuvantních chemoterapeutických režimů s průkazem významu udržení dávkové intenzity pak bude klíčovým faktorem i případná potřeba zajištění podpory reparační granulocytů za pomoci růstových faktorů granulopoézy (G-CSF). Indikace jejich podání pro udržení dávkové intenzity chemoterapie se v řadě případů, a typicky především u tzv. dávkově denzních (dose-dense) protokolů, prakticky překrývá s indikací pro profylaxi febrilní neutropenie s upřednostňovaným využitím pegilovaných G-CSF (lipegfilgrastim, pegfilgrastim). Význam udržení dávkové intenzity potvrdily již v minulosti výsledky studií, jako např. v případě adjuvantní antracyklinové chemoterapie u pacientek s karcinomem prsu nebo při léčbě lymfomů chemoterapií CHOP-21. Přispění primárního použití G-CSF k udržení plánované dávkové intenzity chemoterapie s významně větší redukcí rizika celkové mortality dokládá i metaanalýza autorů Lyman et al [3]. Modrá kniha České onkologické společnosti rovněž tuto problematiku zmiňuje a upozorňuje, že za účelem udržení relativní intenzity dávky aplikované chemoterapie je toto využití G-CSF racionální v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem u diagnóz a/nebo chemoterapeutických režimů, kde již byla prokázána souvislost mezi výsledkem léčby (délkou celkového přežití, přežití bez nemoci) a dodržením plánované relativní intenzity dávky vč. dávkově denzních režimů. Bezpečné a účinné využití např. lipegfilgrastimu v běžné praxi u stovek pacientů léčených chemoterapií dominantně pro karcinom prsu nebo lymfom se zřetelným dopadem na významnou redukcí výskytu febrilní neutropenie, ale také neutropenie obecně, dokládá např. observační studie LEOS [4].

Literatura: [1] Chirivella I et al. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114(3): 479–484. [2] Epelbaum R et al. *Cancer* 1990; 66(6): 1124–1129. [3] Lyman GH et al. *Ann Oncol* 2013; 24(10): 2475–2484. [4] Pichler P et al. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 6): 1459P.

IX/203. KAZUISTIKA PACIENTA S FATÁLNÍ NEUROLOGICKOU KOMPLIKACÍ PO NIVOLUMABU

POPRACH A.¹, LAKOMÝ R.¹, VYSKOČIL J.², BOŘILOVÁ S.³

¹Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ²Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno, ³MOÚ, Brno

Checkpoint inhibitory patří mezi inovativní léčiva, která změnila prognózu a přežití pacientů nejen s diseminovaným renálním karcinomem a maligním melanomem, ale i u jiných onkologických diagnóz. Při používání těchto preparátů existuje riziko vzniku autoimunitně podmíněných nežádoucích účinků, které mohou postihnout prakticky jakýkoli orgán či tkáň lidského těla. Neurologické autoimunitní vedlejší účinky anti-PD-1 protilátek jsou velmi obávané, jejich léčba kortikoidy je méně účinná než u jiných typů autoimunitních projevů, a navíc restituce bývá velmi pomalá, nežádoucí trvalými následky. V tomto sdělení se budeme věnovat kazuistice pacienta, který měl již po prvním podání nivolumabu příznaky Guillain-Barré syndromu. I přes maximální lékařskou

péči, použití vysokých dávek kortikoidů, plasmafaréz, imunoglobulinů a infliximabu došlo k jeho úmrtí. V závěru přednášky krátce rozebereme možnosti diferenciální diagnostiky a léčby tohoto syndromu, vzniklého při použití checkpoint inhibitorů.

IX/221. ANATOMICKÁ VARIABILITA LYMFATICKÉHO SYSTÉMU – PREDIKTIVNÍ FAKTOR SEKUNDÁRNÍHO LYMFEDÉMU PŘI TERAPII KARCINOMU PRSU

TICHÝ P.

privátní praxe

Chirurgická a ozařovací onkologická léčba různou měrou strukturálně i funkčně poškozuje lymfatický systém, který následně v některých případech nezvládá běžnou fyziologickou zátěž a vzniká reálné riziko sekundárního lymfedému. Kromě metody a průběhu léčby rozhoduje o jeho vzniku především anatomická variabilita a dispozice mízního systému konkrétní osoby. Příznivé anatomické varianty a dispozice lymfatického systému představují v případě jeho postižení určité kompenzační možnosti a mohou riziko sekundárního lymfedému snižovat. Jejich popis bude obsahem přednášky. Tento faktor též dává odpověď na otázku, proč při standardní léčbě stejného typu nádorového onemocnění jsou někteří pacienti lymfedémem postiženi a jiní nikoliv.

IX/271. EXTRAVAZACE CYTOSTATIK – DOPORUČENÉ POSTUPY A MOŽNOSTI PREVENCE

MAŇÁSEK V.

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

Extravazace cytostatik představuje situaci, kdy dojde k úniku léčiva (určeného primárně k nitrožilní aplikaci) mimo cévní systém do okolních tkání. Dochází k poškození okolních struktur různé intenzity dle charakteru extravazátu a jeho objemu. V přehledu jsou shrnuty druhy rizikových cytostatik, možnosti prevence a opatření, která je nutno provést v případě, že k takové epizodě dojde. Máme k dispozici i několik specifických antidot, která však nejsou ve všech zemích dostupná, a opodstatnění pro jejich podání je navíc podloženo vědeckými články různé hladiny významnosti. Jsou shrnuty aktuální mezinárodní doporučení pro postup v případě extravazace. Jsme schopni definovat konkrétní cytostatické režimy, u kterých je indikováno zavedení střednědobého nebo dlouhodobého centrálního vstupu namísto rizikové aplikace do periferního řečiště.

IX/293. POUŽITÍ LIPEGFILGRASTIMU V PROFYLAXI CHEMOTERAPIÍ INDUKOVANÉ NEUTROPENIE – PAN-EVROPSKÁ NEINTERVENČNÍ STUDIE

KATOLICKÁ J.

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

Úvod: Hematologická toxicita patří mezi velmi významné nežádoucí účinky cytostatické léčby. **Metodika:** Zařazeni byli pacienti s různými typy nádorů, kteří byli léčeni cytotoxickou chemoterapií nebo cílenou léčbou a kteří dostávali lipegfilgrastim v primární (PP) nebo sekundární profylaxi (SP). Z našeho pracoviště to byli nemocní léčení chemoterapií pro kastročně-rezistentní metastatický karcinom prostaty. Zařazeno bylo celkem 1 313 pacientů. Průměrný věk respondentů byl 58 let, jednalo se o 29,8 % mužů a 70,2 % žen. Pro karcinom prsu bylo léčeno 46,7 % zařazených, pro lymfom 26,4 %, pro karcinom prostaty 19,3 %. Celkem bylo 895 (68,2 %) pacientů léčeno lipegfilgrastimem v PP počínaje jedním cyklem chemoterapie a 192 (14,6 %) pacientům byl uveden růstový faktor aplikován v SP. Po prvním cyklu byla febrilní neutropenie hlášena u 1,8 % pacientů užívajících lipegfilgrastim v PP a u 1,0 % pacientů užívajících lipegfilgrastim v SP. Byla hlášena neutropenie stupně 3–4 u 7,5 % (PP) a 6,7 % (SP) pacientů. Zpoždění podání chemoterapie nebo cílené léčby nebo snížení léčebné dávky nebo vynechání cyklu bylo u 20,1 % pacientů užívajících lipegfilgrastim v PP a u 28,1 % pacientů, kteří byli léčeni v SP. To bylo spojeno s febrilní neutropenií a neutropenií stupně 3–4 pouze u 1,0 % a 2,2 % v případě PP a 2,1 % a 5,5 % u SP. Celkem 284 (21,6 %) pacientů mělo nahlášeno během celé studie alespoň jednu nežádoucí reakci na léčbu. Nejčastější nežádoucí účinky byly bolest kostí (5,86 %), myalgie (3,43 %) a bolest zad (1,83 %). Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 42 (3,2 %) pacientů. **Závěr:** Závěrem lze říct, že lipegfilgrastim je účinný a dobře tolerovaný v reálné klinické praxi, a to při podávání jak v primární, tak v sekundární prevenci onkologické léčby. Účinnost i bezpečnostní údaje získané v této studii z klinických evropských pracovišť jsou v souladu s doposud publikovanými údaji o lipegfilgrastimu.

IX/381. OVLIVNĚNÍ GENITOURINÁRNÍ TOXICITY POMOCÍ KYSELINY HYALURONOVÉ

MATOUŠKOVÁ M., ŠOURKOVÁ D., VERNER P., VESELÁ E.

Urocentrum Praha s.r.o.

Úvod: Neustále narůstají incidence a prevalence urogenitálních tumorů se stala realitou. Lokoregionální léčba, tedy radioterapie a chemo- či imunoprofylaxe, bývá spojena s mikčnými symptomy – iritacemi, imperacemi, polakisurií či hematurií. Symptomy výrazně zhoršují kvalitu života nemocných. Ovlivnění genitourinární toxicity bývá mnohdy svízelné a dlouhodobé. Často bývá limitující pro dokončení léčebného režimu. Předkládáme naše zkušenosti s lokálním podáním kyseliny hyaluronové k ovlivnění symptomů v rámci genitourinární toxicity. **Materiál a metody:** Předkládáme soubor 22 nemocných se zhoubnými nádory malé pánve, kteří byli léčeni pro neinvazivní nádory močového měchýře (NMIBC) (8), radioterapií pro zhoubné nádory prostaty a rekta (14). Nemocní, kteří byli vzati do sledování, nereagovali na obvyklou léčbu spasmolytiky a alfaalytiky. Vysokomolekulární kyselina hyaluronová (HA) se podílí na obnově glukózaminoglykanové vrstvy a ochrání i regeneraci urotelu. Biologický efekt HA je delší než její přítomnost v močovém měchýři. HA v dávce 40 mg / 50 ml roztoku je instilována 4–6× po týdnu, 3× po 14 dnech a 6× po měsíci. **Výsledky:** U pacientů s postradiační cystitidou bylo dobrého efektu dosaženo

s mediánem 5 instilací. U jediného nemocného jsme zahájili léčbu před ukončením radioterapie, u všech ostatních do 14 dní po ukončení. Nemocným s NMIBC jsme podávali spolu s BCG vakcínou nebo léčbou epirubicinem, pokud bylo předchozí podání spojené s dysuriemi a vedlo by k odložení instilace. Při aplikaci HA se snížilo symptomové skóre z 18 na 7. Hodnocení bolesti na škále se snížilo o 75 % a snížila se spotřeba analgetik a spasmolytik. Podání antimikrobiální léčby bylo raritní. Nežádoucí účinky jsme nezaznamenali. **Závěr:** Podání instilační léčby s kyselinou hyaluronovou je bezpečnou léčebnou modalitou, která vede k příznivému ovlivnění symptomů a snížení spotřeby analgetik. U NIMCB při podání BCG vakcíny umožňuje dodržení léčebného režimu. Jeho dodržení je důležité z hlediska onkologické bezpečnosti. Po dlouhodobější léčbě pomocí HA dochází i k významnému zlepšení kapacity močového měchýře a prevenci hemoragické cystitidy. Podání HA může vést k příznivému ovlivnění kvality života i u nemocných s recidivujícími záněty močových cest nebo u nemocných s intersticiální cystitidou. Výhodně a bezpečně také zlepšuje symptomy navozené chemickou nebo postradiační cystitidou v rámci protinádorové léčby.

IX/384. CHYLÓZNÍ ASCITES – PEROPERAČNÍ VYUŽITÍ ICG A VIVOSTATU, KAZUISTIKA

ZETELOVÁ A., ROVNÝ I., LANCOVÁ J., MORAVČÍK P.

Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Chylózní ascites neboli chyloperitoneum může vzniknout i peroperačním poraněním lymfatických cest, nejčastěji přímo cisterny chyli nebo jejich větví. Lymfa je následně kumulována v dutině břišní a způsobuje řadu potíží. Incidence chylózního ascitu se liší podle typu operace a rozsahu lymfadenektomie, častěji tedy u onkologických pacientů s rozsáhlou lymfadenektomií. První volbou léčby je konzervativní postup – totální parenterální výživa nebo event. přísná nízkotučná dieta. Pokud tento postup selže, je indikována operační revize. Ta je však často obtížná pro pooperačně změněný terén a chronickou přítomnost patologického sekretu v dutině břišní. V lokalizaci zdroje lymfatického leaku může pomoci aplikace tukové emulze nebo indocyaninové zeleně (ICG). ICG se v dnešní době využívá v různých klinických indikacích, např. k hodnocení jaterních funkcí či hodnocení prokrvení tkání. Výhodou ICG lymfografie je možnost pozorování místa leaku v reálném čase přímo na operačním sále. Popis případu: Polymorbidní 66letá pacientka po radikální onkogynekologické operaci s aortopelvicou lymfadenektomií pro invazivní endometroidní karcinom děložního těla se pooperačně komplikovala persistentním, vysokoobjemovým chylózním ascitem, nereagujícím na konzervativní léčbu s progresí malnutrice a zhoršováním celkového stavu. Provedli jsme tedy operační revizi dutiny břišní a úspěšně ošetřili zdroj chylózního leaku za pomoci ICG peroperační lymfografie. Následně jsme aplikovali autologního tkáňové lepidlo Vivostatu na oblast ošetřené léze. **Závěr:** Vysokoobjemový chylózní ascites je pooperační komplikace s významným dopadem na kvalitu života, nutriční stav nemocného i další prognózu onkologického pacienta. Oddaluje adjuvantní terapii. Léčba je přísně individuální. První volbou by měl být konzervativní postup. Tam, kde selže, je indikována obtížná operační revize. V dnešní době však chirurgovi mohou pomoci moderní technologie jako je např. fluorescenčně navigovaná chirurgie či ošetření zdroje autologními tkáňovými lepidly.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

X. Paliativní péče, podpůrná a symptomatická léčba

X/87. MODEL INTEGRACE PALIATIVNÍ PÉČE V ONKOLOGII

SOCHOR M.

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

Paliativní péče zaměřuje své úsilí na zlepšení kvality života nemocných s nevléčitelnými nádory pomocí časně identifikace a léčby symptomů. Pacienti s pokročilými a metastatickými nádorovými onemocněními trpí celou řadou obtěžujících fyzických, psychických, sociálních a existenciálních symptomů. V posledních 10 letech proběhla řada randomizovaných studií zaměřených na časnou integraci paliativní péče spolu s probíhající protinádorovou léčbou. Studie prokázaly zlepšení v celé řadě parametrů, vč. délky přežití, pokud měli pacienti časný přístup k paliativní péči. Tento koncept časně paliativní péče následně prošel postupným začleňováním do reálné klinické praxe. V současnosti se díky datům ze studií a klinickým zkušenostem neptáme, zda je koncept časně paliativní péče smysluplný pro onkologické pacienty. Současné otázky jsou kým, kdy, komu a jak má být souběžná paliativní péče a onkologická léčba realizována. V přednášce budou znázorněny základní modely integrace paliativní péče z pohledu časového, její úrovně, rozdělení kompetencí, místa realizace a celkové organizace zdravotního systému. Budou diskutovány hlavní výhody, nevýhody, omezení a rizika různých systémů. Závěrem bude nastíněn základní model a parametry pro realizaci časně paliativní péče v klinické praxi.

X/88. PALINT – PRVNÍ ČESKÁ KONTROLOVANÁ STUDIE O PŘÍNOSU ČASNÉ INTEGRACE PALIATIVNÍ PÉČE

SLÁMA O.¹, POCHOP L.¹, ŠEDO J.¹, SVĚTLÁKOVÁ L.¹, ŠVANCARA J.², VYZULA R.¹

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

Východiska: Několik zahraničních studií prokázalo přínos časně integrace paliativní péče v onkologii na kvalitu života onkologických pacientů. V ČR tento model zatím nebyl ověřován. **Metoda:** PALINT je randomizovaná kontrolovaná klinická studie srovnávající model časně integrace paliativní péče se samotnou standardní onkologickou péčí u pacientů s pokročilými solidními nádory, léčených v Masarykově onkologickém ústavě v Brně. Paliativní intervence spočívala v pravidelné konzultaci s paliativním týmem po 6–8 týdnech současně se standardní onkologickou péčí. Primárním cílem byla kvalita života měřená pomocí dotazníku EORTC-QLQ-C30 a HADS po 3 a 6 měsících. Sekundárními cíli byly délka celkového přežití, podávání protinádorové léčby v posledních 30 dnech života, využití hospicové péče a místo úmrtí. **Výsledky:** Do studie bylo zařazeno 126 pacientů. Celková kvalita života při zahájení, po 3 a 6 měsících byla 58, 67 a 67 v intervenčním rameni a 50, 58 a 67, $p = 0,223$. Prevalence klinicky významné úzkosti dle HADS-A (value ≥ 8) při zahájení, po 3 a 6 měsících byla 36,7; 27,5 a 18,9 % v intervenčním rameni a 34,8; 23,5 a 16,3 % v kontrolním rameni ($p = 0,145$). Prevalence klinicky významné deprese HADS-D (value ≥ 8) byla 28,3; 25,4 a 29,7 % v intervenčním rameni a 28,8; 29,4 a 27,9 % v kontrolním rameni ($p = 0,225$). Celkové přežití v intervenčním a kontrolním rameni bylo 347 vs. 310 dnů, $p = 0,203$. Nebyl rozdíl v počtu pacientů, kteří dostávali chemoterapii v posledních 30 dnech života (10 vs. 25 %, $p = 0,055$) ani v místě úmrtí (doma, v hospicovém programu, v akutní nemocnici). Celkem 62 % pacientů v intervenčním rameni a 36 % pacientů v kontrolním rameni bylo po ukončení protinádorové léčby předáno do péče paliativní ambulance, která se stala jejich primárním poskytovatelem péče. Pacienti předaní do péče paliativní ambulance měli vyšší pravděpodobnost úmrtí v domácím prostředí (47 vs. 31 %, $p = 0,045$), zařazení do hospicového programu (38 vs. 24 %, $p = 0,05$) a nižší riziko úmrtí na akutním nemocničním lůžku (23 vs. 58 %, $p = 0,02$). **Diskuze:** Neprokázali jsme přínos samotné lékařem vedené časně specializované paliativní péče na kvalitu života 3 a 6 měsíců od zahájení paliativní protinádorové léčby. Intenzita takto pojaté paliativní intervence byla příliš nízká a nebyla dostatečně komplexní, aby efektivně ovlivnila potřeby pacientů. Předání pacientů do péče paliativní ambulance po ukončení protinádorové léčby zvyšuje pravděpodobnost zařazení do hospicové péče a úmrtí v domácím prostředí a snižuje riziko úmrtí v nemocnici.

Podpořeno grantem AZV 15-33590A.

X/89. CO OČEKÁVÁ ONKOLOG OD TÝMU PALIATIVNÍ PÉČE

BÜCHLER T.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Paliativní péče není neoddelitelnou součástí léčby onkologických nemocných jak během aktivní onkologické léčby, tak po jejím ukončení. Primární paliativní péče je běžně poskytována na onkologických ambulancích. Sekundární paliativní péči zajišťují specializované týmy v rámci konkrétních programů nebo v lůžkových zařízeních. Terciální paliativní péče je pak poskytována specializovanými týmy se zkušenostmi s pokročilou léčbou bolesti a symptomů a s využitím speciálních technik jako jsou implantační lékové systémy, paliativní sedace nebo léčba pokročilého deliria [1]. Lékař se specializací v klinické nebo radiační onkologii je schopen zvládnout péči primární a sekundární. Terciární péče dle výše uvedené definice již obvykle vyžaduje specialistu v oblasti paliativní medicíny. Vzhledem k vysokému počtu onkologických pacientů a naopak nedostatku lékařů s paliativní specializací není v současnosti možné kompletní předání pacientů s ukončenou aktivní onkologickou léčbou do péče paliativních týmů mimo poslední fáze života v péči ambulancí nebo lůžkových hospiců.

Literatura: [1]. Cheng et al. *J Oncol Pract* 2013; 9(2): 84–88.

X/90. JAK S PACIENTY KOMUNIKOVAT O ČASNÉ PALIATIVNÍ PÉČI?

POCHOP L.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Představa některých pacientů o možnostech terapie a její účinnosti vychází ze zcela mylných představ, což je třeba mít na paměti při rozhovorech s nejen pacienty, ale i s rodinnými příslušníky. Z publikovaných dat vyplývá, že se potřeby pacientů vyvíjí a mění i v průběhu onkologické terapie. V současné době není pro lékaře vytvořen systematický trénink v komunikačních dovednostech, který by nás připravil na těžkosti spojené se sdělováním závažných zpráv. Navíc při současném rychlém vývoji onkologie není v rámci standardní ambulance ani možnost postihnout všechny těžkosti, které pacienty trápí. Paliativní tým proto může poskytnout nemalou přidanou hodnotu, protože v rámci výcviku si paliativní tým osvojuje mnohé dovednosti z oblasti psychologie a komunikace, které jsou označovány jako „soft skills“ a které se získávají zejména praktickým nácvikem. V posledních letech se v některých zemích jako je USA postupně prosazuje model integrované nebo brzké paliativní péče (souběžná spolupráce onkologického a paliativního týmu). Podle studií mění tento model kvalitu života, ale i spotřebu náročné akutní péče v závěru života. Model integrované nebo brzké paliativní zkoumala i naše akademická studie PALINT. Dobře vedená komunikace ze strany zdravotníků je velmi podstatná pro navození důvěry, což je jeden z aspektů, který mění rozhodování nejen pacienta, ale i rodinných příslušníků, protože dle získaných informací si vytváří další plány a přehodnocují své priority. V přednášce poukážeme na některé specifické situace z běžné praxe, které však jsou velmi často opomíjeny. Zároveň nastíníme vhodné tipy pro běžnou praxi, aby byl rozhovor veden racionálně, efektivně a pro pacienta srozumitelně.

Práce byla podpořena grantem AZV 15-33590A.

X/129. DUÁLNI OPIOIDNÍ ANALGEZIE – PŘINÁŠÍ KOMBINACE VÍCE OPIOIDŮ LEPŠÍ ANALGEZII OPROTI MONOTERAPII?

JUŘICA J.

Farmakologický ústav, LF MU, Brno

Současná opioidní analgetika účinkují jako agonisté nebo parciální agonisté opioidních receptorů μ , λ , δ a ORL1 (MOPr, DOPr, KOPr a NOPr). U kombinace naloxonu (opioidní antagonist $\mu > \lambda > \delta$) a opioidních agonistů panuje jednotný názor, že kombinace je smysluplná, racionální a přináší pacientům benefit. Při kombinaci agonistů a parciálních agonistů by teoreticky mělo docházet spíše ke snížení max. možného účinku, a tak se jejich kombinace příliš nedoporučují. V klinické praxi se však tyto kombinace osvědčují. Jednotliví zástupci opioidních agonistů mají totiž rozdílnou afinitu k jednotlivým typům (i podtypům) opioidních receptorů, popř. další aditivní vlastnosti (NMDA antagonismus, inhibice vychytávání NA a 5HT) nebo odlišnou farmakokinetiku. Dalším faktorem, který se může uplatnit, je rozdílná distribuce a cílová místa účinku jednotlivých látek – zatímco u morfinu (parciální agonista μ) převažuje centrální mechanismus, fentanyl (agonista μ) účinkuje velmi dobře i periferně. Podobně je na tom i oxykodon, do popředí zájmu vstupuje jeho μ agonistický účinek a periferní účinek – pro centrální účinek je nutný aktivní transport přes HEB, a tak oxykodon dobře účinkuje i na viscerální bolest. Tímto způsobem je jejich kombinací možno prodloužit účinek nebo urychlit jeho nástup, snížit počet celkových dávek a teoreticky je také možno snížit riziko deprese dechového centra při zachování dostatečné analgezie (nižší afinita některých k μ_2) [1,3]. Tyto postupy jsou spíše vyhrazeny pro perzistující bolesti, které nelze zmírnit v rámci doporučených postupů pro léčbu bolesti (vč. rotace opioidů, kombinace s NSAID, antikonvulzivou nebo tricyklickými antidepresivy). Ojedinele lze nalézt kazuistiku podporující tyto teoretické úvahy [1,2]. U náhodného vzorku 46 pacientů z Masarykova onkologického ústavu s duální opioidní léčbou byla nejčastější kombinace fentanylu s oxykodonem a naloxonem. Zkušenosti z Masarykova onkologického ústavu s kombinací opioidních agonistů / parciálních agonistů jsou vesměs pozitivní, nicméně v literatuře solidní evidence doposud chybí.

Literatura: [1] Brzeziński K et al. *Wspolczesna Onkol* 2011; 15(6): 409–411. [2] Yoshitake A et al. *Masui* 2014; 63(2): 199–202. [3] *DynaMed American Society of Health System Pharmacists* l. title. Ipswich (MA): EBSCO Information Services 2017.

Podpořeno grantem Specifického vysokoškolského výzkumu (MUNI/A/1550/2018) poskytnutým Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR v roce 2018.

X/132. KOMUNIKAČNÍ WORKSHOP V RÁMCI PROJEKTU KVMO NA TÉMA „PŘEHNANÁ OČEKÁVÁNÍ“

LOUČKA M., HOUSKA A.

Centrum paliativní péče, Praha

Jak reagovat v situaci, kdy pacient nebo rodina naléhají na další léčbu? Když mluví o zázracích, alternativní léčbě a mají celkově přehnaná očekávání? Brát jim naději nebo hrát hru, o které víme, že nebude mít dobrý výsledek? Na tomto semináři budeme probírat doporučené postupy pro komunikaci v těchto obtížných situacích, vč. rozboru modelových situací a přehledu aktuální evidence.

X/152. PROČ VYBRANÉ METODY ALTERNATIVNÍ LÉČBY NEMOHOU BÝT EFEKTIVNÍ – OPRAVDU NEMOHOU?

SVĚTLÁKOVÁ L.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

V posledních letech se výrazně zvyšuje zájem pacientů o alternativní možnosti léčby. Alternativní medicína je široký a přesně nedefinovaný pojem, zahrnující různorodé medicínské metody, nespádající do moderní či farmaceutické medicíny. Jejich společným znakem je, že metody a postupy nejsou testovány na účinnost a bezpečnost způsobem, jaký je obvyklý v moderní medicíně nebo v tomto testování selhaly. Mohou být postaveny na alternativních filozofických názorech nebo na nepochopení či dezinterpretaci poznatků moderní vědy. Přesto však pacienti tyto metody vyhledávají, utrácí za ně nemalé peníze a odmítají vidět, že z pohledu vědecké medicíny jsou tyto metody zcela bez jakéhokoli efektu. Jako lékaři si pak musíme položit důležitou otázku. Co tito

lidé hledají a proč? I když jde o metody, které jsou mnohdy v rozporu s naším přesvědčením a někdy i zdravým rozumem, nemůžeme jednoznačně říci, že nemohou pacientům v určitých aspektech jejich strádání pomoci. Jednou z možností je proti těmto metodám bojovat a vymýtit je jako nepřítel medicíny. Alternativou však může být, že budeme používání těchto metod u našich pacientů chápat jako způsob, jak si chtějí pomoci, jak se chtějí zachránit a vyléčit se. To je ostatně společný cíl, který s klasickou medicínou není v žádném rozporu. Pacienti nám vlastně alternativou sdělují, co potřebují. Třeba hledají naději, kterou jim už věda neumí dát, jistotu, že udělali opravdu vše. Pokud ano, mluvíme tu pak ale paradoxně o tématech, která do klasické medicíny jednoznačně patří. Alternativní metody pak můžeme ve své praxi vnímat jako příležitost s pacienty mluvit o tématech, která mnohdy zůstávají nevyřešená. Můžeme se díky nim dozvědět, jak lidé o nemoci a uzdravení uvažují. Samozřejmě, že musíme pacienty chránit před šarlatány, kteří by reálně ohrožovali jejich zdraví, ale musíme také akceptovat, že v mnoha případech prostě nevíme. Přesvědčení a víra pacienta mohou být významné síly, které mohou prostřednictvím placebo efektu v některých případech fungovat a bylo by krátkozraké se o tuto možnost v léčbě připravit.

X/269. RETROSPEKTIVNÍ HODNOCENÍ OPTIMÁLNÍ VOLBY DLOUHODOBÉHO ŽILNÍHO VSTUPU S OHLEDEM NA DÉLKU TERAPIE

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

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

Dlouhodobé žilní vstupy si v onkologii postupně vydobily své pevné místo. Kontinuální chemoterapeutické režimy, podávání cytotoxických látek ze skupiny vezikantů a iritantů a dále pak periferní žilní insuficience patří mezi hlavní faktory, které vedou klinického onkologa k úvahám nad implantací dlouhodobého žilního vstupu. V současné době mají pacienti Masarykova onkologického ústavu k dispozici všechny dostupné typy dlouhodobých žilních vstupů. Tedy podkožní žilní porty, PICC katetry, pažní porty i tunelizované katetry. Při úvahách nad volbou konkrétního žilního vstupu hraje hlavní roli délka plánované léčby, frekvence jejího podání, celkový stav pacienta a také jeho preference. Při sledování poměrného zastoupení jednotlivých zástupců dlouhodobých žilních vstupů můžeme zjistit opačný trend poměru PICC katetrů k podkožním žilním portům ve srovnání se zahraničními daty. V Masarykově onkologickém ústavu je ročně implantováno přibližně 600 dlouhodobých cévních vstupů. Cílem práce je retrospektivní hodnocení reálné délky terapeutického použití jednotlivých typů dlouhodobých žilních vstupů a posouzení možnosti její predikce v době volby dlouhodobého žilního vstupu.

X/270. OPTIMÁLNÍ VOLBA ŽILOVÉHO VSTUPU U ONKOLOGICKÉHO PACIENTA V ZÁVISLOSTI OD LIEČEBNÉHO REŽIMU

VERTÁKOVÁ KRAKOVSKÁ B.

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Onkologický pacient počas onkologickej liečby (takmer vždy) musí mať zavedený niektorý typ žilového vstupu. Rozhodnutie o type katétra musí byť prísne individuálne a riadne premyslené, ešte pred začatím špecifickej onkologickej liečby. Je nevyhnutné zhodnotiť viacero faktorov – faktory týkajúce sa pacienta ako aj charakter ochorenia a plánovanú komplexnú onkologickú liečbu. Neexistujú žiadne jednoznačné odporúčania na výber vhodného žilového vstupu, ani v ESMO ani v ASCO odporúčaniach. Nevyhnutná je spolupráca zdravotníckych pracovníkov s pacientom a jeho rodinou. Je dôležité zvážiť typ a rozsah liečby, podávané cytostatiká, kontinuálne režimy, frekvenciu podávania liečby ako aj jej intenciu. Optimálne by bolo komplexné posúdenie potreby zavedenia vstupu a vytvorenie plánu starostlivosti o cievy vstup ešte pred začatím liečby.

X/272. PICC V ONKOLÓGII – MÝTY A FAKTY

KUNDERLÍK M.

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

V poslednej dekáde evidujeme vzostupný trend zavádzania stredne dlhodobých a dlhodobých venózných vstupov u onkologických pacientov, medzi ktoré zaraďujeme porty, no predovšetkým PICC. Napriek tomuto vzostupnému trendu u onkologických pacientov sa často stretávame s mylnými informáciami o PICC. Cieľom mojej prednášky je preto tieto nepodložené mýty vyvrátiť a zároveň oboznámiť poslucháčov o vedecky podložených faktoch, ktoré potvrdzujú aj klinická skúsenosť nášho pracoviska.

X/374. MOBILNÍ HOSPIC SV. ZDISLAVY A KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM – MOŽNOSTI A VÝZVY SPOLUPRÁCE

KABELKA L., VRÁBLOVÁ E., FIALOVÁ J., VAŇOUSOVÁ Z., HANÁKOVÁ E.

Oblastní charita Třebíč, Domácí hospic sv. Zdislavy, Třebíč

Mobilní Hospic sv. Zdislavy v Třebíči je profesionální organizace ambulantní zdravotně-sociální péče s možností převzetí pacientů i ve velmi časně paliativní péči s komplexním podpůrným programem. Disponuje komplexní preskripční možností vč. nutriční podpory, možností celodenní pečovatelské podpory, kontinuálním dohledem lékaře a sestry v režimu domácí hospitalizace a smlouvou s téměř všemi zdravotními pojišťovnami – jak pro režim mobilní specializované paliativní péče (926), home care (925), tak pro ambulanci paliativní medicíny (720). Do péče našeho zařízení byla v roce 2017 předána řada regionálních pacientů, léčených v Masarykově onkologickém ústavu či v Komplexním onkologickém centru Nemocnice Jihlava, ale také pacienti léčení v některých z pražských nemocnic (v tomto roce jsme ošetřili a do závěru života doprovázeli více jak 200 nemocných). A v některých případech k nám pacienti

přišli poměrně časně, a sice v době, kdy ještě trvala úvaha o cílené onkologické, i když paliativní léčbě. V klinické praxi se nám ukazuje jako velmi efektivní individuální předávání pacientů (úroveň lékař–lékař, sestra–sestra, paliativní tým–paliativní tým), společné „ladění“ komunikace s pacientem a rodinou, domluva na řešení komplikací, které přesahují možnosti domácí paliativní péče. S velkou výhodou využíváme v rámci celé ČR unikátní propojení mobilního Hospice sv. Zdislavy s Nemocnicí Třebíč prostřednictvím konziliárních paliativních týmů (KTPP) nemocnice. Oba týmy jsou propojeny jak personálně, tak klinickými postupy. Máme také vynikající ošetrovatelské lůžkové zázemí ve spolupráci s Léčebnou dlouhodobě nemocných Nemocnice Třebíč, které je velmi kvalitně profesionálně vedeno a již druhým rokem je zde aplikován paliativní lůžkový program v návaznosti na práci KTPP nemocnice. Prezentace konkrétní kazuistiky a návrhy k dalšímu zlepšení spolupráce mobilního paliativního týmu s komplexním onkologickým centrem jsou hlavním obsahem přednášky.

X/380. PERKUTÁNNÍ NEUROLÝZY VEGETATIVNÍCH GANGLIÍ U BOLESTIVÝCH STAVŮ

KŘÍSTEK J.

Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

U bolestivých stavů s hlubokou viscerální bolestí nedostatečně korigovatelnou analgetickou terapií lze provést cílenou destrukci ganglií, přes která procházejí sympatikem zprostředkované bolestivé vjemy a diskomfort. Konkrétně se jedná o ggl. stellatum, thoracicum, coeliacum, hypogastricum a impar. K intervenci jsou indikováni pacienti pečlivě selektovaní ve spolupráci s ambulancí pro léčbu bolesti nebo z ambulance paliativní medicíny. Blokáda se provádí obvykle pod CT nebo skioskopickou kontrolou zavedením Chiba jehly přesně do cílové oblasti a neurolyza se po infiltraci anestetikem dokončí chemicky (etanol, fenol) nebo termicky (radiofrekvenční ablace nebo kryoablace). Klinického efektu se dosáhne u asi 60 % pacientů. Vzhledem k minimální invazivitě zákroku jsou komplikace minimální (klinicky významné komplikace 1 %).

XI. Nutriční podpora v onkologii

XI/166. ASPEKTY POOPERAČNÍ NUTRIČNÍ PÉČE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

FURDEK M.
MOÚ, Brno

Nutriční podpora u onkologických pacientů je nedílnou a významnou součástí perioperační i pooperační péče. Spektrum pacientů a stavů, které je nutné obzvláště v pooperačním období zvládnout, je široké. Najít optimální nutriční řešení může být obtížné, stejně jako dodržení nutričního režimu tak, aby z něj pacient co nejvíce profitoval. Obsahem sdělení je podat stručný přehled nutričního managementu na JIP v kontextu obvyklých pooperačních stavů ARO/JIP Masarykova onkologického ústavu, ale i stavů potenciálně hrozících operační intervencí. Cílem je aktualizovat a připomenout hlavní principy poskytování adekvátní nutriční podpory, zdůraznit význam spolupráce nutričních terapeutů a zdravotních sester a u pacientů po operaci a v časných fázích zotavování.

XI/213. E-LEON, E-LEARNING V ONKOLOGICKÉ NUTRICI

HOLEČKOVÁ P.
Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Význam výživy onkologických pacientů je stále nedoceněný, přestože je zřejmý její dopad na toleranci léčby a kvalitu života pacientů. Jde také o nezávislý prognostický faktor onkologických onemocnění. Výuka a znalosti o výživě a nutriční péči nejsou dostatečné. Vzhledem k tomuto faktu a s přihlédnutím k velmi omezeným časovým možnostem zdravotníků účastnit se kurzů, seminářů a školení v této oblasti je vhodnou variantou distanční vzdělávání. Pracovní skupina nutriční péče v onkologii se rozhodla využít jednu z jeho forem – e-learning, nástroj vzdělávání využívající moderní informační a komunikační technologie. Vzdělávací portál je nazvaný e-Leon (e-learning v onkologické nutrici), který vznikl za významné spolupráce s firmou TME Solutions. Tento portál nabízí jak lékařům, tak ostatním zdravotníkům informace a možnosti dalšího vzdělávání v oblasti výživy v onkologii. V této přednášce budou posluchači s tímto portálem seznámeni.

XI/214. VSTUPY PRO ENTERÁLNÍ VÝŽIVU – PŘEHLED A KAZUISTIKA

TUČEK Š.
Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Vstupy pro enterální výživu zahrnují přirozené polykání pro sipping, dále sondy do žaludku nebo tenkého střeva. Podle cesty a způsobu zavedení rozeznáváme nasogastrickou a nasojejunální sondu, perkutánní endoskopickou gastrostomii nebo jejunostomii a operační gastrostomii nebo jejunostomii. Při volbě cesty a způsobu zavedení sondy je zohledňována délka potřeby enterální výživy, komfort pacienta a jeho přání a další atributy jako samoobslužnost, dostupnost metody a vhodnost umístění sondy s ohledem na stávající skutečnosti (např. preexistující stomie) nebo plánované výkony (operace na žaludku) apod. Veškerá léčebná sondová výživa by měla být nutričně definovaná, „home-made“ diety pouze výjimečně, např. jako zpeštění. Výživa končící v žaludku nemusí být sterilní, může být lépe tolerována i ve větším objemu (přirozený rezervoár žaludku), ale hrozí riziko aspirace ve vertikální poloze nebo alteraci vědomí, je větší riziko dislokace sondy. Výživa do tenkého střeva (jejuna) musí být sterilní, musí respektovat fyziologickou kapacitu tenkého střeva (malé bolusy častěji nebo kontinuální podání) se všemi nároky na delší čas aplikace, příp. přístrojové vybavení, při zavedení za Treitzovu řasu je riziko aspirace při absenci antiperistaltiky minimální. Riziko dislokace je i u nasojejunální sondy reálné. Po zavedení sondy je důležitá edukace pacienta a správné ošetřování, edukaci je třeba provádět opakovaně a ověřit ji, lze tak předejít většině komplikací. V současné době je k dispozici velké množství enterálních formulí, ze kterých lze vybírat. Praktické aspekty aplikace různých formulí různými cestami zahrnují chuť a konzistenci, např. i hustotu preparátů. Kazuistika prezentuje pokus o výživu pacienta v pokročilé malnutrici, která znemožnila protinádorovou léčbu lokalizovaného karcinomu jícnu. Přes veškerou snahu o postupnou výživu došlo k metabolickým komplikacím a následně rozvoji ischemizace střeva pravděpodobně na podkladě infarktu tenkých kliček s rozvojem náhlé příhody břišní, vedoucí k úmrtí pacienta.

XI/215. VSTUPY PRO PARENTERÁLNÍ VÝŽIVU – PŘEHLED A KAZUISTIKA

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

Pro aplikaci parenterální výživy (PV) můžeme využít všechny dostupné druhy žilních vstupů. Při rozvaze, který typ žilního vstupu zvolit, zohledňujeme především délku plánovaného podávání PV a prostředí, kde bude PV podávána (doma vs. za hospitalizace). Zásadní je bezpečnost při zavádění a výběr vstupu, u kterého můžeme předpokládat nejméně infekčních a trombotických komplikací. Pro dlouhodobou PV volíme mezi tunelizovanou centrální kanylou (nejčastěji Broviac katetr), PICC (centrálním katetrem zavedeným z periferie) a nitrožilním portem. Společnost pro porty a permanentní katetry vytvořila algoritmus pro volbu žilního přístupu k aplikaci PV v onkologii. Co se týká komplikací ve vztahu k žilnímu vstupu pro PV, rozdělujeme komplikace při nevhodné aplikaci PV s ohledem na její vlastnosti, komplikace při inzerci žilního vstupu a ty, které se vyskytují během používání a péče o vstup. Za účelem snížení rizika komplikací během podávání PV je vhodné u hospitalizovaných nemocných používat centrální žilní katetry povlečené antimikrobiálními substancemi,

pro domácí PV optimálně tunelizované katetry nebo PICC. U hospitalizovaných nemocných se doporučuje využívat PICC s ohledem na menší riziko infekčních komplikací ve srovnání s centrálními netunelizovanými katetry. Stěžejní je správná a důsledná ošetrovatelská péče, dodržování zásad při technice proplachu metodou start/stop, jako zátka do katetru aplikujeme fyziologický roztok nebo taurolidin. Rozvaha ohledně volby vstupu je definována v uvedené kazuistice.

XI/266. PRAKTICKÉ RADY O VÝŽIVĚ PŘI ONKOLOGICKÉM ONEMOCNĚNÍ

ANDRÁŠKOVÁ V., ŽĎÁRSKÁ H.

Úsek léčebné výživy, MOÚ, Brno

Onkologické onemocnění a jeho léčba významným způsobem ovlivňuje výživový stav pacienta, ať už změnou metabolismu živin, morfologie nebo patologickými funkčními procesy. Tyto děje mají přímý účinek na požadovanou kvalitu a kvantitu stravy, mohou restringovat nebo modifikovat výběr potravin, příp. také indukovat zařazení enterální nebo parenterální výživy k zabezpečení nutričních potřeb pacienta. V rámci workshopu se pokusíme zprostředkovat naše mnohaleté zkušenosti z denní klinické praxe. Vysvětlíme bazální a důležité pojmy z oblasti výživy. Budeme postupovat od detekce malnutričních pacientů přes nutriční vyšetření až po návrh nutriční terapie s edukací. Součástí workshopu je i nutriční kazuistika a interaktivní porovnávání obsahu vybraných nutričních parametrů stravy.

XII. Ošetřovatelská péče a rehabilitace

XII/149. MŮŽE BÝT AKUPUNKTURA EFEKTIVNÍ PODPŮRNOU TERAPIÍ?

HALÁMKOVÁ J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Akupunktura je nepřehlédnutelným fenoménem dnešní medicíny. V současné době se jedná o jednu z nejvíce zkoumaných metod, které dříve patřily do okruhu tzv. alternativních. Se stále větším důrazem na metody evidence-based (tzv. medicíny založené na důkazech) se dostává do povědomí lékařů mnoha oborů a ani v onkologii tomu není jinak. Díky intenzivnímu výzkumu jsou některé z mechanismů působení akupunktury již vědecky objasněny. A tak její tradiční tvář, která je tak trochu zahalena tajemstvím, ustupuje modernímu pojetí v podobě akupunktury 3. generace, která využívá poznatků histologie, embryologie, neurofyziologie a dalších oborů západní medicíny. Je jisté, že v onkologii sama akupunktura nemůže konkurovat efektivitě standardních protinádorových léčebných postupů, nicméně její podpůrný efekt byl již v řadě studií prokázán. Je však nutné ji brát jako metodu, která má stejně jako ostatní medicínské postupy své indikace a kontraindikace. Světová zdravotnická organizace dnes eviduje seznam schválených indikací na podkladě evidence-based. V onkologii je využití akupunktury jako podpůrné terapie součástí doporučení Společnosti pro integrativní medicínu, které akceptovala na základě medicíny založené na důkazech v roce 2018 i Americká společnost pro klinickou onkologii. Základní principy akupunktury a jejich možné využití v podpůrné terapii u onkologických pacientů bude součástí sdělení.

XII/162. ANESTEZIOLOGICKO-RESUSCITAČNÍ ODDĚLENÍ NAŠIMA OČIMA

LUKASOVÁ P., ZOLMANOVÁ P.

MOÚ, Brno

Oddělení intenzivní onkologické péče Masarykova onkologického ústavu se specializuje na léčbu naléhavých stavů po onkologických operacích, komplikace spojené s ozařováním, řeší akutní stavy při a po léčbě cytostatiky a akutní syndromy vyplývající z postupu nádorového onemocnění. Oddělení se skládá ze dvou stanic – jednotky intenzivní péče (JIP) a anesteziologicko-resuscitačního oddělení (ARO). JIP zajišťuje komplexní péči onkologickým pacientům s hrozícím nebo probíhajícím selháním jedné nebo více základních životních funkcí. Disponuje 12 lůžky s moderním zázemím i vybavením. Hospitalizace pacientů probíhá v nepřetržitém provozu a na léčbě se podílejí lékaři, sestry, sanitárky a další zdravotnický personál. ARO je určeno pacientům, u kterých bezprostředně hrozí nebo už došlo k selhání základních životních funkcí. Pacientům nabízí šest prostorných jednolůžkových boxů, umožňujících soukromí i pohodlí při náročné léčbě. Nedílnou součástí každého lůžka je monitorovací technika, množství infuzních pump a injektomatů. Vysoce specializovaná péče na ARO zahrnuje i možnost použití hemodialyzačního přístroje a dvou druhů plicních ventilátorů. Mimo technické vybavení zařazujeme do péče i prvky bazální stimulace a snažíme se o maximální zapojení rodin pacientů. Projděte se s námi oddělením intenzivní onkologické péče, seznamte se s naší prací a pracovištěm tak, jak ho vnímáme my – z pohledu sester.

XII/165. PÉČE O PACIENTA S NEUROTOXICITOU PO CHEMOTERAPII

NAVRÁTILOVÁ P., PLUHÁČKOVÁ D.

MOÚ, Brno

Chemoterapie patří mezi systémové metody léčby nádorového onemocnění. Kromě svého působení na nádorové buňky však bohužel napadá i buňky zdravé. Mezi nejčastější vedlejší účinky patří mj. alopecie, gastrointestinální potíže, poruchy krvetvorby nebo oslabení imunitního systému. Tato práce by ráda poukázala na další z vedlejších účinků, na potenciální poškození systému neurologického, tzv. neurotoxicitu. Kazuistika je zaměřena na pacienta s diseminovaným tumorem pravé ledviny. Byl akutně přijat 5 dní po intravenózním podání chemoterapie. Došlo u něj k rozvoji potíží jako je porucha řeči, brnění a změny hybnosti v končetinách a zhoršení dušnosti. Hospitalizace popisuje nutnost multioborové spolupráce na onkologickém pracovišti. Snahou je i zlepšit povědomí o neurotoxických komplikacích chemoterapeutické léčby.

XII/169. OBTÍŽNÉ KOMUNIKAČNÍ SITUACE V ONKOLOGICKÉ PRAXI

ALEXANDROVÁ R.

Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

Interaktivní workshop pro nelékařské zdravotnické pracovníky, kteří se ve své praxi setkávají s těžce nemocnými pacienty a jejich rodinami v kontextu často velkého strachu z nemoci, bolesti, ze ztráty a smrti. Za pomoci aktivní diskuze se pokusíme zmapovat, pojmenovat a pochopit, co je pro každého z nás „komunikační problém“, a jak souvisí s naším i pacientovým prožíváním a myšlením. Otevřeme téma pohřbu, hranic a zodpovědnosti v komunikaci na straně naší i na straně pacienta. Důležité je i téma sebereflexe, projekce a práce s emocemi v náročné situaci. Na konkrétních případech si můžeme ukázat, jak s citlivými tématy zacházet a jak v komunikaci najít větší jistotu a sebedoporu. Práce ve workshopu předpokládá aktivní přístup, zapojení a spolupráci účastníků. Přínosem je předem připravená drobná kazuistika obtížné komunikační situace z praxe.

XII/170. PÉČE O PORT – PRIORITA OŠETŘOVATELSKÉ PÉČE V ONKOLOGII

SÝKOROVÁ Z.

MOÚ, Brno

Cílem workshopu je sumarizovat a aktualizovat pravidla péče o venózní port. Port je stále nepřekonaným způsobem pro zajištění dlouhodobého, intenzivně a mnohostranně použitelného centrálního žilního vstupu. Pomocí portů je možné provádět odběry krve, podání kontrastní látky před vyšetřením tomografií, podání izotopů, aplikaci cytotoxických léčiv, cílené léčby, výživy, podpůrné a substituční terapie. Workshop popisuje správné postupy při těchto výkonech, nabízí použití účinných dezinfekčních prostředků, bariérových filmů na ochranu pokožky, transparentního a terapeutického krytí, bezjehlových vstupů a dezinfekčních uzávěrů pro prevenci infekce a bezpečnou aplikaci. Novinkou v oblasti krytí portových jehel je transparentní krytí Tegaderm I.V. CHG PORT Dressing. Krytí portové jehly je zajištěno gelovým čtverečkem (s obsahem chlorhexidinu) a sekundárně transparentní folií. Toto krytí je výhodné použít i při péči o PICC nebo krátkodobé centrální katetry. Současná doporučení Společnosti pro porty a centrální katetry odstranila z péče o průchodnost portů použití heparinové zátky. Workshop akcentuje proplach portu výhradně fyziologickým roztokem, stylem start – stop.

XII/267. PREVENCE KOMPLIKACÍ PŘI OŠETŘOVÁNÍ PICC

HAŠKOVÁ L.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Správně ošetřený centrální žilní katetr implantovaný periferní žilou (PICC) úzce souvisí s kvalitou života nositele. Vzhledem k tomu, že se jedná o dlouhodobý centrální žilní katetr, i nároky na ošetření mají svá specifika. Cílem workshopu je upozornit na nejčastější chyby při ošetřování PICC, jejich řešení a prevenci a poukázat na správné postupy vycházející z dlouhodobé praxe v péči o tento typ katetrů. Workshop by měl být návodem, jak postupovat při proškolení personálu k získání kompetence převazovat a aplikovat do PICC, a tím zajistit komfort pacientovi. Ukážeme možnosti správné edukace pacientů a jejich blízkých při spolupodílení se na péči o PICC.

XII/268. PÉČE O RÁNY ZPŮSOBENÉ EXTRAVAZACÍ CYTOTOXICKÝCH LÁTEK

HAŠKOVÁ L., SÝKOROVÁ Z.

MOÚ, Brno

Extravazát je nechtěný únik cytotoxického léčiva mimo cílovou aplikační žílu do okolní tkáně. Zákeřnost extravazátu spočívá v jeho opožděném rozvoji 7.–10. den od aplikace. V této době již pacient není přítomen ve zdravotnickém zařízení. Rána vzniklá tímto způsobem vyžaduje specifické ošetření, velmi snadno se infikuje a délka hojení trvá týdny až měsíce. Důležitá je multioborová spolupráce při ošetřování rány a správná edukace pacienta, která zajistí jeho zapojení do týmu. Workshop popisuje prevenci extravazátu s důrazem na výběr správného místa a žíly k zavedení periferního i.v. vstupu, použití bezpečných cévních vstupů, kterými jsou port a PICC k aplikaci chemoterapie. Dále poučení pacienta a způsob ošetření již vzniklé rány s důrazem na postup a aplikaci odpovídajících terapeutických krytí. Možnosti záznamu ošetření v elektronické dokumentaci, které dokladují nezpochybnitelnou kontinuální péči o vzniklou ránu. Součástí jsou kazuistiky. Sledování výskytu extravazátů je trvalým předmětem našeho zájmu a účastníci workshopu budou seznámeni se statistickými výstupy a analýzou.

XII/278. MOJE STOMICKÁ SESTRA – VÝSLEDKY PRŮZKUMU MEZI STOMIKY

ŘEDINOVÁ M.

České ILCO, z.s., Praha

České ILCO se rozhodlo vyzdvihnout a ocenit sestry, které se o stomiky starají nejlépe. Vybrali je sami stomici – vyplnili dotazník sestavený podle toho, jak dobrou péči popisují sestřičky v knize Stomie a jak je popisována péče o stomiky v Chartě práv stomiků, kterou vydala Světová asociace stomiků. Průzkum probíhal od ledna do srpna 2018 na Facebooku a ve spolcích stomiků. Kritéria pro výběr oceněných sester byla: 1) práci sestry chválí stomici (v průzkumu získaly nejvyšší počty hlasů); 2) dlouhodobá spolupráce s Českým ILCO nebo regionálním spolkem stomiků; 3) publikační činnost. České ILCO chce vyzdvihnout a ocenit potřebnou a důležitou práci sestřiček. Empatické a odborně vzdělané sestry jsou pro nás stomiky strážnými anděly, pomáhají vyrovnat se s těžkou operací, vyberou správné pomůcky, naučí s nimi pracovat, pravidelně kontrolují stomii, poradí, uklidní. Ne všichni mají to štěstí, že se setkají s takovou sestřičkou. Naším přáním je, aby sestřičky přinášely světlo do života stomiků. S nápadem, jak sestry ocenit, přišel Broňa Tučný. Oslovil keramiku ZARIA a paní Vokálovou, která vyrobila všech 10 cen. Akci podpořila tím, že polovinu cen darovala do soutěže zdarma. Světélko naděje se líbilo všem. Poupě růže se s trochou fantazie podobá stomii. V některých zemích nazývají stomiky velmi pozitivně „lidi s růží“. Celkem 115 hodnotitelů do průzkumu poslalo 40 sestřiček, nejlépe hodnocených 10 sester jsme ocenili. Nejvíce bodů získala Olga Tellerová (soukromá stomaparadna v Brně), Věra Krbečková (domácí péče v Prostějově) a Jaroslava Novotná (stomaparadna v Oblastní nemocnici Příbram). Kateřina Drlíková, Veronika Zachová a Milada Karlovská jsou velmi obětavé a zkušené sestry. Navíc hodnotíme i jejich publikační činnost (knihy Stomie a Praktický průvodce stomika). Hana Brabcová založila Spolek stomiků v Havlíčkově Brodě a podílí se na jeho vedení. Renata Chyliková spolupracuje se spolkem ILCO Tábor. Iva Otradovcová vede stomaparadnu ve Vojenské nemocnici v Praze spolupracuje s Českým ILCO, obětavě pracovala na novele zákona upravujícího úhrady zdravotnických prostředků. Naďa Kubíková, stomasestra z Ostravy. Ceny byly předány na Mezinárodní konferenci Českého ILCO, pořádané k 25 letům činnosti organizace a k 9. světovému dni stomiků v Praze dne 12. 10. 2018. Gratulujeme všem oceněným.

XII/279. BALETKA ČI BULDOZER ANEB ZKUŠENOSTI PACIENTŮ S PÉČÍ ZDRAVOTNÍKŮVOLHEJNOVÁ D.¹, RUSOVÁ J.²¹ Oblastní nemocnice Náchod a.s., ² Univerzita Pardubice

Profesionální péče, které se má dle Halldórsdóttir [1] pacientům dostávat a kterou pacienti dle jejich zjištění očekávají, obsahuje tři prvky – kompetentnost, péči a vztah. Pokud však nejsou tyto prvky obsaženy v přístupu zdravotníků, může pacient prožívat utrpení označované jako utrpení plynoucí z (ne)péče. Cílem průzkumu bylo zjistit a popsat, jaké jsou zkušenosti pacientů s péčí zdravotníků, příp. zda zakusili utrpení plynoucí z (ne)péče. Data byla získána pomocí polostrukturovaných rozhovorů s 12 respondenty, pacienty vybraného interního oddělení, s onkologickou i neonkologickou diagnózou. Rozhovory byly doslovně přepsány a následně anonymizovány. Zpracování dat proběhlo na základě techniky otevřeného kódování a následné syntézy dat dle kódů. Z výpovědí respondentů vyplynulo, že se pacienti setkávali jak s přístupem pečujícím, tak nepečujícím a také s utrpením plynoucím z (ne)péče. Pečující přístup se projevoval tak, že zdravotníci byli přítomni i na jiné než fyzické úrovni, projevovali o pacienty zájem, snažili se o navázání vztahu a používali humor jakožto pečující taktiku. Nepečující přístup pak zahrnoval projevy nezájmu, špatnou nebo nedostatečnou komunikaci vedoucí k nedostatku informací a dále např. nekompetentnost zdravotníků. Pečující i nepečující přístup měl své následky jak v oblasti psychické, tak v oblasti fyzické. U nepečujícího přístupu se jednalo hlavně o pocity bezmoci, nebezpečí a nejistoty a o zraňující čekání. Pacienti se v rámci výzkumu vyjadřovali i k prostředí, ve kterém byla poskytována péče, nemocniční stravě a vztahům na pracovištích. Utrpení, které někteří z respondentů zakusili, plynulo z neuspokojování jejich potřeb, dehumanizace a depersonalizace. Takové utrpení představuje naléhavou etickou otázku, obzvláště proto, že není nevyhnutelné. Zamyšlení nad těmito jevy nás může přivést ke změnám v našem dalším konání.

Literatura: [1] Halldórsdóttir, 1996.

XII/294. OBECNÉ A SPECIFICKÉ MOŽNOSTI PÉČE O SLIZNICE DUTINY ÚSTNÍ PACIENTŮ PŘI CHEMOTERAPII, RADIOTERAPII A CÍLENÉ TERAPIIŠÍPOVÁ S.¹, VRABCOVÁ L.¹, ŽIVNÁ V.¹, JELÍNKOVÁ A.¹, MÁLKOVÁ M.¹, JÁNSKÁ V.², VOKURKA S.¹¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ² Lékárna FN Plzeň-Lochtín

Východiska: Sliznice dutiny ústní představují oblast s rizikem poškození u pacientů s vysokodávkovanou a rizikovou chemoterapií (např. doxorubicin, fluorouracil, metotrexát, taxany), při radioterapii oblasti hlavy a krku a typicky při cílené léčbě s everolimem (Afinitor tablety). Poškození sliznic zhoršuje kvalitu života, průběh a výsledky onkologické léčby, zvyšuje riziko malnutrice a infekcí. V prevenci, při ošetřování a léčbě je nutná spolupráce pacienta, zdravotníků a uplatnění obecných principů i specifických opatření. **Soubor pacientů a metody:** Přehled možností pro ovlivnění výskytu postižení sliznic dutiny ústní při chemoterapii, radioterapii a první zkušenosti s roztokem dexametazon 0,1 mg / 1 ml k výplachům dutiny ústní 4x denně v rámci prevence aftózní stomatitidy při cílené léčbě karcinomu prsu nebo ledvin s Afinitor tablety u pěti pacientů s podepsaným informovaným souhlasem. **Výsledky:** Základem obecných intervencí u pacienta s rizikem postižení dutiny ústní jsou edukace o rizicích postižení a možnostech péče (brožury, www.linkos.cz, www.CIOP.cz), vyšetření a intervence stomatologa a/nebo zubního hygienisty (vždy před radioterapií hlavy a krku, transplantací krevetvorných buněk), úprava stravy (eliminovat mechanické a chemicko-fyzikální poškození), zajištění řádných hygienických poměrů s využitím lokálních roztoků a gelů indifferenčních nebo se specifickou antimikrobiální, protizánětlivou a jinou složkou (např. voda, FR, odvar šalvěje, řepíku, Gelclair gel, Tantum, komerční přípravky péče o dutinu ústní), tišení bolesti lokálně (Tantum, pastilky) a systémově (opioidy), zajištění příjmu tekutin, výživy a léků. Specificky se v prevenci mukozitidy po rychlé aplikaci vysokodávkovaného melfalanu (Alkeran) zajišťuje chlazení dutiny ústní, při radioterapii hlavy a krku a transplantacích krevetvorných buněk se může uplatnit kalcium-fosfátový roztok (Caphosol), při infekcích dle typu doplnit antibiotika, antimykotika nebo antivirotika. U čtyř z pěti pacientů užívajících dexametazon roztok během léčby Afinitorom nedošlo k rozvoji aftózní stomatitidy po dobu užívání do 3 měsíců, u jednoho pacienta byl roztok doporučen a užíván až při rozvoji defektů. Tolerance roztoků hodnocena pacienty jako 1–2 na škále jako školní známkové hodnocení (1–5), nedošlo k rozvoji infekčních komplikací v dutině ústní. **Závěr:** Využití obecných a specifických doporučení klade nároky na personál i pacienta, jejich využití ale přináší efekt a preventivní roztoky s dexametazonem jsou nadějí na redukci postižení aftózní stomatitidou při léčbě Afinitorom.

XIII. Psychosociální péče

XIII/151. MOŽNÝ VLIV NAŠICH EMOCÍ NA IMUNITNÍ SYSTÉM A ZDRAVÍ U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

POSPÍCHAL M.

Katedra psychologie, FF UK v Praze

V přednášce otevřeme často diskutované téma možného vlivu pozitivních a negativních emočních prožitků na naše biologické pochody a zdraví. A to především v kontextu průběhu (progrese) onkologického onemocnění. Zaměříme se na souvislost dopaminových mozkových okruhů a imunitního systému, vč. buněk jako jsou myeloidní supresorové buňky (MDSC) a tumorem asociované makrofágy (TAM). Dále se zaměříme na vazbu sympatického nervového systému a chronického zánětu (COX-2, IL-6 a další), vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) aberantní signalizaci a aktivitu protinádorové obrany (buněk typu Tc, natural killers) v kontextu negativních a pozitivních emočních prožitků. Nastíníme možné cesty pro praktické využití těchto dílčích poznatků v praxi.

XIII/155. LÉKOVÉ ZÁVISLOSTI JAKO „NEVERENDING STORY“ MEDICÍNY – ZÁKLADNÍ ORIENTACE V TÉMATU A POTŘEBÁCH PACIENTŮ

POPOV P., MIOVSKÝ M.

¹ Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze

Lékové závislosti představují celosvětově závažný medicínský problém, v ČR se to týká nejčastěji zneužívání benzodiazepinových anxiolytik, sedativ a hypnotik, stále více přibývá také osob závislých na opioidech. Mezi zneužívanými opioidy se objevují jak opioidní analgetika/anodyna (tramadol, hydromorfon, oxykodon, fentanyl aj.), tak zejména opioidy používané k substituční léčbě závislosti (buprenorfin, buprenorfin/naloxon). Ačkoliv počet pacientů s chronickou bolestí vyžadujících specifickou dlouhodobou léčbu je u nás relativně vysoký (cca 8 % populace), závislosti na opioidech se u nich vyskytují spíše výjimečně. Jejich léky jsou však často zneužívány jinými osobami. Podle výroční zprávy Národního monitorovacího střediska pro drogy a závislosti z roku 2016 léky se sedativním a hypnotickým účinkem nebo léky s obsahem opioidů užívané proti bolesti užilo v ČR někdy v životě bez lékařského předpisu nebo v rozporu s doporučením lékaře nebo lékárníka 36,8 % dotázaných, 19,5 % je užilo v posledních 12 měsících a 6,3 % v posledních 30 dnech. Míra užívání léků je ve všech třech sledovaných horizontech vyšší u žen. Skutečný „crux medicorum“, přitom s výrazným iatropatogenním podílem, představuje v ČR po řadu desetiletí zneužívání benzodiazepinů a závislosti na nich. Tato rizika jsou známa již velmi dlouho, jejich přehled byl publikován Americkou psychiatrickou asociací téměř před 30 lety [1]. Výrazně narůstajícím problémem je zneužívání a závislost na „Z-hypnotikách“ (zolpidem, zaleplon, zopiklon). Při posuzování, zda se jedná o zneužívání léků, abúzus, resp. závislost, pátráme po typických příznacích (nedodržování a modifikování léčby bez souhlasu lékaře, rychlá spotřeba předepsaných léků, vyžadování stále vyšších dávek, časté telefonáty za účelem včasné kontroly a preskripce, manipulativní, příp. i agresivní chování vůči lékaři, vyhledávání jiných lékařů k zajištění další preskripce aj.). Při stanovení diagnózy závislosti vycházíme striktně z diagnostických kritérií MKN-10 (Syndrom závislosti na psychoaktivní látce, F1x.2). V léčbě je nutné balancovat poměr risk vs. benefit léčby, ať už se jedná o léčbu opioidy, benzodiazepiny či „Z-hypnotiky“. Vhodná a výhodná je spolupráce onkologa/algeziologa a adiktologa – specialisty na léčbu závislostí.

Literatura: [1] Koshes RJ et al. Am J Psychiatry 2006; 148(9): 1251–1252.

XIII/156. ČASNÁ DIAGNOSTIKA A KRÁTKÁ INTERVENCE V ONKOLOGII V KONTEXTU LÉKOVÝCH ZÁVISLOSTÍ – PŘÍLEŽITOST A MOŽNOST SPOLUPRÁCE OBORŮ ONKOLOGIE A ADIKTOLOGIE

MIOVSKÝ M., POPOV P.

¹ Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze

Lékové závislosti patří k dlouhodobě nedostatečně řešeným a reflektovaným problémům. Jejich interdisciplinární povaha vyžaduje interdisciplinární řešení, na jehož počátku v onkologii obvykle stojí časná diagnostika a krátká intervence. Autor se v první části příspěvku proto věnuje právě možnostem, jak u onkologického pacienta včas rozpoznat vznikající problém směřující k nedodržování předepsané preskripce a tendenci ke zneužívání léků. Představen bude jednoduchý screeningový adaptovaný nástroj CRAFT a následná krátká intervence doporučená pro onkology a použitelná též zdravotními sestrami v onkologii. Ve druhé části příspěvku bude krátce představena struktura a systém organizace péče v adiktologii s implikacemi pro možnosti sdílení pacienta a rozvoje spolupráce mezi oběma obory, jak v oblasti klinické, tak oblasti vzdělávací (např. doplňující certifikované kurzy atd.) a oblasti výzkumné (se zohledněním právě tématu lékových závislostí).

XIII/157. ZNEUŽÍVÁNÍ ALKOHOLU A ONKOLOGIE

NEŠPOR K.

Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

Alkohol zvyšuje riziko řady onkologických onemocnění. Komplikuje také onkologickou léčbu pacientů, kteří alkohol zneužívají. Abstinenci od alkoholu je proto vhodné doporučovat v primární i sekundární prevenci nádorových onemocnění. V onkologii, podobně jako v jiných klinických oborech, lze používat u problémů působených alkoholem krátkou intervencí. Techniky krátké intervence jsou užitečné, jednoduché a zaberou minimum času,

z tohoto důvodu se jimi zabýváme podrobněji. Nadměrný stres i zneužívání alkoholu představují problém nejen pro pacienty, ale i pro některé onkology. V závěrečné části sdělení se zaměříme na prevenci nadměrného stresu a zneužívání alkoholu u pracovníků v onkologii a nabídneme některé konkrétní možnosti.

XIII/171. SYNDROM VYHOŘENÍ V ONKOLOGII

ČACKOVÁ H.

Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

Syndrom vyhoření je v pomáhajících profesích, a ve zdravotnictví obzvláště, velmi často zmiňovaným a obávaným fenoménem. Náš workshop je určen těm nelékařským zdravotníkům, kteří se na svém pracovišti setkávají s problematikou onkologického onemocnění. Počítáme s interaktivní formou práce, budeme společně hledat odpovědi na otázky Co je „burnout“ efekt? Jaké jsou jeho příčiny, první příznaky a fáze rozvoje? Jaké jsou emocionální, fyziologické a behaviorální důsledky? Kde se já právě nyní nacházím a co mohu aktivně ovlivnit? Jak rozpoznat nejvýznamnější stresory konkrétně v mé práci či osobním životě? Jak se mohu efektivně chránit, a přitom optimálně využívat svůj vlastní potenciál? Během práce se budeme také zabývat tím, jak změnit neefektivní stereotypy v oblasti osobního time managementu, komunikace, životního stylu a vztahů. V rámci posílení sebereflexe a uvědomění vlastních potřeb se pokusíme hledat možnosti co nejúčinnější obrany před tímto tolik diskutovaným syndromem.

XIII/263. PROFESIONÁL VE ZDRAVOTNICTVÍ JAKO ČLOVĚK, KTERÝ LÉČÍ – LIDSKÁ MEDICÍNA CESTOU OSLOVENÍ LIDSKOSTI V NÁS

SVĚTLÁK M.

Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU, Brno

Vědecká objektivita představuje dominující paradigma současného světa. Biomedicína jako fúze biologických a medicínských věd toto kritérium splňuje a je jeho ideálem. Diagnostické a terapeutické možnosti medicíny posledních desetiletí jsou fascinující a z hlediska cílů medicíny, tedy léčit nemoc, potvrzují správnost tohoto směřování. Dovedeme léčit většinu diagnóz, na které většina našich předků běžně umírala, a v tomto kontextu je jakákoli výška stávající medicíny projevem nevděku a nedostatku pokory. Nikdo z našich předků neměl takovou péči a takové možnosti. Měnit takovou medicínu by bylo hloupé a napadat zdravotníky pro jejich odlidštění, které se s vědeckou objektivitou snoubí, ještě hloupější. Jsou to přeci stále ti, kdo zachraňují životy, objevují nová léčiva a ověřují nové postupy. Přesto však se z medicíny ztrácí něco, co je fundamentální a co chybí nám všem na obou stranách vztahu zdravotník-pacient. Ztrácí se vědomí toho, že v první řadě je medicína stále o setkání dvou lidských bytostí a teprve pak je vším ostatním. Bez ohledu na to, jak se medicína v posledních desetiletích dramaticky změnila, nezměnili se nijak její hlavní aktéři. Ať už mezi námi zdravotníky a pacienty stojí jakýkoli přístroj anebo laboratorní test, stále je medicína ve svém základu setkáním dvou lidských bytostí. Jedna sice zná, ví a může, druhá strádá a neví, ale obě sdílejí stejný lidský úděl. Podstata lidství zůstává nezměněná. Naše strachy, motivy, potřeby, naděje a základní existenciální otázky zůstávají stejné. Cílem přednášky je zvýšit uvědomění nás všech, že ať je medicína jakákoli, vždy se odehrává v kulisách lidství a že lidskou medicínu lze rozvíjet jen skrze vědomé oslovení a rozvíjení lidskosti v nás. Nezastavíme se jen u konstatování, že zdravotník by měl být empatický. Setkáme se s vlastní lidskostí a jejími základními tématy. Jedině tak lze dělat medicínu, kde jeden člověk léčí druhého a oba vědí, že z hlediska údělu jsou na stejné lodi.

XIII/264. EMPATIE JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR ROZVOJE SYNDROMU VYHOŘENÍ – OD EMPATIE K SOUCITU

SVĚTLÁK M.

Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU, Brno

Empatie představuje kapacitu rezonovat s pocity druhých lidí. Sdílení pozitivních emocí je příjemné, sdílení bolesti a utrpení však představuje významný stres, zvláště pak v situacích, kdy se rozdíl mezi trpícím a vnímajícím stírá. Ve zdravotnictví jsme vystaveni utrpení druhých, které s velkou pravděpodobností čeká i nás samotné a naše blízké. V rámci našich profesí jsme utrpení a bolesti druhých vystaveni takřka neustále. Schopnost empatie nás předurčuje k tomu, že sdílíme utrpení a bolest s našimi pacienty. To, že by měl být každý zdravotník empatický, se považuje za základní předpoklad. Samozřejmost, s jakou přijímáme empatii jako výchozí pozici vztahování se, však vede k tomu, že přehlídíme jeden důležitý paradox. Přirozenou reakcí na bolest a utrpení druhých jsou nepříjemné pocity a stres. Přirozenou a automatickou odpovědí na averzivní prožitky je aktivace vyhýbavého chování, tedy touha z nepříjemné situace uniknout. Zatímco kdokoli jiný může od utrpení odvrátit zrak anebo odejít, zdravotník zůstává těmto podnětům vystavený neustále. Míra stresu, kterou pak zažíváme, vede paradoxně k vymizení prosociálního chování a touhy pomáhat druhým. Na konci takového procesu, kdy jsme dlouhodobě vystaveni takovému druhu stresu, se mohou objevit příznaky, které můžeme souhrnně označit jako syndrom vyhoření. Být empatický tak může paradoxně představovat jeden z etiologických faktorů vyhoření a ztráty lidskosti ve zdravotnictví. Adaptivní způsob, jak se vyhnout opakovanému sdílení utrpení, je soucit. Na rozdíl od empatie, soucit neznamená sdílení utrpení s druhými, i když je empatie jeho nezbytným předpokladem, ale zahrnuje pocit zájmu, vlídnosti a péče a také silnou motivaci druhému ulevit. Zatímco empatie je ve zdravotnictví pasivní expozice strádání druhých, soucit je aktivní způsob, jak averzivní situaci uchopit, být platný, a přitom se ochránit před sdíleným utrpením. Ukazuje se, že když jsme soucitní, aktivuje se naopak prosociální chování, pozitivní emoce, zažíváme odměnu a máme tendenci se k druhým přibližovat. Je paradoxem, že i přes to, jak důležitá témata empatie a soucit jsou, v pregraduální i postgraduální výuce jsou zmiňována spíše okrajově. Důraz je kladem více na teoretický popis fenoménu, zatímco rozvoj a trénink těchto dovedností většinou chybí. Cílem přednášky je naučit se chápat rozdíl mezi empatií a soucitem a rozvíjet konkrétní způsoby, jak soucit ve svém životě, a především ve své práci ve zdravotnictví rozvíjet a kultivovat.

XIII/265. MINDFULNESS – EVIDENCE-BASED DUCHOVNÍ RŮST A CESTA K ŽIVOTNÍ SPOKOJENOSTI ZDRAVOTNÍKŮ

SVĚTLÁK M.

Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU, Brno

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

XIII/366. BURNOUT SYNDROM V ONKOLOGICKÉ PÉČI – PODPORA REZILIENCE

HOBZOVÁ H., ALEXANDROVÁ R., ŠIFFELOVÁ K., CHODÚR T., CACKOVÁ H., MÍCHALOVÁ J.

Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

Východiska: Rostoucí incidence a prevalence většiny typů onkologických onemocnění v ČR s sebou nese zvyšující se zátěž pro zdravotnické pracovníky. Ti jsou vystaveni riziku psychického i fyzického vyčerpání, které může vést až k rozvinutí burnout syndromu, tedy nepříznivého psychického stavu spojeného s dehumanizujícím postojem k pacientům, s cynickým přístupem k nim, se ztrátou smyslu v pracovní sféře. Syndrom vyhoření můžeme považovat za důsledek trvalé nebo opakované emoční zátěže doprovázející dlouhodobou a intenzivní práci s lidmi. Z tuzemských i zahraničních studií je zřejmé, že pracovníci v onkologii jsou vysoce ohroženou skupinou. Aktuální přístupy k burnout syndromu kladou důraz na sdílenou odpovědnost pracoviště i jednotlivce. Zdravotnická zařízení jsou motivována ke zvýšené všímavosti k burnout syndromu, neboť ten výrazně zvyšuje riziko profesní chyby, vyčerpává profesní kvality zaměstnanců a snižuje spokojenost pacientů s péčí. Dobře cílená psychologická péče může zamezit dlouhodobým následkům u jednotlivých zaměstnanců, jak u plně rozvinutého syndromu vyhoření, tak u záchytu v ranější fázi. Na Masarykově onkologickém ústavu je dlouhodobě věnován prostor edukaci zaměstnanců o syndromu vyhoření, riziku a jeho prevenci. Prevenci psychického vyčerpání považujeme za preferenční zájem. **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je shrnout dosavadní zjištění o syndromu vyhoření v onkologii, možnosti preventivního přístupu, vztáhnout je k vzrůstajícímu trendu v zahraničí – podpoře reziliencí u pracovníků v onkologii.

XIII/367. SKUPINOVÁ RELAXACE PRO PACIENTY MOÚ

CACKOVÁ H., ALEXANDROVÁ R., CHODÚR T., HOBZOVÁ H., ŠIFFELOVÁ K., MÍCHALOVÁ J.

Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

Poster informuje o relaxační skupině, která již druhým rokem slouží hospitalizovaným i ambulantním pacientům Masarykova onkologického ústavu. Skupina je organizována Úsekem klinické psychologie každý týden, vždy je přítomen psycholog. Cílem skupiny je nabídnout pacientům možnost osvojit si standardizovanou metodu uvolňování a navození celkové relaxace organismu, která při pravidelném cvičení pomáhá při redukcí úzkosti, smutku, zlepšuje spánek a pomáhá udržovat pocit klidu. Stává se tak součástí efektivního zvládnání jak nemoci, tak léčby, doporučuje se preventivně v remisi onemocnění. Je pacientům nabízena jako součást komplexní onkologické léčby na našem ústavu.

XIV. Hereditární nádorové syndromy

XIV/217. PRAVIDLA SLEDOVÁNÍ NOSIČEK BRCA1/2 MUTACÍ PO PROVEDENÝCH PREVENTIVNÍCH CHIRURGICKÝCH VÝKONECH, DISPENZARIZACE OSOB S ALTERACEMI V DALŠÍCH PREDISPOZIČNÍCH GENECH VE VFN V PRAZE

ZIMOVJANOVA M., BIELČIKOVÁ Z., MIŠKOVIČOVÁ M., VOČKA M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Komplexní péče o jedince s významně zvýšeným rizikem vzniku onkologických onemocnění je nezbytnou součástí činnosti velkých onkologických pracovišť (KOC). Počty sledovaných osob stoupají nejen v časovém období, po kterém je preventivní ambulance provozována, ale i s nárůstem vyšetřovaných predispozičních genů v rámci multigenového testování. Odlišný stupeň rizika vzniku nádorového onemocnění při alteracích v jednotlivých genech a provedení chirurgických výkonů na rizikových orgánech by mělo vést k úpravě dispenzarizačních schémat, tak aby činnost ambulancí byla smysluplná a efektivní. Podskupina osob nízkého až středního rizika, které nevyžadují specializované vyšetřovací postupy (MRI, PET/CT), mohou být odeslány k dispenzarizaci do rukou spolupracujícího praktického lékaře, neboť jejich rizika významně nepřekračují riziko pacientů po úspěšné léčbě onkologického onemocnění. Klinické rozhodnutí o specializované dispenzarizaci je ovlivněno též věkem sledované osoby, jejími preferencemi, komorbiditami i dalšími okolnostmi. Bilaterální profylaktická mastektomie (RRME) u nosiček mutace v genech BRCA1 a BRCA2 snižuje riziko vzniku karcinomu prsu o cca 90 %. Pokud podstoupí žena provedení RRME a zároveň provedení preventivní bilaterální salpingo-ooforektomie (RRSO) před nástupem menopauzy, je její riziko vzniku karcinomu prsu sníženo o 95 %, přesouvá se tedy do podskupiny žen s nejnižším rizikem. Ženy, které podstoupí RRSO, mají nízké reziduální riziko primárního peritoneálního karcinomu; v dalším sledování je vhodné řešit symptomy vyplývající z předčasné menopauzy vč. monitorování kostní hmoty a lipidového profilu. Dále je vhodné provádět screening melanomu pomocí kožního vyšetření 1× ročně a vyšetření zažívacího traktu od věku 45 let. Součástí sdělení je též algoritmus vytvořený na Onkologické klinice Všeobecné fakultní nemocnice ke sledování osob se zárodečnými mutacemi v dalších predispozičních genech (ATM, BRIP, CDH1, CHEK2, NBN, NF1, PALB2, PTEN, RAD51C/D, STK, TP53, MMR systém). Tato základní doporučení vycházejí z mezinárodních ESMO a NCCN guidelines a jsou aktualizována na základě dalších vědeckých poznatků a zkušeností.

XIV/218. ORGANIZACE PÉČE O BRCA NOSIČE Z POHLEDU ONKOLOGA A PACIENTA

BIELČIKOVÁ Z., ZIMOVJANOVÁ M., MIŠKOVIČOVÁ M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Problematika sledování nosičů hereditárních syndromů je stále aktuální. Rostoucí počet vyšetřovaných genů stejně jako narůstající dostupnost genetického testování rekrutuje ze zdravé populace objemnou kohortu zdravých mužů a žen, kteří se obávají nádorového onemocnění. Jak přistupují ke své diagnóze? Jak jí rozumí a jak se rozhodují k preventivním výkonům? Lituji svých rozhodnutí? Jsou spokojeni s nastavením preventivních kontrol a vyšetření? A jak jsme spokojeni my, onkologové? V dotazníkové akci jsme na onkologické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze zkoumali aspekty preventivní péče nosičů hereditárních syndromů z pohledu spádovosti klientů, jejich věkového zastoupení a počtu provedených preventivních výkonů na jedné straně a všeobecné informovanosti cílové populace, její spokojenosti s nastavenou péčí a psychickými důsledky diagnózy samotné na straně druhé. Dotazování bylo provedeno jako součást optimalizace naší péče. Klienti odpovídali na 15 otázek, sběr dotazníků probíhal po dobu asi 6 měsíců. Závěry našeho sledování lze shrnout do následujících bodů: 1) poměrně dobře selekovaná cílová skupina sledovaných osob; 2) nedostatečná rajonizace a přetíženost našeho pracoviště; 3) obecně dobrá informovanost našich klientů dle jejich subjektivního hodnocení; 4) diskutabilní počet provedených RRME; 5) obecně vyšší akceptace žen k provedení RRSO; 6) převažující spokojenost klientů se schématem nastavených kontrol. Každý z bodů generuje nejen závěry, ale také otázky. Jsme schopni v zavedeném schématu vesměs pozitivně vnímaných kontrol nadále pokračovat? Co brání ženám podstoupit RRME/RRSO? Jak klienty účelně informovat? A jak naši péči o klienty genetických ambulancí kategorizovat? Přijďte diskutovat.

XIV/225. MASTEKTOMIE A REKONSTRUKCE PRSOU U PACIENTEK A ZDRAVÝCH NOSIČEK BRCA1 A BRCA2 MUTACE

COUFAL O.^{1,2}, JUSTAN I.¹

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

Mutace genu BRCA způsobuje vysoké riziko onemocnění karcinomem prsu. U zdravých nosiček lze proto uvažovat o oboustranné profylaktické mastektomii, která prokazatelně snižuje specifickou mortalitu. U nosiček mutace BRCA, které již karcinomem onemocněly, může chirurgická léčba probíhat podle běžných zásad, může však být i radikálnější, tj. zahrnovat mastektomii či oboustrannou mastektomii namísto konzervativního výkonu. Radikálnější výkon snižuje riziko recidiv a sekundárních nádorů, i když jeho vliv na mortalitu není jednoznačný. Odstranění prsu u BRCA pozitivních patientek lze doplnit jeho náhradou – rekonstrukcí. Výše zmíněné obecné zásady lze považovat za konsenzuální. Můžeme je napsat na letáček a vyvěsit v ordinaci. V praxi se však objeví řada konkrétních otázek, na něž snadnou a jednoznačnou odpověď nenajdeme, a dokonce mnohdy ani nejsou vhodné formulovány: Které ženy mají na profylaktickou mastektomii „nárok“? Jaký podíl BRCA pozitivních patientek absolvuje oboustrannou profylaktickou mastektomii? Mám u této konkrétní pacientky „indikovat“ profylaktickou mastektomii? Může se u prsu s nádorem zachovat bradavka, nebo se musí odstranit? Jaký podíl patientek s mastektomií žádá rekonstrukci prsu? Do kdy máme či můžeme s chirurgickým výkonem čekat? Je lepší rekonstrukce vlastní tkáně, nebo implantátem? Kam

mám pacientku na rekonstrukci poslat? Problematika bývá také zatížena chybnými předpoklady, a to i mezi lékaři. Například, že profylaktická mastektomie rovná se rekonstrukce, a tedy celá záležitost musí být v režii plastického chirurga. Nebo že prsní žláza se při operaci vždy kompletně odstraní. Nebo že u nemocných je potřeba nejdříve vyléčit karcinom a až potom je možno uvažovat o plastice. A v neposlední řadě je také naivní předpokládat, že každá pacientka, které pro klid v ordinaci „nový prs“ přislíbíme, najde vstřícného plastického chirurga, který jej uspokojivě vytvoří. Náš příspěvek nemá ambice vnést do celé záležitosti „konečné jasno“, neboť tento cíl je nedosažitelný. Na základě faktů, příkladů z vlastní praxe a logických úvah chceme přiblížit odborné veřejnosti, jaké problémy je třeba v praxi řešit, které faktory zohlednit a jak je komunikovat. A také naznačit, že chirurgický výkon není předem naprogramovaný sled činností s přesně definovaným uniformním výsledkem, nýbrž interindividuálně obtížně reprodukovatelná rukodělná činnost, jak již název oboru napovídá.

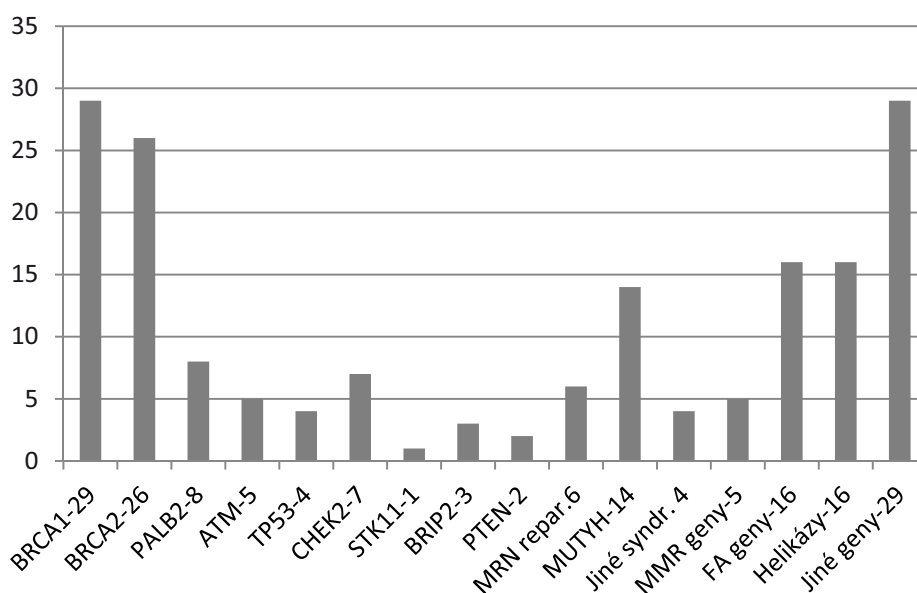
XIV/226. JINÉ GENY NEŽ BRCA1 A BRCA2 A JEJICH RIZIKA NÁDORŮ PRSU, NÁVRHY PREVENCE

FORETOVÁ L.¹, NAVRÁTILOVÁ M.¹, SVOBODA M.^{1,2}, VAŠÍČKOVÁ P.¹, ŠTAHLOVÁ HRABINCOVÁ E.¹, HÁZOVÁ J.¹, KLEIBL Z.³, ZEMÁNKOVÁ P.³, SOUKUPOVÁ J.³, MACHÁČKOVÁ E.¹

¹ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ³ Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. LF UK v Praze

Východiska: Dědičná predispozice k nádorům prsu je příčinou 5–10 % nádorů prsu. Vysoce rizikové geny BRCA1 a BRCA2 způsobují až 85% celoživotní riziko nádorů prsu a 20–60% riziko nádorů vaječníků nebo vejcovodů. S rozvojem technologií byla zavedena jako základní metoda genetického testování metoda sekvenování nové generace. V rámci jednoho vyšetření je sekvenováno více genů (pojišťovnou požadováno > 22 genů). V posledních letech známe další vysoce a středně rizikové geny pro nádory prsu. Za vysoce rizikové geny jsou považovány TP53, STK11, CDH1, PTEN, PALB2, NF1, za geny středního rizika (2–4× zvýšené riziko) geny pro Lynchův syndrom, ATM, CHEK2, BRIP1, RAD51C, RAD51D, BARD1, heterozygoti pro autozomálně recesivní syndromy (FA, BS, XP, NBS a další). Ostatní níže rizikové geny nemají dosud klinické využití. Cíl: Na Masarykově onkologickém ústavu jsou genetická testování prováděna pomocí TruSight Cancer panelu (Illumina, 94 genů) a později NimbleGen SeqCap EZ (Roche) panelu Czech Cancer Panel for Clinical Application (226 genů), kde jsou zahrnuty všechny geny pro známé dědičné nádorové syndromy a další možné rizikové geny. U žen s nádory prsu nebo s rizikem dědičné dispozice k nádorům prsu bylo nalezeno toto rozložení pozitivních výsledků (graf 1). Z uvedených 175 pozitivních výsledků sekvenování nové generace vyplývá, že 46,8 % pozitivních záchytů (82/175) tvoří mutace se známým rizikem pro nádory prsu – BRCA1 (29×), BRCA2 (26×), PALB2 (8×), ATM (5×), CHEK2 (7×), TP53 (Li-Fraumeni syndrom 4×), PTEN (Cowden syndrom 2×), STK11 (Peutz-Jeghers syndrom 1×), v 8 případech (4,6 %) se jedná o geny jiných nádorových syndromů – VHL (von Hippel Lindau syndrom 1×), RET (MEN2 1×), SDHB (hereditární paragangliomy 1×), FH (hereditární leiomyomy a karcinomy ledvin 1×), PMS2 (Lynch syndrom 1×), gen BRIP1 (riziko karcinomu ovarií 3×), u 85 případů (48,6 %) byl nález recesivních genů a genů s nejasným rizikem ke vzniku nádoru prsu. Preventivní péče by měla být navrhována dle předpokládaného kumulativního rizika karcinomu prsu (doporučení viz <http://www.mamo.cz>) – riziko > 20 % u genů BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11, CDH1, PALB2, CHEK2, ATM, NF1; riziko 10–20 % pro geny BRIP1, RAD51C, RAD51D, BARD1, jiné nádorové syndromy, recesivní geny. Výši rizika u středně rizikových genů má genetik hodnotit i dle empirického rizika rodinné anamnézy. Profylaktická mastektomie je vždy zvažována individuálně, u vysoce rizikových genů je vhodná, u středně rizikových genů je rozhodování u zdravých i dle rodinné anamnézy, rizikivosti parenchymu prsní žlázy a dalších rizikových faktorů.

Podpořeno z grantového projektu MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), AZV 15-27695A a AZV 16-29959A.



Graf 1. Absolutní počet patogenních zárodečných mutací u pozitivně testovaných s C50 nebo vysokým rizikem C50.

XIV/227. GENETICKY PODMÍNĚNÉ NÁDORY PRSU – LÉČÍME JE JINAK? (ZAMĚŘENO NA MUTACE V GENU BRCA1/2)

PALÁCOVÁ M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

I přestože geneticky podmíněné nádory prsu tvoří relativně malou část nádorů prsu (5–10 %), je vhodné jim věnovat pozornost i s ohledem na zvyšující se snahu individualizované onkologické terapie. Histologie u nádorů s mutací v genu BRCA1 je rozdílná ve srovnání se sporadickými karcinomy. Většina nádorů jsou invazivní adenokarcinomy (74 %). Ostatní histologické typy se vyskytují přibližně srovnatelně. Nádory spojené s mutací v genu BRCA1 jsou často nádory s vysokým gradem, vysokou mitotickou aktivitou a vysokým výskytem nekrotizací. Nízká je exprese ER a PR, stejně i HER2 ve srovnání se sporadickými karcinomy. U nádorů s mutací v genu BRCA2 je nejčastějším histologickým typem invazivní karcinom nespeciálního typu, častěji se vyskytuje vyšší grade – 2 a 3. Imunofenotyp je podobný se sporadickým karcinomem prsu. Nádory s mutací v genu BRCA1/2 mají i odlišný profil genové exprese. Nádory s mutací v genu BRCA1/2 jsou v důsledku poškození reparační DNA více citlivé na cytostatika poškozující DNA, kterými jsou především platinové deriváty a gemcitabin. Dále na základě *in vitro* studií je prokázána efektivita antracyklinů, ale menší efektivita taxanů. V indikaci adjuvantní CHT doposud nejsou k dispozici data, která by podporovala rozdílný léčebný přístup u geneticky podmíněného vs. sporadického karcinomu prsu. Adjuvantní systémová CHT by se neměla tedy lišit. Zařazení platinových derivátů by rozhodně nemělo být standardem v adjuvantním podání. V neoadjuvanci je situace mírně odlišná. Stále více výsledků podporuje zařazení karboplatiny do neoadjuvantního podání u TNBC. Nicméně velmi překvapivá jsou data z klinické studie Geparsixto. V této studii byl jednoznačně prokázán benefit zařazení karboplatiny u TNBC, nicméně v podskupině nádorů s mutací v genu BRCA1/2 přidání karboplatiny nepřineslo benefit. Aktuálně platí, že CBDCA by měla být zvažována u vysoce rizikových pacientek s TNBC bez ohledu na BRCA status. U MBC jsou současné léčebné možnosti systémové terapie bez rozdílu sporadického a geneticky podmíněného nádoru prsu. Kromě přítomnosti mutace bychom měli při výběru cytostatika zvažovat standardně i imunofenotyp nádoru. U TNBC geneticky podmíněných je vhodné do předních linií paliativní CHT volit cytostatika poškozující DNA, u nichž lze očekávat větší efektivitu terapie. Toto potvrzují nejenom data získaná *in vitro*, ale i výsledky klinické studie TNT. Z ostatních cytostatik, kde je popisována větší efektivita se jedná o gemcitabin, ale i antracykliny. V blízké budoucnosti lze snad očekávat zařazení PARP inhibitorů do terapie MBC.

XIV/228. JAK PŘÍSPÍVÁ VČASNÁ DIAGNOSTIKA BRCA1 A BRCA2 MUTACÍ K LÉČBĚ NÁDORŮ OVARIÍ

NÁLEŽINSKÁ M.¹, FORETOVÁ L.^{2,3}, CHOVANEC J.^{1,4,5}

¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ² Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno, ³ LF MU, Brno, ⁴ Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno, ⁵ LF MU, Brno

Předkládané sdělení krátce sumarizuje současné možnosti terapie karcinomu vaječnicku, vejcovodu a primárního peritoneálního karcinomu, které se patofyziologickým pohledem považují za jedno onemocnění. Adnexální malignity vč. primárního peritoneálního karcinomu jsou onemocnění, která lze v časných stádiích (tj. klinické stadium I, event. II) soudobými postupy dobře léčit (radikální chirurgický výkon a adjuvantní chemoterapie založená na platinových derivátech), 5leté přežívání přesahuje 90 %. Časná stadia jsou klinicky němá a dosud známé vyšetřovací metody jako je klinické vyšetření, transvaginální sonografie a vyšetření markeru CA 125 selhaly jako možné screeningové metody v detekci časných stadií ovariálních malignit. Stejně nepoužitelné výsledky screeningových procedur jsou i ve vybraných rizikových skupinách pacientek, jako jsou pacientky s familiárním karcinomem vaječnicku a pacientky nosičky mutace BRCA1 nebo BRCA2. V důsledku selhání screeningových procedur u rakoviny vaječnicku, vejcovodů a primárního peritoneálního karcinomu ve > 75 % nacházíme toto onemocnění v klinickém stadiu III (diseminace v dutině břišní), jehož 5leté přežívání nedosahuje 25 %. Tato nelichotivá čísla se v posledních 30 letech nemění (myšleno od zavedení podávání chemoterapie založené na platinových derivátech). Ve skupině pacientek s epitelovým karcinomem vaječnicku nese mutaci v genech BRCA1 nebo BRCA2 14–18 % pacientek, ve skupině platina-senzitivních onemocnění je to 30 % pacientek. Proto v současné době platí, že je indikováno genetické vyšetření všech pacientek s ovariálním karcinomem bez ohledu na histotyp nebo rodinnou anamnézu. Od prosince 2014 je v klinickém užití preparát olaparib (pod firemním názvem Lynparza®) ze skupiny PARP inhibitorů (resp. 2. generace PARPi) k užití v udržovací léčbě u platina-senzitivního recidivujícího karcinomu vaječnicku. Základní paradigma účinku PARP inhibitoru – nádorové buňky nejsou v důsledku působení PARP schopny opravit jednořetězcový zlom, ten se stává dvouřetězcový a buňky hynou pro akumulaci kritických mutací DNA (mitotická katastrofa). Protinádorový účinek PARPi lze zvýšit současnou aplikací genotoxických cytostatik. Zásadním nežádoucím účinkem je myelosuprese. V klinických studiích se potvrdil především efekt na přežití bez progresu. Jediným nástrojem efektivně snižujícím mortalitu ovariálního karcinomu je profylaktická operace – salpingooforektomie +/- hysterektomie. Profylaktická adnexektomie provedená premenopauzálně snižuje riziko vzniku karcinomu vaječnicku, ale i riziko karcinomu prsu.

XIV/230. SYNDROM GAPPS, MASIVNÍ POLYPÓZA ŽALUDKU A VYSOKÉ RIZIKO KARCINOMU – DIAGNOSTIKA A PREVENCE

GRELL P.¹, GRELL R.¹, FORETOVÁ L.², NAVRÁTILOVÁ M.², SVOBODA M.^{1,2}, ŠACHLOVÁ M.³, NOVOTNÝ I.³, JEDLIČKA V.^{4,5}, NĚMEC L.⁴, OBERMANNOVÁ R.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno, ³ Gastroenterologické oddělení, MOÚ, Brno, ⁴ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ⁵ Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno

Východiska: GAPPS, recentně popsaná forma familiární adenomatózní polypózy, je vzácný autozomálně dominantní syndrom spojený s výskytem masivní kobercovité polypózy fundu a těla žaludku s významným rizikem vzniku adenokarcinomu žaludku. Genetickou podstatou tohoto syndromu je mutace v promotoru 1B genu APC. **Materiál a metody:** Od roku 2009 do roku 2018 jsme v Masarykově onkologickém ústavu analyzovali pacienty s karcinomem žaludku a proximální kobercovitou polypózou, v případech pozitivit byly následně analyzováni jejich rodinní příslušníci. Byla použita metoda sekvenování dle Sangera. Pacienti s karcinomem žaludku byli léčeni podle aktuálních léčebných doporučení. Pacienti s GAPPS bez nálezu karcinomu žaludku byli individuálně sledováni nebo jim bylo doporučeno absolvovat profylaktický operační výkon. **Výsledky:** Celkem 22 jedinců z 8 rodin bylo diagnostikováno s GAPPS. U všech

byl zjištěn pouze jediný typ mutace c.-191T>C. Šest pacientů bylo diagnostikováno již s karcinomem žaludku, z toho 5 s iniciálně metastatickým karcinomem, medián celkového přežití u těchto pacientů byl 8 měsíců, 1 pacient byl diagnostikován po profylaktické gastrektomii – byl zjištěn karcinom pT1 pN1 (2/23). U 16 pacientů bylo zjištěno nosičství bez nálezu karcinomu, u 12 byla přítomná kobercovitá polypóza, 1 pacient měl přítomné sporadické polypy, 2 pacienti byli bez výskytu polypózy a u 2 nebylo provedeno endoskopického vyšetření. Šest pacientů s diagnózou GAPPs absolvovalo profylaktickou gastrektomii. **Závěr:** V současné době neexistují žádné doporučení pro sledování nosičů/pacientů s GAPPs. Na základě našich zkušeností navrhuje algoritmus pro diagnostiku, léčbu a sledování. Pacienti s karcinomem by měli být léčeni podle aktuálních doporučení pro léčbu karcinomu žaludku. Pacientům s kobercovou polypózou doporučujeme provedení profylaktické operace – totální gastrektomie s D2 lymfadenektomií. Pacienty bez polypózy je potřeba individuálně sledovat – interval gastroscopie by měl být 6–12 měsíců podle biologického chování lézí a rodinné anamnézy. Součástí sledování je i kolonoskopické vyšetření.

XIV/325. PROBLEMATIKA INTERPRETACE NGS – PANELOVÉ TESTOVÁNÍ PREDISPOZICE K NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM (NA PŘÍKLADU VYŠETŘOVÁNÍ SYNDROMU HEREDITÁRNÍHO KARCINOMU PRSU A OVARIA)

ŠTĚPÁNKOVÁ H., ZOUHAROVÁ E.

Nemocnice České Budějovice a.s.

Vyšetřování genů BRCA1 a BRCA2 se u žen s karcinomem prsu nebo ovaria s podezřením na hereditární predispozici již stalo běžným. U mutací těchto genů je známa výše rizika nádorových onemocnění, jsou stanoveny doporučené dispenzární programy, možnost profylaktických operací. Díky extrémnímu rozvoji laboratorních technologií, díky testování nové generace (NGS) je možno vyšetřit současně desítky či stovky genů. V roce 2015 byl navržen výzkumný panel ZECANCA, zahrnující 219 genů, nyní již běžně využíván v klinické praxi. Skupina A – geny se známými riziky, např. BRCA1, BRCA2; prevence je již dlouhodobě součástí péče o rizikové nosiče patogenních mutací. Skupina B – mutace těchto genů (např. CHEK2, ATM) zvyšují riziko malignit, ale není známa přesná výše rizika ani celé spektrum možného orgánového postižení. Různé mutace v některých genech jsou někdy spojovány s různou mírou rizika, je zohledňována i rodinná anamnéza. Skupina C – geny s předpokládanou asociací s predispozicí k nádorům V souvislosti se širokým spektrem vyšetřovaných genů jsou stále častěji detekovány sekvenční varianty nejasného klinického významu, varianty s konfliktní interpretací či varianty dosud nepopsané. Na základě výsledků s přihlédnutím k rodinné anamnéze je doporučována dispenzarizace: 1) detekce patogenní mutace ve vysoce rizikovém genu – sledování dle publikovaných doporučení vč. možnosti profylaktických operací; 2) pokud není detekována žádná patogenní mutace – dispenzarizace podle empirického rizika vyplývajícího z rodinné anamnézy; 3) detekce mutace v genu s nižší mírou rizika (skupina B) – různé mutace mohou predikovat různou výši rizika (např. CHEK2, ATM, ...), opět se přihlíží k rodinné anamnéze, detekovaná mutace nemusí být jedinou příčinou onemocnění; 4) pokud je přítomna různá kombinace několika sekvenčních variant s dosud nejasnou klinickou interpretací – riziko podle rodinné anamnézy; 5) mutace v některých genech (např. geny NBS, ATM, ...) v heterozygotním stavu znamená nejen vyšší riziko malignity či zvýšenou radiosenzitivitu, ale i přenašečství pro autozomálně recesivní onemocnění (např. syndromy chromozomální instability) a představuje riziko tohoto syndromu pro potomky. U těchto genů s autozomálně recesivní dědičností doporučujeme dovyšetření partnera. **Závěr:** I při detekci mutace ve stejném genu se mohou navrhovaná dispenzární schémata lišit. Rodinnou anamnézu je potřebné aktualizovat a zohlednit ve sledování rodiny. U mutací genů (přenašeči syndromů chromozomální instability) je vhodné, pokud je to možné, zvolit alternativu léčby či vyšetření bez radiační zátěže. Do budoucna je u některých výsledků možná změna interpretace na základě nových poznatků.

XIV/326. VYŠETŘENÍ DĚDIČNÝCH PREDISPOZIC K NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM METODOU NGS – DOSAVADNÍ VÝSLEDKY A NEJASNÉ PŘÍPADY

BLAHÁKOVÁ I.¹, TRIZULJAK J.², VRZALOVÁ Z.¹, POSPÍŠILOVÁ Š.¹

¹CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: S rozvojem masivně paralelního sekvenování (NGS) se stále více ukazuje, že podíl hereditárních onkologických onemocnění byl v minulosti značně podceňován. Proto byl na našem pracovišti navržen, zvalidován a akreditován NGS panel s názvem BRONCO (BRNO-ONCO), obsahující 296 genů, který má za cíl odhalit germinální patogenní varianty v genech souvisejících se vznikem nádorového onemocnění. **Soubor pacientů a metody:** Od začátku roku 2018 do ledna 2019 bylo pomocí NGS panelu BRONCO vyšetřeno celkem 111 pacientů, 68 s podezřením na hereditární karcinom prsu a ovaria (HBOC) a 35 s hereditárním nonpolypózním kolorektálním karcinomem (HNPCC) nebo karcinomem u familiární adenomatózní polypózy střev (FAP). Celkem 8 pacientů mělo jiné diagnózy (melanom, renální karcinom, neuroblastom aj.). Sekvenční knihovny byly připravovány technologií SureSelect HS XT a sekvenovány na přístroji NextSeq 500 (Illumina). **Výsledky:** U 68 pacientů s karcinomem prsu či ovarii jsme detekovali patogenní nebo pravděpodobně patogenní variantu ve 21 případech (31 %), ve 4 případech (6 %) byla detekována varianta nejasného klinického významu (VUS) a u 43 pacientů (63 %) byly nalezeny pouze varianty benigní. Z 35 případů s nádory GIT byla patogenní varianta nalezena u 13 pacientů (37 %), VUS v 7 případech (20 %) a u 15 pacientů (43 %) šlo pouze o benigní varianty. Ne všechny případy jsou však jasně interpretovatelné, např. u pacientky s karcinomem prsu byla detekována patogenní nonsense varianta c.754C>T v genu RAD51D, ale v rámci rodiny nedocházelo k segregaci této varianty s onemocněním. U některých genů zase není jasně prokázána spojitost s danou diagnózou jako tomu bylo u 44leté pacientky s karcinomem prsu, u níž byla detekována patogenní varianta c.31delG v genu KAT5. **Závěr:** Panelem BRONCO byla nalezena patogenní varianta v genu souvisejícím s onemocněním pacienta téměř u třetiny všech vyšetřených. Tyto nálezy jsou nesmírně důležité pro nastavení nevhodnější léčby, profylaxe a také došetření a sledování ostatních zdravých členů rodiny. Ne vždy je však nález patogenní varianty v určitém genu dostačující pro vysvětlení diagnózy pacienta a bude nutné v analýze pokračovat např. celoxomovým nebo celogenomovým sekvenováním či funkční analýzou.

Podpořeno MŠMT ČR v rámci projektu CEITEC 2020 (LQ1601), grantovým projektem TAČR (TE0200058/2014-2019) a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

XV. Nádory prsu

XV/97. MOŽNOSTI ZACÍLENÍ NEHMATNÝCH NÁLEZŮ V PRSU – QUANTUM SATIS

MERGANCOVÁ J.¹, ČERNOTOVÁ K.¹, HÁCOVÁ M.², ŠNÁBLOVÁ E.³

¹ Chirurgická klinika, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., ² Patologicko-anatomické oddělení, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., ³ Mamodiagnostické centrum Pardubice, EUC Klinika a.s., Pardubice

Východiska: S rozvojem mamárního screeningu stoupá záchyt nehmatných tumorů v prsu. V 70. letech byla představena myšlenka prs šetřícího výkonu, kdy byla primárním cílem prevence lokální recurence. Již není třeba nekonečných debat o velikosti bezpečných resekcí okrajů, vyšší riziko lokální recidivy bylo popsáno pouze u tumorů v okrajích. „Lifetime risk“ onemocnění invazivním karcinomem prsu je u žen 12–13 %, dlouhodobě se však zvyšuje podíl tumorů diagnostikovaných v časném stadiu, kdy se relativní 5leté přežití blíží 100 %. Pozornost se proto nyní více obrací na kosmetický efekt parciální mastektomie, který byl v minulosti považován za méně důležitý. Snaha o zmenšení velikosti zbytečně odebrané zdravé prsní žlázy a o koncentrické uložení tumoru v resektu jde ruku v ruce s precizním značením nehmатného nálezu, úzká mezioborová spolupráce je proto nezbytná. K nejstarší a poměrně rozšířené možnosti značení tumoru patří vodič. Tato spolehlivá, dobře tolerovaná a cenově příznivá možnost zacílení používána od 70. let může být nahrazena aplikací uhlíku do okrajů tumoru. Neinvazivní volbou nalezení nehmатného tumoru je peroperační použití ultrazvuku, dle potřeby doplněné zavedením klipu do centra ložiska při odběru biopsie. Je to postup vyžadující určitou zručnost operátora, learnig curve zkušeného mamárního chirurga je však udáván v řádu desítek operací. Velkou výhodou této metody je možnost vyhnout se excentrickému uložení tumoru v resektu, a tím zamezení zbytečnému odběru zdravé tkáně. Podle některých autorů peroperační ultrazvukové vyšetření může v určitých případech orientačně nahradit peroperační vyšetření preparátu patologem a snížit podíl následných reoperací pro pozitivní okraj. Nově zaváděné lokalizační techniky vyžadují speciální přístrojové vybavení a některé i vazbu na nukleární medicínu. **Cíl:** Sumarizace jednotlivých možností značení nehmатných lézí (vodič, peroperační ultrazvuk, klipy, uhlík, magnetická a radioaktivní zrna, savi scout), zhodnocení vstupních nákladů, výhody a nevýhody každé metody.

XV/98. ZBYTEČNÉ DISEKCE AXILY – PATŘÍ SKUTEČNĚ JIŽ JEN MINULOSTI?

COUFAL O.^{1,2}

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

Během posledních 20 let dochází v chirurgické léčbě karcinomu prsu k výraznému ústupu od axilárních disekcí. Již dříve bylo známo, že výkon v axile je převážně tzv. „stagingový“, nicméně absence přesvědčivých klinických dat a obava z podléčení vedly po dlouhá léta ke značné klinické setrvačnosti, tedy k indikaci disekce u většiny pacientek. Zásadní změnu přineslo zavedení sentinelové biopsie, čímž ovšem vývoj neskončil. Následují velké randomizované studie (ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01, AMAROS, ACOSOG Z1071, SENTINA), které mění náš pohled na optimální rozsah chirurgického výkonu směrem k dalšímu snižování radikality. Spolu se závěry mnoha dalších menších prací nás utvrzují v předpokladu, že vynechávání axilární disekce v řadě určitých klinicky definovaných situacích nebývá spojeno se zhoršením léčebných výsledků. Předpokládáme-li, že zmíněné poznatky by měly být uplatňovány v klinické praxi, setkáváme se i dnes poměrně často s pacientkami, které absolvují disekci axily zbytečně. Nejčastěji v těchto situacích: 1) Uzliny jsou na základě palpačně či ultrasonograficky „suspektního“ nálezu před léčbou vyhodnoceny jako metastatické (cN+) a následuje disekce axily, která však postižení uzlin histologicky nepotvrdí. 2) Disekce axily je indikována unáhleně na základě pozitivní peroperační kryobiopsie; disekci tak absolvují pacientky, které by splňovaly kritéria studie Z-0011 k jejímu vynechání. 3) Disekce axily je doplněna v druhé době i u pacientek, u nichž by mohla být dle studií ACOSOG Z0011 a IBCSG 23-01 bezpečně vynechána. 4) Pacientkám je doporučena disekce axily proto, že jejich nádor vykazuje některé méně typické či nepříznivé faktory (neobvyklá lokalita, multicentricita, domnělá či skutečná lokální pokročilost – T4, agresivní fenotyp), bez ohledu na stav axilárních uzlin. 5) Pacientky po neoadjuvantní terapii, jejichž stav uzlin nebyl před zahájením léčby dostatečně vyšetřen či zdokumentován, nebo měly uzliny tzv. „suspektní“, absolvují disekci axily „pro jistotu“. 6) I přes výraznou odpověď na neoadjuvantní léčbu (v krajním případě v podobě kompletní remise) absolvují pacientky disekci axily proto, že měly uzliny původně postižené; zde je však nutno připustit, že názory na indikaci disekce axily v takovém případě nejsou jednoznačné a nelze ji (zatím) považovat za jednoznačně zbytečnou. Věříme, že upozorněním na aktuální poznatky a rozbořením situací, v nichž se občas chybuje, pomůžeme ušetřit některé ženy zbytečné disekce a jejich možných nežádoucích následků.

XV/99. INDIVIDUÁLNÍ PŘÍSTUP V LÉČENÍ KARCINOMU PRSU U SENIORŮ

GATĚK J.¹, KOSÁČ P.¹, RATAJSKÝ M.¹, DUBEN J.¹, DUDEŠEK B.¹, ZÁBOJNÍKOVÁ M.¹, VÁŽAN P.², VRÁNA D.³, HOLÍK P.⁴

¹ EUC Klinika Zlín a.s., Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, ² CGB laboratoř a.s., Ostrava, ³ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁴ Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Úvod: Karcinom prsu je nejčastějším maligním onemocněním u žen. Třetina žen s karcinomem prsu je starší 70 let a s prodlužující se délkou života v populaci se bude jejich podíl zvyšovat. Terapie karcinomu prsu vyžaduje komplexní přístup, který spojuje onkologické zásady léčby karcinomu prsu s léčbou průvodních chorob vyplývajících z vyššího věku. Většina studií je však zaměřená na věk < 70 let, takže vlastní léčba vychází z dat získaných z nižších věkových skupin. U žen ve věku ≥ 80 let je účinek adjuvantní terapie prakticky neznámý, protože nejsou relevantní data. Z uvedených důvodů dochází často buď k nedostatečné nebo naopak zbytečně náročné léčbě. Cílem naší studie bylo zjistit rozsah léčby u seniorů starších 70 let. **Metoda:** V retrospektivní studii jsme hodnotili rozsah chirurgické a následné adjuvantní léčby u pacientek s karcinomem prsu ve věku ≥ 70 let, které byly operovány na EUC Klinice Zlín od 1. ledna 2013 do 1. ledna 2016. V uvedeném období bylo provedeno 637 výkonů pro karcinom prsu, z toho 239 u starších 70 let, což představuje 37,5 % všech operovaných žen. Celkem 66 pacientek (10,4 %) bylo starších 80 let. **Výsledky:** Pacientky byly sledovány samostatně ve dvou skupinách 70–79 let a ≥ 80 let. Ve skupině

70–79 let bylo provedeno 123 (71 %) konzervativních výkonů na prsu, 113 (65 %) biopsií sentinelové uzliny a 49 (18 %) disekcí axily. V adjuvantní terapii dominovala kombinace radioterapie a hormonální terapie 83× (48 %) a 20× (12 %) se jednalo o samostatnou hormonální terapii. Minoritní zastoupení měly kombinace s chemoterapií a cílenou léčbou. Ve skupině ≥ 80 let bylo provedeno 32 (49 %) mastektomií, 30 (46 %) biopsií sentinelové uzliny a 30 (45 %) disekcí axily. V adjuvantní terapii převažovala samostatná hormonální terapie 31× (47 %) a radioterapie ve spojení s hormonální terapií 19× (29 %). **Závěr:** Z našeho souboru je zřejmý trend většího podílu pacientek léčených samostatnou hormonální léčbou, ústup od indikací chemoterapie a adjuvantní radioterapie. Současně u pacientek starších 80 let je stále zřetelný trend k častější indikaci mastektomie. Terapie je v našem souboru individualizovaná s ohledem na věk, avšak při podrobném studiu by mohl být rozsah chirurgických výkonů, zvláště v oblasti axily, u seniorů starších 80 let redukován.

XV/100. RIZIKA PODLÉČENÍ A NADLÉČENÍ U ČASNÉHO KARCINOMU PRSU OČIMA RADIODIAGNOSTIKA

SCHNEIDEROVÁ M., PROCHÁZKOVÁ M., STÍSKALOVÁ K.

Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Nahodnocení diagnózy (overdiagnosis) karcinomu prsu během mamografického (MG) screeningu je opakovaně diskutované téma. MG screeningu je vyčítáno, že detekuje i málo biologicky aktivní karcinomy prsu, které by nebyly příčinou smrti ženy na toto nádorové onemocnění. Především se jedná o low-grade duktální karcinom in situ (DCIS), který je většinou diagnostikován na základě detekce mikrokalcifikací v MG obraze. MG mikrokalcifikacím se věnuje velká pozornost, protože asi ve 30 % mohou znamenat jedinou známku přítomnosti DCIS. Jednoznačně rozlišit, zda jde o mikrokalcifikace benigní nebo maligní, není z MG obrazu možné, a už vůbec ne, zda jde o low- nebo high-grade DCIS. U DCIS high-grade je předpokládán biologický potenciál přímého růstu do invazivního karcinomu. Výsledky studií již před lety ukázaly, že téměř 50 % recidiv DCIS high-grade je ve formě invazivního karcinomu (jak s RT i bez RT, jen bez RT větší počet recidiv celkově). Je tedy nutné, aby snahy o snížení/eliminaci této MG overdiagnosis nebyly kontraproduktivní. Že se jedná o „čistý“ low-grade DCIS zjistíme až po biopsii, resp. operaci, nikoli z MG obrazu. U klasické screeningové populace žen jde nejspíše o neřešitelnou otázku, je pravděpodobně výhodnější intervenovat low-grade DCIS, než ponechat high-grade formu a umožnit její progresi v invazivní karcinom. Na místě je zde spíše otázka pevně stanovené horní hranice MG screeningu, do jakého věku ženy aktivně vyhledávat časná stadia karcinomu prsu – ve smyslu, že pokud aktivně hledáme, zachytíme i low-grade malignity a premalignity, a pokud je zachytíme, musíme na ně reagovat (biopsie, operace). Jasná horní hranice (75 let) může být v tomto smyslu pro starší ženy výhodou – vzhledem k věku a komorbiditám (EQYs) spíše reagovat až na symptomatické nálezy. Paradoxně větším problémem může být podhodnocení diagnózy (underdiagnosis). I v době široce probíhajících MG screeningů je karcinom prsu nejčastější, resp. druhou nejčastější příčinou smrti žen na nádorové onemocnění. Studie překvapivě uvádí počet intervalových karcinomů 30–40 % i v precizních screeningových programech (třetina karcinomů je detekována mimo řádné screeningové kontroly, jde o karcinomy agresivní s horší prognózou). Zde je vhodné zmínit vyčítanou vysokou falešnou pozitivitu MRI vyšetření prsu. Patologické syčení v MRI, označené jako benigní, může být podmíněno benigními proliferativními změnami bez i s atypii, které mohou mít určité riziko vzniku malignity (atypická duktální hyperplazie až 40 %, lymfoidní neoplazmata a cylindrocélulární hyperplazie s atypii až 21 %). Je otázkou, zda tato falešná pozitivita MRI vyšetření není naopak výhodná.

XV/101. RIZIKO PODLÉČENÍ A NADLÉČENÍ V NEOADJUVANCI KARCINOMU PRSU

PALÁCOVÁ M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Snahou v onkologii posledních dvou desítek let je terapie šitá na míru. Základními faktory při rozhodování o intenzitě onkologické terapie je rozsah onemocnění a imunofenotyp nádoru. Benefit chemoterapie (CHT) neadjuvantní a adjuvantní má stejná data pro přežití. Dosažení patologické kompletní remise je spojeno s lepším efektem v celkovém přežití u určitých podskupin (HER2+, TNBC). Neoadjuvantní CHT (NACT) je indikována především s cílem dosažení operability primárně inoperabilního nádoru, zlepšení podmínek konzervativního operačního výkonu, redukování rozsahu operačního výkonu v axile a získání času pro genetické testování. Nicméně NACT bychom měli indikovat u pacientek, u nichž by byla indikována adjuvantní CHT. Snahou je deescalovat terapii u pacientek s nižším rizikem recidivy onemocnění, a naopak je nutno identifikovat pacientky s vysokým rizikem recidivy onemocnění, u nichž je vhodné eskalovat terapii i s vědomím vyšší toxicity terapie. V posledních letech došlo k redukcí indikace disekce axily. Trendem je i vynechání biopsie sentinelové uzliny u starších pacientek. Probíhající klinické studie s vynecháním lumpektomie u DCIS, popř. u nádorů, kde bylo NACT dosaženo kompletní remise. V RT jsou data podporující hypofrakcionaci v terapii karcinomu prsu, dále je možno v určitých situacích využít i akcelerované parciální RT. U lumenálních nádorů N0 je vždy potřeba pečlivě zvažovat indikaci NACT vzhledem k možnosti multigenomového vyšetření a tím i možnosti vynechání CHT u nádorů nízkého genomického rizika ($RS < 11$). I u lumenálních nádorů s limitovaným N+ postižením lze v dnešní době na základě dat vynechat podání CHT při kombinované hormonoterapii TX nebo IA s ovariální ablací. U HER2+ nádorů především cT2 < 3 cm N0 je vhodné zvážit indikaci NACT + BT – těmto pacientkám bychom mohli v adjuvanci nabídnout pouze kombinaci paklitaxel + trastuzumab, bez podání A, které by měly být součástí NACT + BT. Možné podléčení pacientek je druhým extrémem, ke kterému může v klinické praxi dojít. Podléčení pacientek lze definovat jako suboptimální onkologickou terapii, která negativně ovlivní benefit léčby a může zvýšit riziko recidivy onemocnění a tím i klinické symptomy nemoci, popř. zkrátit dobu přežití. Nejrizikovějšími skupinami pro podléčení nádoru jsou gerontologické pacientky, pro která téměř neexistují data z klinických studií, všechny rasy kromě bělochů a muži s karcinomem prsu – ze stejného důvodu. Dále bylo zjištěno, že i další skupiny mají riziko podléčení – jedná se především o pacientky s vysokým BMI, pacientky velmi mladé, s obtížnou dostupností k lékaři, s nižší inteligencí. Mladší pacientky s HT mají prokázanou nižší adhezenci k HT.

XV/102. RIZIKO PODLÉČENÍ A NADLÉČENÍ V ADJUVANCI

PETŘÁKOVÁ K.

Masarykův onkologický ústav

V důsledku zavedení screeningu v ČR se v klinické praxi stále častěji setkáváme s časným karcinomem prsu. Cílem adjuvantní léčby je snížení rizika relapsu onemocnění za cenu co nejmenších komplikací a následků léčby. Pro správné rozhodnutí o adjuvantní léčbě je nutné mít spolehlivé vyšetřeny prediktivní

a prognostické faktory, na základě kterých se rozhodujeme a adjuvantní léčbě, jako je pozitivita estrogenních a progesteronového receptoru (HR), gradu, proliferace a HER2. Nejčastějším rizikem nadlčnění u pacientek s pozitivitou hormonálních receptorů je indikace adjuvantní chemoterapie u pacientů se středním klinickým rizikem s možnými trvalými následky (kardiomyopatie po antracyclinech, neurotoxicita po taxanech). V současné době je možné u těchto pacientek použít genomový test k určení predikce benefitu z adjuvantní chemoterapie, a to 21genový OncotypDX na základě pozitivních výsledků klinické studie TAILOR-X nebo 70genový MammaPrint na základě výsledků studie MINDACT. Adjuvantní hormonální léčba je zásadní léčbou u pacientek s HR pozitivním karcinomem prsu. Premenopauzální pacientky s vysokým rizikem relapsu (N+, vyššího gradu a proliferace) budou mít podle výsledků klinické studie SOFT a TEXT prospěch z kastrace LHRH analogy a exemestanu, bylo by však zbytečné touto kombinací léčit pacientky se středním a nižším rizikem relapsu, u kterých může být dostatečný samotný tamoxifen. Podobně u pacientek postmenopauzálních je potřeba zvažovat prodlouženou léčbu inhibitory aromatázy na 10 let, a to především z důvodu horší tolerance této léčby. Prospěch z prodloužené léčby mají pouze pacientky s vysokým rizikem relapsu onemocnění. Riziko nadlčnění u pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu je hlavně u skupiny pacientek s HR pozitivními nádory bez postižení axilárních uzlin. Podle klinické studie APT měly tyto pacientky minimální riziko relapsu onemocnění i při použití adjuvantní chemoterapie pouze na bázi paklitaxelu bez použití antracyklinu. Je otázkou, zda pacientky s vysokou pozitivitou HR, nízkého gradu a s nízkou proliferací lze v adjuvanci léčit pouze adjuvantní hormonální léčbou a trastuzumabem. Část pacientek v klinické studii SAFEHER byla léčena touto kombinací. Na druhé straně pacientky s vysokým rizikem relapsu, tedy pacientky s pozitivními axilárními uzlinami a negativitou HR, budou mít prospěch z přidání pertuzumabu do adjuvantní léčby na základě recentních výsledků klinické studie APHINITY.

XV/220. APLIKOVANÁ PRECIZNÍ MEDICÍNA V LÉČBĚ HR+ KARCINOMU PRSU

PETRUŽELKA L., BIELČIKOVÁ Z.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Téměř 75 % metastazujících karcinomů prsu je hormonálně dependentních (HR+). Z toho téměř 10 % je HER2 dependentních. Až u 40 % HR+ karcinomů prsu lze identifikovat PIK3CA mutaci. Inovací léčebného algoritmu je zařazení selektivního PIK3 inhibitoru alpelisibu. V klinické studii fáze Ib byla kombinace alpelisib + fulvestrant podávána u silně předlčněných nemocných s pokročilým HR+ onemocněním se známým PIK3CA mutačním statutem. U nemocných s alterací PIK3CA byl medián přežití bez progresu (PFS) 9,1 měsíce, kdežto u nenarušené PIK3CA dráhy byl medián PFS 4,7 měsíce. Účinnost kombinace alpelisib + fulvestrant byla potvrzena v klinické studii fáze III. U nemocných s prokázanou mutací byl medián PFS 11,0 měsíce vs. 5,7 měsíce při samostatné léčbě fulvestrantem (HR 0,65; p = 0,00065). Nejčastějším nežádoucím účinkem při kombinaci fulvestrantu s alpelisibem byla hyperglykemie, průjemy, nevolnost a kožní změny (rash). Dávkování je 300 mg p.o. 1× denně. Kombinace alpelisib + fulvestrant je potenciální novou léčebnou možností pro nemocné s prokázanou PIK3CA mutací HR+, HER2- při progresi na předcházející hormonální léčbě (s nebo bez CDK4/6 inhibitoru). Selektivní inhibice PI3K signální dráhy je další cestou k prodloužení doby do progresu a oddálení zahájení chemoterapie u hormonálně dependentních karcinomů prsu. Selektivní inhibice narušené PIK3CA dráhy je dalším potvrzením klinického konceptu přesné (precizní) medicíny, tzn. výběru léčby na základě genomické analýzy.

XV/224. MAKROSKOPICKÁ REGRESIA MASÍVNEJ LEPTOMENINGEÁLNEJ KARCINOMATÓZY PODĽA MRI PO 4-MESAČNEJ LIEČBE INTRATHEKÁLNYM METOTREXÁTOM U PACIENTKY S KARCINÓMOM PRSNÍKA – KAZUISTIKA

NOCAROVÁ L., ONDRUŠ D.

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Leptomeningeálna karcinomatóza je komplikácia nádorových ochorení so zlou prognózou. Prístup k pacientovi je individuálny, podľa rozsahu ochorenia a klinického stavu pacienta. Nie sú jednoznačne definované kritéria na použitie intrathekálnej a intravenózne chemoterapie, ani možnosti kombinácie cytostatík a dĺžka podávania liečby pri dobrej terapeutickú odpovedi. Zaznamenali sme prípad 45-ročnej pacientky s leptomeningeálnou karcinomatózou pri ER a PR pozitívnom, HER-2 negatívnom karcinóme prsníka s mutáciou BRCA1, s výraznou neurologickou symptomatológiou, masívnym nálezom nádorových buniek v cytológii z cerebrospinálneho likvoru a infiltráciou leptomeningov supratentoriálne vľavo, zobrazenou MRI. Pacientka bola liečená rádioterapiou a následne intrathekálnym metotrexátom. Pre rýchlu progresiu pečenej metastáz sme do liečby pridali intravenózne doxorubicín v intervale 21 dní. Intrathekálne podávanie metotrexátu bolo v intervale 2× týždenne 4 týždne v dávke 10 mg. Následne sme upravili dávku cytostatika na 12 mg 1× týždenne ďalšie 4 týždne a raz za 2 alebo 3 týždne, podľa hematologických parametrov, ďalšie 3 mesiace, ako profylaxia neurotoxicity a hematotoxicity bol podávaný Ca-leukovorín intravenózne. Podávanie metotrexátu bolo ukončené pre neurotoxicitu. V MRI obraze bola po 4 mesiacoch od začatia intrathekálnej liečby intrakraniálne kompletná makroskopická regresia leptomeningeálnej infiltrácie. V cytológii likvoru pretrvávajú nádorové bunky s regresívnymi zmenami aj pri poslednom podaní intrathekálnej liečby, počas posledných 2 mesiacoch liečby bol 2× likvor cytologicky negatívny. Klinický benefit bol viditeľný už po prvom mesiaci intrathekálnej liečby. Po piatich cykloch doxorubicínu bola ukončená aj systémová chemoterapia a pacientka pokračuje v hormonálnej liečbe letrozolom. Výber chemoterapie u pacientov s masívnym nálezom leptomeningeneálneho postihnutia je prednostne intrathekálnou cestou. Kombinácia so systémovou chemoterapiou je možná pri vysokom riziku progresie extrakraniálneho ochorenia, hoci zvyšuje výskyt hematotoxicity a odklad liečby. Dlhodobá intrathekálna liečba môže dosiahnuť dobré výsledky pri masívnom leptomeningeálnom postihnutí, ale zvyšuje riziko neurotoxicity liečby. Liečba je pri dobrej terapeutickú odpovedi zvyčajne ukončená pre toxicitu.

XV/316. KARCINOM PRSU U MUŽŮ – NAŠE ZKUŠENOSTI

VOMÁČKOVÁ K.¹, ZLÁMALOVÁ N.¹, ZEŽULOVÁ M.², NEORAL Č.¹

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

Úvod: Karcinom prsu u mužů je vzácné onemocnění, < 1 % všech prsních karcinomů se vyskytuje u mužů. Průměrný věk v čase diagnózy je 60–70 let, ale může se vyskytovat v jakémkoliv věku. Patologie nádoru je u mužů obdobná jako u karcinomu prsu u žen, stejně jako doba přežívání. Bohužel často dochází k záchytu

pokročilých stadií. Vzhledem k malému procentuálnímu zastoupení zatím neexistuje preventivní program, jak těmto stadiím předcházet. V současné době je léčba karcinomu prsu u mužů založena na poznatcích léčby karcinomu prsu u žen. Nejen při postižení lymfatických uzlin se doporučuje stejný léčebný postup. Primární standardní léčbou je modifikovaná radikální mastektomie s biopsií sentinelové uzliny či disekcí axily. **Materiál a metody:** Autoři hodnotí svůj soubor mužských pacientů s karcinomem prsu za období 2008–2016 a srovnávají nejen stadia v době záchytu, ale i chirurgický výkon a onkologickou terapii. **Závěr:** Autoři si pokládají otázku, jakým způsobem zasáhnout do role prevence ke snížení pokročilejších stadií, stejně jako se zamýšlejí nad osvětou u laické veřejnosti.

XV/317. POTENCIÁLNÍ DIAGNOSTICKÉ SÉROVÉ N-GLYKANOVÉ MARKERY PRO KARCINOMY PRSU

DOSEDĚLOVÁ L.¹, ZAHRADNÍKOVÁ M.¹, LATTOVÁ E.², IHNATOVÁ I.³, NENUTIL R.¹, ZDRÁHAL Z.², VALÍK D.¹, VOJTĚŠEK B.¹, NOVOTNÝ M.^{1,4}, HERNYCHOVÁ L.¹

¹ RECAMO, MOÚ, Brno, ² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ³ Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí, PĚF MU, Brno, ⁴ Department of Chemistry, Indiana University, Bloomington, USA

Východiska: Karcinom prsu představuje onemocnění zastoupené širokým spektrem typů, které se liší např. histologickými znaky, chováním či odpovědí na léčbu. Z hlediska morfologie rozlišujeme karcinomy speciálního (určeného) typu, např. lobulární, mucinózní, medulární, mikropapilární, solidně papilární, metaplastické atd. Zmíněné typy však představují pouze asi čtvrtinu případů. Dominujícím histologickým typem je tzv. invazivní karcinom NST (No Special Type) s četností 70–80 % karcinomů prsu. Jiným přístupem ke klasifikaci karcinomů prsu je rozdělení podle expresních profilů, které se však pouze částečně překrývá s klasifikací dle morfologie. Podle něj lze karcinomy dělit na luminální (prognosticky lepší subtyp A s nízkou proliferací a klinicky závažnější subtyp B s vysokou proliferací), overexprimující HER2 (subtyp luminální B HER2+ s expresí ER a subtyp HER2+ bez exprese ER) a bazální, nejčastěji negativní pro ER i HER2. V naší studii jsme využili N-glykanové profilování k analýze sér pacientek s karcinomem prsu s cílem nalézt nové potenciální biomarkery tohoto onemocnění, které by umožnily včasnější diagnostiku. **Materiál a metody:** Analyzovali jsme celkem 129 vzorků sér odebraných před léčbou pacientkám s diagnostikovanými karcinomy prsu a srovnávali je s kontrolními vzorky sér zdravých dáreků a vzorky sér pacientek se zánětlivým onemocněním. Podle morfologie a náhradních imunohistologických markerů molekulárních subtypů byly případy rozděleny do skupin (schéma 1). Vzorky byly připraveny pomocí postupu dle Alley et al [1]. Získané výsledky byly statisticky zpracovány. **Výsledek:** Statistickým vyhodnocením byla získána vysokomanozová triantennární N-glykanová struktura s hodnotou m/z 2 412,21 se statisticky významně zvýšenou relativní intenzitou u typu karcinomu NST/LB v porovnání s ostatními skupinami i kontrolními vzorky (p < 0,05), přičemž hodnoty relativní intenzity tohoto glykanu se u NST/LX a triple negativních nádorů rovněž pohybovaly nad průměrem. Jedná se tedy o glykan, který by mohl být potenciálním biologickým markerem klinicky pokročilejších agresivních karcinomů. **Závěr:** Profilováním N-glykanů v séru pacientek s karcinomem prsu pomocí MALDI-TOF/TOF byli identifikovány potenciální biologické glykanové markery, které by mohly napomoci při diagnostice některých typů karcinomů prsu.

Literatura: [1] Alley WR Jr et al. *J Proteome Res* 2012; 11(4): 2282–2300.

Práce byla podpořena projekty GAČR 16-04496S, MŠMT-NPU I-LO1413; MZ ČR-RVO (MOÚ, 00209805) a LM2015089. MALDI-MS měření byla financována z projektu CIISB (LM2015043, MŠMT), GAČR (P206/12/G151).

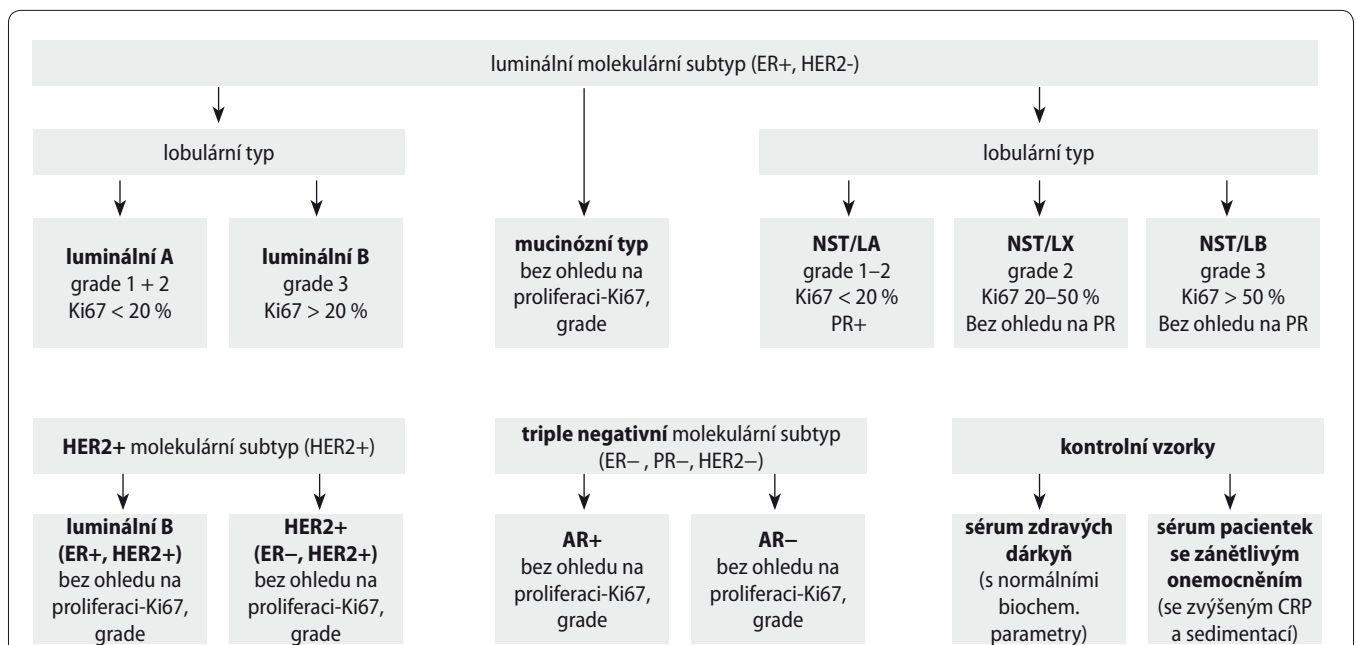


Schéma 1. Jednotlivé skupiny vzorků sér karcinomu prsu použité pro N-glykanové profilování.

Luminální skupina karcinomů – lobulární typ (luminální A, luminální B), mucinózní typ, karcinomy neurčeného typu (karcinom neurčeného typu luminální A – NST/LA, karcinom neurčeného typu luminální B – NST/LB, skupina karcinomů, kterou nelze jednoznačně zařadit do skupin NST/LA nebo NST/LB – NST/LX). Karcinomy s amplifikací HER2 – luminální B HER2+ (ER+, HER2+) a HER2+ (ER–, HER2+). Triple negativní (ER–, PgR–, HER2–) – karcinomy AR+ a karcinomy tzv. quadruple negativní odpovídající nejspíše bazálnímu typu (AR–). Kontrolní vzorky – zdravých dáreků, pacientek se zánětlivým onemocněním.

XV/383. APLIKOVANÁ PRECIZNÍ MEDICÍNA V LÉČBĚ HR+ KARCINOMU PRSU

BIELČIKOVÁ Z.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Hormonálně dependentní (HR+) karcinom prsu (BC) je nejčastějším subtypem této nemoci. Asi 6 % pacientů s HR+ BC jsou nosiči BRCA mutace a jejich onemocnění je tedy hereditárně podmíněné. Při objemném počtu nemocných s HR+ BC se i 6 % stává zajímavým číslem. Průměrný věk žen v době diagnózy je nižší než u sporadického BC a pohybuje se kolem 43.–45. roku. Naopak prognóza hereditárně podmíněného HR+ BC je ve srovnání se sporadickou formou horší, což souvisí s agresivnějšími histologickými charakteristikami nemoci. Kromě vyšší proliferativní aktivity i gradu je pro hereditárně podmíněný BC typická nižší exprese estrogenových a/nebo progesteronových receptorů. U pacientů s dědičně podmíněným HR+ BC převažuje mutace v genu BRCA2. Vzhledem k výše uvedeným charakteristikám hereditárně podmíněné nemoci je předpoklad existence luminálního typu A málo pravděpodobný, převažujícím molekulárním subtypem bude zcela jistě luminální typ B. Jeho odlišení od sporadického HR+ BC je nasnadě, vedoucí roli signalizace spojené s poruchou procesu homologní rekombinace při BRCA mutaci lze předpokládat, skutečný vztah interakcí mezi jednotlivými signálními dráhami ale není známý. Ve studii EMBRACA bylo 56 % pacientů s BRCA mutovaným HR+ metastatickým BC léčeno talazoparibem, ve studii Olympiad mělo HR+ BC 50 % pacientů, zkoušeným lékem byl olaparib. V obou studiích byly *de facto* všechny nemocné s HR+ nemocí předléčeny hormonální terapií. Výsledek přežití bez progresu byl ve studii Olympiad v jmenované podskupině pacientů statisticky nesignifikantní (HR 0,82), ve studii EMBRACA dosáhl talazoparib výrazného léčebného benefitu a statistické signifikance (HR 0,54). Efekt PARP inhibitorů (PARPi) lze tedy předpokládat i u podskupiny nemocných s HR+ BC. Otázek, jak s PARPi naložit je ale více. Jaký je efekt PARP inhibitorů u nepředléčených pacientek s HR+ BC? Kdy by mělo být indikováno testování přítomnosti BRCA mutace? Má přítomnost somatické mutace v genomu HR+ nemoci stejný dopad jako v případě přítomnosti zárodečné mutace? Jaká je ideální sekvence standardní hormonální terapie a PARPi? Je zařazení PARPi do léčebného algoritmu možností, jak oddálit indikaci chemoterapie? Jaký je toxický profil PARPi? A existují prediktory efektu PARPi?

XVI. Nádory kůže a maligní melanom

XVI/199. POKROKY V ADJUVANTNÍ LÉČBĚ HIGH-RISK BRAF MUTOVANÉHO MALIGNÍHO MELANOMU

LAKOMÝ R.¹, POPRACH A.¹, KAZDA T.^{2,3}

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

Východiska: Možnosti adjuvantní léčby u rizikových pacientů s maligním melanomem byly v minulosti velmi omezené. K dispozici byla mimo klinické studie pouze imunoterapie s interferonem alfa, jejíž výsledky nebyly uspokojivé. Toxicita interferonu často převyšovala možný benefit, což vedlo postupně k odklonu od této léčby a pacienti byli jen dispenzarizováni. Jedinou skupinou pacientů, u kterých měl interferon dle metaanalýz studií lepší výsledky, byli pacienti s ulcerací primárního nádoru. V brzké době očekáváme zásadní změny. Podobně jako u pokročilého melanomu i v adjuvanci se bude léčba opírat o moderní léky s větší šancí na vyléčení. V případě BRAF mutovaného melanomu budeme volit mezi cílenou léčbou s dabrafenibem a trametinibem a moderní imunoterapií s anti-PD-1 protilátkou (nivolumab nebo pembrolizumab). Posunutí moderních léků do adjuvantního podání s sebou přinese plno otázek. Zásadním tématem brzy bude, zda pacienti s BRAF mutací mají mít v adjuvanci cílenou léčbu, nebo je možné jít cestou imunoterapie a cílenou léčbu ponechat pro případ relapsu. Dalším problematickým bodem pak bude, jak postupovat v případě relapsu onemocnění po adjuvantní léčbě. Zda a kdy volit v případě BRAF mutovaného pacienta návrat k cílené léčbě s BRAF a MEK inhibitory nebo spíše preferovat moderní imunoterapii s checkpoint inhibitory (monoterapie nebo kombinace) jakožto metodu s jiným mechanismem účinku. **Cíl:** V přednášce budou prezentovány výsledky z klíčových klinických studií s největším dopadem na běžnou klinickou praxi (Combi-AD, CheckMate-238, Keynote-054). Kromě účinnosti preparátů bude shrnuta i jejich potenciální toxicita, která bude hrát při rozhodování o typu adjuvantní léčby významnou roli. **Závěr:** Zavedení cílené léčby s dabrafenibem a trametinibem u pacientů s mutací onkogenu BRAF a moderní imunoterapie s anti-PD-1 protilátkami do adjuvance bude znamenat výrazný posun vpřed. Naším pacientům se tak zvýší šance na trvalé vyléčení nebo alespoň na významné prodloužení života. Stejně jako u léčby pokročilého melanomu musíme být připraveni na možnou toxicitu moderních léků.

XVI/201. EXPRESE PD-L1 A JEJÍ PROGNOSTICKÝ VÝZNAM U PACIENTŮ S KARCINOMEM Z MERKELOVÝCH BUNĚK

RICHTER I.^{1,2}, JIRÁSEK T.³, BARTOŠ J.¹, DVOŘÁK J.²

¹ Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s., ² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ³ Oddělení patologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Cíl: Karcinom z Merkelových buněk (MCC) patří mezi vzácné, ale agresivní nádory. V poslední době se častěji zmiňuje v nejen v literatuře, ale i na konferencích. Jedná se o výrazně imunitně podmíněný typ nádoru, v jehož léčbě se aktuálně i imunoterapie používá. Hledají se prognostické a prediktivní faktory s cílem lépe individualizovat léčbu. Jedním ze zkoumaných je i exprese PD-L1. Cílem naší práce je zhodnocení exprese PD-L1 a jejího prognostického významu u pacientů s tímto onemocněním. **Pacienti a metody:** Celkem jsme hodnotili retrospektivně 13 pacientů s MCC, z toho 12 nemocných s primárním kožním postižením, 1 pacient s primárně uzlinovým postižením bez průkazu kožního nálezu. Expresi PD-L1 byla stanovena imunohistochemicky s pomocí komerčně vyráběné protilátky. Hodnocení bylo semikvantitativní. Statistické zhodnocení vlivu exprese PD-L1 na celkové přežití bylo provedeno pomocí Kaplanovy-Meirovy analýzy s využitím log-rank testu, na hladině významnosti alfa 5%. **Výsledky:** U všech pacientů bylo dostatek vzorku ke stanovení exprese PD-L1. Pozitivita PD-L1 byla popsána u 61,5 % pacientů. Medián celkového přežití byl u pacientů s expresí PD-L1 42,1 měsíce, u pacientů bez exprese PD-L1 9,4 měsíce ($p = 0,417$). **Závěr:** Prokázali jsme expresi PD-L1 u 61,5 % pacientů, prognostický vliv exprese PD-L1 na celkové přežití pacientů s MCC nebyl v našem souboru statisticky prokázán, i přes rozdíl téměř 32,7 měsíce. Při větším souboru pacientů by statistická závislost byla nejspíše prokázána.

XVI/222. NÁDOROVÁ DUPLICITA V INTRAMAMÁRNÍ UZLINĚ – KAZUISTIKA

MERGANCOVÁ J.¹, HRNČÍŘOVÁ-ZIMOVÁ I.², HÁCOVÁ M.³

¹ Chirurgická klinika, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., ² Mamodiagnostické centrum Pardubice, EUC Klinika Pardubice,

³ Patologicko-anatomické oddělení, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s.

Východiska: Pozitivní intramamární uzlina při karcinomu prsu není příliš výjimečná, podněcuje diskuzi, zda je při negativní axilární sentinelové uzlině nutná exenterace axily či nikoli. U maligního melanomu je pozitivní intramamární uzlina vzácnější, zvláště není-li označena jako sentinelová. Uvádíme kazuiistiku ženy s duplicitou maligního melanomu v pravém podžebrí a karcinomu v pravém prsu, která měla v intramamární uzlině současně metastázu obojího. **Popis případu:** Obézní 69letá žena (BMI 39) byla v říjnu 2017 odeslána z kožní ambulance k provedení radikální excize maligního melanomu velikosti 5 × 7 cm v pravém podžebrí s vyšetřením sentinelové uzliny. Klinicky nalezeny zvětšené uzliny v obou axilách, proto doplněno mamografické a ultrazvukové vyšetření. V horním zevním kvadrantu pravého prsu popsán tumor velikosti 23 mm, další ložisko v jeho blízkosti 8 × 7 mm – v.s. intramamární uzlina, v pravé axile pozitivní uzlina 16 mm, nesuspékní uzlina v levé axile. Core cut biopsie potvrdila G2 invazivní karcinom. Na komisi doporučena operace karcinomu prsu i maligního melanomu v jedné době. Pro klinický i ultrazvukový nálezh pozitivních uzlin v pravé axile ke karcinomu prsu byla indikována biopsie sentinelové uzliny jen pro maligní melanom – zobrazila se pouze v pravé axile. Dne 3. 11. 2017 byla provedena radikální excize maligního melanomu s biopsií sentinelové uzliny v pravé axile, parciální mastektomie s odstraněním i intramamární uzliny a dokončena exenterace axily vpravo, odstraněna i zvětšená nesusp. uzlina z levé axily. Patolog nález uzavřel jako nodulární maligní melanom, Clark III–IV, Breslow 3,5 mm, v horním zevním kvadrantu pravého prsu nalezeno ložisko

21 × 22 mm, tvořené středně diferencovaným smíšeným tubuloduktálním karcinomem s lymfangioinvasí a perineurálním šířením, ER i PR+ 90%, Ki67 12%, intramamární uzlina velikosti 6 mm infiltrovaná metastázou karcinomu prsu i maligního melanomu s perilymfatickým šířením. Sentinelová uzlina maligního melanomu v pravé axile byla vyplněna metastázou karcinomu prsu, ne maligního melanomu, toto bylo následně ověřeno i imunohistochemicky. Ve zbylém axilárním tuku vpravo nalezeno celkem 18 mizních uzlin, ve 2 popsána metastáza karcinomu prsní žlázy bez perilymfatického šíření. Zvětšená uzlina z levé axily o velikosti 30 mm byla exstirpovaná diagnosticky, histologicky bez nádorové metastázy s výraznou tukovou atrofií. Následovala systémová onkologická léčba. Závěr: na naší kazuistice poukazujeme na důležitost komplexního vyšetření pacienta a dobrou spolupráci komise pro kožní nádory a komise pro karcinom prsu k určení vhodné strategie léčby.

XVII. Nádory jícnu a žaludku

XVII/117. CHECKPOINT INHIBITORY V LÉČBĚ NÁDORŮ HORNÍHO A DOLNÍHO GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU – KLINICKÁ DATA VE SVĚTLE POHLAVÍ A VĚKU

OBERMANNOVÁ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Checkpoint inhibitory jsou standardní léčebnou modalitou nejen u diagnózy maligního melanomu. Jejich použití v léčbě maligního melanomu mění špatnou prognózu pacientů a téměř ve čtvrtině případů vede k dlouhodobé remisi onemocnění. Avšak v řadě případů terapie checkpoint inhibitory selhává. Klinický výzkum je proto intenzivně orientován na hledání prediktivních faktorů, které by pomohly vybrat správného pacienta k léčbě imunoterapií. Věk pacienta je důležitým prognostickým faktorem. Ve vztahu k imunitnímu systému je věk důležitou proměnou ve vývoji adaptivní imunity, zrání či stárnutí imunitního systému. Publikovaná data dokládají, že pacienti starší 60 let lépe odpovídají na léčbu imunoterapií checkpoint inhibitory. Navíc bylo preklinickým výzkumem na myších modelech zjištěno, že benefit věku pacientů zůstává i v případech, kdy je pominuta větší mutační nálož ve vyšším věku. Odpovědnost za efekt imunoterapie checkpoint inhibitory pravděpodobně souvisí s odlišným zastoupením imunokompetentních buněk v nádoru; v případě mladých myší je v nádoru obsažen vyšší podíl regulačních T buněk (Tregs), změna CD8⁺ : Treg poměru. Pohlaví pacienta je také důležitým faktorem v managementu protinádorové léčby. Systematické review a metaanalýza publikovaná v letošním roce analyzovaly 23 randomizovaných klinických studií, v rámci nichž bylo léčeno 9 322 mužů a 4 399 žen pro pokročilé solidní nádorové onemocnění. Celkové přežití v léčbě imunoterapií bylo delší než v ramenech se standardní systémovou terapií (HR 0,75; 95% CI 0,69–0,81; p < 0,001) pro muže a pro ženy (HR 0,7; 95% CI 0,67–0,88; p = 0,002). Avšak rozdíl mezi pohlavími byl statisticky nesignifikantní. Navíc analýza podskupin zahrnující lokalizaci nádoru, linii léčby, typ imunoterapie, metodologii studie a reprezentaci žen potvrdila celkové výsledky. **Závěr:** Věk je nejen důležitou proměnou v prognóze pacienta, ale je patrně i významným prediktivním faktorem účinnosti terapie checkpoint inhibitory. Účinnost terapie checkpoint inhibitory však není závislá na pohlaví pacienta. Přednáška se zabývá dostupnými daty z léčby maligního melanomu ale i daty z oblasti nádorů zažívacího traktu.

XVII/300. PROTONOVÁ RADIOTERAPIE KARCINOMU JÍCNU – OPTIMÁLNÍ LÉČBA?

VÍTEK P.¹, KUBEŠ J.¹, VONDRÁČEK V.¹, PAZDRO A.²

¹ Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha, ² III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha

Předoperační chemoradioterapie karcinomu hrudních úseků jícnu je standard u stadia T3 a/nebo N+. U karcinomu krčního jícnu je standard chemoradioterapie samostatná. Toxicita chemoradioterapie komplikuje následnou radikální resekci. U samostatné chemoradioterapie je evidence o efektu dávkové eskalace limitované toxicitou. Nejzávažnější je toxicita plicní a kardiální, zejm. při následné torakotomii. Anatomie jícnu vč. lymfatické drenáže dává protonové radioterapii prostor k dosažení příznivých dozimetrických dat. Dávky v rizikových orgánech jsou nejvýše poloviční proti technikám radioterapie fotonové vč. radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT). Studie potvrdily translaci dozimetrické výhody do klinických parametrů. V Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha bylo léčeno 22 nemocných se spinocelulárním karcinomem hrudního i krčního úseku dávkou 50 CGE (Cobalt Gray Equivalent) / 25 frakcí (předoperační – hrudní úsek), resp. 70 CGE/35 frakcí (samostatný režim – krční úsek) s potenciací chemoterapií (CDDP monoterapie). Byla užitá technika pencil beam scanning (PBS). Ozařovaný objem klinického cílového objemu (CTV) zahrnoval primární lézi s lemem a spádová lymfatika. Po předoperačním režimu následuje radikální resekce v intervalu 6–8 týdnů. Ozařovací plán minimalizuje dávku v plicích a srdečních oddílech a dodržuje standardní dávkové limity v ostatních orgánech. U 16 nemocných byla využita technika gatingu v hlubokém inspiriu (DIBH). U všech nemocných proběhla léčba podle plánu. Rozsah plánovacího cílového objemu (PTV) je 460–1 080 ccm (podle lokalizace primární léze). Medián Dmean v plicích je 7,21 CGE (1,7–12,8). Medián Dmean v objemu srdce 8,37 CGE (1,09–16,10) (vyloučeny plány s nulovou dávkou). Odpověď na léčbu – kompletní regrese 5 (22,7 %), parciální regrese 16 (72,7 %), progresse 1 (4,6 %). Léčba je dobře tolerována, akutní toxicita do stupně 2 (CTCAE), nutrice vyžaduje extraorální příjem (perkutánní endoskopická gastrostomie, gastrostomie, parenterální) u 3 nemocných (13,6 %). Radiační pneumonitida je evidována v 1 případě (4,6 %). Po resekci nebyla evidována komplikace prodlužující dobu hospitalizace > 3 týdny. Protonová radioterapie metodou PBS lze aplikovat s malým zatížením plic, srdečních oddílů, míchy aj. Akutní toxicita do stupně 2 a minimální výskyt poradiační pneumonitidy souvisí s dozimetrickými daty. V téže souvislosti je i nízká perioperační morbidita u dvoudutinové resekce. Příznivý poměr účinnost/toxicita podporuje i technika DIBH. Parametr účinnosti a medián přežívání nelze ještě hodnotit. Dávková eskalace je přínosná u nádorů krčního úseku, přispívá k trvalé kompletní regresi. Protonová radioterapie je léčba s nižší toxicitou a nižšími riziky resekčního výkonu. Je indikována jako léčba s příznivým poměrem bezpečnost/účinnost. Lze ji považovat za léčbu optimální.

XVII/301. CÍLENÁ ANTIANGIOGENNÍ LÉČBA KARCINOMU GASTROEZOFAGEÁLNÍ JUNKCE RAMUCIRUMABEM, KLINICKÁ ZKUŠENOST V KONTEXTU STUDIE RAINBOW – KAZUISTIKA

SVOBODOVÁ S.¹, PEŠTÁL A.²

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

Východiska: Nádory jícnu a žaludku zůstávají onemocněním se špatnou prognózou. Potenciálně kurativní léčbou je chirurgická resekce doplněná perioperační chemoterapií (CHT), příp. adjuvantní CHT či chemoradioterapií. V léčbě metastatického onemocnění je standardem CHT v 1. linii na bázi platiny a fluoropyrimidinu, příp. doplněné o taxany. Pro 2. linii jsou etablovanými cytostatiky taxany nebo irinotekan. Z cílených léků se do praxe dostaly trastuzumab a ramucirumab u adenokarcinomu žaludku a GEJ, na základě výsledků studie fáze III REGARD a RAINBOW. Ramucirumab inhibuje angiogenezi, má vlastní protinádorový účinek, prodlužuje přežití i v monoterapii, optimální je jeho použití v kombinaci s paklitaxelem. **Popis případu:** Vysokoškolský pedagog

narozený 1974 přivezen na chirurgii pro hematemézu. Gastrofibroskopií zjištěn tumor distálního jícnu přesahující do kardia žaludku, 5/2014 subtotální ezofagektomie, gastroplastika. Histologicky níže diferencovaný adenokarcinom, pT2pN1(2+/15)M0. Poté adjuvantně fluorouracil + leukovorin, dvě série konkomit. s radioterapií; 10/2016 mnohočetné metastázy v pravém laloku jater; 11/2016–1/2017 1. linie cisplatina + Teysuno. Trastuzumab neindikován. Po třech sériích progresse jaterních metastáz, bilobárně, inoperabilní; 2/2017 2. linie ramucirumab + paklitaxel. Po dvou cyklech > 50% regrese velikosti i počtu metastáz. Po dalších 3 měsících léčby progresse jaterních metastáz, nově ložisko v plíci; 8/2017–5/2018 3. linie FOLFIRI, progresse jaterních ložisek; 6/2018 4. linie, taxan-docetaxel. Muž 44 let stále ve výborném stavu. CHT jsme chtěli potencovat opakovaným podáním ramucirumabu, úhradu v této indikaci zdravotní pojišťovna neschválila. V 8/2018 zhoršení stavu pacienta, ikterus, ascites, masivní progresse jaterních metastáz, rozsev v dutině břišní. V 9/2018 exitus. **Závěr:** Systémovou léčbou bylo klinicky asymptomatické onemocnění kontrolováno 20 měsíců od zjištění metastatické diseminace. Použití ramucirumabu s paklitaxelem prodloužilo život pacienta o 5 měsíců. Ve studii RAINBOW měli pacienti léčení paklitaxelem s ramucirumabem signifikantně delší celkové přežití než při podání paklitaxelu s placebem, 9,6 vs. 7,4 měsíce. Přežití bez progresse delší při kombinaci paklitaxelu s ramucirumabem, 4,4 vs. 2,9 měsíce. Ve sdělení ukazujeme aktuální možnosti systémové léčby metastatického adenokarcinomu jícnu/žaludku a navážeme výhledem do snad již blízké budoucnosti užití nové imunoterapie na základě dat z klinických hodnocení. Nadějnou se jeví kombinace checkpoint inhibitorů PD-L1 a CTLA-4, efektivní snad také bude kombinace s CHT.

XVII/370. MANAGEMENT GAPPS VE SVĚTLE RECENTNÍ KAZUISTIKY – POHLED PACIENTA

REIF M.

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

Úvod: Syndrom gastrického adenokarcinomu a proximální polypózy žaludku (GAPPS) je nedávno popsáný autozomálně dominantně dědičný syndrom způsobený mutacemi 1B promotoru APC genu s fenotypickým projevem mnohočetné polypózy žaludku s ušetřením antra a malé křiviny. Vzhledem k celosvětovému záhytu přibližně desítky rodin, u nichž se syndrom manifestoval adenokarcinomem žaludku u jednoho či více členů, je u tohoto syndromu v současné době předpokládáno vysoké riziko maligního zvratu již od 3. dekády života a doporučována preventivní gastrektomie. Nicméně prevalence popsáného genotypu a fenotypu v populaci není dosud známa, a tedy není možné v současnosti určit obecnou incidenci maligního zvratu u člověka s GAPPS. **Kazuistika:** Prezentovaná kazuistika popisuje rodinu, u jejíchž žijících členů byla recentně identifikována genotypická i fenotypická pozitivita GAPPS překvapivě v důsledku výskytu adenokarcinomu žaludku u GAPPS negativního člena rodiny. U genealogicky dostupných předků ani u žijících verifikovaných (či potenciálních) GAPPS pozitivních členů nebyla dosud zaznamenána klinická manifestace v podobě adenokarcinomu žaludku. **Závěr:** Popsaná kazuistika naznačuje možnost existence většího počtu klinicky asymptomatických rodin s genetickou i fenotypickou pozitivitou GAPPS, což by mohlo do budoucna vést k diferencovanému přístupu ke GAPPS pozitivním rodinám bez výskytu malignity a rodinám s výskytem adenokarcinomu. Současně by informace plynoucí z této kazuistiky mohla být iniciálním momentem ke zvýšené snaze o zjištění prevalence GAPPS positivity v populaci. Svým překvapivým vyústěním tato kazuistika rovněž poukazuje na nutnost kompletního klinického a paraklinického došetření všech dostupných členů rodiny před finálním rozhodnutím o vhodném managementu GAPPS v konkrétní rodině.

XVIII. Nádory tlustého střeva a konečnicku

XVIII/51. INDIVIDUÁLNÍ PŘÍSTUP K PACIENTŮM – 3. LINIE JAKO MOST DO DALŠÍCH LÉČEBNÝCH LINIÍ

OSTŘÍŽKOVÁ L.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Incidence kolorektálního karcinomu ve vyspělých zemích světa vč. ČR je vysoká. V ČR je ročně diagnostikováno asi 8 000 nových případů. V době diagnózy má > 20 % nemocných založené vzdálené metastázy. U 30–40 % nemocných klinického stadia III se objeví metastázy do 2 let od operace. Systémová léčba prodloužila přežití nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem na > 30 měsíců. Řada nemocných má benefit z > 2 linií systémové terapie. Cílem paliativní léčby ve 3. linii je zpomalení progredujícího onemocnění se zachováním dobré kvality života nemocných. Nutný je individuální přístup k nemocnému s ohledem na celkový stav nemocného, jeho komorbiditu a toxicitu. Do 3. linie je možno volit jednak multikinázový inhibitor regorafenib nebo cytostatikum trifluridin/piperacil. Účinnost obou preparátů ve 3. linii je podobná, liší se ale profilem toxicity.

XVIII/71. STRATEGIE LÉČBY PACIENTŮ S METASTAZUJÍCÍM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM A SYNCHRONNÍMI METASTÁZAMI JATER

IHNÁT P.

Chirurgická klinika LF OU a FN Ostrava

Úvod: Onkochirurgická léčba pacientů s kolorektálním karcinomem (CRC) a synchronními metastázami jater představuje velmi aktuální problematiku. Multidisciplinární přístup v léčbě těchto pacientů umožňuje aplikovat jednotlivé modalitativní (chirurgická resekce kolorekta, chirurgická resekce metastáz jater, systémová léčba a radioterapie) v různém pořadí. **Metodika:** Byl realizován průzkum a analýza dat z dostupné odborné literatury zaměřené na strategie léčby pacientů s CRC a synchronními metastázami jater. **Výsledky:** Autoři nabízejí ucelený přehled problematiky dostupných strategií léčby se zaměřením se na komplikace a úskalí jednotlivých léčebných postupů. Primary first přístup (resekce kolorekta jako primární léčebná modalita) a synchronní resekce (současná resekce kolorekta a jaterních metastáz) představují tradiční postupy v léčbě pacientů se synchronními metastázami CRC. V důsledku neuspokojivých výsledků tradičních postupů byly do praxe zavedené tzv. reverzní strategie léčby (liver first přístup a up-front hepatectomy přístup). Reverzní strategie vychází ze snahy upřednostnit radikální resekci jaterních metastáz před resekci kolorekta. V rámci liver first přístupu je primární terapeutickou modalitou neoadjuvantní systémová léčba s následnou resekci jaterních metastáz, při up-front hepatectomy přístupu je primární modalitou chirurgická resekce jater. **Závěr:** Na základě dostupných dat evidence-based medicíny bude autorem předložen algoritmus indikací jednotlivých léčebných strategií pro pacienty s CRC a synchronními metastázami jater.

XVIII/73. VLIV VĚKU NA STRATEGII LÉČBY JATERNÍCH METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

KYSELA P.¹, ČAN V.¹, PROCHÁZKA V.¹, OSTŘÍŽKOVÁ L.²

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

Úvod: Kolorektální karcinom je jeden z nejčastěji se vyskytujících nádorů. Incidence má své maximum ve věkové skupině 65–70 let a většina pacientů léčených pro kolorektální karcinom je starší 70 let. V éře léčby na míru bývá často jeden z velmi podstatných parametrů opomíjen. Zatímco klasifikace nádorů dětského věku a AYA vychází pouze z resekability nádoru, u pacientů s hepatocelulárním karcinomem je důležitý celkový stav i funkční zdatnost jater, u pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu do jater je nutné přihlídnout také k věku nebo očekávanému dožití. **Materiál a metody:** Byl proveden přehled vlastních prospektivních výsledků i literárních dat a také dat z Národního onkologického registru a registru CORECT ve vztahu ke geriatrické skupině pacientů. Střední dožití mužů v české populaci bylo v době sběru dat kolem 73 let, u žen zhruba 78 let. **Výsledky:** Díky moderní chemoterapii bylo prodlouženo střední přežití bez progresu choroby u neresekovaných karcinomů z 9 měsíců při pouhém FUFA na 19 měsíců při použití IRI a OXA až na dnešních 23 měsíců při spoluúčasti biologické léčby. Pacienti ve věkové skupině nad 65 let zmirají po jaterní resekci jaterních metastáz daleko častěji na jiné choroby než na rekurenci kolorektálního karcinomu. Neoadjuvantní léčba před resekci jaterních metastáz kolorektálního karcinomu nevede k vyššímu 5letému přežití, je riziková stran progresu onemocnění do neresekability. Vede ale k významně zvýšenému podílu pacientů bez progresu/rekurence choroby v době 3 let od operace. **Závěr:** Největší skupina pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu do jater patří do skupiny tzv. geriatrických pacientů. Kromě resekability je nutné zvážit především operabilitu. Vzhledem ke kondici a očekávanému dožití pacientů lze zvážit několikou strategii s ohledem na neoadjuvanci (spíše ano), adjuvanci (spíše ne) a ablační metody namísto chirurgické resekce.

XVIII/144. ANTI-A-GAL PROTILÁTKY U PACIENTŮ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM

MAZALOVÁ B.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{1,2}, BUDÍNSKÁ E.², SELINGEROVÁ I.¹

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

Přirozené protilátky anti- α -Gal proti sacharidovým epitopům jsou součástí lidské krve. Nejvíce je jich namířeno proti sacharidu alfa-galaktóza-1,3-galaktóza (α -Gal), což je sacharid přítomný v membránách buněk u většiny savců kromě člověka a opic starého světa. Experimentální a klinické studie ukazují na

možnost využití anti- α -Gal protilátek pro imunoterapii onkologických pacientů nebo v terapii infekčních onemocnění. Předpokladem obou terapeutických postupů je přítomnost dostatečného titru těchto protilátek v krvi nemocných. Poznání a rozšíření informací o přirozených protilátkách anti- α -Gal se jeví jako důležitý krok k rozvoji nových léčebných postupů pomocí těchto protilátek. Ať už hypoteticky k léčbě tumorů vpravením α -Gal-Ag přímo do tumoru, kdy by se očekávala reakce anti- α -Gal protilátek vůči tomuto Ag a následná eliminace nádoru, nebo využití stimulace organismu probiotickými vakcínami k navození vyššího titru přirozených protilátek anti- α -Gal v krvi ke zneškodnění patogenů nesoucích na svém povrchu α -gal-Ag. Potenciál anti- α -Gal protilátek je veliký. U jedinců z kontrolní skupiny a u pacientů s kolorektálním karcinomem (CRC) napříč klinickými stadii jsme stanovili hladiny anti- α -Gal protilátek ve třídách IgG, IgA a IgM před zahájením protinádorové léčby. Z naměřených dat vyplývá, že hladina anti α -Gal-IgA je u žen významně nižší než u mužů a je také významně vyšší u pacientů s CRC než u kontrolní skupiny. V izotypu IgM byl pozorován statisticky významný rozdíl mezi pohlavími, u mužů byla zjištěna významně nižší hladina anti- α -Gal IgM než u žen. Nebyla pozorována souvislost mezi hladinami anti- α -Gal protilátek a klinickým stadiem CRC či jeho lokalizací. Pacienti s krevně-skupinovým antigenem B mají trendově nižší hladiny anti- α -Gal IgM a IgG. Z provedené studie vyplývá, že pacienti s CRC mají dostatečné hladiny anti- α -Gal protilátek a že hladiny anti- α -Gal protilátek souvisí s krevně skupinovým systémem ABO.

Práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví ČR projektem AZV 16-31966A („Střevobiom“) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy projektem LM15089 pro BBMRI_CZ.

XVIII/168. JAK SPRÁVNĚ LOKALIZOVAT STŘEVNÍ VÝVOD

VOZDECKÁ J.

Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno

Správně lokalizované místo pro vyšití střevního vývodu před operačním výkonem přímo souvisí s kvalitou života, ale i se stavem kůže v okolí stomie. Výběrem správného místa pro vyšití stomie dáváme pacientovi svobodu ve výběru vhodné pomůcky, svobodu pohybu, eliminujeme výskyt komplikací, které mohou při nedokonalé přilnavosti lepících systémů nastat. Na pracovním setkání si vysvětlíme zásady ohleduplného přístupu při edukaci pacienta. Také zásady správně vedené lokalizace střevního vývodu, přičemž po zhodnocení anatomických poměrů břišní stěny (kožní záhyby, jizvy), vestoje, vsedě i vleže, v klidu i při pohybu, se zřetelem k výšce pasu zakreslíme místo pro vyšití stomie. Toto místo volíme společně s nemocným, protože nositelem stomie bude právě on.

XVIII/190. MOŽNOSTI PŘEKONÁNÍ REZISTENCE U KRAS/NRAS WT METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

HOLUBEC L.¹, POLÍVKA J.², ŠAFANDA M.¹

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

Východiska: Přes pokroky v diagnostice a léčbě kolorektálního karcinomu je stále > 50 % nemocných diagnostikováno v pokročilém stadiu (stadium III a IV), které má horší prognózu než časná stadia tohoto onemocnění. V léčebném armamentáriu metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) mají své nezastupitelné místo protilátky proti receptoru pro epidermální růstový faktor – anti-EGFR. V rutinní klinické praxi se používají v 1. linii léčby IgG1 chimerická protilátka cetuximab a plně humánní IgG2 protilátka panitumumab. Rezistence vůči EGFR jsou buď primární (vrozené), nebo sekundární (získané), které nejčastěji vznikají 9–12 měsíců od zahájení léčby mCRC. Primární rezistence u dosud neléčených pacientů vzniká v důsledku přítomnosti aktivačních mutací KRAS a NRAS zhruba u 50 % pacientů, což je známá kontraindikace anti-EGFR léčby. Ale i u pacientů s nemutovaným typem RAS (wtRAS) může nastat několik problémů. Jedním z nich je výskyt mutace BRAF, která má prokázaný negativní prognostický i prediktivní význam. Tento typ rezistence vůči anti-EGFR léčbě je možné obejít dvěma způsoby. Buď v 1. a 2. linii léčby mCRC použít anti-VEGF protilátky (optimální sekvence je kombinace biochemoterapie FOLFOX + bevacizumab v 1. linii, kterou následuje kombinace FOLFIRI + aflibercept ve 2. linii). Jedná se hlavně o skupinu nemocných s pravostranným nádorem, pokud nejsou schopni v 1. linii zvládnout kombinaci FOLFOXIRI + bevacizumab. U nemocných s levostranným nádorem je otázka otevřená – můžeme opět použít 2 linie biochemoterapie s anti-VEGF protilátkami nebo překonat rezistenci pomocí kombinace anti-EGFR protilátek s BRAF inhibitory, MEK inhibitory a dalšími typy inhibitorů dané kaskádní dráhy (PI3K). Druhý způsob je kombinace anti-EGFR protilátek s imunoterapií. V této oblasti máme více dat pro IgG1 protilátky, jejichž schopnost vazby na složku komplementu a schopnost aktivace buněčné toxicity závislé na protilátkách (ADCC reakce) je předpokladem výhodné kombinace s checkpoint inhibitory. V rutinní klinické praxi není dosud možné podat sekvenci anti-EGFR protilátek v 1. a 2. linii léčby. Dostupná literární data ale prokazují, že tato sekvence může fungovat. Objasnění této problematiky bude součástí tohoto sdělení. Další cestou překonání anti-EGFR rezistence je použití anti-EGFR protilátek druhé generace (např. anti-EGFR AbSym 004) či třetí generace (anti-EGFR MM 151). Jedná se o směs dvou či tří humánních protilátek proti nepřekrývajícím se epitopům domény III EGF receptoru. **Závěr:** V rámci přehledového sdělení autoři prezentují současné možnosti překonání primární i sekundární anti-EGFR rezistence v rámci léčby mCRC.

Tato práce byla financována z národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503.

XVIII/191. STANOVENÍ MIKROSATELITOVÉ NESTABILITY – PROČ, JAK, KDY A KOMU

ŠPAČEK J.¹, DUNDR P.², PETRUŽELKA L.¹, KŘÍŽOVÁ L.¹, NĚMEJCOVÁ K.², VOČKA M.¹

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

Mikrosatelitová nestabilita (MSI) je definována jako změna délky řetězce DNA způsobená insercí nebo delecí repetitivní jednotky mikrosatelitu v nádorové tkáni v porovnání s nenádorovou tkání. Nepopisuje tak detailní fenotyp nádoru, ale pouze informuje o pozorování nestability u daného markeru. Geny zodpovědné za opravy replikačních chyb v DNA jsou označovány jako mismatch repair (MMR) geny. Vodítkem k nalezení mutovaného genu je imunohistochemické vyšetření exprese MMR proteinů hMLH1, hMSH2, hMSH6 a hPMS2. Přítomnost mutovaných genů má za následek vznik nádorů charakteristických vysokým stupněm nestability v krátkých tandemových repetičích molekuly DNA (mikrosatelitech). Tyto tumory jsou proto označovány jako MSI-H. MSI je opomíjený

biomarker zejména u karcinomu zažívacího traktu. Předpokladem účinnosti anti-PD-1 terapie je průkaz MSI. MSI se vyskytuje u 15 % lokalizovaných a 4 % metastazujících KRK. MSI-H jsou nádory s mimořádně silnou TMB, se zvýšenou expresí PD-1 a PD-L1 s vysokou náloží TIL. Stanovení MSI by se mělo stát standardní součástí biomarkerového portfolia u všech karcinomů zažívacího traktu.

XVIII/192. PREDIKCE ÚČINNOSTI TRIFLURIDINU/TIPIRACILU U PACIENTŮ S REFRAKTERNÍM METASTATICKÝM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM

GRELL P.¹, DVOŘÁK J.², VOČKA M.³, JOHN S.⁴, PITAUEROVÁ H.¹, BÜCHLER T.², PETRUŽELKA L.³, VYZULA R.¹, KISS I.¹, OBERMANNOVÁ R.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ³ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ⁴ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Východiska: Trifluridin/tipiracil (TAS-102) je účinný v léčbě refrakterního metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) a signifikantně prodlužuje parametry přežití oproti placebo. V současné době nejsou v klinické praxi používány žádné prediktivní biomarkery, které by umožnily vyselektovat skupinu pacientů, kteří by z léčby TAS-102 nejvíce profitovali. **Soubor pacientů a metody:** Retrospektivně byly analyzovány údaje o 160 pacientech léčených TAS-102 v reálné klinické praxi v ČR. Do analýzy byla zahrnuta data ze čtyř onkologických center. Byly hodnoceny různé faktory spojené s přežíváním bez progresu (PFS) a celkovým přežitím (OS). **Výsledky:** Základní charakteristika pacientů – medián věku 66 let (rozsah 28–83), 106 pacientů byli muži (66,3 %), ECOG PS 0 mělo 38,1 %, wtRAS tumor mělo 45 %. Anti-VEGF léčbu absolvovalo 83,1 % pacientů, anti-EGFR 43,8 %. Medián linie TAS-102 byl 3 (rozsah, 2–8), medián počtu aplikovaných cyklů TAS-102 byl tři (rozsah 1–27). V době analýzy 15 % pacientů pokračovalo v léčbě, 73,7 % přerušilo v důsledku progresu, 6,9 % z důvodu toxicity. Medián PFS byl 3,3 měsíce (95 % CI 3,0–3,5) a medián OS 10,2 měsíce (95 % CI 8,9–11,8). Faktory signifikantně spojené s PFS a/nebo OS byly PS, čas od diagnózy mCRC, zahájení léčby TAS-102 > 3 měsíce od posledního fluoropyrimidinu, baseline CRP, baseline počet leukocytů, počet neutrofilů, počet monocytů, NLR, neutropenie ≥ G2 během léčby, průměr ≥ G1, trombocytopenie ≥ G2, nutnost redukce dávky TAS-102 a odklad dalšího cyklu. Vytvořili jsme skórovací systém TAScore z faktorů, které jsou známé při zahájení terapie (PS 0, iniciace TAS-102 > 3 měsíce od fluoropyrimidinu, čas od diagnózy mCRC, baseline CRP, počet leukocytů, počet monocytů < 0,5 × 10⁹/L). Pokud pacient splňoval daný parametr, byl mu přidělen 1 bod, celkové skóre bylo součtem těchto bodů a pacienti byli rozděleni do 3 skupin – skupina s vysokým rizikem s 0–1 bodem, se středním rizikem 2–3 a příznivým rizikem s ≥ 4 body. OS podle rizikových skupin byl 5,7 měsíce pro vysoké riziko, 8,7 měsíce pro střední riziko, 12,8 měsíce pro příznivé riziko (p < 0,0001). TAScore byl také spojen s PFS – 2,4 měsíce pro skupinu s vysokým rizikem, 2,9 měsíce pro střední a 3,9 měsíce pro skupinu s příznivým rizikem (p < 0,0001). **Závěr:** TAS-102 je účinný u pacientů s refrakterním mCRC. Jeho profil toxicity u významně předléčených pacientů je přijatelný. Navrhujeme jednoduchý skórovací systém TAScore, který pomůže s přesným výběrem pacienta na počátku léčby TAS-102.

XVIII/238. PACIENTKA S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM S LYNCH-LIKE SYNDROMEM – KAZUISTIKA

BOŘILOVÁ S.

MOÚ, Brno

Východiska: Přibližně 15 % kolorektálních karcinomů (CRC) vykazuje vysokou mikrosatelitní nestabilitu (MSI-H), a to buď v důsledku zárodeční mutace v jednom z MMR genů (Lynchův syndrom, 3 %) nebo z důvodu somatické inaktivace MMR genů. Inaktivace genů je způsobena nejčastěji v důsledku hypermetylace genu MLH1 (sporadický MSI-H CRC, 12 %). Avšak existují i případy pacientů s CRC s absencí MMR proteinů, u kterých byla vyloučena možnost sporadického MSI-H tumoru a genetickým vyšetřením nebyly nalezeny zárodečné mutace MMR a EPCAM genů. V těchto případech se může jednat o tzv. Lynch-like syndrom. V následujícím textu popisujeme kazuistiku pacientky s MMR deficientním CRC, s pozitivní rodinnou anamnézou, nádorovou multiplicitou, ale bez záchytu mutace germinálních genů. **Popis případu:** Pacientka je 68letá žena s metachronní nádorovou triplicitou, v roce 2012 podstoupila radikální operaci a adjuvantní chemoterapii pro karcinom levého ovaria. V srpnu 2017 byl u pacientky diagnostikován CRC v céku a pouze 6 měsíců poté, krátce po adjuvantní chemoterapii, byl diagnostikován druhý CRC v sigmoideu. Oba nádory měly stejný molekulární fenotyp (nízce diferencovaný adenokarcinom s absencí MMR proteinů, bez mutace v genu BRAF, NRAS a KRAS) a v obou případech byla provedena radikální resekce. Vzhledem k pozitivní rodinné anamnéze (CRC u syna pacientky diagnostikován ve 33 letech, bez průkazu Lynchova syndromu) a molekulárnímu charakteru nádoru proběhlo genetické testování (celkem 219 genů), ale bez nálezu zárodeční mutace. Následně v září 2018 se u pacientky objevila patologická lymfadenopatie vlevo v nadklíčku a PET/CT prokázalo diseminaci v uzlinách (v nadklíčku vlevo, retroperitoneu a při pravém plicním hilu) a v plicích. Histologicky z biopsie z nadklíčkové uzliny byla prokázána metastáza nízké diferencovaného adenokarcinomu s morfologií shodnou s primárním tumorem v céku a sigmatu (absence MMR proteinů, bez mutací BRAF, NRAS, KRAS, PD-L1 60 %). Od prosince 2018 probíhala 1. linie paliativní léčby režimem cetuximab/FOLFIRI, celkem pacientka absolvovala pět sérií s efektem progresu (v plicích a nově metastáza v pravé síni) dle CT přešetření v únoru 2019. U pacientky je nyní zvažovaná léčba anti-PD-1 protilátkou vzhledem k absenci MMR proteinů. **Závěr:** Naše kazuistika nabízí řadu klinických i molekulárně genetických otázek, např. jaký je důvod absence MMR proteinů, jak postupovat v adjuvantní léčbě anebo zda by měla pacientka benefit z imunoterapie. Kazuistika bude předmětem interaktivní diskuse.

XVIII/258. MOLEKULÁRNÍ SUBTYPY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU A JEJICH APLIKACE V KLINICKÉ PRAXI

BENCSIKOVÁ B.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Kolorektální karcinom (CRC) je heterogenní onemocnění. Klíčem k dosažení lepších léčebných výsledků je léčba na základě stanovení molekulárních subtypů CRC. V poslední dekádě bylo rozdělení podtypů CRC založeno převážně na stanovení přítomnosti mutací RAS. V současnosti je předmětem zájmu transkriptomika, analýza proteinů a další omické metody. V roce 2015 konsorcium identifikovalo na základě podobných molekulárních znaků celkem čtyři molekulární subtypy CRC (CMS 1–4). Podtyp CMS1 (14 %) zahrnuje převážně hypermutované nádory MSI-H, BRAF mutované. Podtyp CMS2 (37 %) sdružuje

nádory především levostranného tračníku s charakteristikami MSS a CIN, typicky s mutací TP53 a s aktivací dráhy WNT/MYC. Podtyp CMS3 (13 %) zahrnuje KRAS mutace, metabolickou dysregulaci. CMS2/3 podtypy mají benefit z léčby bevacizumabem (studie AGITG MAX). Podtyp CMS4 (23 %) tvoří nádory s mezenchymálními znaky, typická je aktivace drah TGFbeta a VEGF, angiogeneze a stromální invaze. Předpokládá se limitovaný benefit pro léčbu oxaliplatinou v případě mezenchymálního CMS4 CRC. V klinické praxi lze nyní stanovit KRAS/NRAS mutaci, BRAFV600E mutaci, HER2 amplifikaci, MSI-H, imunoskóre. BRAF mutace – prevalence 4–6 %, atypické BRAF mutace 2 %, často pravostranné nádory a starší věk. Doporučuje se testovat u všech pacientů s mCRC současně s vyšetřením RAS mutace. BRAF mutace je prognosticky nepříznivým faktorem a vyznačuje se rezistencí ke standardní léčbě chemoterapií. V rámci studií se hodnotil účinek kombinace vemurafenib + cetuximab + irinotecan a binimetinib + encorafenib + cetuximab. HER amplifikace – prevalence u 2–4 %, časté u RAS/BRAF wild type nádorů. Přináší potenciálně prediktivní informaci. Fúze – prevalence < 1 %, často v kombinaci s MSI-H, doporučuje se testovat u všech rezistentních pacientů s mCRC, zejména MSI-H. Larotrectinib je FDA a EMA schválený lék pro léčbu nádorů s fúzí NTRK, vč. CRC. Mikrosatelitová instabilita (MSI) je spojena s vysokým výskytem mutací (mutační nálož). Mutované geny kódují proteiny, které jsou rozpoznány imunitním systémem (neoantigeny). Zhoubné nádory s MSI obsahují zvýšený počet CD8⁺ T buněk. Přibližně 4 % mCRC prokazuje vysoký stupeň MSI z důvodu insuficience DNA reparačního systému. U těchto nemocných lze očekávat nižší odpověď na konvenční chemoterapii. Imunoskóre – přesná kvantifikace počtu CD3⁺ a CD8⁺ buněk. Přednáška přináší přehled molekulárních subtypů a jejich aplikaci v klinické praxi.

Práce byla podpořena GAČR 19-08646S.

XVIII/302. METODA OPAKOVANÉ TEKUTÉ BIOPSIE PRO NEINVAZIVNÍ TĚSNÉ SLEDOVÁNÍ LÉČBY PACIENTŮ S MCRC

BENEŠOVÁ L.¹, BELŠÁNOVÁ B.², PTÁČKOVÁ R.¹, HÁLKOVÁ T.¹, PUDIL J.³, RYSKA M.³, LEVÝ M.⁴, PAZDÍREK F.⁵, HOCH J.⁵, MINÁRIK M.^{1,2}

¹ Genomac výzkumný ústav, s.r.o., Praha, ² Elphogene, s.r.o., Praha, ³ Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN – VFN Praha, ⁴ Chirurgická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ⁵ Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Východiska: Tekutá biopsie, detekce cirkulující nádorové DNA (ctDNA) v periferním oběhu, se stává nástrojem diagnostiky solidních nádorů. Hlavní využití je jako alternativa k iniciální molekulárně-patologické charakterizaci lézí především zaměřená na detekci prediktorů odpovědi či rezistence léčby. Navíc se stále častěji hovoří o možnosti opakovaných vyšetření ctDNA jako specifického biomarkeru časného zachytu rekurence u kurativních chirurgických zákroků či pro sledování efektu systémové léčby. Uvedené typy využití se vyznačují rozdílnou metodikou, v prvním případě je hlavní snahou jednorázové pokrytí co nejširšího spektra potenciálních molekulárních prediktorů, zatímco v druhém případě jde o vysokou citlivost a snížení nákladů umožňující ekonomicky schůdné opakované vyšetřování v relativně krátkých intervalech. Zásadním faktorem v obou případech je klinická využitelnost, kterou je třeba zasadit do kontextu probíhající léčby u konkrétního pacienta. V tomto sdělení představujeme klinickou využitelnost jednoduchého testu ctDNA pro průběžné sledování pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC). **Materiál a metody:** Při prospektivním vyšetřování byl sledován průběh onemocnění u 121 pacientů ve fázi III a IV mCRC. Základní panel nejčastěji mutovaných genů byl aplikován pro vyšetření přítomnosti somatických mutací v nádorové tkáni. Následně byly nalezené mutace vyšetřovány v ctDNA získané z plazmy pacientů odebrané před a v průběhu terapie. V podskupině pacientů s karcinomem rekta byla ctDNA analyzována též před a v průběhu aplikace neoadjuvantní chemoradioterapie. Výsledky byly korelovány s klinickými parametry jako chirurgická radikalita, odpověď na léčbu, výskyt relapsu a celkové přežití. **Výsledky:** Vysoká korelace mezi chirurgickou radikalitou a výskytem/nepřítomností ctDNA po operaci byla potvrzena u 22 z 24 pacientů s resekci R0 jako negativní ctDNA a 22 z 30 pacientů s resekci R1/R2 jako ctDNA pozitivní. Z 30 ctDNA negativních pacientů po chirurgickém zákroku měli 4 pacienti prokázanou progresi ctDNA během prvních 9 měsíců a 12 během následujících 14 měsíců. Ve 4 případech nárůst ctDNA předcházel CT pozitivitě při detekci progresu. V podskupině pacientů s rektálními karcinomy došlo již v 1. týdnu podání neoadjuvantní chemoradioterapie k poklesu ctDNA. **Závěr:** Opakovaná tekutá biopsie umožňuje neinvazivní sledování léčby mCRC. Dynamika hladin ctDNA koreluje s klinickým průběhem nemoci a takto prováděné sledování otevírá možnost pro časné terapeutická rozhodnutí a individualizaci terapie.

Za podpory AZV 15-27939A.

XIX. Nádory slinivky, jater a žlučových cest

XIX/43. RIZIKOVÉ FAKTORY KARCINOMU PANKREATU

TRNA J.¹, ŠACHLOVÁ M.², NOVOTNÝ I.², KUNOVSKÝ L.³

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

Karcinom pankreatu (PC) je malignita s narůstající incidencí a špatnou prognózou s průměrným 5letým přežitím stále cca 5–6 %. Jedním z důvodů je dlouhý asymptomatický průběh onemocnění, a proto většinou pozdní stanovení diagnózy. Vývoj od momentu iniciální karcinogeneze po invazivní malignitu trvá dle nejnovějších výzkumů cca 10 let, na druhou stranu následná progres PC z časných stadií do stadií pokročilých může být až nečekaně rychlá (průměr 9–14 měsíců). Vzhledem k aktuální absenci spolehlivé neinvazivní metody vyžaduje diagnostika časných stadií PC (předpoklad zlepšení výsledků léčby) vyšetřování prakticky asymptomatických jedinců za pomoci nákladných a často invazivních metod (CT, NMR, EUS). Mimo jiné z tohoto důvodu nelze uvažovat o populačním screeningu, ale je nutná definice vysoce rizikové skupiny pacientů s alespoň 5–10× zvýšeným rizikem PC. K definici takovýchto skupin lze využít znalostí o jednotlivých rizikových faktorech PC. Vliv jednotlivých rizikových faktorů se může u dané osoby kombinovat, a dále tak riziko vzniku PC zvyšovat. Základní a neovlivnitelný rizikový faktor vzniku PC představuje narůstající věk. Další neovlivnitelný rizikový faktor představuje genetická zátěž – přibližně u 4–16 % nemocných lze vysledovat rodinný výskyt a v některých případech se podařilo identifikovat příčinné geny a jejich mutace. Nejvyšší riziko si nesou pacienti s hereditární chronickou pankreatitidou (mutace genu PRSS-1), ale různě zvýšené riziko PC mají též pacienti s jinými nádorovými syndromy – Peutz-Jeghersův syndrom, hereditární nonpolypózní kolorektální karcinom, familiární adenomatózní polypóza, FAMMM syndrom, mutace BRCA1 a BRCA2 atd. Z ovlivnitelných faktorů riziko PC významně zvyšuje kouření tabáku, mírně zvýšení rizika PC s sebou nese obezita, zvažován je vliv diety s vysokým obsahem červeného masa, především pokud je nevhodně tepelně upravováno. Pacienti s anamnézou mají chronicky zvýšené riziko rozvoje PC a zdá se, že zvýšené je i riziko akutní pankreatitidy. Zajímavý je vztah PC a diabetes mellitus (DM) – anamnéza dlouhotrvajícího DM mírně (cca 2×) zvyšuje riziko vzniku PC, na druhou stranu nově se objevující DM představuje často první projev jinak bezpříznakově probíhající malignity. Pacienti s paraneoplastickým DM podmíněným buňkami PC představují pouze cca 1 % všech nově zjištěných diabetiků a ani ty tak nelze bez další stratifikace považovat za skupinu vhodnou pro screening PC. Dosud se bohužel nepodařilo jednoznačně identifikovat odlišující klinická či laboratorní kritéria umožňující rozpoznání běžného DM od paraneoplastického.

XIX/77. VÝSLEDKY INDUKČNÍ TERAPIE MODIFIKOVANÝM FOLFIRINOXEM V KOMBINACI SE SEKVENČNÍ RADIOTERAPIÍ U PACIENTŮ S LOKÁLNĚ POKROČILÝM ADENOKARCINOMEM PANKREATU

VOČKA M.¹, ZÁRUBA P.², NIKOV A.², KRŠKA Z.³, HOSKOVEC D.³, FELTL D.¹, BUNGANIČ B.⁴, KRECHLER T.⁵, PETRUŽELKA L.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ² Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha, ³ I. chirurgická klinika – hrudní, břišní a úrazové chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze, ⁴ Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – VFN v Praze, ⁵ IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: ČR patří k zemím s nejvyšším výskytem karcinomu pankreatu na světě. Pouze 10 % pacientů je primárně resekeabilních a přibližně 30 % pacientů je diagnostikováno ve stadiu lokálně pokročilého karcinomu pankreatu. Právě tito pacienti představují kandidáty kombinovaných indukčních režimů s cílem zmenšení primárního tumoru a dosažení operability. **Metody:** Od února 2018 bylo zařazeno 18 pacientů s lokálně pokročilým primárně inoperabilním karcinodem pankreatu, kteří prošli multidisciplinárním týmem v Ústřední vojenské nemocnici Praha nebo ve Všeobecné fakultní nemocnici (VFN) v Praze a byli laboratorně a klinicky u nosní podání chemoterapie FOLFIRINOX. Všichni pacienti absolvovali čtyři cykly modifikovaného FOLFIRINOXu (75% redukce) s následnou CT kontrolou nálezu a v případě nepřítomnosti vzdálených metastáz byli indikováni k radioterapii (40 Gy v 15 frakcích po 2,66 Gy) na Onkologické klinice VFN v Praze. Následně s odstupem 4–6 týdnů bylo provedeno nové CT a znovu zvažována případná resekeabilita. V případě trvající inoperability nebo progresu onemocnění byli pacienti dále léčeni kombinací nab-paklitaxel + gemcitabine. **Výsledky:** Medián věku zařazených pacientů dosáhl 61,9 let (53,3– 75,5), všichni pacienti byli v dobrém výkonostním stavu (PS 0 72,2 %; PS 1 27,8 % pacientů) a s vyhovujícími laboratorními parametry. Primární tumor byl lokalizován v hlavě pankreatu ve 77,8 % případů a 44,4 % pacientů mělo zaveden biliární stent. Z hodnotitelných pacientů (n = 10) bylo u 3 pacientů dosaženo operability a následně absolvovali radikální resekci (RO 30 %). Tři další pacienti dokončili radioterapii a nyní mají v plánu restagingové CT, 1 pacient nyní absolvuje radioterapii a 3 pacienti jsou ve fázi chemoterapie. Jedna pacientka byla po dokončení fáze chemoterapie akutně operována pro abscedující cholangitidu, t. č. je ve stabilizovaném stavu. Žádný z dalších pacientů nevyvinul toxicitu vyžadující neplánovanou hospitalizaci. **Závěr:** Indukční terapie modifikovaným FOLFIRINOXem v kombinaci se sekvenční terapií prokázala dobrou účinnost u pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinodem pankreatu. U 30 % hodnotitelných pacientů bylo dosaženo resekeability. Kombinace byla velmi dobře tolerována.

Podpořeno projektem Progres Q28-LF1.

XIX/78. MIKROBIÁLNÍ KOLONIZACE ŽLUČOVÝCH CEST U PACIENTŮ S TUMOREM HLAVY PANKREATU A DISTÁLNÍHO CHOLEDOCHU

SVATOŇ R.¹, PROCHÁZKA V.¹, HANSLIANOVÁ M.²

¹ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ² Oddělení klinické mikrobiologie, LF MU a FN Brno

Úvod: Obstrukce žlučových cest a s ní spojená stáze žluče, ať již etiologie maligní nebo benigní, je spojená s rizikem rozvoje cholangitidy. Logickým krokem v prevenci rozvoje zánětu žlučových cest je zajištění adekvátního odtoku – drenáže žluče. Toho lze dosáhnout operačně – biliodigestivní anastomózou

– samostatně nebo v rámci rozsáhlejšího resekcijního zákroku. Neoperační možností je drenáž endoskopická nebo perkutánní. Ačkoliv drén umožňuje adekvátní odtok žluče, byl u pacientů s drénem ve žlučových cestách zaznamenán zvýšený výskyt bakterií ve žluči. Toto je poté spojeno s vyšším výskytem pooperačních komplikací. Prosté nasazení antibiotik u pacientů s biliárním drénem nezaručuje zamezení bakteriálního osídlení žluče nebo rozvoje cholangitidy. Zároveň dochází k změně bakteriálního spektra s posunem k více agresivním a rezistentním kmenům. I přes známou skutečnost o negativním vlivu předoperační drenáže žlučových cest má nadále > 75 % pacientů s biliární obstrukcí již před samotným operačním zákrokem zaveden biliární drén.

Metodika: Analýza mikrobiálního osídlení žluče u pacientů s tumorem hlavy pankreatu a distálního choledochu operovaných na Chirurgické klinice Fakultní nemocnice Brno ve vztahu k pooperačním komplikacím. **Výsledky:** Jako tři nejčastěji se vyskytující bakteriální kmeny jsme identifikovali *Escherichia coli* 25 %, *Klebsiella pneumoniae* 18 % a *Enterobacter cloacae* 17 %. Ve skupině pacientů s přítomností drénu v žlučových cestách byl prokázán signifikantně častější výskyt kolonizace žluče a žlučových cest ve srovnání se skupinou pacientů bez drénu 98 vs. 36 %; $p = 0,0001$. Ve skupině pacientů s mikrobiální kolonizací žluče došlo celkově k signifikantně vyššímu výskytu sledovaných komplikací než u pacientů bez mikrobiálního nálezu ve žluči 40,2 vs. 9,2 %; $p = 0,0011$. **Závěr:** Pokud není zavedení drénu do žlučových cest u pacienta s tumorem pankreatu nebo distálního choledochu předoperačně nevyhnutné, je z důvodu nižšího výskytu pooperačních komplikací vhodné drén do žlučových cest nezavádět a pacienta předat do onkochirurgického centra k časnému operačnímu řešení.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

XIX/108. ALGORITMUS LÉČBY HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

KISS I., TOMÁŠEK J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Hepatoceleulární karcinom (HCC) je nejčastějším primárním nádorem jater. Při rozhodování o léčbě HCC je nutno zvažovat hledisko onkologické – rozsah a lokalizaci postižení nádorem, zároveň funkční stav jaterního parenchymu – Child Pugh skóre a celkový stav pacienta. Pro potřebu léčby lze primární nádory jater rozdělit na chirurgicky léčitelné onemocnění (T1, T2, T3 a selektivně T4; N0; M0), primárně chirurgicky neléčitelné onemocnění (selektivně T2, T3 a T4; N0; M0) a pokročilé onemocnění (každé T, N1 nebo M1). Jediné potenciálně kurativní léčebné metody maligních nádorů jater jsou chirurgická resekcce či transplantace jater a lokálně ablativní metody – radiofrekvenční termoablace (RFA) či mikrovlnná ablace (MWA). Paliativní metody jsou embolizace (TAE) a chemoembolizace (TACE) v léčbě inoperabilního HCC. Stejně tak má své uplatnění u pacientů s HCC plánovaných k transplantaci stejně jako RFA. TACE vykazuje lepší výsledky než prostá TAE a jednoznačně lepší výsledky než nejlepší podpůrná péče. Klasická TACE se dominantně používá u pacientů s Child Pugh A, u pacientů s Child Pugh B je preferována šetrnější TACE s nosiči cytostatika, např. doxorubicinu. Vzhledem k opakovaným TACE a lepším výsledkům léčby je v současné době častější použití doxorubicinu i u Child Pugh A. Stereotaktická radioterapie je paliativní metodou inoperabilních tumorů do průměru léze 5–6 cm. U pacientů, kteří rozsahem onemocnění nejsou kandidáty lokálních metod či na těchto metodách došlo k progresi onemocnění, jsou kandidáty systémové léčby. Za předpokladu dobrého celkového stavu se k systémové léčbě používá léčba cílená (sorafenib, regorafenib, kabozantinib) či imunoterapie (nivolumab). Optimální sekvence metod v léčbě HCC u konkrétního pacienta by měla být volena cestou mezioborové indikační komise.

XIX/109. DIAGNOSTIKA HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU A JEHO INTERVENČNÍ LÉČBA

VÁLEK V.

Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

Diagnózu hepatocelulárního karcinomu (HCC) lze stanovit histologicky a/nebo u pacientů s jaterní cirhózou pomocí zobrazovacích vyšetření s kontrastní látkou (CT, MRI, UZ). Typickou známkou je hypervaskularizace a wash-out. FDG-PET není vhodnou metodou pro diagnostiku HCC. Hladina nádorového markeru AFP nemá v diagnostickém algoritmu žádný význam, je to ale důležitý marker v rámci sledování dynamiky nemoci. Stanovení jaterní funkce pomocí Child-Pugh skórovacího systému a stanovení vřkonnostního stavu pacienta společně se zobrazovacími metodami umožní zařadit pacienta do stagingového systému BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer system). Tento systém stanovuje optimální léčbu pro jednotlivá stadia. V terapii se využívá řada intervenčních ablačních metod. K metodám termické ablace patří radiofrekvenční ablace a mikrovlnná ablace. Alternativou k termickým ablačním metodám je radioterapie např. ve formě extrakraniální stereotaktická radioterapie. Transarteriální chemoembolizace s různými druhy embolizačních částic je zásadní modalitou terapie časných stadií HCC (BCLC – B, A). Další metodou je radioembolizace. Je zřejmé, že optimální postup léčby konkrétního pacienta může být stanoven jen v prostředí multidisciplinárního týmu na pracovišti, kde je diagnostika i léčba HCC rutinně prováděna s dobrou dostupností všech metod.

XIX/110. KARCINOM PANKREATU – SOUČASNÝ DIAGNOSTICKO-TERAPEUTICKÝ ALGORITMUS MULTIDISCIPLINÁRNÍ PÉČE Z POHLEDU CHIRURGA

KALA Z., KUNOVSKÝ L., ČAN V.

Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Karcinom pankreatu je současným medicínským problémem. U pacientů s podezřením na postižení slinivky nádorovým procesem na základě klinických příznaků a ultrazvukového vyšetření se doporučuje provést co nejdříve v současnosti snadno dostupné kontrastní CT vyšetření slinivky. Výsledek CT následně poslat i se základními údaji o pacientovi (komorbidity, onkomarkery, dynamika případného obstrukčního ikteru atd.) na příslušnou kompetentní regionální multioborovou komisi, která nálezy posoudí. Na základě CT vyšetření se nálezy rozdělí na tyto tři skupiny pacientů: 1) S metastazujícím postižením, u kterých není indikována chirurgická resekcijní léčba. 2) S lokálně pokročilým nádorem s možnou infiltrací významných cévních struktur v blízkosti nádoru, u kterých (po histologické verifikaci a případné drenáži žlučových cest) zvažujeme neoadjuvantní chemoterapii. Po skončení neoadjuvance je plánován restaging s následným novým posouzením na komisi. U pacientů s případným downsizingem je zvažována resekcijní léčba. Pokud nedošlo během systémové chemoterapie ke

generalizaci, ale nález je stále nerezekabilní, je možné indikovat ablační lokální léčbu (RFA, IRE) či stereotaktickou radioterapii. 3) S resektabilním karcinomem slinivky. U resektabilních nálezů – pokud je v souladu s podezřením na rakovinu slinivky klinika (bezbolestný ikterus, bolesti s iradiací do zad atd.), laboratoř (elevace CA 19-9) i nález na zobrazovacích metodách, je snaha pacienty operovat co nejdříve, pokud jsou schopni operaci podstoupit. V takovýchto případech není nutné provádět bioptická ověření či drénovat žlučové cesty u ikterických pacientů bez cholangioitidy. Zbytečně prováděné biopsie a drenáže mohou při případné komplikaci invazivní procedury způsobit sekundární nerezekabilitu. Při nejasných nálezech na CT vyšetření lze komisionálně navrhnout doplňující MRI vyšetření, eventuálně EUS, výjimečně bioptické vyšetření či PET. Resekční výkony na slinivce jsou náročné několikahodinové operace. Mortalita resekcí slinivky se v centrech pohybuje < 5 %, v těch nejlepších < 3 %. Je prokázáno, že výsledky resekcí souvisí s počtem prováděných operací a zkušenostmi nejen operatérů, ale i endoskopistů a intervenčních radiologů. Výkony jsou zatíženy vysokou morbiditou (> 40 %), která často znemožňuje včasné podání adjuvantní chemoterapie. Morbidita je způsobena především výskytem pankreatických píštělí. Nejlepší výsledky onkochirurgických operací mají pacienti, u kterých se podařila R0 resekce (ověřená patologem pomocí tzv. Leedského protokolu) s adekvátní lymfadenektomií a včasným zahájením adjuvantní chemoterapie.

XIX/111. SYSTÉMOVÁ LÉČBA HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

TOMÁŠEK J., TUČEK Š.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Systémová léčba hepatocelulárního karcinomu (HCC) je vhodná pro pacienty stadia C podle systému BCLC. Lze ji indikovat také v časnějších stadiích, pokud není možná chirurgická nebo lokoregionální terapie. Jde o léčbu paliativní, nepoužívá se v současné době v adjuvantní indikaci po resekcí nebo ablací nádorového ložiska. Chemoterapie byla léta používána s minimálním efektem, což dokazuje skutečnost, že při testování sorafenibu byla jako nejlepší možná léčba pro srovnávací rameno zvolena léčba podpůrná. Tyrozinkinázový inhibitor (TKI) sorafenib měl dlouhodobě monopol v systémové léčbě HCC. V posledních měsících se objevilo několik nových léků pro systémovou léčbu HCC, které získaly registraci EMA. Pro pacienty, u kterých došlo k progresi nádoru po předchozí léčbě sorafenibem, je registrován TKI regorafenib a úplně nově také TKI cabozantinib. Do 2. linie po selhání sorafenibu má účinnosti data také monoklonální protilátka proti VEGFR2 ramucirumab (jen při AFP \geq 400 ng/ml), nemá ale registraci EMA. Lenvatinib je TKI, který je registrován EMA do 1. linie systémové léčby HCC jako alternativa k sorafenibu. Jasně pozitivní výsledky studií časně fáze s inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce vedly k zařazení imunoterapie do algoritmů systémové léčby HCC jak v Evropě (doporučení ESMO), tak v USA (NCCN), i když ještě nemáme výsledky studií fáze III. Inhibitor PD-1 nivolumab byl testován ve studii fáze I/II CheckMate-040, do které bylo zařazeno celkem 262 pacientů s HCC, kteří mohli být dříve léčeni sorafenibem. **Výsledky:** Celková četnost odpovědí (ORR) 20 % (RECIST 1.1), přežití bez progresu 9 měsíců, 145 pacientů bylo předléčeno sorafenibem a medián celkového přežití (OS) u této podskupiny byl 15,6 měsíce (13,2–18,9), což je zřetelně lepší výsledek proti OS, které bylo dosaženo ve studiích fáze III s jinými léky u obdobné skupiny pacientů. V této studii nebyl prokázán prediktivní význam exprese PD-L1 pro účinnost nivolumabu. V nejbližší době jsou očekávány studie fáze III CheckMate-459, ve které je testována účinnost nivolumabu ve srovnání se sorafenibem v 1. linii. Protilátka anti-PD-1 pembrolizumab prokázal účinnost ve studii fáze II KEYNOTE-224 u předléčených pacientů sorafenibem (ORR 16,3 %, medián TTP 4,9 měsíce, medián OS 12,9 měsíce). V doporučeních ESMO je nivolumab uveden jako lék jak pro 1., tak pro 2. linii systémové léčby HCC, pembrolizumab pro linii 2., ani jeden zmíněný lék zatím nemá ale registraci EMA. V běžné praxi českého onkologa je situace relativně jednoduchá, úhradu z prostředků zdravotního pojištění má k 1. březnu 2019 stanovenou stále pouze sorafenib.

XIX/112. CHIRURGICKÁ LÉČBA HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

TŘEŠKA V.

Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň

Hepatocelulární karcinom (HCC) je třetí hlavní příčinou smrti onkologicky nemocných. Ročně je celosvětově diagnostikováno kolem 700 000 nových případů, přitom v západní populaci dochází k výraznému nárůstu incidence tohoto zhoubného onemocnění. K základním radiodiagnostickým metodám patří ultrasonografie, výpočetní tomografie, magnetická rezonance a hybridní metody (PET/CT, PET/MRI). Kromě alfa-fetoproteinu mají z laboratorních metod v současnosti vysokou výtěžnost plazmatické markery – PIVKA, GPC3. O způsobu léčby pak rozhoduje multidisciplinární tým na základě celkového stavu nemocného a stadia HCC (tab. 1). Chirurgická léčba je v současnosti jedinou radikální léčbou HCC nabízející nemocným kvalitní dlouhodobé přežívání. Chirurgická léčba zahrnuje resekci a transplantaci jater. Obě tyto metody jsou velmi efektivní, s dlouhodobými 5letými výsledky přežívání kolem 70–75 % a 10letým přežíváním kolem 30 %. Pouze u malých lézí o průměru < 3 cm je možné použít i termoablační metody, event. elektroporaci. Ablační techniky lze využít i v tzv. „bridge“ terapii před transplantací jater, k přemostění doby nutné pro čekání na vhodný dárcovský orgán. Transplantace jater musí splňovat určitá kritéria, nejčastěji užívanými jsou tzv. Milánská kritéria. Výhodou transplantační léčby je skutečnost, že dojde nejen k odstranění HCC, ale i poškozených jater (např. cirhózou, steatózou), které jsou příčinou vzniku HCC. U neoperabilních nemocných lze využít transarteriální chemoembolizaci, radioembolizaci (TACE, TARE), systémovou onkologickou léčbu multikinázovým inhibitorem sorafenibem nebo jen léčbu symptomatickou.

Tab. 1. Stadia HCC.

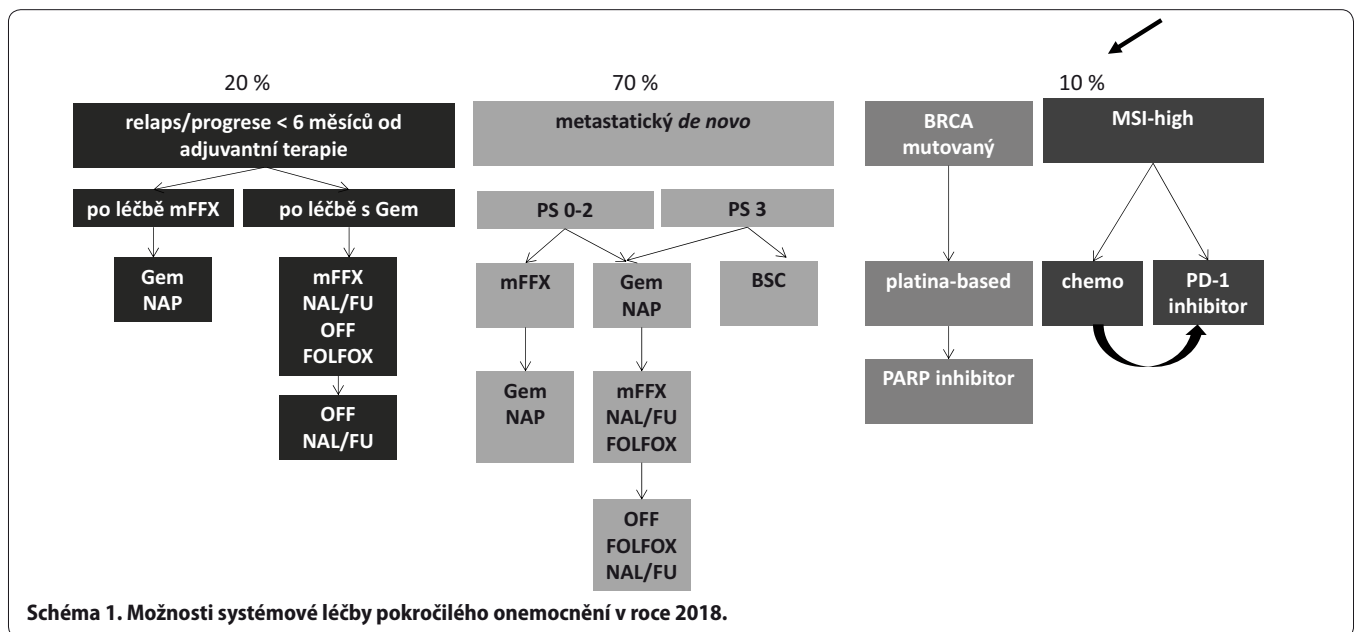
časná stadia onemocnění (víceměně malé, solitární léze)	jsou indikována k resekcí, event. k transplantaci jater či radiofrekvenční ablací; 5leté přežití je 50–70 %
středně pokročilé léze	mohou být již mnohočetné; jsou indikovány k resekcí, tam kde není možný radikální chirurgický zákrok, pak k TACE, TARE; 3leté přežití zde je do 50 %
pokročilé symptomatické stadium	jedinou možnou léčbou je paliativní, systémová, onkologická léčba nebo jen léčba symptomatická

XIX/113. SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU PANKREATU, NEOADJUVANCE – ADJUVANCE – PALIACE

PETRUŽELKA L.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Ve všech klinických stádiích je ve srovnání s ostatními typy zhoubných nádorů doba přežití nemocných s karcinomem pankreatu nejkratší. V současnosti je karcinom pankreatu čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. V roce 2020 druhá nejčastější příčina úmrtí na nádorové onemocnění. Medián doby přežití pacientů, u kterých je nemoc diagnostikována v metastatickém stadiu, je bez onkologické léčby 3 měsíce, při systémové konvenční léčbě nepřekročí hranici 1 roku. Klinické důvody nepříznivé prognózy jsou v pozdní diagnostice, která je podmíněna plíživým lokální šířením s časným metastazováním. Při stávajících léčebných postupech je stále vysoké procento recidiv po chirurgickém výkonu. Rezistence na konvenční terapii je bariérou systémové léčby. Urgentní změny v prevenci, diagnostice a terapii jsou klinickou nutností. Časný záchyt resekabilního onemocnění je cestou ke zlepšení léčebných výsledků. Samostatný radikální chirurgický výkon není dostačující pro dlouhodobou kontrolu choroby. Až u 80 % nemocných vznikne lokální recidiva nebo diseminace do 2 let po resekci. Nutná je inovace adjuvantní terapie a zařazení neoadjuvantní chemoterapie a chemoradioterapie do léčebného algoritmu. Inovovaná adjuvantní chemoterapie kombinací FOLFIRINOX nahradila u selektovaných nemocných monoterapii gemcitabinem. Farmakoterapie metastazujícího onemocnění má paliativní léčebný cíl – nemocnému co nejvíce ulevit. V posledních 5 letech bez změny v 1. linii. Základem systémové léčby je kombinovaná chemoterapie nabpaklitaxel plus gemcitabin nebo FOLFIRINOX. Medián doby přežití nepřekročil hranici 1 roku. Medián celkového přežití ve 2. linii je 3,5 měsíce, < 30 % nemocných je vhodných k 2. linii systémové léčby a < 10 % k 3. linii; 15–20 % nemocných není vhodných pro žádnou stávající systémovou léčbu. Bariéry systémové léčby metastazujícího onemocnění spočívají v časté de novo rezistenci, nádorovém stromatu jako bariéře průniku systémově podané léčby, komplexním nedostatečně rozpoznávaným nádorovým mikroprostředím, přítomností vícečetných genových mutací, signální redundanci, přítomnosti vysoce „tumorigenních“ nádorových kmenových buněk zodpovědných za fenotypickou diverzitu. Z hlediska imunoterapie se jedná o neimunogenní nádorové onemocnění. Nové perspektivy léčby jsou podávání PARP inhibitorů při mutaci BRCA1 nebo BRCA2 a v imunoterapii u nádorů s prokázanou mikrosatelitovou nestabilitou.



XIX/197. POROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ LÉČBY HCC SORAFENIBEM STUDIE SHARP A KLINICKÉ PRAXE

KUBALA E.¹, ŽITŇANSKÁ L.¹, KUBÍČKOVÁ K.², HRÍBEK P.²¹ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ² Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Úvod: Léčba hepatocelulárního karcinomu (HCC) je jednou z priorit současné medicíny, protože HCC je nejčastější formou karcinomu jater a celosvětově představuje přibližně 70–85 % karcinomů jater. Karcinom jater je šestým nejčastějším nádorovým onemocněním na světě a globální druhou vedoucí příčinou úmrtí v souvislosti s karcinomem. Sorafenib je standardním lékem v 1. linii pokročilého metastazujícího HCC stadia C. Sorafenib je malou molekulou, která inhibuje proliferaci nádorových buněk a nádorovou angiogenezi, zvyšuje rychlost apoptózy nádorových buněk, patří mezi multikinázové inhibitory. Úspěšnost sorafenibu v léčbě HCC prokázala dvojité zaslepená randomizovaná studie fáze III SHARP ve srovnání s placebem. Ve studii byl sorafenib podáván v dávce 400 mg p.o. 2× denně vs. placebo. **Výsledky:** Porovnali jsme výsledky studie SHARP s klinickou praxí jednoho pracoviště. Analyzovali jsme výsledky léčby u 30 pacientů zařazených do léčby od roku 2016 do 2018. Věkový průměr se pohyboval 46–80 let (SHARP 53–75 let). Počet mužů 87 %, PS 0 60 %, BCLC stadium 87 % a 13 % stadium B. I ostatní parametry byly obdobné jako ve studii SHARP. Sorafenib dosáhl mediánu celkového přežití 10,7 měsíce a mediánu doby do radiologické progresy byl 5,5 měsíce. Naše skupina pacientů dosáhla 6,1 měsíce. Výsledky mediánu celkového přežití budou prezentovány. Výskyt vedlejších účinků jako průjem, hubnutí, syndrom HF a hypofosfatemie byl obdobný jako ve studii SHARP. **Závěr:** Porovnali jsme výsledky studie SHARP s klinickými zkušenostmi léčby HCC sorafenibem. Výsledky z praxe potvrzují, že sorafenib je vhodný pro 1. linii metastazujícího HCC stadia B a C.

XIX/198. CHEMOEMBOLIZACE HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU – ANALÝZA VÝSLEDKŮ LÉČBY NA ZÁKLADĚ DAT Z NÁRODNÍCH REGISTRŮROHAN T.¹, ANDRAŠINA T.¹, UHER M.^{2,3}, MATKULČÍK P.⁴, ZAVADIL J.⁵, STAŇKOVÁ M.⁵, ČECHOVÁ B.⁶, JANDUROVÁ L.⁴, VÁLEK V.¹¹ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno, ² Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ³ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Brno, ⁴ LF MU, Brno, ⁵ LF MU a FN Brno, ⁶ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Východiska: Cílem je zhodnotit přínos transarteriální chemoembolizace (TACE) u léčby hepatocelulárního karcinomu (HCC) na základě analýzy dat z národních registrů a porovnání výsledků mezi regiony s nestejnou frekvencí využití radiologických intervenčních metod. **Materiály a metody:** V Národním onkologickém registru bylo v letech 2010–2016 evidováno 4 343 pacientů s primární diagnózou HCC jater. Tato data byla doplněna o údaje z Národního registru hrazených zdravotních služeb a Evidence zemřelých osob. Primární léčba HCC byla kategorizována jako jaterní resekce, ablace jater, TACE jater a chemoterapie. Analýza dat z regionů poskytla údaje o frekvenci léčebných výkonů intervenční radiologie pro léčbu HCC. Všechny 14 krajů bylo rozděleno na základě četnosti použití intervenčních metod (< 15 %, > 15 %) na regiony s vysokou a nízkou mírou zastoupení radiologických intervencí při léčbě HCC. Pro analýzu přežití byl použit Kaplanův-Meierův test a k analýze míry rizika (hazard ratio – HR) Coxův regresní model. **Výsledky:** Dle dostupných údajů bylo primárně léčeno jen 1 730 pacientů, z nichž 285 (16,5 %) bylo léčeno TACE. Medián přežití celé analyzované populace byl signifikantně rozdílný v regionech s vysokou a nízkou mírou četnosti radiologické intervenční léčby (13,2 vs. 6,5 měsíce, $p < 0,001$), přičemž pacienti z oblasti s vysokou četností radiologické intervenční léčby měli signifikantně nižší riziko úmrtí během léčby (HR 0,73; 0,66–0,81). Medián přežití pacientů léčených TACE byl 15,8 měsíce (13,5–18,1), rozdíl přežití nebyl v regionech signifikantní. **Závěr:** Použití radiologické intervenční léčby je významným faktorem přežití pacientů s HCC. Studium dat z onkologických registrů může být zdrojem dalších užitečných informací a potenciálně tak zvýšit efektivitu léčby.

XIX/307. 2. LINIE LÉČBY ADENOKARCINOMU SLINIVKY BŘIŠNÍ PO SELHÁNÍ FOLFIRINOXU – DVĚ KLINICKÉ KAZUISTIKY

ŠAFANDA M., HOLUBEC L., LISNEROVÁ L.

Oddělení klinické onkologie, Nemocnice na Homolce, Praha

Adenokarcinomy slinivky břišní patří mezi nejagresivnější maligní onemocnění vůbec. Jejich závažnost je dána biologickým chováním a minimálními příznaky v iniciální fázi nemoci. V posledních letech zaznamenáváme významný nárůst incidence s posunem do nižších věkových skupin. Každoročně v ČR onemocní přibližně 2 200 obyvatel. Prognóza nemocných, kteří jsou diagnostikováni v pokročilém nebo generalizovaném stadiu nemoci, je velmi špatná a do jednoho roku zemře většina nemocných. V posledních letech došlo ke zlepšení tohoto neblahého vývoje zavedením nových molekul a použitím nových, více efektivních chemoterapeutických režimů. Triplet s oxaliplatinou, irinotekanem a fluorouracilem – FOLFIRINOX dosahuje mediánu celkového přežití 11,1 vs. 6,4 měsíce v porovnání gemcitabinem a objektivní odpovědi 36,1 vs. 9,7 %. Trojkombinace je však zatížena vyšší frekvencí nežádoucích příhod především neutropenií, febrilních neutropenií, průjmů a únavovým syndromem. I přes tyto negativy je tento režim považován za standard u nemocných ve velmi dobrém celkovém stavu. Není zcela vyřešena otázka, jak pokračovat v případech, že dojde k progresi na léčbě nebo k intoleranci chemoterapie při regredujícím nebo stabilním onemocnění (částečnou odpověď nalezneme v pracích publikovaných Hannem a Dahamovou). Udržovací léčba fluorouracilem a leukovorinem při stabilizaci na FOLFIRINOXU vede k dlouhodobému benefitu pro nemocné s potenciálně opakovaným podáním buď dubletů, nebo i tripletu. Co však dělat po progresi na FOLFIRINOXU – doporučován je gemcitabin nebo gemcitabin + nab-paklitaxel. V následujících dvou kazuistikách z našeho pracoviště budeme prezentovat významný benefit podávání fluorouracilu/LV v režimu modifikovaného deGramontova režimu po progresi na tripletu FOLFIRINOX.

XIX/385. ANALYSIS OF BLOOD PLASMA MICRORNAS TO ENABLE IDENTIFICATION OF PATIENTS WITH PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA WHO WILL BENEFIT FROM SURGICAL RESECTIONGABŁO N. A.¹, PROCHÁZKA V.², HLAVSA J.², KISS I.³, SROVNAL J.⁴, KALA Z.², SLABÝ O.¹¹ CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, ² Department of Surgery, Faculty of Medicine, Masaryk University and University Hospital Brno, ³ Department of Comprehensive Cancer Care, Faculty of Medicine, Masaryk University and Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, ⁴ Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc

Background: Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most common malignancy of pancreas, characterized by extremely poor prognosis largely due to problem with early diagnosis and lack of progress in personalization of therapy. Of all available treatment strategies, radical surgical resection of the tumour in its early stage remains the only possibility how to reach long-term survival. However, even a technically perfect surgical resection may still not provide a survival benefit for all PDAC patients. Appropriate selection of patients for surgical resection is one the important medical needs in management of PDAC patients. **Material and methods:** To this study we enrolled 24 PDAC patients who underwent surgical resection and preoperatively collected their blood plasma specimens. Patients were divided into two prognostic groups according to their overall survival – 12 patients with poor prognosis (median overall survival 10 months) and 12 patients with good prognosis (median overall survival 25 months). Small RNA sequencing technology was applied to screen for microRNAs (miRNA) with differential levels between both PDAC patient's group. cDNA libraries were prepared using QIAseq miRNA Library Kit (Qiaagen) and sequencing by NextSeq500 instrument (Illumina). **Results:** When miRNA expression profiles of the PDAC patients from good and poor prognostic groups were compared, 61 miRNAs were identified to have significantly different plasma levels between the two groups ($p < 0,05$). A total of 21 miRNAs showed increased expression and 40 miRNAs showed decreased expression in a group of patients with poor prognosis compared to patients with good prognosis. **Conclusion:** This study demonstrated differences in miRNA expression profiles in preoperative plasma specimens of PDAC patients with short and long overall survival. Our observations indicate that after independent validations plasma miRNAs might become useful biomarkers for identification of PDAC patients having clinical benefit from surgical resection of the tumour.

This work was supported by Czech Ministry of Health, grant No. 16-31314A. All rights reserved.

XX. Nádory skeletu a sarkomy

XX/232. JAKÁ JE REÁLNÁ SITUACE V LÉČBĚ SARKOMŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ

ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D.¹, DUŠEK L.^{2,3}, MUŽÍK J.², ŠIMŮNEK R.⁴

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ³ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha,

⁴ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno

Východiska: Sarkomy měkkých tkání (STS) jsou heterogenní skupinou nádorů mezenchymálního původu. Průměrná roční incidence v posledním dostupném 5letém období (2012–2016) činila 596 nově diagnostikovaných případů ročně. Incidence od 90. let narůstá, za posledních 10 let činil nárůst o 50,4 % na 5,9 nově diagnostikovaných případů na 100 000 obyvatel ročně v roce 2016. Zastoupení jednotlivých subtypů STS je odlišné v různých věkových skupinách. Za posledních 15 let se prognóza pacientů bohužel zásadně nezměnila. Výjimkou je pouze skupina GISTů. Výsledky léčby ovlivňuje včasné a adekvátní poskytnutí léčby. Pokračuje vzestupný trend léčených pacientů. V období 2012–2016 se na diagnostice a/nebo primární léčbě podílelo celkem 147 nemocnic akutní péče a dalších 223 jiných zdravotnických zařízení. Celkem 70 % pacientů se dostalo do péče komplexního onkologického centra. Operace jako byly provedeny ve 124 nemocnicích akutní péče. **Metody:** Až na výjimky je chirurgická léčba sarkomů jedinou kurativní metodou. Pro další osud pacienta je zásadní především první chirurgický počín. Má-li být maximálně kvalitní, pak si ho nelze představit bez předchozí histologické verifikace a řádného naplánování tam, kde jsou s léčbou těchto nádorů největší zkušenosti. Ani radioterapie či léčba systémová nenahradí R0 resekci. Ozařování má stále svoje místo ke zvýšení lokální kontroly a snížení rizika vzniku lokální recidivy. Systémová léčba není v adjuvanci standardním postupem u dospělých pacientů, v posledních letech je směřována u HG rozsáhlých sarkomů spíše pro neoadjuvantní podání. U relabujícího onemocnění je paliativní systémová léčba metodou volby. Spektrum užívaných léčiv se v posledních letech také zásadně nemění. Standardní léčbou v 1. linii je stále antracyklin ± ifosfamid. Ve 2. a další linii by se měla léčba řídit histologií. Sarkomy se jeví zatím jako nádory neimunogenní, výzkum pokračuje kombinací imunoterapie s TKI. Podobně jako je tomu u jiných nádorů, objevují se konečně první vlašťovky personalizovaného přístupu i v léčbě sarkomů, při němž je léčba šitá na míru molekulárním charakteristikám a identifikovatelným driver mutacím bez ohledu na histologický subtyp. Příkladem mohou být ALK pozitivní inflamatorní myofibroblastické nádory či nově léčba inhibitory rodiny tropomyozinových kinázových receptorů (TRK/ROS1). **Závěr:** Dle databáze Národního onkologického registru je u nás nadále třetina pacientů primárně léčena mimo komplexní onkologické centrum. Necelých 600 pacientů ročně je operováno ve 124 nemocnicích. Posílení koncentrace diagnostiky a léčby STS do pouze několika specializovaných center je jedinou cestou ke zlepšení stále nepříznivé prognózy těchto pacientů.

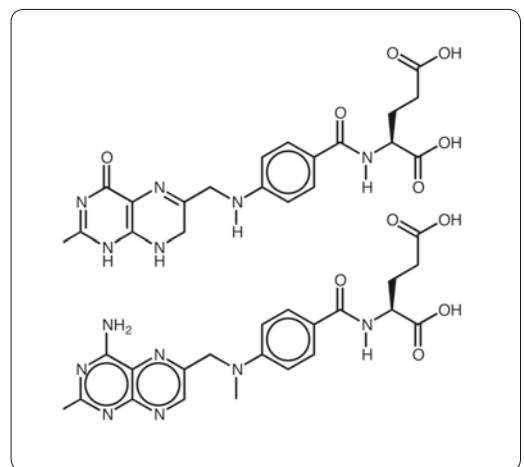
XX/233. PODÁNÍ VYSOKODÁVKOVANÉHO METOTREXÁTU NA STANDARDNÍM ODDĚLENÍ – ZKUŠENOSTI PRACOVNÍSTĚ S NÁROČNOU LÉČBOU

TUČEK Š., ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D., JUREČKOVÁ A., KRÁLOVÁ J., POCHOP L., HORVÁTHOVÁ B., SVĚTLÁKOVÁ L., HALÁMKOVÁ J., TOMÁŠEK J., KISS I.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Metotrexát je v medicíně užíván léta při léčbě autoimunitních a nádorových onemocnění. Nejvyšší dávky se používají v léčbě vzácného osteosarkomu (u dospělých většinou 20 g). Podání vysokodávkovaného metotrexátu provází soubor opatření k zajištění bezpečného průběhu. Jedná se o proceduru náročnou pro pacienta i ošetřující personál. Po celou dobu expozice metotrexátu, tj. od infuze po stažení do cílových bezpečných hladin, je třeba udržovat alkalické pH moče a dostatečnou diurézu, aby bylo riziko poškození ledvin minimální. Je třeba si uvědomit, že se jedná o smrtelnou dávku metotrexátu a neúspěšné vylučování skutečně může skončit poškozením pacienta nebo i jeho smrtí. V současnosti léčba většinou probíhá podle protokolu EURAMOS. Již před podáním metotrexátu je třeba, aby pacient držel dietu s vyloučením masa, vitamínu C a mnohých i běžně používaných léků. Tyto látky totiž vedou k prodloužení vylučování metotrexátu a zvýšení toxicity. Během podání a expozice metotrexátu je třeba pečlivá monitorace, sledování dostatečné diurézy a pH metrie moče, přičemž cílové pH > 7 je mimo doporučený rozsah běžných měřících metod (papírků a kalibrace laboratoře), a tudíž může být nepřesné. Po 24 hod od zahájení infuze metotrexátu začne aktivní fáze podpory vylučování metotrexátu s podáním antidota leukovorinu forzírovanou diurézou. Pro individualizaci délky opatření, vhodnosti ukončení alkalizace moče a podání antidota leukovorinu je nezbytná monitorace hladin metotrexátu. Opatření vč. lokálního podání leukovorinu na dostupné sliznice zažívacího traktu je třeba udržovat do stažení plazmatické hladiny metotrexátu na bezpečnou hodnotu. Náročnost tohoto protokolu vyžaduje zacvičení a souhru personálu a těsnou spolupráci, lépe tuto proceduru realizovat na jednotce intenzivní péče. V našich podmínkách tato léčba probíhá na standardním oddělení, je třeba ale zajistit informovanost všech zúčastněných vč. lékařů sloužících pohotovostní služby.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).



XX/309. HYPERTERMICKÁ PERFUZE KONČETINY U LYMFANGIOSARKOMUBARKMANOVÁ J.¹, ŠPAČEK M.², VOČKA M.¹, SEDLÁČKOVÁ E.¹, MITÁŠ P.², TRNKA J.³, SKIBOVÁ D.³¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ² II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze, ³ Ústav nukleární medicíny, 1. LF UK a VFN v Praze

Východiska: Mezi indikace hypertermické perfuze končetin (HPK) patří neresekovatelný sarkom měkkých tkání končetiny, vybrané případy maligního melanomu končetiny s četnými intrazitními metastázami, bez vzdálených metastáz a jiné, méně časté nádory měkkých tkání končetin. Mezi speciální situace patří vznik nádoru u sekundárního chronického lymfedému končetiny. Lymfedém je charakterizován chronicky působícím nadbytkem proteinů a tkáňového moku v intersticiu, dlouhodobě probíhající zánětlivou reakcí a ukládáním depozit fibrotických tkání. Změny, které probíhají v intersticiu, mohou vést k proliferaci buněk a hyperplazii miznic s tvorbou lymfatických vezikul a fistulí. V konečném stadiu mohou tyto procesy výjimečně vyústit až v nádorové bujení se vznikem lymfangiosarkomu – tzv. syndrom Stewart–Tréves. Jedná se o poměrně raritní nález, který se ve světě vyskytuje spíše v jednotkách případů.

Popis případu: V této kazuistice chceme předvést možnost terapeutického využití HPK u 82leté polymorbidní pacientky, u níž nepřicházela v úvahu radikální operace končetiny. Nemocná je po parciální operaci a radioterapii pro karcinom prsu v roce 1996. Od roku 1998 u ní vznikl lymfedém, se kterým je v péči naší lymfologické ambulance od roku 2002. První příznaky se na končetině objevily v lednu 2017 ve formě plošných vícečetných fokusů na základě proliferujících cév v kůži a podkoží. Jednalo se o premaligní angiomatózu, jejíž okrsky se lišily svojí velikostí. Nález postupně progredoval plošně i do výšky, po biotickém odběru se rána nezahojila a došlo k exulceraci. V definitivní histologii byl popsán angiosarkom. Po vyloučení generalizace nádorového onemocnění pomocí PET/CT vyšetření jsme v červnu 2018 přistoupili k HPK končetiny s alkeranem a beromunem (TNF- α) cestou mimotělního oběhu. Během výkonu byl prováděn bezpečnostní monitoring úniku perfuzátu. **Závěr:** Nemocná zvládla léčbu výborně. Celkový efekt terapie je velmi příznivý. Došlo k významné regresi nádorových změn až téměř k jejich vymizení. Efekt léčby trvá zatím 9 měsíců. Jediným nežádoucím účinkem byla onycholýza. Od roku 2009 bylo provedeno ve VFN v Praze u pacientů s melanomem a sarkomy měkkých tkání celkem 67 končetinových perfuzí s melfalanem, ve 14 případech v kombinaci melfalanu s TNF- α .

XXI. Nádory hlavy a krku

XXI/180. NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDORŮ DUTINY ÚSTNÍ

ŠIPOŠ M., VLACHOPULOS V., HOLAKOVSKÝ J.

Stomatologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Od roku 2013 jsme na oddělení maxilofaciální chirurgie Stomatologické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy začali využívat v léčbě nádorů hlavy a krku, resp. dutiny ústní neoadjuvantní chemoterapii. Předmětem přednášky je seznámení se zkušenostmi s touto léčebnou modalitou, nastínění indikací, postupu při podávání chemoterapie a popisu některých klinických ukazatelů, které jsme si dali za cíl sledovat. Mezi tyto ukazatele patří druh a množství komplikací při podání chemoterapie, efekt chemoterapie na klinické stadium nádoru a možnost resekce tumoru v okrajích původního nádoru velikosti původního rozsahu nádoru, event. vliv na množství R0, resp. R1 resekcí, doba přežití, délka bezpříznakového stadia onemocnění a vliv na vznik vzdálených metastáz. Za 6 let jsme podávali neoadjuvantní chemoterapii 95 pacientům a 52 bylo následně operováno. Soubor pacientů není zatím příliš velký a doba využívání této léčebné modalit není tak dlouhá, abychom si na některé kladené otázky mohli odpovědět, ale přesto se ukazují některé výsledky, které nám potvrzují předpokládané výhody podávání neoadjuvantní chemoterapie.

XXI/181. ROLE INDUKČNÍ CHEMOTERAPIE U LOKÁLNĚ POKROČILÝCH NÁDORŮ HLAVY A KRKU – KAZUISTIKA

ŠTUK J., VAŇÁSEK J., HLÁVKA A., VÍTKOVÁ M., DOLEŽEL M., KOLÁŘOVÁ I., ODRÁŽKA K., ULRYCH V.

Onkologické a radiologické centrum Multiscan Pardubice

Východiska: Současným standardem léčby lokálně pokročilých nádorů je konkomitantní chemoradioterapie, bioradioterapie nebo samotná radioterapie. Užití indukční chemoterapie (ICT) v běžné klinické praxi je stále kontroverzní. Za dobu, kdy je tato problematika studována, vzniklo doporučení pouze u larynx zachovávajícího postupu. V ostatních případech nelze doporučit jednoznačný postup. Zlatým standardem léčby v případě použití ICT je režim TPF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil). Určitá skupina pacientů by mohla z jejího podání profitovat. Do této skupiny patří pacienti, u kterých hrozí vysoké riziko vzdálené diseminace nebo chceme-li zachovat funkčnost postiženého orgánu. Další možností je případná deintenzifikace léčby po ICT u HPV pozitivních pacientů. **Popis případů:** Prezentujeme dva případy pacientů léčených na našem pracovišti. Prvním je 50letý pacient s anamnézou ozáření v oblasti klívu pro susp. meningeom v roce 2014. V červenci 2015 byl nově diagnostikovaný inoperabilní nízké diferencovaný dilaždicobuněčný karcinom sfenoidální dutiny s diseminací do oboustranných lymfatických uzlin krku. Pro lokoregionální rozsah onemocnění a předchozí radioterapii byla podána ICT. Kontrolní MRI v lednu 2016 prokázala praktické vymizení nálezu v oblasti sfenoidální dutiny. V únoru 2016 jsme provedli kurativní chemoradioterapii. Pacient momentálně dochází na pravidelné kontroly a v únoru 2019 stále trvá kompletní remise základního onemocnění. Druhým je 47letý pacient s diagnostikovaným inoperabilním neuroendokrinním karcinomem ethmoidální dutiny I. sin. (s lokálním šířením do očnice a intrakraniálně) v srpnu 2016. Pro lokálně rozsáhlý proces byla podána ICT. Kontrolní MRI v říjnu 2010 prokázala výraznou regresí nálezu v oblasti ethmoidální dutiny a přetrvávající intrakraniální reziduum. Pro stále inoperabilní stav byla provedena kurativní chemoradioterapie a podána adjuvantní chemoterapie. Následně byl pacient pravidelně kontrolován a v únoru 2019 stále trvá kompletní remise onemocnění. **Závěr:** I přes limitovaná data z randomizovaných studií je možné využít ICT v úzce specifikovaných případech, při nichž hrozí riziko vzdálené diseminace nebo pokud chceme zachovat funkci daného orgánu. ICT může redukovat rozsah primárního nálezu, a tím usnadnit lokální terapii. ICT bychom měli indikovat s rozvahou a pouze u vybraných pacientů.

XXI/182. NEJČASTĚJI UŽITÉ VOLNÉ LALOKY K REKONSTRUKCI DEFEKTŮ HLAVY A KRKU – VLIV NA FUNKCI A ESTETIKU

VLACHOPULOS V.¹, HOLAKOVSKÝ J.¹, ŠIPOŠ M.¹, MOLITOR M.³, MAHDIAN N.¹, FOLTÁN R.¹

¹ Stomatologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ³ Klinika plastické chirurgie 1. LF UK a Nemocnice na Bulovce, Praha

Rekonstrukční chirurgie je nedílnou součástí oboru maxilofaciální chirurgie a nabízí řadu možností, kterými lze řešit vzniklé defekty orofaciální oblasti. Jedná se zejména o stavy po rozsáhlých resekcích zhoubných nádorů, které bez rekonstrukce vedou k těžké mutilaci, funkční dysfunkci a výraznému zhoršení kvality života pacienta. Užití volných laloků a mikrochirurgické techniky rekonstrukce se považuje v dnešní době již za standard onkochirurgické léčby nádorů hlavy a krku, a tak indikací a provedených operací tohoto typu na naší klinice výrazně přibývá. Je to dáno především dlouhodobým zájmem o tuto problematiku, získáváním zkušeností a inspirace v zahraničí, zlepšováním důkladné předoperační přípravy a plánování, seřazenosti celého operačního týmu a v neposlední řadě důkladností a ochotou pooperační intenzivní péče a péče na standardním oddělení. K rekonstrukci středních a velkých defektů v obličeji nejčastěji užíváme volný lalok z lýtkové kosti (fibula free flap), volný lalok z lopaty kosti kyčelní (deep circumflex iliac artery free flap), lalok z širokého zádového svalu (latissimus dorsi free flap) a lalok z předloktí (radial forearm free flap). Tkáňové složení těchto volných laloků nám umožňuje rekonstruovat jak měkké, tak tvrdé tkáně orofaciální krajiny, obnovit vymezení jednotlivých anatomických prostor hlavy a krku, navrátit objem ztracených tkání a vytvořit pevnou oporu nejen pro měkké tkáně obličeje, ale také zubní implantáty a umělé dentici. Toto jsou jedny z nejdůležitějších předpokladů navrácení ztracených funkcí orofaciálního systému, které bezpochyby vedou k výraznému zlepšení kvality života onkologického pacienta.

XXI/183. KARCINOM NEZNÁMÉHO PRIMÁRNÍHO ZDROJE METASTAZUJÍCÍ DO KRČNÍCH UZLIN – DLOUHODOBÉ VÝSLEDKY ÚSTAVU RADIČNÍ ONKOLOGIE

PÁLA M.¹, VESELÁ L.¹, NOVÁKOVÁ P.¹, VRÁNA A.¹, SUKOVÁ J.¹, BALÁŠTIKOVÁ L.², PODLEŠÁK T.²

¹ Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha, ² Otorinolaryngologické oddělení, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Cíl: Zhodnocení efektivity a toxicity kurativní radioterapie ± chemoterapie u pacientů s karcinomem neznámého primárního zdroje metastazujícím do krčních uzlin. **Metodika a soubor pacientů:** Retrospektivní hodnocení souboru 90 pacientů s metastázami karcinomu do krčních uzlin bez detekce přítomnosti

nádoru jiné lokalizace (medián věku 59 let; poměr muži : ženy 1 : 2,6; současní/bývalí kuřáci 76 %), léčených v Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce v období 1/2003–1/2018 radioterapií ± chemoterapií s kurativním záměrem. Převažovali pacienti s pokročilým uzlinovým postižením (N1 12 %, N2a 21 %, N2b 43 %, N2c 10 %, N3 13 %). U 62 % pacientů byla před radioterapií provedena krční disekce, 69 % pacientů mělo profylakticky zavedenou perkutánní endoskopickou gastrostomii. Celotělová PET/CT byla provedena před zahájením léčby u 72 % pacientů. **Výsledky:** Medián follow-up souboru k datu hodnocení byl 97 měsíců. Medián dosažené celkové dávky radioterapie byl 70 Gy, 3 pacienti byli ozáření dávkou < 60 Gy pro odmítnutí pokračování léčby. Konkomitantní chemoterapie byla podána 64 % pacientům. U 7 pacientů perzistovala nádorová lymfadenopatie po skončení léčby, v průběhu follow-up u 5 pacientů došlo k regionálnímu selhání, u 10 pacientů k selhání distančnímu; 5letá lokoregionální kontrola, distanční kontrola, doba do progresu, celkové přežití a přežití bez nemoci hodnoceného souboru byly 84, 90, 77, 58 a 55 %. **Závěr:** Léčba pacientů s krčními metastázami karcinomu neznámého primárního zdroje kurativní radioterapií ± chemoterapií vykazuje vysokou efektivitu v hodnocení lokoregionální/distanční kontroly a přežití.

XXI/184. MOŽNOSTI CHIRURGICKÉHO ŘEŠENÍ OSTEORADIONEKRÓZY DOLNÍ ČELISTI

MAHDIAN N., PAVLÍKOVÁ G., VLACHOPULOS V., FOLTÁN R.

Stomatologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Východiska: Osteoradionekróza čelistních kostí je jednou z nejzávažnějších komplikací radioterapie v oblasti hlavy a krku. Častěji bývá postižena dolní čelist, která je také ohrožena rizikem patologické fraktury. Jedná se o velmi těžce řešitelný stav snižující kvalitu života onkologických pacientů. **Materiál a metody:** Autoři představí jejich terapeutický protokol a prezentují své zkušenosti s léčbou pacientů postižených touto diagnózou za posledních 5 let. Na souboru 59 pacientů byla zhodnocena úspěšnost terapeutického protokolu. Pacienti byli rozděleni do 3 skupin podle stadia onemocnění dle Notaniho. Byl hodnocen způsob ošetření ve vztahu ke stadiu onemocnění pacienta. Dále se hodnotila incidence patologické fraktury u pacientů ve stadiu Notani II ve vztahu k užití zevního fixátoru jakožto prevence patologické fraktury. U pacientů ve stadiu Notani III byla hodnocena úspěšnost zhojení ve vztahu k užití zevního fixátoru. Jako úspěšně zahojený pacient byl určen ten, u kterého bylo dosaženo kompletního zhojení sliznice a kůže. Na souboru 11 pacientů byla za pomoci dotazníku hodnocena kvalita života v době, kdy měli rozvinutou osteoradionekrózu ve srovnání s dobou, kdy nosili zevní fixátor. **Výsledky:** Nejvíce bylo ošetřeno pacientů v pokročilejších stádiích Notani II a III (shodně 23 pacientů). U pacientů ve stadiu Notani II bylo užití zevního fixátoru celkem 5× a u žádného z nich se neobjevila patologická fraktura. Naproti tomu u pacientů ve stadiu Notani II, u kterých se zevní fixátor neužil, mělo patologickou frakturu 64 % pacientů. U pacientů ve stadiu Notani III bylo bez užití zevního fixátoru (ke stabilizaci fragmentů) provedeno celkem 14 operací. Z této skupiny bylo dosaženo zhojení jen u 1 pacienta, zbylých 13 bylo nezhojeno. U pacientů ve stadiu Notani III bylo s užitím zevního fixátoru provedeno celkem 12 operací. Ve všech těchto případech bylo dosaženo kompletního zhojení. Hodnocení kvality života ukázalo, že pacienti měli horší kvalitu života v době, kdy měli rozvinutou osteoradionekrózu ve srovnání s dobou, kdy nosili zevní fixátor. **Závěr:** Osteoradionekróza je onemocnění, které snižuje kvalitu života pacientů po proběhlé onkologické terapii. Její léčba je svízelná a vyšší stadium onemocnění s sebou přináší větší komplikace. Při řešení tohoto onemocnění má chirurgický přístup své nezastupitelné místo. V posledních letech se také osvědčuje užití zevního fixátoru, který jednoznačně snižuje komplikace při léčbě osteoradionekrózy.

XXI/185. KOMPLEXNÍ CHIRURGICKÁ LÉČBA OBRNY LÍCNÍHO NERVU PO ONKOLOGICKÝCH RESEKČÍCH

STREIT L., DVOŘÁK Z., KUBEK T., VESELÝ J.

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

Východiska: Obrna lícního nervu vzniká následkem onkologické léčby nádorů mozku, hlavových nervů nebo hlavy a krku velmi negativně ovlivňuje kvalitu života nemocných. Cílem rekonstrukčních operací při obrně lícního nervu dnes není pouze obnova klidové symetrie tváře, ale také obnova ochranných funkcí očních víček, symetrie při mimice a v ideálním případě i dosažení spontánního úsměvu. **Soubor pacientů a metody:** Do souboru pacientů bylo zařazeno 17 pacientů operovaných od roku 2015, u kterých byla funkce lícního nervu poškozena následkem léčby neurinomu akustiku (9 pacientů), karcinomu parotidy (2 pacienti), neurofibromu při Recklinghausenově chorobě (2 pacienti), chlesteatomu (2 pacienti), astrocytomu vermis cerebeli (1 pacient) a benigního lipomu (1 pacient). Výsledků bylo dosaženo kombinací těchto výkonů – temporální myoplastika za účelem obnovy pohybu tváře (11×), cross-face nervových anastomóz (2×) a pasivních závěsů (2×). Lagofthalmus byl korigován asymetrickou tarsoraíí (8×), podporou dolního víčka mukoperiostálním štěpem z tvrdého patra (5×) nebo šlachovým štěpem palmaris longus (4×) a nakonec prolongací levatoru. Výsledky operací byly objektivizovány na základě standardizované fotodokumentace, videa a House-Brackmannova skóre (HB). Kvalita života byla hodnocena pomocí dotazníku FPD (Facial Palsy Disability questionnaire). **Výsledky:** U všech pacientů bylo dosaženo zlepšení klidové symetrie a symetrie volního pohybu obličeje. U 15 pacientů bylo dosaženo aktivního pohybu v koutku do 3 měsíců od operace. U 14 pacientů byl úspěšně korigován lagofthalmus. U všech pacientů došlo ke zlepšení HB skóre a ke zlepšení kvality života (FPD skóre). **Závěr:** Chirurgická obnova ztracených funkcí významně zlepšuje kvalitu života nemocným s obrnou lícního nervu.

XXI/186. SYRINGOMATOZNÍ KARCINOM HORNÍHO RTU A BÁZE NOSU – KAZUISTIKA

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

¹ Klinika plastické a estetické chirurgie LF MU a FN Brno, ² Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF UP a FN Olomouc

Východiska: Ačkoliv syringom je časný nezhoubný nádor potní žlázy, vyskytující se nejčastěji u žen, existuje i jeho velmi vzácná maligní forma, známá pod mnoha synonymy – syringomatozní karcinom, maligní syringom, skvamozní ekrinní duktální karcinom, sklerotizující potní duktální karcinom, karcinom potní žlázy se syringomatozními znaky či ekrinní epiteliom. Obvykle se jedná o pomalu rostoucí nádor s hlubokou invazí, častým sklonem k recidivě, který ale většinou nemetastazuje. **Popis případu:** Prezentován je případ 70letého muže, u kterého byl diagnostikován syringoidní ekrinní karcinom horního

rtu. Vyšetření PET/CT neprokázalo žádné metastázy. Byla naplánována radikální resekce s okamžitou rekonstrukcí horního rtu z dolního rtu dle Abbého. Do resekátu byla zahrnuta i báze nosu a septa, dle cryocutu byly resekční okraje negativní. Bohužel dle definitivní histologie tumor zasahoval do okrajů excize v levém nosním vchodu a na rtu byly bilaterálně shledány těsné okraje. Byla nutná reexcize a tato situace se opakovala ještě 3×, než bylo dosaženo dostatečných resekčních okrajů. Po 4 měsících bylo přistoupeno k rekonstrukci kolumely a báze nosu dvěma nasolabiálními laloky, kompozitním štěpem z radixu helixu levého boltce a k podpoře opory špičky byl do kolumely implantován chrupavčitý štěp z nosního septa. Pooperačně ale došlo k nekroze kaudální poloviny štěpu v pravém nosním křídle, byla omezena průchodnost pravé nosní dírky a došlo ke kolapsu kolumely a špičky nosu. Proto byla provedena nová moderní komplexní třífázová rekonstrukce nosu. K rekonstrukci chybějící vnitřní výstelky dolní poloviny nostril byl bilaterálně použit turbinální lalok z dolních nosních skořep odebraný technikou FES. Skelet nosu centrálně vytvořil pilíř z žebrové chrupavky, nosní křídla byla vyztužena pomocí konchálních chrupavek. Chybějící kožní kryt pravého nosního křídla a přední strany kolumely byl vytvořen pomocí paramediálního čelního laloku zleva. Po 6 týdnech byla provedena fáze II rekonstrukce nosu – ztenčení nového kožního krytu a za měsíc fáze III – odpojení stopky laloku. Uvedeným postupem bylo dosaženo dobrého rekonstrukčního výsledku. **Závěr:** U syringomatozního karcinomu je nejlépe nejprve kontrolovanou excizí dosáhnout negativních okrajů, pak teprve provést rekonstrukci. Pro rekonstrukci skeletu nosu je vhodné vybrat dostatečně pevný materiál, který udrží finální tvar rekonstrukce i přes výrazné pooperační jizvení. Většinu komplexních defektů nosu lze rekonstruovat užitím místních laloků, protože si zachovávají ideální kvalitu, kolorit, texturu a jsou spolehlivé s nízkou morbiditou.

XXI/295. MOLEKULÁRNÍ A IHC ANALÝZA NÁDORŮ HLAVY A KRKU ASOCIOVANÝCH S INFEKČÍ HPV

STANĚK L.^{1,2,3}, GLENOVÁ K.², TESAŘOVÁ P.⁴, GÜRLICH R.⁵

¹ 3. LF UK v Praze, ² Synlab czech, s.r.o., Praha, ³ Vysoká škola zdravotnictva a sociální práce sv. Alžbety v Bratislavě, ⁴ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ⁵ Chirurgická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Nádory hlavy a krku (HNSCC) jsou z molekulárního hlediska vysoce heterogenním onemocněním. Vznikají důsledkem řady karcinogenů či infekce HR HPV. HPV pozitivní karcinomy mají odlišnou molekulární charakteristiku a jsou spojovány s lepší prognózou, reakcí na léčbu a s delším celkovým přežitím. Presentovaná studie zahrnuje 60 biopsií nádorů hlavy a krku (dlaždicobuněčné karcinomy), u kterých byla sledována HPV infekce, vč. konkrétních typů v různých oblastech HNSCC. Dále exprese p16INK4A a p53 jako možný diagnostický biomarker. S ohledem na anti-EGFR terapii byla provedena analýza bodových mutací genů rodiny RAS (KRAS, NRAS) a BRAF. Pro veškeré statistické zpracování byl použit Chí-x2 test. HPV genom byl detekován u 14/60 (23,34 %) případů a ve 14/14 (100 %) případech byl identifikován typ HPV 16. Korelace mezi lokalizací nádorů a HPV statusem byla nalezena pouze v případě orofaryngu ($p = 0,006$) a jazyka ($p = 0,052$). Expresí p16INK4A byla detekována u 14/14 HPV pozitivních vzorků (100 %). Mezi pozitivní expresí p16INK4A a HPV statusem byla silná korelace ($p < 0,001$). Expresí p53 byla detekována u 2/14 HPV pozitivních vzorků (14,3 %) a u 23/46 HPV negativních vzorků (50 %). Mezi pozitivní expresí p53 a HPV negativním nádory byla hraniční korelace ($p = 0,069$). Mutace genu KRAS byla detekována u 7/55 nádorů (12,72 %), ostatní (WT). Mutace byly detekovány v kodonu 12 exon 2 a v kodonu 146 exon 4. Mutace v kodonu 12 byla u 5/7 nádorů (71,42 %) a v kodonu 146 u 2/7 nádorů (28,58 %). Mutace genu NRAS exon 2 byla detekována u 2/54 nádorů (3,7 %). Mutace byly detekovány pouze v kodonu 12. Při statistickém sledování výskytu mutací genu KRAS i NRAS nebyla nalezena korelace s výskytem HPV infekce ($p = 0,190$). Mutace genu BRAF byla detekována u 1 nádoru (1,85 %). Jednalo se o mutaci c.1808 G>A. Výsledky této práce poukazují na odlišnou incidenci HPV infekce v různých oblastech HNSCC za současné korelace exprese proteinu p16, popř. p53 jako diagnostického a prognostického markeru. Výsledky mutací genů KRAS, NRAS a BRAF se jeví jako možný prediktor biologické léčby.

Podpořeno výzkumným programem UK PROGRES Q28 (Onkologie).

XXI/296. NOVINKY V LÉČBĚ METASTATICKÝCH NÁDORŮ SLINNÝCH ŽLÁZ

BRANČÍKOVÁ D., EID M., PROTIVÁNKOVÁ M.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Nádory slinných žláz patří mezi velmi vzácné, jejich incidence však rychle roste. Jedná se o skupinu heterogenních nádorů, jejichž léčba je individualizována dle prediktorů, nicméně výsledky přežití nejsou zatím uspokojivé. Uvádíme kazuistiky našich čtyř pacientů s touto diagnózou. V léčbě byl použit bicalutamid, axitinib a chemoterapie u metastatického adenoidně cystického karcinomu. Došlo ke stabilizaci choroby na dobu > 9 měsíců u 2. a 3. linie léčby. Uvádíme i zkušenost s testováním FoundationOne® u jednoho pacienta. Testování prediktorů je v individualizaci léčby pacientů s metastatickým nádorem slinné žlázy nezbytné, nicméně lze dosáhnout i dlouhodobé stabilizace nemoci a dobré kvality života.

XXI/299. KOMPLIKACE PO ABLATIVNÍCH VÝKONECH NA PŘÍUŠNÍ ŽLÁZE

GÁL B., URBÁNKOVÁ P., HANÁK J.

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

Parotidektomie je standardním chirurgickým výkonem pro léčbu tumorů příušní žlázy. Hlavním cílem operace je bezpečné odstranění tumoru s adekvátní resekci žlázy parenchymu parotidy za kontroly a preparace větvení lícního nervu. Opomíjenými, ale častými komplikacemi chirurgické léčby jsou projevy syndromu Freyové a slinná píštěl. Projevy syndromu se manifestují při disrupci parotidomasesterické fascie na podkladě aberantního prorůstání parasympatických vláken do potních kožních žlázek a projevují se pálením, zčervenáním a pocením kůže v oblasti parotické krajiny. S odkazem na uvedený patofyziologický mechanismus byly zkoušeny mnohé chirurgické techniky, jejichž podstatou byla snaha o vytvoření interpoziční ochranné bariéry mezi kožním lalokem a lůžkem po parotidektomii. Autoři prezentují výsledky využití rekonstrukce rotačním svalovým lalokem z okraje kývače, která vedla k signifikantnímu snížení incidence syndromu Freyové a snížení rizika rozvoje pooperační slinné píštěle.

XXII. Nádory plic, průdušek a pleury

XXII/27. CHIRURGICKÁ LÉČBA KARCINOMU PLIC

PEŠTÁL A.

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

Ke stanovení korektní indikace chirurgické léčby pacienta s karcinomem plic je nutné exaktně určit stadium nemoci, posoudit celkový stav pacienta a objektivně zhodnotit postresekční plicní rezervy. Stadium nemoci je stanoveno na podkladě determinace TNM parametrů. Parametr N je vhodné stanovit histologickou verifikací či vyšetřením PET/CT. TNM klasifikace je dynamický proces, korigovaný statisticky podloženými klinickými daty zpětné vazby efektu léčby. Změny TNM klasifikace je nutno respektovat, neboť mohou zásadním způsobem ovlivnit léčebnou modalitu. V rámci karcinomu plic se v současnosti jedná o změny v parametru T. Chirurgická terapie je indikována u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic stadia I a II, své opodstatnění může mít i ve stadiu IIIA. U pacientů s malobuněčným karcinomem plic jen s parametrem T1–2N0M0. Cílem chirurgické léčby je dosažení resekce bez ponechání rezidua nádorové tkáně (R0). Součástí resekce je i lymfadenektomie spádových plicních, hilových a mediastinálních uzlin. S přihlédnutím k novým moderním léčebným modalitám lze v budoucnu předpokládat individualizované léčebné protokoly s možností jak redukce, tak i navýšení počtu indikací k chirurgickým resekčním výkonům. Standardním resekčním výkonem pro plicní karcinom je odstranění postiženého plicního laloku. Při tumoru o velikosti < 2 cm bez lymfadenopatie je přípustná segmentektomie, dle doporučení ESTS (Evropská společnost hrudních chirurgů) však lépe jen u pacientů ventilačně a interně kompromitovaných. Výkon je spojen s vyšším rizikem lokální recidivy i pooperační plicní netěsnosti se vzduchovou píštělí. Jsou vypracovány chirurgické techniky tzv. parenchym-záchovné sleeve resekce. I při parametru T3 lze dosáhnout radikální resekce R0, ve vybraných případech též i při parametru T4. Využití extrakorporální membránové oxygenace dává možnost operovat pacienty i po předešlých kontralaterálních plicních resekcích. Chirurgickým přístupem je nejčastěji torakotomie v rozličných modifikacích. V indikovaných případech je preferovaný přístup tzv. miniinvazivní videotorakoskopie. Podíl těchto operací nadále roste. Rozhodnutí o chirurgickém zákroku by mělo být dáno shodou lékařů v rámci indikačních multioborových komisí. Radikální chirurgická resekce je potenciale kurabilní léčebnou monoterapií nemalobuněčného karcinomu plic ve stadiu I a II. Ve stadiu IIIA může být součástí širokého spektra léčebných modalit. Chirurgii lze využít i v rámci diagnostického procesu stanovení karcinomu plic.

XXII/28. RADIOTERAPIE A JEJÍ VZTAH K CHEMOTERAPII U KARCINOMU PLIC

ZEMANOVÁ M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

V léčbě plicní rakoviny je základní modalitou radioterapie (RT), která má prokázány léčebný prospěch v radikálních i paliativních indikacích až u 76 % všech nemocných. V ČR dlouhodobě nepřekračuje podíl nemocných léčených RT pro plicní nádor 25 %. Samostatná RT má uspokojivou kurativní účinnost v případě klinicky inoperabilního nemalobuněčného plicního karcinomu ve stadiu I, zejména je metodou volby stereotaktická RT, která umožňuje lokální kontrolu až 90 % po 3 letech. Ve všech pokročilejších stádiích je kombinace s chemoterapií (CHT) účinnější než RT samotná. Konkomitantní chemoradioterapie (konkomCRT) je léčbou volby u pacientů s inoperabilním plicním karcinomem malobuněčného i nemalobuněčného typu, v případě výkonnostního stavu PS 0–1, kdy nabízí nejdlejší přežití za cenu vyšší akutní toxicity. Standardní dávkou je 60 Gy/30 frakcí/6 týdnů, zvyšování dávky se mimo kontrolované klinické studie nedoporučuje pro riziko toxicity. Souběžná CHT je založená na cisplatině nebo karboplatině. V kombinaci s platinovým derivátem se podává etoposid, paklitaxel, docetaxel, vinorelbin nebo pemetrexed. I když používané protokoly někdy podávají CHT o celkové délce 12 týdnů, není ve skutečnosti doklad o prospěchu indukční nebo konsolidační CHT mimo dobu RT. Zahájení RT se doporučuje nejpozději po druhém cyklu CHT. Indikaci konkomCRT u inoperabilních nemocných v poslední době podporuje také účinnost adjuvantní imunoterapie (durvalumab) ve smyslu významně prodloužené doby do progresu i celkového přežití, s podáváním po dobu 1 roku po ukončení konkomCRT. KonkomCRT je indikována též předoperačně nebo pooperačně. Předoperační konkomCRT je možností u resekabilního stadia IIIA (minimální N2 a možnost lobektomie). Předoperační konkomCRT je doporučena zejména pro resekabilní tumory horního sulku. Stanovení resekability v trimodální léčbě má být provedeno před zahájením jakékoli léčby. Pacienti s operačně prokázanými metastázami v mediastinálních uzlinách (stadium pN2+) mají prospěch z pooperační radioterapie (PORT) přidané k adjuvantní CHT. Optimální sekvence PORT nebyla stanovena, obvykle po CHT. PORT konkomitantně s adjuvantní CHT je možný bezpečně u „fit“ nemocných. PORT konkomitantně s CHT je doporučen v případě pozitivního okraje (R1 nebo R2 resekce). Závěr: Optimální využití, zejména s ohledem na vhodné načasování obou hlavních nechirurgických modalit, umožňuje dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění u části nemocných s lokálně pokročilým nádorem plic. Tento postup se stává též východiskem pro kombinaci s novou modalitou imunoterapií.

XXII/29. CHEMOTERAPIE KARCINOMU PLIC

ROUBEC J.

Plicní oddělení, Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava

V přehledné přednášce autor krátce prezentuje historii a možnosti léčby chemoterapií malobuněčného i nemalobuněčného karcinomu plic v aktuálních indikacích s poukazem a odkazy na léčebný potenciál této léčebné modalit. Zdůrazňuje nejčastější rizikové faktory podání chemoterapie na straně pacienta a problematiku jejího podávání na straně zdravotnického personálu. Diskutovány jsou otázky prediktivní a prognostické dle stadií této nemoci a nutnost erudice v podpůrné medikaci jednotlivých léčebných režimů. Přednášející poukazuje na nutnost získání vlastních zkušeností s podáváním léčby chemoterapií karcinomu plic samostatně a možností dalších kombinací s novými léčebnými postupy spolu se znalostmi z oblasti pneumologie a interní medicíny v terénu dalších komorbidit.

XXII/30. CÍLENÁ BIOLOGICKÁ LÉČBA KARCINOMU PLIC

SKŘIČKOVÁ J.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Cílená biologická léčba se zatím využívá u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Jedná se o preparáty, které zasahují selektivně do nitrobuňkových pochodů v nádorové buňce. V léčbě pokročilého NSCLC jsou po stanovení diagnózy v současnosti využívány inhibitory tyrozinokinázy (TKI) EGFR 1. a 2. generace – erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib. Velmi dobré výsledky v léčbě po stanovení diagnózy má i osimertinib (TKI EGFR 3. generace). Léčba TKI EGFR je indikována u nemocných s průkazem aktivačních mutací genu EGFR. Nejčastější příčinou získané rezistence k TKI EGFR je mutace T790M. Pro překonání takto získané rezistence byl vyvinut osimertinib. Dalšími léky jsou ALK inhibitory. Crizotinib je indikován v 1. linii léčby u nemocných s pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Dále je indikován pro léčbu dospělých pacientů s ROS1 pozitivním pokročilým NSCLC. V 1. linii léčby pacientů s pokročilým ALK pozitivním NSCLC jsou dále indikovány alektinib a ceritinib. Pro pacienty s ALK pozitivním NSCLC je v další linii registrován crizotinib. Pro léčbu nemocných ALK pozitivním NSCLC, u kterých došlo k progresi při léčbě crizotinibem, jsou dále registrovány ceritinib, alektinib a brigatinib. Dabrafenib v kombinaci s trametinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s mutací V600 genu BRAF. Nintedanib blokuje tři receptory pro růstový faktor. Je indikován ve 2. linii léčby u adenokarcinomu společně s docetaxelem. Protilátka, která blokuje VEGFR, je bevacizumab, který je v kombinaci s chemoterapií na bázi platinového derivátu podáván po dobu čtyř cyklů a pak do progresu (pokračovací udržovací léčba). Je indikován u nemocných s NSCLC jiné než skvamózní morfologie. Necitumumab je plně humánní monoklonální protilátka typu IgG1 s vysokou vazebnou afinitou k extracelulární vazebné doméně EGFR. Je indikován po stanovení diagnózy v kombinaci s chemoterapií gemcitabinem a cisplatinou k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím skvamózním NSCLC s expresí EGFR. Ramucirumab je plně humánní, monoklonální protilátka typu IgG1 s vysokou afinitou k extracelulární vazebné doméně receptoru typu 2 pro VEGF. V kombinaci s docetaxelem je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, u kterých po chemoterapii založené na platině došlo k progresi onemocnění. Díky preparátům biologické léčby došlo v případech NSCLC ke zlepšení přežití především u neoperabilních místně pokročilých a metastatických NSCLC.

XXII/31. IMUNOTERAPIE U KARCINOMU PLIC

KOLEK V.

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Imunoterapie v onkologii má dlouhou historii, ale je to teprve 5 let, co se začal u karcinomu plic reálně používat první lék z kategorie inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce (CPI) a od té doby se spektrum léčivých přípravků i indikací stále rozšiřuje. Tento vývoj je podložen faktem, že karcinom plic je vysoce imunogenní a úspěšné výsledky řady randomizovaných studií naznačují, že i u této nezhoubnější malignity lze očekávat pozitivní posun v prognóze. Účinnost imunoonkoterapie byla prokázána u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), a to skvanózního (SQ NSCLC) i neskvanózního (NSQ NSCLC) typu ve fázi pokročilého a/nebo metastazujícího onemocnění. V současné době je možno používat konkrétně nivolumab ve 2. linii, kde jeho použití znamená významné prodloužení života, a přitom méně nežádoucích účinků ve srovnání s chemoterapií. Ve studiích fáze III s různými CPI byl dosažen se medián celkového přežití (OS) 9 dnů – 13 měsíců, což bylo asi o 3 měsíce déle než medián OS při chemoterapii. Ve studiích CheckMate 017 a 057 s nivolumabem byla dosažena vyšší míra objektivní odpovědi a její doba trvání byla ve srovnání s chemoterapií trojnásobná. Od března 2019 je možno v souladu s úhradovou vyhláškou podávat v 1. linii léčby NSCLC pembrolizumab. Dle výsledků studie KEYNOTE-0-24 je léčba indikována nemocným s nádory s prokázanou expresí PD-L1 (receptor programované buněčné smrti 1) $\geq 50\%$. Ve studii bylo dosaženo u této skupiny nemocných bezprecedentního mediánu OS 30,0 měsíce, když nebyli zařazeni nemocní s aktivačními mutacemi EGFR a translokacemi genu ALK. Imunoonkoterapie již tedy zásadně změnila současnou reálnou praxi léčby NSCLC. Dalším krokem nepochybně bude možnost její kombinace s chemoterapií. V 1. linii u NSQ NSCLC byl ve studii KEYNOTE-189 v době zveřejnění výsledků dosažen medián času do progresu (PFS) 8,8 měsíce a téměř 70 % nemocných přežilo 1 rok. Podobné výsledky naznačují studie projektu IMPower s atezolizumabem. Dalším významným krokem je prokázání účinnosti imunoonkoterapie u NSCLC s inoperabilním NSCLC stadia III. Studie PACIFIC s konsolidační léčbou durvalumabem po sekvenční chemoradioterapii prokázala velmi přesvědčivé prodloužení mediánu PFS (17,2 vs. 5,6 měsíce) i prodloužení mediánu OS ve srovnání s placebem. Došlo tedy poprvé k posunu imunoterapie do nižších stadií NSCLC a tento trend by měl pokračovat po vyhodnocení adjuvantních studií u nádorů radikálně operovaných. V současné době se takto ověřuje účinnost nivolumabu, pembrolizumabu, atezolizumabu i durvalumabu. Byly také prezentovány první pozitivní výsledky použití imunoonkoterapie u doposud terapeuticky stagnujícího malobuněčného karcinomu plic. Co zůstává dosud nevyřešeným problémem imunoterapie, je absence spolehlivého prediktivního biomarkeru. Léčba je účinná u méně než poloviny nemocných a zatím jediným reálně používaným prediktorem je PD-L1. Studie CheckMate 227 s kombinací nivolumab + ipilimumab naznačila, že by dalším prediktorem mohla být mutační nálož (TMB), probíhá testování charakteristik lymfocytů infiltrujících nádor. Ale to jsou jen některé ze současných výzkumných tendencí, které usměřují další použití imunoonkoterapie u karcinomu plic. Její budoucnost v této indikaci je nepochybná a nové studie ukazují, že ještě svůj potenciál zdaleka nevyužila.

XXII/32. CRS + HITHOC – MOŽNOST KOMBINOVANÉ LÉČBY MALIGNÍHO PLEURÁLNÍHO MEZOTELIOMUSZKORUPA M.¹, KLOS D.¹, CHUDÁČEK J.¹, NEORAL Č.¹, KOLEK V.², VRÁNA D.³¹ I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, ² Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc, ³ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Východiska: Cytoreduktivní chirurgie (CRS) + hypertemická intratorakální chemoterapie (HITHOC) představuje moderní metodu terapie pleurálních diseminovaných malignit kombinací cytoreduktivní chirurgie s perioperačním intrakavitárním podáním cytostatik. CRS má za cíl odstranit maximální možné množství nádorové masy a je následovaný intratorakální laváží cytostatikem ohřátým na 38–43 °C pomocí extrakorporální pumpy. Lokální podání cytostatika působí přímo na nádorové buňky, má omezenou systémovou toxicitu a je potencováno vyšší teplotou roztoku se zvýšenou vnímavostí nádorových buněk. Cílem je dosáhnout u lokálně pokročilého nebo diseminovaného nádorového onemocnění prodloužení doby do progresu nemoci

Tab. 1. Tabulka pacientů.

Pacient	NeoCHT	CRS	HITHOC	pStadium	Komplikace	Přežívání
žena, 71 let	cDDP+ pemetrexed, čtyři cykly	EDP (bránice)	cisplatina 100 mg/m ²	ypT1N0M0	airleak, respir. insuf., renál. insuf., pankreatitis	18 měsíců DFI
žena, 55 let	cDDP switch CBDCA+ pemetrexed, pět cyklů	EPP	cisplatina 135 mg/m ²	ypT3N2M0	oběhová nestabilita, přetažení mediastina, srdeční selhání	6 měsíců DFI
muž, 72 let	sine	EDP (bránice)	cisplatina 100 mg/m ²	pT3N0M0	airleak	4 měsíce DFI
žena, 62 let	cDDP switch CBDCA+ pemetrexed	EDP (bránice + perikard)	cisplatina 100 mg/m ² + doxorubicin	ypT3N0M0	tachyarytmie	2 měsíce DFI

a prodloužení celkového přežívání. CRS + HITHOC je nejčastěji indikován u maligního pleurálního mezoteliomu (MPM) a diseminovaného maligního thymomu, u kterých tato kombinovaná léčba dosahuje nejlepších výsledků. Experimentálně je lze využít i u jiných pleurálních diseminací jako je karcinom prsu, plic či ovaria. Kurativní typ CRS u MPM představuje rozšířená radikální dekortikace a extrapleurální pneumonektomie. Rozšířená radikální dekortikace zahrnuje odstranění parietální i viscerální pleury se zachováním nejčastěji celého plicního křídla, doplněné resekci bránice a event. i resekci perikardu. U extrapleurální pneumonektomie je odstraněno celé plicní křídlo s celou parietální i mediastinální pleurou, resekci bránice i perikardu a představuje nejradikálnější výkon pro MPM, který je ale zatížen také vyšším procentem pooperační morbidita a mortality. **Cíl:** V ČR je metoda CRS + HITHOC na rozdíl od rozvinutějšího programu hypertermické intraperitoneální peroperační chemoterapie (HIPEC) zatím v plenkách. Souvisí to jistě i s faktem, že se jedná o metodu pro malou, vysoce selektovanou skupinu pacientů s epiteloidním typem MPM, dobrým PS, bez projevu renální insuficience a s lokálně operabilním nálezem. Na I. chirurgické klinice Fakultní nemocnice Olomouc byl v roce 2017 ve spolupráci s Klinikou plicních nemocí a tuberkulózy a Onkologickou klinikou zahájen program multimodální terapie MPM zahrnující CRS + HITHOC. Do současné doby ji prodělali čtyři pacienti s epiteloidním maligním pleurálním mezoteliomem. Jednalo se o tři ženy a jednoho muže. Přehled stadia, typu neoadjuvantní terapie, výkonu, komplikací a dosavadního přežívání, resp. přežití bez nemoci je uveden v tab. 1. Multimodální terapie MPM s využitím CRS + HITHOC představuje v současnosti metodu volby léčby u selektivní skupiny pacientů s výhledem prodloužení doby do progresu nemoci i doby přežívání a za cenu přiměřené morbidita a mortality při využití rozšířené radikální dekortikace.

XXII/200. CHRONICKÝ ZÁNĚT JAKO POTENCIÁLNÍ PREDIKTIVNÍ FAKTOR LÉČBY NIVOLUMABEM U NEMALOBUNĚČNÉHO PLICNÍHO KARCINOMU

SVATOŇ M.¹, ZEMANOVÁ M.², SKŘIČKOVÁ J.³, KOLEK V.³, KOUBKOVÁ L.⁴, SALAJKA F.⁵, MELICHAR B.⁶, CHLOUPKOVÁ R.⁷, PEŠEK M.¹

¹ Klinika pneumologie a ftezeologie LF UK a FN Plzeň, ² Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ³ Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, ⁴ Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, ⁵ Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové, ⁶ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁷ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Cíl: Zjistit potenciaální vztah mezi klinickými a běžnými laboratorními markery a léčebným efektem terapie nivolumabem u nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC). **Pacienti a metody:** V této retrospektivní studii jsme analyzovali celkem 120 pacientů léčených v 7 českých (pneumo-)onkologických centrech. Statistické metody vycházely z užití Kaplanovy–Meierovy metody a Coxovy analýzy. **Výsledky:** Mezi klinickými parametry byla pouze histologie tumoru signifikantně spojena s přežitím bez progresu. Univarietní Coxův model pak poukázal na prognostický a prediktivní vliv panelu laboratorních parametrů asociovaných s chronickým zánětem (zvýšené počty neutrofilů, poměru neutrofilů ku lymfocytům, poměru destiček k lymfocytům, CRP a snížený hemoglobin a albumin). Tento vliv pak jako skupinový parametr potvrdil i multivarietní Coxův model. Vyšší sérové koncentrace kalcia byly též spojené s účinností nivolumabu. **Závěr:** Histologie NSCLC byla jediným klinickým prediktivním parametrem. Mezi laboratorními parametry pak naše analýza určila chronický zánět jako možný prediktivní parametr léčby nivolumabem u NSCLC.

XXII/259. MĚNĚ ČASTÉ MUTACE EGFR V KONTEXTU DIAGNOSTIKY A LÉČBY NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

BÍLEK O.¹, HOLÁNEK M.¹, BERKOVCOVÁ J.², HORKÝ O.³, PODHOREC J.¹, FĚDOROVÁ L.⁴, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.⁴

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno, ³ MOÚ, Brno, ⁴ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Východiska: Rozvoj analytických metod přinesl zásadní informace o biologii a patofyziologii nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), svědčící o vysoké heterogenitě onemocnění na základě přítomnosti kauzálních onkogenních aberací. Tento příspěvek je věnován podskupině NSCLC s méně častými aktivačními mutacemi EGFR, jejich diagnostikou a možnostmi léčby. **Metody a výsledky:** Četnost aktivačních mutací EGFR u plicních adenokarcinomů je v evropské populaci udávána v rozmezí 10–15 %. Kódující gen EGFR je lokalizován na 7. chromozomu, zahrnuje 28 exonů. Struktury tyrozinkinázové domény zodpovědné za transdukcii signálu jsou kódovány na exonu 18 (p-loop), 19 (b3-aC loop), 20 (activation loop) a 21 (C-helix). Mutační analýzu lze provést metodou kvantitativní PCR, sekvenováním nové generace (NGS), popř. imunohistochemicky. Na našem pracovišti je standardem kvantitativní

real-time PCR pomocí diagnostického kitu cobas®. Není-li k dispozici histologický materiál, je možné stanovení z tekuté biopsie (liquid biopsy) izolací extrabuněčné nádorové DNA (cfDNA) z plazmy. Nejčastěji jsou diagnostikovány del19 a bodová mutace L858R v exonu 21, které jsou standardně prediktory dobré léčebné odpovědi na léčbu tyrozinkinázovými inhibitory (TKI). Pacienti s méně častými mutacemi nebyli vzhledem k jejich nízkému počtu a nejistém léčebnému efektu často do registračních studií primárně zahrnováni. Informace jsou k dispozici ve formě retrospektivních analýz efektu léčby TKI první a druhé generace. Zejména post hoc analýza studií LuxLung2, LuxLung3 a LuxLung6, hodnotící léčebný efekt druhé generace TKI afatinibu. Nejlepšího efektu bylo dosaženo v případě G719X v exonu 18, L861Q v exonu 21 a S768I v exonu 20. Pacienti s detekcí ins20 jsou všeobecně považováni za rezistentní k léčbě TKI, podle některých prací však byl zaznamenán léčebný efekt erlotinibu u pacientů se sekvenovanou proximální inzercí A763_Y764inFQEA. V případě záchytu primární nebo sekundární mutace T790M je indikována léčba TKI třetí generace osimertinibem. V řadě případů byl léčebný efekt u méně častých mutací popsán kazuisticky. **Diskuze a závěr:** Data týkající se léčby méně častých mutací EGFR jsou stále potřebná. Zatím zůstává otázkou, kam se bude ubírat léčba pacientů po selhání TKI. Jsou již k dispozici data ze studií kombinujících různé modality onkologické léčby, do nichž byli s úspěchem zařazováni i pacienti s mutací. V ČR jsou pacienti s NSCLC s genetickou aberací EGFR, ALK či ROS evidováni v rámci registru Kelly.

Práce byla podpořena MŠMT projekty LO1413 a LM15089.

XXII/311. ANALÝZA HISTOPATOLOGICKÝCH NÁLEZŮ KARCINOMU PLIC U ČERNOUHELNÝCH HORNÍKŮ

TOMÁŠKOVÁ H., HORÁČEK J., JIRÁK Z.

Ostravská univerzita

Úvod: Studie zaměřená na posouzení rizika karcinomu plic u horníků černouhelných dolů ČR zjistila statisticky významně vyšší riziko u horníků s odškodněnou pneumokoniózou uhlíkovou (PNU) ve srovnání s běžnou mužskou populací ČR. U horníků bez PNU nebylo riziko vyšší než v běžné populaci mužů ČR. Cílem navazující studie je analýza histopatologických nálezů karcinomu plic u obou kohort. **Metodika:** Analyzované kohorty tvořili horníci s PNU odškodněnou v letech 1992–2013, celkem 3 476 horníků, druhou kohortu horníků bez PNU tvořilo 6 687 horníků, kteří již do roku 1999 ukončili práci v podzemí pro dosaženou nejvyšší přípustnou expozici (NPE > 90 %). Informace o onemocněním karcinomem plic byly poskytnuty z Národního onkologického registru (NOR), informace o úmrtí byly poskytnuty z Národního registru obyvatel. Z NOR byly poskytnuty i informace o histopatologickém nálezu dle WHO klasifikace tumorů (2015) a kouření. Informace o osobní a pracovní anamnéze byly získány ze zdravotní dokumentace. Pro vyhodnocení byl použit chí-kvadrát test na hladině významnosti 5 %. Zpracování bylo provedeno programem Stata verze 14. **Výsledek:** Za sledované období 1992–2015 onemocnělo karcinomem plic (dg. C34) 169 (4,9 %) horníků s PNU, průměrný věk v době zjištění karcinomu plic byl $66,6 \pm 9,55$ let. Při vstupu do studie byl průměrný věk této kohorty $58,9 \pm 13,1$ let. U 17,1 % nebyl uveden histopatologický subtyp. Klasifikace byla provedena u 142 případů karcinomu plic, z toho u 25 % se jednalo o adenokarcinom, u 40 % o dlaždicobuněčný karcinom, u 12 % o malobuněčný karcinom s neuroendokrinní diferenciací a ve 22 % se jednalo o jiné neklasifikované subtypy. U kohorty bez PNU bylo diagnostikováno 180 (2,7 %) karcinomů plic, v průměrném věku $62,4 \pm 7,59$ let. U 20,9 % nebyl uveden histopatologický subtyp. Bylo hodnoceno 148 případů, z toho u 20 % se jednalo o adenokarcinom, u 34 % o dlaždicobuněčný karcinom, u 26 % o malobuněčný karcinom s neuroendokrinní diferenciací, ve 20 % šlo o jiné neklasifikované subtypy. Mezi soubory byl zjištěn statisticky významný rozdíl v rozdělení dle histopatologických subtypů ($p = 0,030$). **Závěr:** U obou kohort, stejně jako v populaci mužů ČR, se nejvíce vyskytoval dlaždicobuněčný subtyp karcinomu plic. U horníků s PNU byl na druhém místě adenokarcinom a dále malobuněčný karcinom s neuroendokrinní diferenciací, naopak u horníků bez PNU byl na druhém místě malobuněčný karcinom s neuroendokrinní diferenciací a dále adenokarcinom.

Studie byla podpořena z nadace Research Support Foundation, Vaduz. Markus R. Tödtli Consulting.

XXII/312. TORPIDNÍ CHYLOTHORAX – ÚSKALÍ DIAGNOSTIKY A ŘEŠENÍ

BEDNÁŘOVÁ V.¹, BAXA J.²

¹Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň, ²Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

Úvod: Představujeme kazuistiku pacientky, která byla odeslána k vyšetření pro dušnost a nález v. s. fluidothoraxu dle rentgenu plic v březnu 2018. Byla potvrzena diagnóza recidivujícího chylothoraxu vlevo se značnými odvody chylu. Konzervativní postup s řadou provedených vyšetření nevedl ke zjištění etiologie procesu ani k vyřešení nálezu, nakonec byla nutná chirurgická intervence. **Popis případu:** Pacientka ve věku 80 let, nekuřačka, anamnesticky vstupně bez plicního onemocnění, byla vyšetřena dne 2. 3. 2018 na interní ambulanci pro dušnost, dle rentgenu plic popsán objemný fluidothorax vlevo. Pacientka byla přijata k hospitalizaci na II. interní kliniku FN Plzeň. Ve spolupráci s naší klinikou provedeno dovyšetření výpotku, potvrzen chylothorax, vyloučena traumatická či hematoonkologická příčina, pohrudniční dutina vlevo zadrénována tenkým drénem, pokračovaly každodenní vysoké odvody chylu. Dle CT popsány lymfoidní útvary v mediastinu a retroperitoneu, v. s. lymfokély. Dne 20. 4. 2018 přijata pacientka na plicní kliniku, provedena řada dalších vyšetření (endosonografie, lymfoscintigrafie, PET/CT trupu, lymfangiografie), zdroj chylothoraxu nenalezen, léčebně podáván somatostatin pouze s částečným snížením odvodů, byla nutná substituce výživy do centrálního žilního katetru s pobytem na jednotce intenzivní péče. Pro přetrvávání vysokých odvodů chylu a s tím souvisejícími masivními ztrátami nutričních složek byla konzultována chirurgická klinika FN Plzeň, pacientka tam byla následně přeložena k chirurgickému řešení. Byla provedena hrudní drenáž silným drénem, dále sutura mizovodu z laparotomie. Odvody z drénu přetrvávaly, přistoupeno tedy k torakotomii se suturovou mizovodu v jeho hrudní části, dále provedena talkáž levé pohrudniční dutiny. Tyto výkony již vedly k regresi nálezu, dále již bez odvodů chylu do pleurální dutiny. **Závěr:** Chylothorax je nepříliš častá diagnóza, onemocnění bývá ale recidivující a špatně ovlivnitelné, a i když v případě naší pacientky nebyl chylothorax maligního původu, protražovaný průběh onemocnění vedl ke značnému vyčerpání pacientky, ztrátám živin a tekutin a bez intenzivní péče a následného chirurgického výkonu by stav nejspíše skončil infaustně.

XXII/313. POTENCIÁL VYUŽITÍ KOMBINOVANÝCH DAT Z KLINICKÝCH REGISTRŮ KELLY A TULUNGRYŠKA A.¹, DUNDR P.², SKŘIČKOVÁ J.³, KOLEK V.⁴, PEŠEK M.⁵, HORNÝCHOVÁ H.¹, MATĚJ R.^{6,7}, HURDÁLKOVÁ K.⁸, BAŘINOVA M.⁸, CHRÁPAVÁ M.⁸¹ Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové, ² Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze, ³ Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, ⁴ Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc, ⁵ Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň, ⁶ Ústav patologie a molekulární medicíny, ⁷ 3. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ⁸ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Východiska: Registr KELLY, iniciovaný a po odborné stránce garantovaný Společností českých patologů ČLS JEP, sdružuje detailní diagnostická data pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic. Registr TULUNG, iniciovaný a po odborné stránce garantovaný Českou pneumologickou a ftizeologickou společností ČLS JEP, sbírá údaje o pacientech s nemalobuněčným karcinomem plic léčených nákladnou terapií. Soubor pacientů a metody: V období let 2015–2018 bylo vyšetřeno 8 883 vzorků od pacientů s karcinomem plic (registr KELLY) a nákladnou léčbu zahájilo 2 276 pacientů (registr TULUNG). Analýza byla zaměřena na pacienty s prokázanými mutacemi EGFR, ALK, ROS a/nebo expresí PD-L1. Výsledky: Registr KELLY udává 448 pacientů stanovených jako EGFR+ (13 % z 3 419 testovaných) ve sledovaném období, zatímco 469 EGFR+ pacientů bylo ve stejném období léčených TKI (registr TULUNG). ALK+ 159 diagnostikovaných (5 % z 2 978 testovaných), 94 léčených ALK inhibitory. ROS1+ 10 diagnostikovaných (2,6 % z 390 testovaných), 9 léčených ROS1 inhibitorem. PD-L1+ pozitivita na hladině ≥ 1 % buněk s membránovou expresí byla u 327 diagnostikovaných (51 % z 640 testovaných), pozitivita na hladině ≥ 50 % buněk byla u 129 diagnostikovaných (20 % z 640 testovaných), 55 pacientů bylo léčeno anti-PD-1 terapií. Tyto informace jsou sbírány ve dvou různých registrech, a nemusí se tedy jednat o totožné pacienty. Údaje v obou registrech jsou anonymizované, proto není možné jejich přímé párování. Počet pacientů vyšetřených i pozitivních pro PD-L1 v posledních 2 letech prudce rostl. Počet léčených pacientů je v posledním roce sledování nižší než počet pozitivních pacientů – u těchto pacientů se předpokládá zahájení léčby v roce 2019. Rozdíl mezi počtem diagnostikovaných pacientů a pacientů se zadanou léčbou v registru TULUNG činí: 1) pacienti zatím neléčení (potenciál k léčbě); 2) pacienti léčení jinou než nákladnou léčbou; 3) pacienti léčení, ale do registru TULUNG nezadaní; 4) pacienti zatím nezadaní do registru KELLY (do registru doposud údaje nezadávají všechny diagnostikující laboratoře). Závěr: Přestože pacienti v registrech KELLY ani TULUNG nejsou identifikovatelní, a tedy přímo propojitelní, lze využívat data z registrů ke společným epidemiologickým analýzám. Pokročilé analýzy lze pak zpracovávat pomocí párování pacientů na základě shody klinických parametrů při diagnóze či zahájení léčby.

XXII/314. SOUČASNÝ STAV PREDIKCE ODPOVĚDI NA LÉČBU NEMALOBUNĚČNÝCH PLICNÍCH KARCINOMŮ Z POHLEDU RUTINNÍ DIAGNOSTIKY – ZKUŠENOSTI NAŠEHO PRACOVÍŠTĚ

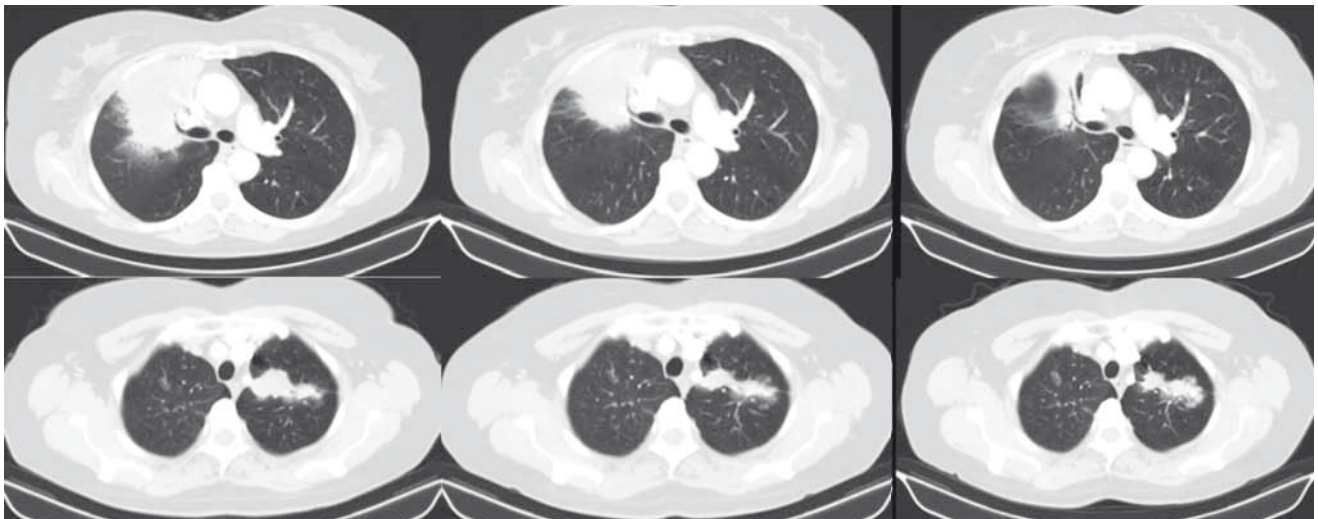
SKANDEROVÁ D., TICHÝ T., ŠKARDA J.

Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

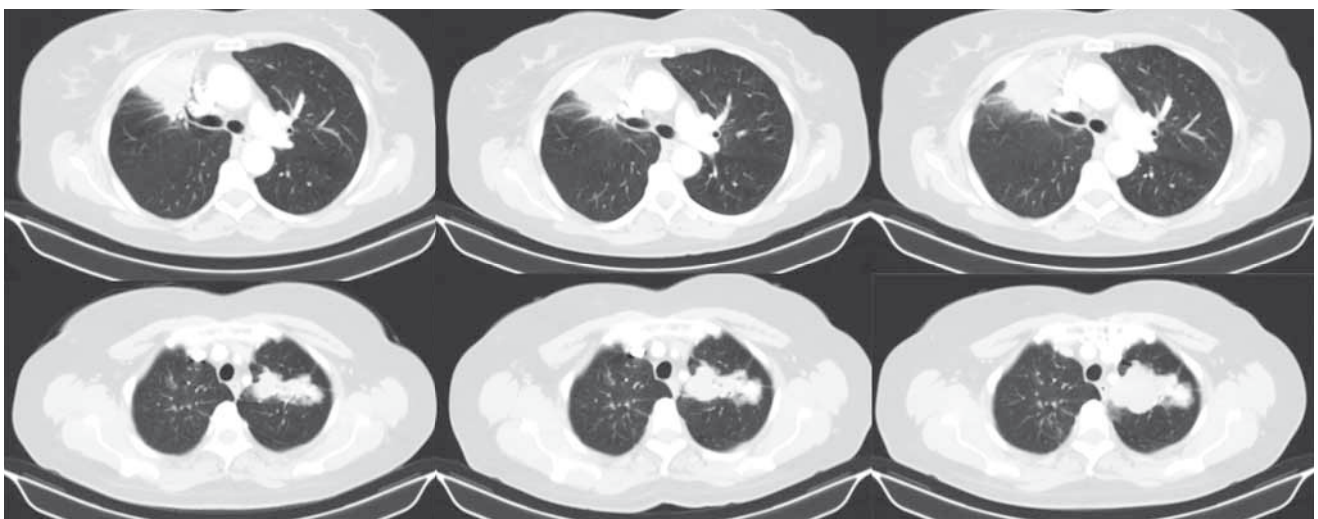
Bronchogenní karcinom patří celosvětově mezi nádory s nejvyšší úmrtností. Pětileté přežití se i přes léčbu pohybuje v závislosti na stadiu onemocnění od 60 (u časných stadií) do 5 % (u pokročilého stadia IV). Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) tvoří přibližně 85 % všech plicních karcinomů a navzdory léčebným snahám při nepřítomnosti terapeuticky ovlivnitelných mutací je medián přežití u pokročilého onemocnění kolem jednoho roku. NSCLC patří mezi solidní nádory s vysokou mutační zátěží, ale jen některé mutace jsou významné z hlediska tumorigeneze, tzv. „driver“ mutace. Výskyt jednotlivých typů mutací je však odlišný u různých subtypů NSCLC. S tím souvisí důraz kladený na přesnou typizaci nádoru, která je nyní prováděna především z drobných endoskopických vzorků, dále rozšiřující se úloha imunohistochemie v typizaci nádorů a nutnost racionálního zacházení s biotickým materiálem tak, aby byl dostatek nádorové tkáně zachován pro molekulární vyšetření. U NSCLC se z hlediska molekulární patologie rozlišují jednotlivé hlavní mutace, translokace či amplifikace genů, které lze přiřadit k některým definovaným typům nádorů.

XXII/315. POKRAČUJÚCA LIEČBA ATEZOLIZUMABOM U PACIENTKY S PLŮCNÝM ADENOKARCINÓMOM AJ PO CT PROGRESII, RIADENÁ KLINICKÝM BENEFITOM – KAZUISTIKACHOWANIECOVÁ G.¹, ONDRUŠ D.², BERŽINEC P.¹, PLANK L.^{3,4}¹ Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra, ² 1. onkologická klinika LF UK a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava, ³ Ústav patologickej anatómie JLF UK a UN Martin, ⁴ Martinské biotické centrum, s.r.o., Martin

Východiska: Imunoterapia predstavuje najnovší pokrok v liečbe karcinómu pľúc. Prediktívnym faktorom odpovede na imunoterapiu, i keď nie univerzálnym, je imunohistochemický marker PD-L1. Dostupnosť imunoterapie sa na Slovensku zlepšuje, PD-L1 testovanie je už štandardom. Uvádžame kazuistiku pacientky s pľúcnym adenokarcinómom, u ktorej sme použili atezolizumab v 3. línii liečby. V liečbe sme pokračovali aj po CT progresii, liečba bola riadená klinickým benefitom. Postup je v súlade s registračnou štúdiou OAK atezolizumabu v 2.–3. línii liečby. Popis prípadu: Žena vo veku 59 rokov, fajčiarka, v dobrom výkonnostnom stave PS 0/1, mala v 2/2016 diagnostikovaný pľúcný adenokarcinóm. Na CT boli prítomné bilaterálne pľúcne tumory – v S2 vpravo, v pravom hile, v S1/2 a S3 vľavo. Štádium bolo stanovené: T4N2M1a IVa. Fibrobronchoskopiou (FBSC) sa našla malá exofytická lézia v B3b vpravo (odobratá biopsia) a parciálna extramurálna stenóza B3 vpravo a B6c vľavo. Cytológia z B2, B3 vpravo, B1, B2 a B6c vľavo odhalila bunky adenokarcinómu. Biotickým vyšetrením sa zistil pľúcný adenokarcinóm, TTF1+. Genetickým vyšetrením bolo zistené EGFR negatívne, na analýzu ALK nebol dostatočný počet buniek. V období 2/2016–10/2016 sa aplikovala 1. lúnia liečby karboplatína, paklitaxel plus bevacizumab 6x, bevacizumab monoterapia 6x. Pri progresii v pľúcach 10/2016 bola opakovaná FBSC, bez zistenia nádorových buniek. V období 11/2016–6/2017 sa aplikovala 2. lúnia liečby docetaxel plus nintedanib 5x, nintedanib monoterapia 2 mesiace. Pri ďalšej progresii 5/2017 sa opakovala FBSC s nálezom buniek pľúcneho adenokarcinómu, TTF1+. Skompletizovaná bola genetická analýza, ALK IHC a ROS1 IHC boli negatívne, zistená bola pozitivita PD-L1 100 %. V 7/2017 bola zahájená liečba atezolizumabom. Po 3 mesiacoch sme na CT pozorovali parciálnu remisiu, trvala 14 mesiacov (obr. 1). Pri progresii v pľúcach na CT 8/2018, vzhľadom na pretrvávajúci klinický benefit, sme sa rozhodli v liečbe pokračovať. Liečba pokračuje ďalších 6 mesiacov po CT progresii, klinický benefit trvá (ku dňu 22. 2. 2019) (obr. 2). Počas liečby sa vyskytli nežiadúce účinky ľahkého stupňa – malé hemoptýzy, paroxysmálny sínusovej tachykardie, synovitída kolena, keratoakantom v oblasti ruky. Pacientka je stále v dobrom výkonnostnom stave PS0/1. Záver: Kazuistika dokumentuje dobrú liečebnú odpoveď na atezolizumab v 3. línii liečby u pacientky s metastatickým pľúcnym adenokarcinómom so 100% PD-L1 pozitivitou. Liečba pokračuje ďalších 6 mesiacov po CT progresii. Pacientka je v stále dobrom výkonnostnom stave PS0/1.



Obr. 1. Odpověď na léčbu atezolizumabom, vľavo CT 7/2017, v strede CT 10/2017, vpravo CT 3/2018.



Obr. 2. Pokračujúca liečba atezolizumabom po progresii, vľavo CT 8/2018, v strede CT 10/2018, vpravo CT 1/2019.

XXII/327. METASTAZUJÍCÍ SVĚTLOBUNĚČNÝ RENÁLNÍ KARCINOM BEZ ZJEVNÉHO PRIMÁRNÍHO LOŽISKA V LEDVINĚ IMITUJÍCÍ POKROČILÉ STADIUM PLICNÍ MALIGNITY

KOLEČKOVÁ M.¹, TICHÝ T.¹, MELICHAR B.², VEVEKOVÁ L.³, HES O.⁴, KOLEK V.⁵, KOLÁŘ Z.¹

¹ Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc, ² Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ³ Oddělení mamární diagnostiky, Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁴ Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Pízeň, ⁵ Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Východiska: Světlobuněčný renální karcinom (ccRC) představuje 65–70 % karcinomů ledvin s maximem výskytu v 6. a 7. deceniu věku a s predominancí u mužského pohlaví. V době diagnózy bývá metastatický rozsev potvrzen přibližně u třetiny případů, predilekčně v plicích. Popsány byly rovněž i pozdní metastázy, a to i několik desetiletí po nefrektomii. U našeho případu svědčil klinický obraz pro primární plicní původ tumoru. Diferenciálně diagnostická histologická rozvaha zahrnovala maligní mezoteliom pleury, adenokarcinom a spinocelulární karcinom plic se světlobuněčnou diferenciací či primární světlobuněčný karcinom plic. Zjištěný imunohistochemický profil nádoru však tyto diagnózy nepotvrzoval. Popis případu: Muž ve věku 62 let s anamnézou 3 měsíce trvající progresivní dušnosti provázené kašlem a recidivujícími pleurálními výpotky. PET/CT vyšetření prokázalo generalizovaný proces s pravostranné akcentovaným zesílením pleury, ložiskovým postižením obou plic, mediastinálních, krčních, břišních paraaortálních i pánevních lymfatických uzlin a skeletu. Pacient zmrírá náhle 1 den po zahájení paliativní chemoterapie. Pitva prokázala maximum změn v pravém hemithoraxu podmíněných difúzní infiltrací parietální a viscerální pleury pravé plíce extrémně tuhým tumorem světle žluté barvy s adhezemi k okolí, který obliteroval truncus pulmonalis. V levé plíci a kůře obou ledvin byla pouze drobná ložiska imitující svým vzhledem metastázy plicního tumoru. Při hlu levé ledviny bylo bez návaznosti na renální parenchym přítomno neobvyklé homogenní ložisko tkáně bílé barvy velikosti 80 × 86 × 72 mm, histologicky identické. Rozsáhlý imunohistochemický

profil (pozitivita CK18, PAX8, vimentinu, androgenového receptoru, napsinu A, negativita mezotelových markerů, TTF-1, CK7, CK20, CDX-2, CD10, PSA, CK-v a PAS-D) nasvědčoval pro metastazující ccRC. Závěr: Uvedli jsme extrémně vzácný případ biopticky i autopticky verifikovaného metastazujícího ccRC bez zjevného primárního ložiska v ledvině. Spekuluje se o možném projevu spontánní regrese primárního renálního tumoru. V našem případě však nelze vzhledem k přítomnosti izolované masy nádorové tkáně při hilu levé ledviny vyloučit ani generalizaci tumoru z ektopické ledviny.

XXII/365. ZEBRA DR. HOUSE

MIKULIČKOVÁ M.

Nemocnice Břeclav

Četnost onkologických onemocnění stále vzrůstá a my se setkáváme s pacienty různého věku s mnoha projevy. Většina symptomů bývá nespecifická, ale po několika vyšetřeních je možné určit diagnózu a následně zahájit léčbu. Je ale řada pacientů, jejichž obtíže jsou matoucí. Ti pak absolvují mnoho vyšetření s nejasným výsledkem, což se odráží i na léčbě. Terapeutický neúspěch má vliv nejen na fyzický, ale i psychický stav pacienta. Ten pak ztrácí víru vůči zdravotnictví, sobě i svému okolí. V kazuistice se zabýváme případem ženy, která v rámci předoperační přípravy k běžnému zákroku podstoupila rentgenologické vyšetření srdce a plic s nespecifickým nálezem. Dříve než bylo provedeno upřesňující vyšetření na CT, došlo v pooperačním období k rozvoji neurologického postižení. To jí v krátkém čase paralyzovalo tak, že byla upoutána na lůžko s nutností umělé plicní ventilace. Následně u ní byl diagnostikován Lambert-Eatonův myastenický syndrom (LEMS). Tento paraneoplastický syndrom vzniká u malobuněčného karcinomu plic, který se také potvrdil. Během resuscitační i onkologické léčby došlo k mnoha komplikacím, které vedly k zastavení terapie a úmrtí této ženy. Kazuistika nemá jen popisovat vzácný LEMS a péči o pacientku, ale zabývá se i tím, jak byla zasažena nejbližší rodina a také my, ošetřovatelský personál.

XXIII. Gynekologická onkologie

XXIII/248. OVARIÁLNÍ PATOLOGIE JAKO PROJEV DEREGULACE ANGIOGENEZE – VÝSLEDKY PILOTNÍ STUDIE

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

¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ² Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ³ LF MU, Brno, ⁴ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Východiska: Angiogeneze v ovariální tkáni, resp. ve žlutém tělísku je proces podléhající regulačním mechanismům, na jehož konci je apoptóza žlutého tělíska zahrnující i zánik veškerého vytvořeného cévního aparátu, resorbuje se volná tekutina v malé pánvi a rozbíhá se nový cyklus. Řídicím centrem osy hypotalamus – hypofýza – ovarium je právě vaječník. Angiogeneze je komplexní proces, na kterém se podílejí endotelie, hladké svalové buňky, pericyty, adipocyty, fibroblasty, destičky, makrofágy atd. Tyto buňky do svého mikroprostředí vylučují jednak různé angiogenní substance (rodina růstových faktorů VEGF, FGF-2, IL-8, IL-1, CXCL8), a jednak proteázy uvolňující z extracelulární matrix růstové faktory, tzn. je přítomen proangiogenní synergismus všech zúčastněných systémů. V klinice ovariálních patologií (benigní nádory, ovariální hyperstimulační syndrom, maligní nádory) existuje znepokojivá podobnost ve vlastní manifestaci onemocnění, resp. patologické stavy různého biologického původu mají téměř uniformní klinický projev (adnexální tumor, volná tekutina v pánvi, dutině břišní, dutině hrudní, hemokoncentrace). Z dosavadních poznatků je zřejmé, že klinické projevy onemocnění souvisejí s mírou deregulace angiogeneze v závislosti na histopatologickém původu onemocnění. V maligní nádorové tkáni je proces angiogeneze chaotický. Retrospektivní analýza sér pacientek prověřuje výpovědní hodnotu subtypu VEGF-D z rodiny růstových faktorů jako potenciálního biomarkeru časného stadia karcinomu vaječníku. Toto onemocnění je v časném stadiu dobře léčitelné soudobými metodami (chirurgický výkon a adjuvantní chemoterapie založená na platinových derivátech). **Soubor pacientů:** Celkem 76 pacientek (n = 76), 39 (52,7 %) pacientek s benigními tumory, 35 (47,3 %) pacientek s maligními tumory, analýza séra metodou ELISA (Quantikine ELISA, Humman VEGF-D Immunoassay). **Výsledky:** Ve srovnávaných skupin pacientek s ovariálním benigním a maligním tumorem z hlediska početnosti a hodnot VEGF-D byl prokázán statisticky významný rozdíl v hodnotách VEGF-D mezi skupinami pacientek (p < 0,001), přičemž pacientky s maligním tumorem měly vyšší hodnoty tohoto růstového faktoru. **Závěr:** Získané výsledky jsou impulsem k provedení prospektivní klinické studie a dalšího prověření růstového faktoru VEGF-D jako potenciálního biomarkeru pro časná stadia karcinomu vaječníku, vejcovodu a primárního peritoneálního karcinomu.

XXIII/251. MUTAČNÍ SCREENING KARCINOMŮ DĚLOŽNÍHO HRDLA POMOCÍ METODY HRM

MOUKOVÁ L.¹, WAYHELOVÁ M.², REZEHNALOVÁ K.², KUGLÍK P.³

¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ² PFF MU, Brno, ³ LF MU, Brno

Pátráním po genových mutacích či chromozomových aberacích u karcinomu děložního hrdla můžeme rozšířit spektrum faktorů jeho vzniku. Cílem studie bylo provést mutační screening u 24 žen s karcinomem děložního hrdla. Primární metodou byla zvolena analýza křivek tání s vysokým rozlišením (HRM). K verifikaci sekvenčních změn bylo použito Sangerovo sekvenování. V souboru bylo 18 spinocelulárních karcinomů a 6 adenokarcinomů zejména ve stadiu I a III. Ke klinickým parametřům patřila přítomnost lymfangioinvasze, detekce HPV infekce, přítomnost metastáz v lymfatických uzlinách, dále se hodnotila přítomnost chromozomální aberace, amplifikace genu hTERT a MYC. Celkem bylo analyzováno 13 mutačních „horkých míst“ 12 genů (BRCA2, CTNNB1, EP300, ERBB2, FBXW7, HRAS, KRAS, MAPK1, NFE2L2, STK 11, PTEN a promotoru genu TERT). Pomocí HRM analýzy bylo zachyceno 11 sekvenčních změn u 10 karcinomů. U 3 karcinomů byly sekvenční změny potvrzeny Sangerovým sekvenováním (1× FBXW7 a 2× PTEN). Výsledky mutačního screeningu byly následně spojeny s pilotní studií Wayhelové et al [1], kteří u identické skupiny vzorků analyzovali přítomnost mutace v mutačních „horkých místech“ genů EGFR, PIK3CA, TP53, KRAS. U 16 karcinomů bylo celkově metodou HRM zachyceno 21 sekvenčních změn v 6 genech (CTNNB1, FBXW7, KRAS, PIK3CA, PTEN a promotoru genu TERT). Sangrenovým sekvenováním bylo identifikováno 7 sekvenčních změn. Výsledky mutačních analýz byly porovnány s klinickými daty. Byla nalezena souvislost sekvenčních změn v genu KRAS u adenokarcinomů a HPV negativních nádorů. Sekvenční změny v genu KRAS byly detekovány u prognosticky nepříznivých pacientek a u žen ve vyšším riziku recidivy nemoci. V promotoru genu TERT byl prokázán výskyt sekvenčních změn tam, kde nebyla amplifikace genu hTERT. Získané poznatky naznačují určitou roli genových mutací při vzniku karcinomu děložního hrdla. Pacientky s detekovanou sekvenční změnou by v budoucnu mohly profitovat z cílené léčby.

Literatura: [1] Wayhelová et al, 2016.

Podpořeno grantem MUNI/A/0958/2018.

XXIII/322. DETEKCE HPV DNA V CERVIKOVAGINÁLNÍM STĚRU ZÍSKANÉM SAMOODBĚREM A CERVIKÁLNÍM STĚRU ODEBRANÉM GYNEKOLOGEM

JAWOREK H.¹, KOUDELÁKOVÁ V.¹, UVÍROVÁ M.², HAJDÚCH M.¹

¹ Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci, ² CGB laboratoř a.s, Ostrava

Východiska: Karcinom cervixu, třetí nejrozšířenější nádorové onemocnění u žen, je způsobeno infekcí vysoce rizikovými podtypy lidského papilomaviru (hrHPV). V současné době je v ČR cervikální screeningový program založený na cytologickém vyšetření stěru děložního čípku. V řadě zemí jsou již pro primární screening používány metody detekující přítomnost HPV, které jsou schopny zachytit > 99 % pokročilých CIN a nádorů. Některé země do svého screeningového programu také implementovaly možnost samoodběru pro ženy, které se screeningu dlouhodobě neúčastní. Cílem tohoto projektu je porovnání hrHPV prevalence v české screeningové populaci v cervikálních stěrech odebraných gynekologem a paralelně odebraných cervikovaginálních stěrech získaných samoodběrem. **Metody:** Cervikální stěry byly odebrány gynekologem při pravidelné gynekologické prohlídce 544 ženám. Poté každá žena provedla cervikovaginální stěr pomocí samoodběrové soupravy careHPV (Qiagen). Oba vzorky byly testovány pomocí HPV DNA detekční metody

Hybrid Capture 2 (HC2, Qiagen). HrHPV pozitivní vzorky byly následně testovány pomocí PapilloCheck HPV-Screening (Greiner Bio-One) umožňujícího HPV genotypizaci. **Výsledky:** Všechny vzorky bylo možné vyšetřit pomocí metody HC2. Přítomnost hrHPV byla detekována u 11,2 % cervikálních stěrů a 14,0 % cervikovaginálních stěrů. U 16,0 % žen byla detekována přítomnost hrHPV v alespoň jednom z vyšetřovaných vzorků. Výsledky detekce hrHPV pomocí HC2 se u obou typů vzorku shodovaly v 93,2 %. Přítomnost HPV16 a/nebo HPV18 byla detekována u 21,3 % hrHPV pozitivních cervikálních stěrů a 14,5 % hrHPV pozitivních cervikovaginálních stěrů. **Závěr:** Použití samoodběrové sady je vhodné pro detekci hrHPV. Možnost samoodběru by mohla zvýšit počet žen účastnících se screeningu cervikálního karcinomu, a tím se podílet na snížení morbiditidy cervikálního karcinomu.

Za podpory grantů IGA LF UP 2019_003.

XXIII/323. NENÍ RADNO PODCEŇOVAT HPV INFEKCI – KAZUISTIKA

MOUKOVÁ L.¹, ZATOČIL P.¹, KOLÁŘOVÁ H.¹, FABIAN P.², NENUTIL R.²

¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ² Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

Pacientka ročník 1962 v 1/2006 v cytologii čípku nález H-SIL, následně 1/2006 provedena konizace děložního hrdla se separovanou abrazií dělohy. V definitivní histologii popsán cervikální karcinom *in situ* in sano pTis, HPV koilocyty. Pacientka byla nadále pravidelně sledovaná v Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ). V 2/2011 provedena mikroabrazie hrdla s nálezem recidivy karcinomu *in situ*, šířícím se na endometrium. Provedeno komplexní přešetření, na přání pacientky operace v 7/2011 s indikovanou laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomií a s oboustrannou adnexektomií. V definitivní histologii popis plošného rezidua karcinomu *in situ*. Nadále pravidelná dispenzarizace v MOÚ. V 7/2013 vznik drobného polypu v pravé hraně pochvy, doporučena excize polypu. Pacientka operaci odkládala, výkon proveden 12/2013. V definitivní histologii nález VaIN III pTis, pozitivita p16. Pacientka nadále pravidelně dispenzarizovaná v MOÚ. V 5/2016 v cytologii pochvy popis recidivy skvamózní atypie nevyklučující HGL v místě původního polypu. Pacientka z pracovních důvodů opět operační řešení odkládala. V 11/2016 nález v OC HSIL v pravé části pochvy a ve vrcholu pochvy nález HSIL + VaIN. Přes urgence neměla pacientka na operační řešení z pracovních důvodů čas. V 2/2017 provedeny mnohočetné biopsie pochvy s histologickým nálezem karcinomu pochvy non in sano. Naplánována stagingová vyšetření. Ve 4/2017 provedena abdominální parciální kolpektomie. V preparátu popsána rezidua HG SIL a LG SIL s fokusem mikroinvasze do 0,7 mm, klasifikace pT1 pNx pM0 FIGO I. Od té doby pacientka chodí pravidelně na onkogynekologické kontroly. V roce 2018 profylakticky vakcinována proti HPV infekci ve snaze zabránit prekancerózám jiných lokalit. T. č. bez známek recidivy. **Závěr:** HPV infekce je sexuálně přenosná, postihuje zejména genitoanální oblast. Při vzniku drobných mikrotraumat za koincidence jiných infekcí a při současné imunopresi nastávají skvělé podmínky pro zabudování high-risk HPV do genomu buněk a k rozvoji prekanceróz až karcinomů. Pravidelné gynekologické kontroly, včasné řešení abnormalit a profylaktická vakcinace mohou výrazně snížit incidenci genitoanálních HPV asociovaných karcinomů.

XXIII/324. OVARIÁLNÍ TUMOR, NEČEKANÉ FINÁLE – KAZUISTIKA

MOUKOVÁ L.¹, KUBÍČKOVÁ M.², BOBOT L.³, OPLETAL P.⁴, DOLEŽELOVÁ H.⁵

¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ² Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno, ³ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno,

⁴ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, ⁵ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Pacientka ročník 1938 od 8/2016 pozorovala tlaky v břiše, zhoršení gastrointestinálních obtíží s postupným snižováním příjmu potravy. V 11/2016 přijata do Masarykova onkologického ústavu (MOÚ). Dle CT břicha nález velmi objemného solidně cystoidního tumoru břicha 40 cm v průměru, který vycházel z pravé adnexální krajiny pánve a šířil se až k játrům. Tumor byl expanzivní vůči dolní duté žíle a ilickým cévám, k renálnímu cévnímu svazku, ureterům bilat., dislokoval střevo. Na CT hrudníku metastázová infiltrace předního mediastina s kalcifikacemi, stlačující tracheu nad bifurkací, metastázy paramediastinální s infiltrací pleury. Laboratorně elevace nádorových markerů CA 215 (186), HE 4 (108), CA 19-9 (5 582). Ze semivitální indikace s ohledem na velikost tumoru a vysoké riziko rozvoje ileu byla v 11/2016 provedena abdominální hysterektomie s oboustrannou adnexektomií, appendektomií, evakuací ascitu a odběr biopsií. Operační výkon bez komplikací. V definitivní histologii popsán mucinózní cystadenom pravého ovaria. V 1/2017 provedena biopsie mediastina, diagnostikován inoperabilní thymom mediastina T4 Nx M1. Ve Fakultní nemocnici Brno podány tři série DDP/etoposid. V MOÚ následovala paliativní radioterapie do 7/2017 (21 × 2 Gy). T. č. pacientka bez známek onkologické recidivy, těší se dobrému zdraví. **Závěr:** Operační výkon zachránil pacientce život. I přes veškerá dostupná vyšetření může být definitivní histologie tumoru překvapující. U velkých tumorů hrozí riziko vzniku dekompresního syndromu peroperačně, embolizace či postupného rozvoje ileózního stavu. Thymomy patří k velmi vzácným maligním nádorům. Pacientka neměla žádné klinické obtíže z postižení mediastina.

XXIII/379. ROLE HYPERTERMICKÉ INTRAPERITONEÁLNÍ CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ OVARIÁLNÍHO KARCINOMU

FERANEC R., CHOVANEC J.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Ovariální karcinom představuje nejčastější příčinu úmrtí z gynekologických malignit. U většiny pacientek je nemoc diagnostikována v pokročilém stadiu s peritoneální karcinomatózou. Základem léčby je primární cytoredukční výkon s cílem dosažení mikroskopického rezidua s následnou systémovou léčbou chemoterapií. Potvrzuje se přínos intraperitoneální chemoterapie v primární léčbě. V současné době lze pozorovat rostoucí zájem o zhodnocení potenciálního přínosu radikální cytoredukční operace v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC) v primární léčbě pokročilého ovariálního karcinomu i v terapii recidivující nemoci. Výsledky fáze III recentních prospektivních randomizovaných studií jsou slibné. Pro případné rutinní začlenění metody do standardní léčebné strategie pokročilého ovariálního karcinomu jsou nutná další data.

XXIII/386. SOUHRNNÉ BENEFITY VAKCINACE PROTI HPV INFEKCI

MOUKOVÁ L.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Vakcinace proti infekci lidským papillomavirem (HPV) byla zahájena v ČR v roce 2006. Postupně se rozšiřoval počet vakcín na trhu. V současné době je možný výběr ze tří neživých rekombinantních profylaktických vakcín. K dispozici jsou Gardasil (původní název Silgard) proti typu HPV 6, 11, 16, 18; Cervarix proti typu HPV 16, 18; Gardasil9 proti typu HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Zpočátku se účinek vakcinace soustředil zejména na prekancerózy a karcinomy děložního hrdla asociované s high-risk HPV typem 16 a 18. U kvadrivalentní a nonovalentní vakciny byl navíc prokázán efekt v prevenci sexuálně přenosných benigních genitoanálních kondylomat souvisejících s HPV typem 6 a 11. V současné době je rozšířené indikační spektrum prevence dle SPC jednotlivých vakcín, je možné navíc získat ochranu u prekanceróz a karcinomů anu, karcinomů pochvy a zevního genitálu. Neustále se setkávám s mýtem, že vakcíny jsou určeny jen pro mladé. U chlapců a dívek, kteří ještě nezahájili pohlavní styk, je vakcinace při dobrém imunitním systému účinná cca ve 100 %. U sexuálně aktivní populace má účinek cca 80 %. Svůj význam si našla vakcinace i u pacientek po konizacích děložního hrdla. Vakcinací dochází ke snížení rizika recidiv prekanceróz high-risk HPV asociovaných s daným typem, proti kterému je vakcína zaměřena. Závěr: Benefit vakcinace proti HPV infekci je jednoznačný, ačkoliv je toto téma stále diskutováno. U karcinomů děložního hrdla je znatelný pokles incidence v ČR, k čemuž přispělo zavedení celoplošného očkování ve věku od 13 do 14 let. Postupně se rozšířila možnost vakcinace u chlapců. Ke komplexnosti nutno konstatovat, že samotná vakcinace proti HPV nás nespasí, ale sníží riziko HPV asociovaných onkologických nemocí. Preventivní pravidelné gynekologické kontroly u žen jsou nezbytnou součástí včasného zachytu abnormalit. Bohužel pravidelné proktologické a ORL preventivní prohlídky nejsou stále hrazeny pojišťovnou. K samotnému meritu vakcinace – při výběru vakcíny dle mého názoru platí pravidlo „vyšší bere“. Čím je větší počet „virus like particules“ ve vakcíně, tím je širší spektrum ochrany, čemuž v současné době vévodí nonovalentní vakcína. Považuji za důležité zdůraznit, že imunosuprimované ženy jsou více náchylné k zabudování HPV do genomu buněk s následným vznikem karcinomu. Protože si jejich tělo nevytvoří vakcinační protilátky, je pro ně obzvláště důležitý navakcinovaný HPV sexuálně bezpečný partner.

XXIV. Uroonkologie

XXIV/66. RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE PRO KARCINOM PROSTATY V ČR V LETECH 2010–2017, ANALÝZA DAT NÁRODNÍHO ZDRAVOTNICKÉHO INFORMAČNÍHO SYSTÉMU

BABJUK M.¹, DUŠEK L.^{2,3}

¹ Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, ² Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha; ³ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Úvod: Radikální prostatektomie zaujímá významné místo v terapii lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty. V tomto sdělení prezentujeme plošnou analýzu situace a výsledků v ČR v letech 2010–2017. **Materiál a metody:** Analýza se opírá o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) a národních zdravotních registrů. Analyzována jsou data z Národního registru hospitalizovaných (NRHOSP), Národního onkologického registru (NOR) a Listu o prohlídce zemřelého (LPZ). Vzhledem k absenci jednotného způsobu vykazování ve sledovaném období byl pro robotické operace proveden cílený sběr dat, který byl zaměřen na všechna centra poskytující robotické operace, pro analýzu byly využity záznamy o roboticky asistovaných prostatektomiích. Analýza je provedena pro prostatektomie provedené v období 2010–2017. Pro analýzu využívající napojená data NOR, která jsou k dispozici do roku 2016, je hodnoceno období 2010–2016. Pro identifikaci prostatektomií byl využit: 1) cílený sběr dat o robotických operacích – výběr záznamů roboticky asistovaných prostatektomií; 2) otevřené a laparoskopické radikální prostatektomie vykázané v datech NRHOSP v kódech 76469, 76705, 90935 (VZP), 76656 (VZP), 76651 (VZP), případně kód 51711 v kombinaci s některým z kódů prostatektomií. **Výsledky:** Počet provedených radikálních prostatektomií v ČR se zvýšil z 2 250 v roce 2010 na 2 689 v roce 2017, procentuálně se jedná v jednotlivých letech o 32–38 % z celkového počtu pacientů s diagnostikovaným karcinomem prostaty, aniž by bylo možné pozorovat jednoznačný vzestupný trend. Ve sledovaném období stoupá procento robotických operací z 37 % v roce 2010 až na 59 % v roce 2017. Zastoupení otevřených výkonů kleslo z 60 na 23 %, procento laparoskopických radikálních prostatektomií zůstává v posledních 5 letech stabilní. Celkové 5leté přežití u 12 647 pacientů dosáhlo 90,4 % (u více než 5 000 robotických výkonů 92,5 %). U 8 807 pacientů ve stadiích I a II činilo 5leté přežití 91,6 %, u 2 177 ve stadiu 3 pak 86,9 %. **Závěr:** Z prezentovaných analýz souboru vyplývá, že radikální prostatektomie je rutinně prováděný výkon v ČR s trendem k širšímu využití moderních technologií. Krátkodobé výsledky přežití se zdají být srovnatelné se světovými údaji, vyžadují však dlouhodobější sledování. Analýza byla provedena ve spolupráci se zástupci robotických center v ČR a zaměstnanců analytického týmu ÚZIS a IBA.

XXIV/79. PŘEŽITÍ NEMOCNÝCH V ZÁVISLOSTI NA MSKCC SKÓRE V 1. LINII LÉČBY SUNITINIBEM U MRCC

FÍNEK J.¹, POPRACH A.², MELICHAR B.³, KOPECKÝ J.⁴, ZEMANOVÁ M.⁵, BÜCHLER T.⁶, KOPEČKOVÁ K.⁷, FILALA O.¹

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ³ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁴ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, ⁵ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ⁶ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ⁷ Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Cíl: Cílem studie bylo zhodnotit vliv skóre Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC) v 1. linii léčby sunitinibem na celkové přežití nemocných s metastatickým renálním karcinomem. **Metodika:** Do analýzy byli zahrnuti všichni pacienti, kteří měli v registru RenIS ke dni 8. 1. 2018 validní záznam o léčbě sunitinibem v 1. linii. **Výsledky:** Z 2 390 nemocných bylo 1 723 (72,1 %) mužů a 667 (27,9 %) žen. Medián věku byl 63,9 let (46,8–77,9). Karcinom ze světlých buněk byl diagnostikován u 94,6 % nemocných, papilární karcinom u 4,6 % nemocných, ostatní varianty < 1 %. V době stanovení diagnózy mělo stadium onemocnění I 14,6 %, stadium II 12,9 %, stadium III 18,7 %, stadium IV 42,4 % pacientů a neznámé stadium bylo u 11,4 % pacientů. K 8. 1. 2018 zemřelo 35,6 % nemocných, 55,2 % žije a u 9,2 % je stav neznámý. Prognóza dle MSKCC skóre hodnocena jako dobrá u 8,6 (33,7 %) nemocných, střední u 1 450 (60,7 %) nemocných a špatná u 134 (5,6 %) nemocných. Přežití bez progresu – bylo dosaženo mediánu 10,6 měsíce (95% CI 9,9–11,5), přežití bez progresu 1 rok 46,9 % (44,7–49,0), 3 roky 16,6 %, (14,9–18,4), 5 let 8,4 % (7,0–7,9). Délka léčby sunitinibem – medián 6,6 měsíce (0,39–35). Klinického benefitu CR + PR + SD dosaženo u 1 418 nemocných (59,3 %). Medián (95% CI) celkového přežití všech prognostických skupin 28,5 měsíce (26,3–30,5). Přežití 1 rok dosaženo u 73,3 % (7,14–75,2), 3 roky u 42,9 % (40,5–45,2), 5 let 26,8 % (24,3–29,2), vše 95% CI. Medián času pro progresu 10,6 měsíce (95% CI 9,9 – 11,5). Přežití bez progresu dle MSKCC skóre s jedním či dvěma rizikovými faktory. Jeden rizikový faktor (95% CI) 10,1 měsíc (9,4–11,4), 2 rizikové faktory 6,2 měsíce (5,5–7,5). Celkové přežití – medián (95% CI) činil u dobré prognostické skupiny 44,7 měsíce (40,9–50,5), střední 24,1 měsíce (21,9–26,0), špatné prognostické skupiny 9,5 měsíce (7,2–14,1). Celkové přežití od zahájení celkové léčby MSKCC skóre, porovnání jednoho či dvou rizikových faktorů (p < 0,001 medián 95% CI) ve středně rizikové skupině – v případě jednoho rizikového faktoru medián přežití 28,2 měsíce (25,9–30,7), v případě dvou rizikových faktorů medián přežití 16,2 měsíce (14,5–20,2). **Závěr:** Nemocní s lepším skóre dle MSKCC dosahují jak delšího času do progresu onemocnění, tak delšího celkového přežití. Zajímavé je rozdělení nemocných dle počtu rizikových faktorů ve střední prognostické skupině, které jasně ukazuje význam tohoto dělení a rozdělení této heterogenní skupiny s jedním či dvěma rizikovými faktory na zcela rozdílné populace, u kterých se s přicházející imunoterapií významně mění léčebná doporučení.

XXIV/80. EXTRAPERITONEÁLNÍ RADIKÁLNÍ CYSTEKTOMIE U PACIENTŮ S NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

BABJUK M., BRISUDA A., VESELÝ Š.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Cíl: Radikální cystektomie pro nádor močového měchýře je spojena s vysokým rizikem komplikací. Jejich riziko lze snížit rezervační peritonea důsledným oddělením dutiny peritoneální od malé pánve. Cílem práce je prezentovat operační techniku i výsledky u prvních 57 operovaných pacientů. **Metody:** Hodnotili jsme výsledky 57 pacientů (skupina A) operovaných peritoneum šetřící technikou od 11/2015 do 3/2018, které jsme srovnali s 57 pacienty (skupina B) operovanými klasickou

technikou od 6/2015 do 3/2018. Operační technika spočívá v preparaci peritonea a jeho oddělení od vrcholu a zadní stěny měchýře. Derivace (ileální neovezika nebo ureteroileostomie) je umístěna extraperitoneálně. Součástí výkonu byla pánevní lymfadenektomie. Operováno bylo 51 mužů a 6 žen ve skupině A a 38 mužů a 19 žen ve skupině B. Věk se pohyboval v rozmezí 43–76 let ve skupině A (průměrný věk 64,6 let) a v rozmezí 37–77 let ve skupině B (průměrný věk 67,6). Derivace moči byla řešena ileální neovezikou 21× ve skupině A a 11× ve skupině B a ureteroileostomií byla řešena 36× ve skupině A a 46× ve skupině B. K hodnocení komplikací byl použit Clavien–Dindo systém. **Výsledky:** Kategorie nádoru byla pT0 u 9 a 8; pTa, 1, Tis u 16 a 20; pT2 u 13 a 7; pT3 u 11 a 11; pT4a u 8 a 11 ve skupině A a B. Nález pN+ byl zachycen u 10 a 10 pacientů. Krevní ztráty dosáhly průměrně 1 121 a 1 172 ml, průměrná délka výkonu 274 a 277 min. Komplikace se do 90 dnů po výkonu objevily u 30 pacientů ve skupině A a u 25 v B, z toho gastrointestinální (GIT) komplikace u 9 a 11. Při hodnocení posledních 30 operovaných postihly GIT komplikace jednoho nemocného ve skupině A a 6 ve skupině B. Tři pacienti ve skupině B zemřeli do 90 dnů po výkonu, dva na progresi základního onemocnění, jeden na komplikace spojené s mechanickým ileem. **Závěr:** Předběžné výsledky ukazují proveditelnost výkonu i průběžně klesající riziko GIT komplikací.

XXIV/81. PREDIKCIA PREŽÍVANIA PACIENTOV S METASTATICKÝMI UROTELOVÝMI KARCINÓMAMI POMOCOU SYSTÉMOVÉHO IMUNOLOGICKÉHO ZÁPALOVÉHO INDEXU

PALACKA P., SYČOVÁ-MILÁ Z., OBERTO VÁ J., REJLEKOVÁ K., CHO VANE C M., SLOPOVSKÝ J., MEGO M.

Národní onkologický ústav, Bratislava

Úvod: Systémový imunologický zápalový index (SII) je prognostickým faktorom pri viacerých zhubných nádorových ochoreniach. Cieľom štúdie bolo zistiť prognostický význam SII pred prvou aplikáciou a v čase 6 týždňov od začatia chemoterapie 1. línie u pacientov s metastatickými urotelovými karcinómami (MUC). **Metódy:** Retrospektívne sme analyzovali súbor 181 pacientov (135 mužov) s MUC (močový mechúr 154, renálna panvička alebo ureter 27) liečených kombinovanou chemoterapiou 1. línie na bázi platínového derivátu v Národnom onkologickom ústave v Bratislave v rokoch 2000–2015. Medián Karnofského indexu bol 90 % (30–100 %), viscerálne metastázy malo 84 pacientov. SII sme vypočítali na základe počtu trombocytov (P), neutrofilov (N) a lymfocytov (L) pomocou vzorca $P \times N / L$. Súbor bol na základe mediánu rozdelený do skupiny s vysokými hodnotami SII a skupiny s nízkymi hodnotami SII. Na odhad prežívania bez progresie (PFS), celkového prežívania (OS) a ich 95% KI (konfidenčný interval) sme použili Kaplanovu-Meierovu metódu a na porovnanie skupín logrank test. Do multivariačnej analýzy (Coxova regresia) bol zahrnutý Karnofski index, prítomnosť viscerálnych metastáz, vstupné hodnoty SII a hodnoty SII v čase 6 týždňov od začatia terapie. **Výsledky:** Pri mediáne sledovania 10,5 mesiaca (1–159 mesiacov) sme progresiu ochorenia zaznamenali u 112 pacientov. Do času konečnej analýzy zomrelo 170 chorých. Pacienti s nízkymi vstupnými hodnotami SII mali signifikantne lepšie PFS a OS v porovnaní s chorými s vysokými hodnotami SII (HR 0,60; 95% KI 0,44–0,81 pre PFS; HR 0,52; 95% KI 0,38–0,71 pre OS). Pacienti s nízkymi hodnotami SII v čase 6 týždňov od začatia liečby mali signifikantne lepšie PFS a OS oproti chorým s vysokými hodnotami SII (HR 0,61; 95% KI 0,45–0,83 pre PFS; HR 0,57; 95% KI 0,42–0,78 pre OS). Multivariačná analýza potvrdila nezávislý prognostický význam vstupných hodnôt SII a SII v čase 6 týždňov od začiatku liečby. **Záver:** Vstupné hodnoty SII a SII v čase 6 týždňov od začatia 1. línie kombinovanej chemoterapie na bázi platínového derivátu sú nezávislým prediktorom prežívania jedincov s MUC. V budúcnosti by pacienti mohli byť na základe SII stratifikovaní do klinických štúdií – chorí s vysokými hodnotami SII by mohli byť kandidátmi na experimentálnu systémovú terapiu 1. línie.

XXIV/82. PODÁNÍ ATEZOLIZUMABU V LÉČBĚ METASTATICKÉHO UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU

MATOUŠKOVÁ M.^{1,2}, BÜCHLER T.², SKÁLOVÁ J.², ŽITŇANSKÁ L.²

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

Úvod: Přejchodný epitel (urotel) vystylá od kalichů ledvin přes pánvičku, močovody, močový měchýř i část močové trubice. Nádorová onemocnění močového měchýře, především neinvazivní nádory, jsou relativně častá a zatěžují zdravotní systém i nemocné častými recidivami. Postižení horních močových cest jsou významně nižší, uretry raritní. Uroteliální nádory představují > 95 % všech nádorů močového měchýře a vývodných cest močových. Téměř 25 % nádorů z urotelu léčíme jako pokročilá nebo metastatická stadia. Jejich prognóza je špatná. Paliativní léčba spočívá především v podání chemoterapie na bázi platiny. V roce 2017 byla schválena pro metastatický uroteliální karcinom (mUC) regulačními agenturami imunoterapie u nemocných po selhání cDDP nebo v 1. linii pro platinu nevhodných, nově u této skupiny nemocných s expresí PD-L1 > 5 %. Prezentujeme zkušenosti s podáním atezolizumabu. **Materiál a metody:** Předkládáme soubor 10 nemocných s mUC, předléčených chemoterapií na bázi platiny, obvykle cDDP, kteří podstoupili léčbu atezolizumabem. Léčili jsme 9 mužů a 1 ženu. U 7 nemocných byl primárním tumorem papilokarcinom měchýře, 3 nemocní měli primárně uroteliální karcinom horních močových cest. Atezolizumab je monoklonální protilátka proti PD-L1 proteinu. Podává se každé 3 týdny v dávce 1 200 mg i.v. v krátké infuzi. Sledování po třech cyklech laboratorně a CT scanem. **Výsledky:** Soubor nemocných s φ 56,6 roku (39–82), 9 mužů, 1 žena. Léčba byla ukončena pro progresi, obvykle na CT, u 2 pacientů i pro klinickou. Medián odpovědi dosáhl 5 aplikací, obvykle s částečnou odpovědí, 2 nemocní hodnocení jako stabilizace nemocí. U jediného nemocného s úplnou odpovědí přesáhl počet aplikací dvacet osm cyklů. Žena žije s mírnou progresí nemocí po sedmácti cyklech. Zemřeli 4 nemocní. Léčba je dobře tolerována. Nežádoucí účinky jsou minimální, neprokázali jsme tyreotoxicitu ani kardiotoxicitu. **Závěr:** Podání imunoterapie u nemocných s mUC rozšiřuje možnosti léčby o odlišnou modalitu. Významnou naději může mít imunoterapie pro nemocné po selhání cytotoxického režimu s cDDP nebo pro nemocné nevhodné pro její podání. Průkaz PD-L1 je podmínkou léčby u pacientů nevhodných k podání cDDP. Aplikaci neomezuje výkonnostní stav. Nežádoucí účinky imunoterapie jsou odlišné od jiných modalit systémové léčby, především v rámci systémové „autoimunní“ odpovědi. Na odborném světovém fóru budou nyní v brzkém budoucnu prezentovány výstupy dalších studií s poměrně slibnými výsledky.

XXIV/83. VISCERÁLNÍ METASTÁZY U KASTRAČNĚ-REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

KATOLICKÁ J., FILIPENSKÝ P.

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

Úvod: Pacienti s viscerálními metastázami u kastročně-rezistentního karcinomu prostaty (CRPC) mají velmi špatnou prognózu. Byli s zařazování a léčeni v rámci klinických studií fáze III s docetaxelem, kabazitaxelem, abirateronem a enzalutanimem v postchemoindikaci, které prokázaly přínos pro celkové přežití (OS). Po

léčbě docetaxelem v rámci studie TAX 327 byl medián OS 20,8 měsíce pro muže pouze s kostními postižením vs. 13,8 měsíce pro muže s jaterními metastázami. Analýza studie AFFIRM s enzalutamidem ukázala, že přítomnost jaterních metastáz je nezávislý prediktor OS ($p < 0,0002$). V rámci prechemoindikace nemocní s viscerálními metastázami naopak do studie s abirateronem zařazení nebyli. Vyloučeni byli také při podání radia-223 v rámci studie ALSYMPCA. **Metodika:** Celkem 335 nemocných bylo léčeno v letech 2009–2018 s CRPC v rámci našeho pracoviště. Kostní metastázy byly nejčastějším místem metastatického rozsevu (83 %), jaterní metastázy jsme diagnostikovali u 8 %, plicní u 12 %, mozkové u 1 % pacientů. Z hodnocení jsme vyloučili pacienty s jinou histologií než acinární adenokarcinom. Chemoterapie docetaxelem jako prvním ze sekvence byla podaná u 74 % mužů s CRPC s viscerálními metastázami. V rámci terapie byla nejvíce (35 %) indikována sekvence docetaxel, kabazitaxel, enzalutamid v závislosti na době vzniku viscerálního metastatického postižení. Jeden nemocný se solitární plicní metastázou podstoupil chirurgickou metastazektomií. Nemocní s jaterními metastázami již v době diagnózy metastatického CRPC onemocnění měli nejkratší OS 7,2 měsíce. **Závěr:** I když viscerální orgány nepatří mezi nejčastější místa metastázování karcinomu prostaty, jsou v případě postižení spojeny s kratším OS. Jejich léčba je oproti nemocným s pouze kostními metastatickým postižením více individualizovaná.

XXIV/84. VYHODNOCENÍ VLASTNÍHO SOUBORU PACIENTŮ S KARCINOMEM PROSTATY LÉČENÝCH ARTA V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU V LETECH 2013–2017

NAVRÁTIL J., POPRACH A., LAKOMÝ R., KOCÁK I., SELINGEROVÁ I., SVOBODA M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Karcinom prostaty patří mezi nejčastější mužská onkologická onemocnění s maximem výskytu ve věku kolem 70 let. 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-resistentní formy. V léčbě se pak uplatňuje chemoterapie docetaxel nebo hormonální preparáty druhé generace tzv. ARTA léky (abirateron a enzalutamid). Cílem naší práce bylo shromáždit reprezentativní vzorek pacientů s diseminovaným karcinodem prostaty, kteří byli léčeni abirateronem či enzalutamidem v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2013–2017. **Soubor pacientů a metody:** Na souboru 112 pacientů s diseminovaným karcinodem prostaty jsme provedli základní klinicko-patologickou a epidemiologickou analýzu. **Výsledky:** Medián věku pacientů v době diagnózy byl 65 let, rozpětí 43–84 let. Medián doby sledování byl 115,9 měsíce. Medián délky léčby ARTA 9,2 měsíce. Medián doby do progresu byl 10,1 měsíce, bez progresu ve 2 a 3 letech bylo 29,5 resp. 14 % pacientů. Medián celkového přežití byl 105,8 měsíce. ARTA preparáty bylo léčeno min. 2 roky 25,9 % a min. 3 roky 11,5 % pacientů. Abirateronem bylo léčeno 60 % pacientů. Léčba byla přerušena či ukončena pro nežádoucí účinky u 9 % pacientů léčených abirateronem a u 7 % léčených enzalutamidem. Další výsledky budou prezentovány v přednášce. **Závěr:** I přes významné pokroky v léčbě zůstává diseminovaný karcinom prostaty stále nevyhléditelným onemocněním. Nové hormonální léky ale významně prodlužují celkové přežití pacientů a zachovávají dobrou kvalitu života.

XXIV/85. STEREOTAKTICKÁ PROTONOVÁ RADIOTERAPIE NÍZCE A STŘEDNĚ RIZIKOVÉHO KARCINOMU PROSTATY – 4LETÉ HODNOCENÍ

KUBEŠ J., SLÁVIKOVÁ S., VINAKURAU Š., VÍTEK P., ONDROVÁ B., DĚDEČKOVÁ K., VONDRÁČEK V., NAVRÁTIL M., HAAS A.

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

Úvod: Stereotaktická radioterapie karcinomu prostaty je běžnou modalitou fotonové radioterapie. Pencil beam scanning (PBS) umožňuje při stejné frakcionaci dosažení lepší dávkové distribuce a činí protonovou radioterapii přístupnější pro pacienty s karcinodem prostaty. **Materiál a metody:** V období od února 2013 do května 2015 bylo léčeno 102 pacientů s karcinodem prostaty nízkého nebo středního rizika protonovou radioterapií s modulovanou intenzitou (IMPT), stereotaktickým režimem (36,25 GyE v 5 frakcích). Průměrný věk byl 64,0 let, průměrná hodnota PSA před léčbou byla 5,5 $\mu\text{g/l}$ (medián 5,12 $\mu\text{g/l}$); 51 pacientů (50 %) bylo ve skupině s nízkým rizikem, 51 pacientů (50 %) spadalo do skupiny se středním rizikem, 18 pacientů (17,5 %) mělo neoadjuvantní hormonální léčbu a žádný pacient neměl adjuvantní hormonální léčbu. Hodnotili jsme přežití bez PSA relapsu, lokalizaci relapsu a pozdní toxicitu. **Výsledky:** Všichni pacienti dokončili léčbu bez přerušeni. Medián doby sledování je 48,1 měsíce. Průměrná doba léčby byla 9,3 dny (medián 9 dnů). Akutní toxicita (CTCAE v.4) byla gastrointestinální (GI) grade 1 – 15,38 %; grade 2 – 1,92 %; genitourinární (GU) grade 1 – 48,08 %; grade 2 – 15,38 % pro nízké riziko a GI grade 1 – 16,67 %; grade 2 – 2,08 %; GU grade 1 – 58,33 %; grade 2 – 16,67 % pro riziko střední. Nebyla pozorována žádná toxicita grade 3. Kumulativní gastrointestinální pozdní toxicita (CTCAE v.4) grade 2 byla pozorována u 7 pacientů (6,8 %, rektální krvácení) a u všech se jednalo o krátkodobý problém. Genitourinární pozdní toxicita (CTCAE) grade 2 byla pozorována u 1 pacienta (0,9 %, inkontinence). Čtyřleté přežití bez PSA relapsu (PSA DFS) pro nízké rizikový karcinom je 98 %. Čtyřleté PSA DFS pro středně rizikový karcinom je 88 %. Dosud byl relaps detekován u 1 (1,9 %) nemocného s nízké rizikovým karcinodem a 6 (11,7 %) nemocných se středně rizikovým karcinodem. Všem pacientům s relapsem bylo provedeno cholinové PET/CT. Nebyl pozorován žádný lokální relaps onemocnění. U všech 7 nemocných byl detekován relaps v pánevních lymfatických uzlinách, u 2 z nich navíc ve skeletu. **Závěr:** Stereotaktická protonová radioterapie karcinomu prostaty je proveditelná s dobrým profilem akutní i pozdní toxicity. Čtyřleté výsledky jsou slibné.

XXIV/86. IGRT KARCINOMU PROSTATY – 6LETÉ VÝSLEDKY

ODRÁŽKA K.¹, DOLEŽEL M.¹, VAŇÁSEK J.¹, ULRYCH V.¹, HLÁVKA A.¹, ŠTUK J.¹, VÍTKOVÁ M.¹, KOLÁŘOVÁ I.¹, MÁLKOVÁ K.¹, MYNAŘÍK J.¹, ZAHRADNÍK L.¹, VACULÍKOVÁ M.², HAFUDA A.³

¹ Oddělení klinické a radiační onkologie, Multiscan, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., ² Onkologické oddělení, Oblastní nemocnice Trutnov a.s., ³ Urologické oddělení, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s.

Východiska: Vyhodnotili jsme chronickou toxicitu adaptivní obrazem navigované radioterapie s modulovanou intenzitou (adaptivní IG-IMRT) u pacientů s lokalizovaným karcinodem prostaty. **Soubor pacientů a metody:** Adaptivní IG-IMRT bylo léčeno 202 pacientů s karcinodem prostaty T1–3 cN0/pN0 M0. S využitím kilovoltážního CT kónickým svazkem (CBCT), prováděného během prvních 10 frakcí radioterapie, byla stanovena průměrná pozice prostaty

vůči skeletu pánve ve třech osách. Adaptovaný ozařovací plán pro druhou fázi radioterapie zahrnoval posun izocentra do jeho průměrné pozice (korekce systematické chyby Σ). Podle velikosti náhodné chyby σ byl upraven lem mezi klinickým a plánovacím cílovým objemem (CTV-PTV). Velikost individuálního lemu CTV-PTV se pohybovala v rozmezí 6–10 mm. Ve druhé fázi radioterapie byli pacienti denně nastavováni na skelet pánve kilovoltážním skiagrafičným zobrazením ve dvou projekcích (kV-kV). Kontrolní CBCT bylo provedeno 1× týdně. Používali jsme IMRT techniku pěti koplanárních polí (45°, 105°, 180°, 255°, 315°). Předepsaná dávka záření činila 78 Gy, 39 frakcí, 1 frakce denně. Pacienti byli po léčbě sledováni v intervalu 3 měsíce během prvních 2 let, v intervalu 6 měsíců od 3. do 5. roku a v intervalu 1 rok v letech následujících. Jako chronická toxicita byly zaznamenány gastrointestinální (GI) a genitourinární (GU) symptomy, které se objevily po 3 měsících od ukončení radioterapie. Chronická GI a GU toxicita byla hodnocena podle Fox Chase modifikace Radiation Therapy Oncology Group a Late Effects Normal Tissue Task Force kritérií. **Výsledky:** Medián sledování souboru 202 pacientů činil 6,4 let (0,3–8,7 let). Chronickou toxicitu stupně 4 ani fatální toxicitu jsme nezaznamenali; 6leté riziko rozvoje chronické GI a GU toxicity stupeň ≥ 2 bylo 4,6 %, resp. 4,3 %; 6leté riziko rozvoje chronické GI a GU toxicity stupně 3 bylo 0,5 %, resp. 1,7 %. Žádný z klinických a dozimetrických ukazatelů (věk, hormonální léčba, lem CTV-PTV, akutní GI toxicita stupeň ≥ 2) neměl v univariční analýze významný vliv na incidenci chronické GI toxicity. Pacienti s akutní GU toxicitou stupeň ≥ 2 měli vyšší riziko rozvoje chronické GU toxicity stupeň ≥ 2 ($p = 0,054$, log-rank test). Závěr Adaptivní IG-IMRT kombinující CBCT a kV-kV zobrazení má 6 let po léčbě nízké riziko pozdních komplikací. Vzhledem k době sledování lze data o GI toxicitě považovat za významná, zatímco data o GU toxicitě je třeba posuzovat obezřetně.

XXIV/202. PROGNOSTICKÝ VÝZNAM PD-L1, BETA-KATENINU A PROTEINU SMOOTHENED U SVĚTLOBUNĚČNÉHO KARCINOMU LEDVIN

DVOŘÁK J.¹, ROSOVÁ B.², FILIPOVÁ A.³, HADŽI NIKOLOV D.⁴, CHLOUPKOVÁ R.⁵, ROZSYPALOVÁ A.¹, RICHTER I.⁶, MELICHAR B.⁷, BÜCHLER T.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ² Ústav patologie a molekulární medicíny, 3. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha,

³ Katedra radiobiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Hradec Králové, Univerzita obrany, Brno, ⁴ Oddělení patologie, Oblastní nemocnice Kolín, a.s.,

⁵ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ⁶ Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s., ⁷ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Východiska: V našem předchozím projektu jsme v retrospektivním souboru 104 pacientů se světlouněčným karcinomem ledviny zjistili statisticky významný negativní prognostický význam primárních řasinek, CD8+ tumor infiltruujících lymfocytů a PD1. V primárních řasinkách je aktivní signální dráha Hedgehog vč. proteinu smoothened a signální dráha Wnt vč. beta-kateninu. Hedgehog je aktivní v embryonálním vývoji. U řady typů nádorů dochází k její nádorové reaktivaci. Primární řasinky významně zesilují signalizaci Hedgehog. Cílem této práce bylo ve stejném souboru pacientů doplnit imunohistochemická vyšetření exprese PD-L1, beta-kateninu membránového a v cytoplasmě a proteinu smoothened. **Soubor pacientů a metody:** Imunohistochemická exprese byla hodnocena semikvantitativně. Expres PD-L1 byla 0 % u 60 pacientů, 1–5 % u 24 pacientů, 6–25 % u 10 pacientů, > 25 % u 6 pacientů, nepodařila se vyšetřit u 4 pacientů. Expres beta-kateninu membránového byla < 5 % u 2 pacientů, 5–25 % u 3 pacientů, 26–50 % u 7 pacientů, 51–75 % u 32 pacientů, > 75 % u 56 pacientů, nepodařila se vyšetřit u 4 pacientů. Expres beta-kateninu v cytoplasmě byla 5–25 % u 12 pacientů, 26–50 % u 34 pacientů, 51–75 % u 36 pacientů, > 75 % u 18 pacientů, nepodařila se vyšetřit u 4 pacientů. Expres proteinu smoothened byla < 5 % u 27 pacientů, 5–25 % u 42 pacientů, 26–50 % u 16 pacientů, 51–75 % u 12 pacientů, > 75 % u 3 pacientů a nepodařila se vyšetřit u 4 pacientů. **Výsledky:** Medián celkového přežití (OS) byl signifikantně vyšší u pacientů s nižší expresí PD-L1 ($p < 0,001$). Medián OS byl signifikantně vyšší u pacientů s vyšší expresí beta-kateninu membránového ($p = 0,038$). Medián OS byl signifikantně vyšší u pacientů s nižší expresí beta-kateninu v cytoplasmě ($p < 0,001$). Medián OS byl signifikantně vyšší u pacientů s expresí proteinu smoothened < 5 % než u pacientů s jeho expresí ≥ 5 % ($p = 0,047$). Signifikantní negativní prognostický význam měla kombinace vyšší frekvence výskytu primárních řasinek a vyšší exprese PD-L1 ($p < 0,001$), kombinace vyšší frekvence výskytu primárních řasinek a vyšší exprese beta-kateninu v cytoplasmě ($p < 0,001$) a kombinace vyšší frekvence výskytu primárních řasinek a vyšší exprese proteinu smoothened ($p < 0,001$). **Závěr:** Tato studie poskytuje data o vzájemném vztahu PD-L1, beta-kateninu, proteinu smoothened a primárních řasinek v nádorovém mikroprostředí světlouněčného karcinomu ledvin.

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice – TN, 0064190 a finanční podporou MO ČR – dlouhodobého záměru rozvoje organizace Zdravotnická problematika zbraní hromadného ničení FVZ UO.

XXIV/205. MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE TESTIKULÁRNÍCH GERMINÁLNÍCH NÁDORŮ

BOUBLÍKOVÁ L.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Testikulární germinální nádory (TGCT) jsou nejčastějšími solidními malignitami mladých dospělých mužů. Jejich specifické klinické chování je podmíněné unikátními molekulárně-genetickými rysy, které úzce souvisí s jejich germinálním a embryonálním charakterem. Jedná se o nádory s vysokou hereditární dispozicí a současně i s výrazným etiologickým vlivem zevních faktorů, jejichž efekt se často kombinuje a vede ke vzniku syndromu testikulární dysgeneze jako predispoziční léze. V časných fázích vývoje TGCT, především u preinvazivních in situ nádorů (GCNIS), se uplatňuje abnormální aktivace signalizace SCF/KIT. Typickou molekulární aberací detekovatelnou u všech invazivních TGCT je amplifikace krátkého raménka chromozomu 12, nejčastěji ve formě izochromozomu i(12p). Předpokládá se, že vzniká jako důsledek abnormálního dělení a polyploidizace primordiálních germinálních buněk, které jsou považovány za prekursor TGCT. Tato amplifikace může vést ke zvýšené expresi genů zde lokalizovaných, vč. základních kmenových genů (NANOG, STELLAR), regulátorů buněčného cyklu (CCND2), nebo onkogenů (KRAS). Aktivace kmenových genů u TGCT je patrně základní příčinou charakteristické pluripotence nádorových buněk a také abnormální odpovědi na poškození DNA a funkce DNA reparačních mechanismů, jež se klinicky manifestují naprosto mimořádnou citlivostí TGCT k chemoterapii, příp. radioterapii. Ztráta citlivosti k chemoterapii obsahující cisplatinu se u TGCT může vyvinout v průběhu léčby, vzácně se vyskytuje primárně, a je většinou spojená s terapeutickým selháním a úmrtím pacienta. Molekulární podstata vzniku této rezistence není přesně známá, u pacientů s rezistentními nádory byly ve zvýšené frekvenci nalezené mutace v genu TP53, které jsou ale u TGCT – na rozdíl od klasických karcinomů dospělého věku – celkově velmi vzácné. Přes narůstající znalosti biologie TGCT a přítomnost velmi specifických molekulárních aberací se zatím nepodařilo tyto poznatky úspěšně promítnout do klinické praxe; ve stratifikaci pacientů s TGCT a jejich léčbě nedošlo v několika posledních desetiletích k výraznějšímu pokroku, nemáme k dispozici žádné nové prognostické molekulární faktory ani cílenou terapii. Lze doufat, že současný pokrok v biomedicínských technologiích tuto situaci v blízké budoucnosti změní a zlepší prognózu pacientů s TGCT rezistentních na chemoterapii.

XXIV/206. MANAGEMENT PACIENTOV SO SEMINÓMOM TESTIS V KLINICKOM ŠTÁDIU I

ONDRUŠ D.

I. onkologická klinika LF UK a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava

Úvod: V managemente pacientov so seminómom testis v klinickom štádiu I sa donedávna používalo aktívne sledovanie alebo adjuvantná liečba (rádioterapia alebo chemoterapia). Vzhľadom na publikované dáta o neskorej toxicite, najmä manifestácia sekundárnych malignít, sa v súčasnosti rádioterapia s adjuvantným zameraním u týchto pacientov neodporúča. Cieľom štúdie bolo porovnať vplyv dvoch prístupov – aktívne sledovanie vs. adjuvantná chemoterapia na výskyt progresie ochorenia a na prežívanie pacientov s testikulárnym seminómom v klinickom štádiu I. **Súbor pacientov a metódy:** V období 10/2011–1/2019 bolo v prospektívnej štúdii celkovo sledovaných a analyzovaných 114 pacientov so seminómom testis v klinickom štádiu I, ktorí boli stratifikovaní do dvoch skupín podľa rizikových faktorov (invázia rete testis ±). **Výsledky:** V skupine s nízkym rizikom (invázia rete testis neprítomná) pozostávajúcej z 66 pacientov v priemernom veku $39,13 \pm 0,79$ roka (rozpätie 18–60), ktorí podstúpili aktívne sledovanie a boli celkovo sledovaní v priemere 40,18 mesiaca (rozpätie 2,86–84,57), došlo k progresii ochorenia u 10 (15,15 %) po priemernom sledovaní $14,72 \pm 7,05$ mesiaca (rozpätie 5,85–22,90). V skupine s vysokým rizikom (invázia rete testis prítomná) pozostávajúcej z 48 pacientov v priemernom veku $38,94 \pm 10,21$ roka (rozpätie 19–73), ktorí podstúpili adjuvantnú chemoterapiu s karboplatinou ($1 \times 7AUC$) a boli celkovo sledovaní v priemere 33,15 mesiaca (rozpätie 1,35–84,24), došlo k progresii ochorenia u 4 (8,33 %) pacientov po priemernom sledovaní $12,75 \pm 3,56$ mesiaca (rozpätie 7,66–15,77). Pacienti s progresiou ochorenia podstúpili chemoterapiu $3 \times BEP$ s následnou kompletnou remisiou. Celkové prežívanie u oboch skupín pacientov je (do 31. 1. 2019) 100 % s priemernou dĺžkou sledovania 37,22 mesiaca (rozpätie 1,35–84,57). Štatisticky významný rozdiel vo veku pacientov a v počte pacientov s progresiou ochorenia sa medzi oboma skupinami nedokázal. **Záver:** Adjuvantná chemoterapia predstavuje adekvátnu liečebnú metódu pre pacientov s vysokým rizikom progresie ochorenia, podobne ako aktívne sledovanie pre pacientov s nízkym rizikom. Napriek výbornej prognóze, optimálny management pacientov so seminómom testis v klinickom štádiu I ostáva stále kontroverzný, s variáciou v názoroch expertov a v medzinárodných smerniciach.

XXIV/209. GERMINÁLNI NÁDORY VARLAT – SLEDOVÁNÍ BĚHEM LÉČBY A V RÁMCI DISPENZARIZACE

BÜCHLERT.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Cílem dispenzarizace pacientů s testikulárními germinálními nádory (TGN) je včasný záchyt a léčba relapsu onemocnění a pozdních následků terapie. Na morbiditě a mortalitě pacientů s vyléčeným TGN se významně podílejí i neonkologické komplikace, jako jsou akcelerovaná ateroskleróza, snížení renálních funkcí, hypogonadismus, infertilita a úzkostně-depresivní projevy. Aktivní přístup k vyhledávání a léčbě dlouhodobých komplikací a úpravě životního stylu by mohl výrazně snížit dlouhodobou morbiditu a mortalitu v této populaci. Specifickou otázkou dispenzarizace pacientů po léčbě TGN je optimální využití zobrazovacích metod, přičemž zlatým standardem zůstává CT vyšetření s kontrastem. Význam vyšetření FDG-PET byl zkoumán v rámci stagingu, diferenciální diagnostiky reziduálních ložisek po chemoterapii, hodnocení odpovědi na léčbu, hodnocení léčebné toxicity (zvláště bleomycinové pneumonitidy), hodnocení chemosenzitivity nádoru a dlouhodobého sledování pacientů po léčbě. Zatímco u seminomových nádorů je přínos vyšetření FDG-PET jasně prokázán a metoda je součástí standardního hodnocení efektivity terapie, u pacientů s neseminomovými nádory zatím není postavení FDG-PET hodnoceno jednoznačně, i když se tato modalita poměrně často využívá. Nemocné s neseminomy a negativním výsledkem FDG-PET lze rozdělit do 3 skupin s různým rizikem relapsu. Skupina 1 jsou nemocní bez reziduálního ložiska po chemoterapii, skupinu 2 tvoří nemocní s reziduálním ložiskem, ale bez teratomu/teratokarcinomu v primární histologii. Ve skupině 3 s nejhorší prognózou jsou pak nemocní s reziduálním ložiskem po chemoterapii a přítomností struktur teratomu nebo teratokarcinomu v primární histologii. Celkově je senzitivita, specifita, PPV i NPV vyšetření FDG-PET nedostatečná pro charakterizaci reziduálních ložisek po chemoterapii pro germinální nádory neseminového typu. Vyšetření FDG-PET správně identifikovalo jen 50 % lézí s nezralými nádorovými elementy. Na druhou stranu bylo předoperačně negativní až u 60 % pacientů s nezralými elementy nebo ložisky zralého teratomu v reziduu. Tato ložiska by tedy měla být resekována z důvodu vysokého rizika relapsu, a to bez ohledu na výsledek FDG-PET.

XXIV/231. ADJUVANTNÍ TERAPIE U I. KLINICKÉHO STADIA NESEMINOMŮ, ANALÝZA DAT Z MOŮ

POKRIVČÁK T., LAKOMÝ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOŮ, Brno

Nejčastější malignitou u mužů ve věku 15–40 let jsou testikulární germinální nádory. Dle dat SEER databáze je > 67 % nádorů varlat diagnostikováno ve stadiu I a u > 60 % je přítomná > 1 histologická složka. Po orchiektomii může být využita možnost pečlivého sledování, chemoterapie na bázi cisplatinu (bleomycin, etoposid, cisplatinu – BEP) a retroperitoneální lymfadenektomie. Optimální postup u stadia I neseminomových germinálních tumorů varlat je nejednotný a závisí na přítomnosti rizikových faktorů. Jako nejdůležitější rizikový faktor se ukazuje přítomnost lymfangioinvasze (LVI), která je zachycena u cca třetiny pacientů. Při přítomnosti LVI je nádor definován jako „high risk“ a riziko relapsu tumoru v 5 letech po terapii je kolem 50 %. Při nepřítomnosti LVI jde o tzv. low-risk nádor a riziko relapsu klesá na 15–20 %. Aktuální doporučení Evropské urologické společnosti na základě dat z populační prospektivní studie SWENOTECA u low-risk nádorů (LVI-) ponechává možnost výběru mezi surveillance a jednou sérií BEP. Řadou studií byla potvrzena přímá souvislost mezi celkovou dávkou aplikované chemoterapie a zvýšeným výskytem pozdních nežádoucích účinků. Ve většině studií byl nicméně výskyt nežádoucích účinků popsán po aplikaci kurativní chemoterapie – po ≥ 3 sériích založených na cisplatině. Mezi typické nežádoucí účinky spojené s cisplatinou patří poškození funkce ledvin, vysoký emetogenní potenciál, periferní neuropatie, ototoxicita a hematologická toxicita potencovaná aplikací jiných chemoterapeutik. Od roku 2007 bylo v Masarykově onkologickém ústavu ošetřeno celkem 1 977 unikátních pacientů s nádorem varlat. V rámci našeho sdělení budou interpretováni pacienti ve stadiu I. Obsahem práce bude analýza optimálního adjuvantního postupu a identifikace rizikových faktorů.

XXIV/328. ZKUŠENOSTI S AXITINIBEM U PACIENTŮ S KARCINOMEM LEDVINYRICHTER I.^{1,2}, DVOŘÁK J.², BARTOŠ J.¹¹ Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s., ² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Cíl: Axitinib je používán v léčbě 2. linie metastatického renálního karcinomu. Cílem prezentace je zhodnocení souboru pacientů léčených v rámci našeho onkologického centra. **Pacienti a metody:** Retrospektivní zhodnocení 20 pacientů (15 mužů, 5 žen), medián věku 66 let. Všichni pacienti byli předléčeni v 1. linii sunitinibem (s mediánem trvání 12,6 měsíce). Celkový stav pacientů byl podle ECOG 0–1. Nejčastější lokalizací metastáz bylo postižení plic (75 %) a lymfatických uzlin (55 %). Axitinib byl podáván perorálně 2× denně, startovací dávka 2 × 5 mg, léčebný cyklus trvá 28 dnů. Statistické zpracování provedeno biostatistikem. **Výsledky:** Všech 20 pacientů bylo zhodnoceno, jednak ve smyslu účinnosti léčby, jednak ve smyslu hodnocení toxicity. U 7 pacientů jsme pozorovali parciální regresi, u 8 stabilizaci. Progrese byla popsána primárně u 8 pacientů. Kompletní remisii jsme nezaznamenali. V rámci prezentace bude dále uvedeno celkové přežití, přežití bez známek progrese, vliv nezávislých faktorů na léčebné výsledky a projevy toxicity. **Závěr:** Příspěvek zhodnotil léčebné výsledky a toxicitu terapie axitinibem v rámci našeho onkologického centra.

XXIV/331. MIR-376B-3P JAKO BIOMARKER ODPOVĚDI NA LÉČBU SUNITINIBEM U PACIENTŮ S METASTATICKÝM KARCINOMEM LEDVINYKOVÁČOVÁ J.¹, JURÁČEK J.¹, POPRACH A.², KOPECKÝ J.³, FIALA O.^{4,5}, SVOBODA M.^{2,6}, FABIAN P.⁷, RADOVÁ L.¹, BÜCHLER T.⁸, SLABÝ O.^{1,2}¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ³ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, ⁴ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ⁵ Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni,⁶ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno, ⁷ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno, ⁸ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Východiska: Sunitinib, nízkomolekulární inhibitor tyrozinokináz je hlavním pilířem léčby metastatické formy karcinomu ledviny. Pro efektivní indikaci sunitinibu je nutná predikce odpovědi pacientů. Vhodným biomarkerem různých onemocnění vč. nádorových jsou mikroRNA (miRNA), krátké nekódující regulační molekuly RNA. Cílem této práce bylo najít takové miRNA, které by dokázaly odlišit pacienty odpovídající a neodpovídající na léčbu sunitinibem. **Metody:** Provedli jsme vysokokapacitní analýzu exprese miRNA na čipech (Affymetrix Gene Chip, CA, USA) na explorativní kohortě pacientů odpovídajících (n = 25) a neodpovídajících (n = 22) na léčbu sunitinibem. Kandidátní miRNA byly dále validovány pomocí qRT-PCR na nezávislé kohortě 132 pacientů. **Výsledky:** Ze 158 miRNA (65 se sníženou expresí, 93 se zvýšenou expresí) bylo 10 miRNA vybráno pro validaci. Prediktivní potenciál byl prokázán u miR-376b-3p, která byla odlišně exprimována u pacientů s primární rezistencí (PFS < 5 měsíců) a s dlouhou odpovědí (PFS > 12 měsíců, p < 0,0002). Kaplanova-Meierova analýza potvrdila, že pacienti s vyšší expresí miR-376b-3p mají významně delší PFS (p < 0,0001). Pomocí analýzy křivky ROC jsme identifikovali skupinu pacientů s dlouhou odpovědí na léčbu sunitinibem se senzitivitou 83 % a specifitou 67 % (AUC = 0,758). **Závěr:** Identifikovali jsme prediktivní miRNA asociovanou s PFS u pacientů s metastatickým renálním karcinodem léčených sunitinibem. Po potvrzení našich výsledků dalšími nezávislými studii by tato miRNA mohla v budoucnu dopomoci personalizaci léčby.

XXIV/332. IMPLEMENTACE ROBOTICKÉHO SYSTÉMU DO UROLOGICKÉ OPERATIVY V MOÚ – ZKUŠENOSTI OPERAČNÍHO TÝMU DRUHÉ GENERACESTANÍK M.¹, MACÍK D.¹, HULOVÁ M.¹, ČAPÁK I.¹, DOLEŽEL J.^{1,2}¹ Oddělení urologické onkologie, MOÚ, Brno, ² Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno

Východiska: Trendem v onkochirurgii je využití minimálně invazivních postupů. Pacienti po roboticky asistované operaci mohou mít prospěch z rychlejší rekonvalescence, menších krevních ztrát a lepších funkčních výsledků. Cílem studie je časné zhodnocení výsledků roboticky asistované radikální prostatektomie (RARP) a robotické parciální nefrektomie (RoPN) u operačního týmu druhé generace. **Soubor pacientů a metody:** Na Oddělení urologické onkologie Masarykova onkologického ústavu byla zahájena operativní s využitím robotického systému da Vinci v květnu 2019. Operátor prvního týmu měl rozsáhlé předchozí zkušenosti s RARP. Od června 2019 se přidal druhý operační tým, jehož oba členové měli u karcinomu prostaty zkušenosti pouze s otevřenou retropubickou radikální prostatektomií a u nádorů ledvin oba prováděli laparoskopickou parciální nefrektomii. U pacientů s karcinodem prostaty jsme hodnotili klinické charakteristiky, operační a histopatologická data. Funkční výsledky byly hodnoceny dotazníkovou formou. U pacientů před RoPN bylo hodnoceno nefrometrické skóre vyjadřující technickou obtížnost operace a riziko komplikací. **Výsledky:** Do února 2019 provedl druhý operační tým 36 RARP (7 pacientů mělo i lymfadenektomii) a 10 RoPN, žádná operace si nevyžádala konverzi. Po RARP byly kategorie pT2, pT3a, pT3b a pT4a zastoupeny v 76, 12, 9 a 3 %. Při lymfadenektomii byl medián odstraněných uzlin 10 (rozsah 7–19). Medián operačního času (konzolový čas) u RARP dosáhl 175 min (IQR 150;200), u RARP s lymfadenektomií 220 min (IQR 206;260), s narůstajícími zkušenostmi byl trend ke zkrácení operačního času. Medián krevní ztráty u RARP byl 200 ml (IQR 100;300). Pozitivní chirurgické okraje se vyskytly u 24 % pacientů s pT2 a u 29 % s pT3 nádory. Komplikace stupně 1–2 do 30 dní jsme zaznamenali u 8 (22 %) pacientů. Žádný pacient nepotřeboval transfuzi v pooperačním období. U RoPN byla průměrná velikost nádoru 30 ± 12 mm a medián nefrometrického skóre 8 (IQR 6;8). Medián operačního času (konzolový čas) byl 105 min (IQR 96;110) a průměrná doba ischemie dosáhla 16,1 ± 7,2 min. Medián krevní ztráty byl 20 ml (IQR 20;50). **Závěr:** U RARP je nutných 10–15 operací k základnímu zvládnutí operační techniky a pro dosažení přiměřeného operačního času. Delší křivka učení je nutná k optimalizaci funkčních výsledků a omezení míry pozitivních chirurgických okrajů. U parciálních nefrektomií je přechod na robotický přístup jednodušší, zejména pokud mají členové týmu zkušenosti s laparoskopickou operací. Pro vývoj operační techniky a zlepšení výsledků je nutné v každém centru jejich pravidelné hodnocení.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

XXIV/375. ÚČINNOST A BEZPEČNOST PAZOPANIBU U PACIENTŮ S METASTATICKÝM RENÁLNÍM KARCINOMEM A RENÁLNÍ INSUFICIENCÍ, VÝSLEDKY STUDIE CORE-URO-01 S KAZUISTIKOU PACIENTA

POPRACH A., LAKOMÝ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Pacienti s metastatickým renálním karcinodem mají poměrně často různý stupeň renální insuficience z důvodů vysoké prevalence nefrektomie, vyššího věku a přítomnosti řady interkurencí s nutností jejich léčby. V registračních studiích zkoumajících účinnost a bezpečnost tyrozinkinázových inhibitorů u pacientů s metastatickým renálním karcinodem byli tito pacienti vyřazováni. Chybí nám tak data z prospektivních studií, o to jsou cennější retrospektivní studie analyzující toxicitu a efektivitu cílené terapie u pacientů s renální insuficiencí a renálním karcinodem. Zatímco u sunitinibu byla publikována práce na souboru pacientů z registru RenIS s 256 pacienty s renální insuficiencí, u pazopanibu podobná práce chyběla. V roce 2018 však skupina italských autorů zveřejnila výsledky retrospektivní studie z 12 center, byla zde srovnána účinnost a bezpečnost pazopanibu u 128 pacientů s renální insuficiencí, v kontrolní skupině pacientů s dobrými renálními funkcemi bylo 101 pacientů. V této studii se potvrdila vysoká účinnost pazopanibu u pacientů jak s renální insuficiencí, tak i bez její přítomnosti. Nedošlo ke vzniku nových či kumulaci nežádoucích účinků. Na přednášce budou sděleny detailní výsledky studie CORE-URO-01 a taktéž bude prezentována kazuistika pacienta v predialyzační péči s dlouhotrvající odpovědí na pazopanib, který prakticky během léčby neměl nežádoucí účinky.

XXIV/377. ZAŘAZENÍ RADIA-223 DO SOUČASNÝCH ALGORITMŮ V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KASTRAČNĚ-REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

KOCÁK I.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Karcinom prostaty patří mezi nejčastější onkologická onemocnění u mužů, přičemž nadále rostoucí incidence tohoto onemocnění představuje velmi významný problém. Generalizovaný karcinom prostaty se v počátečním období léčby jeví jako hormonosenzitivní onemocnění. Léčba se standardně zahajuje hormonální manipulací, což je nasazení androgendeprivační léčby. Dobrá odpověď na androgendeprivační léčbu končí asi po 2–3 letech, poté se rozvíjí hormonorezistentní onemocnění. Pacienti se dostávají do fáze onemocnění tzv. kastročně-rezistentního karcinomu prostaty (CRPC). V léčbě mCRPC se dle současných léčebných standardů uplatňuje systémová chemoterapie (docetaxel, kabazitaxel), ARTA (androgen receptor targeted agents) léčba – abirateron acetát, enzalutamid a aplikace radia-223. Optimální postupy, jak vést sekvenční léčbu tohoto chronicky ovlivnitelného onemocnění v dnešní době stále neexistují a stávající platná doporučení se vyvíjí. Určitým vodítkem pro vedení léčby by pro nás měl být výkonnostní stav pacienta, jeho případné komorbidity a symptomy onemocnění, především bolest. Na ovlivnění algického kostního syndromu lze u mCRPC nověji využít cílenou alfa terapii, tj. radium-223. Ve dvojitě zaslepené, randomizované studii fáze III ALSYMPCA radium-223 dokázal prodloužit přežití oproti placebu u symptomatických pacientů s kostními metastázami. Na základě provedené studie ERA 223 byla upřesněna sekvenční léčba. Dle nejnovějšího doporučení se stanovuje, že radium-223 lze aplikovat v monoterapii nebo v kombinaci s analogem hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) k léčbě pacientů s mCRPC, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz, jejichž onemocnění progreduje po nejméně 2 předchozích liniích systémové léčby mCRPC (CHT, ARTA). Cílenou alfa terapii lze uplatnit i v případě, že nelze z některých důvodů využít chemoterapii nebo zmíněnou ARTA léčbu. Naším záměrem by mělo být nabídnout pacientovi optimální sekvenci v léčbě mCRPC s využitím všech léčebných modalit prodlužujících přežití.

XXV. Neuroendokrinní a endokrinní nádory

XXV/187. SORAFENIB V LÉČBĚ METASTATICKÉHO DIFERENCOVANÉHO KARCINOMU ŠTÍTNÉ ŽLÁZY – REÁLNÁ DATA Z ČR

KOPEČKOVÁ K.¹, VOŠMIK M.², ŠVÉBIŠOVÁ H.³, BRANČÍKOVÁ D.⁴, PRAUSOVÁ J.¹

¹ Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, ² Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, ³ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁴ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Diferencovaný karcinom štítné žlázy je karcinom vycházející z tyreocytů, který tvoří 1–2 % všech maligních onemocnění. V jeho léčbě a při následné dispenzarizaci zůstávají klíčovými léčivy radiojod 131I a tyreoidální hormony. V léčbě karcinomů refrakterních k léčbě radiojodem se využívá možnosti cílené terapie pomocí inhibitorů tyrozinkinázy. Prognóza onemocnění u těchto karcinomů refrakterních k léčbě radiojodem je výrazně horší a je ovlivněna řadou faktorů. Sorafenib byl schválen na základě randomizované, dvojité zaslepené studie fáze III (DECISION) pro léčbu progredujícího lokálně pokročilého či metastatického diferencovaného karcinomu štítné žlázy rezistentního na léčbu radiojodem. Primárním cílem studie byl medián času bez progresu onemocnění, který pro nemocné léčené sorafenibem činil 10,8 měsíce a ve skupině s placebem 5,8 měsíce. Profil nežádoucích účinků se u pacientů s touto diagnózou nelišil od toxicity pozorované u nemocných léčených pro karcinom ledviny či pro hepatocelulární karcinom. K lednu 2019 byla provedena analýza dat z registru IBA u pacientů s metastatickým diferencovaným karcinomem štítné žlázy, léčených sorafenibem bez předchozí systémové cílené terapie. Z celkových 34 nemocných je v analýze vyhodnoceno 31 (91,2 %) pacientů, z toho 18 (58,1 %) žen a 13 (41,9 %) mužů, léčených od roku 2014 ve čtyřech komplexních onkologických centrech ČR. Všechny 31 pacientů podstoupilo terapii radiojodem a při zahájení léčby sorafenibem byli refrakterní na léčbu radiojodem. Nejčastějším výskytem metastáz byly plíce (87,1 %), performance status 0–1. Celkem 71 % pacientů zahájilo léčbu sorafenibem dávkou 800 mg/den, u 8 pacientů byla dávka upravena a u 8 pacientů léčba přerušena. U 16 (51,6 %) pacientů byla léčba ukončena, nejčastěji z důvodu progresu onemocnění (62,5 % pacientů), u 15 (48,4 %) pacientů léčba dosud probíhá. Průměrná délka léčby sorafenibem byla 3,7 měsíce, medián 3,2 měsíce. U většiny (51,6 %) pacientů se objevily pouze nezávažné nežádoucí příhody během léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla kožní toxicita (22,6 %). Medián celkového přežití od zahájení léčby byl 26,7 měsíce, medián doby do progresu byl 7,2 měsíce. Ve srovnání s registrační studií v našem souboru byla kratší doba do progresu onemocnění o 2,8 měsíce a medián trvání léčby byl kratší o 7,4 měsíce. Výrazný rozdíl v délce léčby lze vysvětlit tím, že téměř polovina nemocných (48,4 %) v léčbě pokračuje. Bezpečnostní profil sorafenibu byl srovnatelný s daty z registrační studie. Předpokládáme, že data o účinnosti v reálné klinické praxi jsou ještě nezralá a efekt mohl být ovlivněn výběrem nemocných, kteří již překročili infekční bod. Sorafenib zůstává nadále volbou pro první systémové linie léčby diferencovaného karcinomu štítné žlázy.

XXV/336. A CASE OF PHEOCHROMOCYTOMA WITH ASSOCIATED CUSHING SYNDROME

GACHECHILADZE M.¹, TICHÝ T.¹, ÜBERALL I.¹, SKANDEROVÁ D.¹, FRYŠÁK Z.², TUDŮS Z.³, ČTVRTLÍK F.⁴, ŠKARDA J.¹

¹ Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc, ² III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc, ³ Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁴ Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

Cushing syndrome due to high levels of adrenocorticotropic hormone is rarely associated with pheochromocytoma. Here we present a case of 38-year-old female who presented at the Department of Internal Medicine University Hospital Olomouc with severe hypertension and hypokalemia. The adrenocorticotropic hormone, metanephrine and normetanephrine levels were increased. Patient was under insulin therapy because of diabetes. The MRI and PET/CT of pituitary gland showed the presence of tumour mass in right adrenal gland. Patient was treated with alpha-beta blockers, for hypokalemia and diabetes before laparoscopic adrenalectomy. Histomorphological examination of surgical material showed the microscopic features of pheochromocytoma, with average nuclear pleomorphism and increased nuclear hyperchromasia in some tumour cells. There was no necrosis, angioinvasion or mitotic activity present. On reticulin stain classic architecture of pheochromocytoma was present. Immunohistochemical investigation showed the positivity for chromogranin and adrenocorticotropic hormone. S100 was positive in sustentacular tumour cells and Ki67 index was only 1%. Tumour was negative for melan A and inhibin. Final pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PAAS) was defined as 2 and therefore the diagnosis of benign pheochromocytoma was made. The present study was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic (grant no. 17-31847A) and the Ministry of Health of the Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization (FNOL, 00098892).

XXVI. Nádory nervového systému

XXVI/10. NOVINKY VE STANDARDECH ČOS U NÁDORŮ CENTRÁLNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY

LAKOMÝ R.¹, KAZDA T.^{2,3}, POPRACH A.¹, POSPÍŠIL P.², ŠLAMPA P.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno, ² Klinika radiační onkologie MOÚ, Brno, ³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Východiska: Poznatky z oblasti molekulární diagnostiky a cytogenetiky nám dnes umožňují lépe zařadit gliální nádory mozku do skupin s podobným biologickým chováním a předpokládanou odpovědí na léčbu. Výsledky z proběhlých klinických studií a mezinárodní doporučené postupy jsou často vodítkem při rozhodování o optimálním léčebném postupu. V klinické praxi se dnes nejvíce opíráme EANO (European Association of Neuro-Oncology), ESMO (European Society for Medical Oncology) a NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guidelines. Bohužel v praxi se často objevují situace vyžadující individuální přístup. V tomto okamžiku je nejlepší cestou stanovení dalšího postupu na multioborové komisi. Z klinických zkušeností se ukazuje, že právě multimodální přístup je z pohledu prognózy pacienta jedním z nejdůležitějších faktorů. Výsledky klinických studií s novými léky (imunoterapie, cílená léčba) a jejich zavedení do praxe snadlepší prognózu pacientů s gliomy. Zatím se bohužel stále více ocitáme v situaci, kdy pokrok na úrovni molekulární diagnostiky předbíhá naše možnosti léčby v reálném životě. **Cíl:** Shrnutí aktuálních doporučených postupů České onkologické společnosti u gliálních nádorů mozku založených na recentních EANO, ESMO a NCCN guidelines. **Závěr:** Gliální nádory mozku tvoří velmi heterogenní skupinu onemocnění. Základem úspěšné léčby je proto multimodální přístup. Nové poznatky z oblasti diagnostiky (molekulárně-genetické znaky, pokroky v zobrazovacích metodách) jsou nezbytným předpokladem pro personalizovanou medicínu.

XXVI/12. 18F-FET OR 18F-FCH PET IN THE DIAGNOSIS OF LOW-GRADE GLIOMAS?

HODOLIČ M.

Nuclear Medicine Research Department, Graz, Austria

The diagnosis of LGG is challenging. Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) results are often inconclusive, ambiguous or indeterminate. The definitive diagnosis can only be achieved by brain biopsy, which is invasive, sometimes inaccessible, associated with sampling errors because of tumours heterogeneity. Hence, functional imaging modalities are useful in addition to structural information and pathohistological findings. O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine (18F-FET) has been recently approved in EU as a PET radiopharmaceutical for characterisation of brain lesions suggestive of gliomas. 18F-FET has advantage of displaying a high tumour-to-background ratio and of not accumulating in inflammatory lesions. Because of low uptake of radiotracer in normal brain parenchyma, fluoromethyl-(18F)-dimethyl-2-hydroxyethyl-ammonium chloride (18F-FCH) has proven to be a good alternative in diagnostic centres where 18F-FET is not available. No study has been published on the use of 18F-FCH and 18F-FET Positron Emission Tomography (PET/CT) in the primary diagnosis of LGG. Therefore, the objective of this pilot study was to determine the accuracy of primary diagnosis of LGG with choosing the appropriate PET radiopharmaceutical. This pilot study comprised 8 patients (age 37-80 years) with suspected LGG, diagnosed with 3T MRI and/or stereotactic brain biopsy. After MRI and/or stereotactic brain biopsy all patients underwent 18F-FCH PET/CT and 18F-FET PET/CT scanning within one week. Scans were performed 20 min after intravenous injection of 185 MBq 18F-FCH or 18F-FET. Patients underwent surgery within one to two weeks after PET/CT scanning. Pathohistological results were compared with 18F-FCH PET/CT and 18F-FET PET/CT findings. The diagnosis of low-grade glioma (LGG) is challenging. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) results are often inconclusive, ambiguous or indeterminate. The definitive diagnosis can only be achieved by brain biopsy, which is invasive, sometimes inaccessible, associated with sampling errors because of tumours heterogeneity. Hence, functional imaging modalities are useful in addition to structural information and pathohistological findings. O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine (18F-FET) has been recently approved in EU as a PET radiopharmaceutical for characterization of brain lesions suggestive of gliomas. 18F-FET has advantage of displaying a high tumour-to-background ratio and of not accumulating in inflammatory lesions. Because of low uptake of radiotracer in normal brain parenchyma, fluoromethyl-(18F)-dimethyl-2-hydroxyethyl-ammonium chloride (18F-FCH) has proven to be a good alternative in diagnostic centers where 18F-FET is not available. No study has been published on the use of 18F-FCH and 18F-FET PET/CT in the primary diagnosis of LGG. Therefore, the objective of this pilot study was to determine the accuracy of primary diagnosis of LGG with choosing the appropriate PET radiopharmaceutical. This pilot study comprised eight patients (age 37–80 years) with suspected LGG, diagnosed with 3T MRI and/or stereotactic brain biopsy. After MRI and/or stereotactic brain biopsy all patients underwent 18F-FCH PET/CT and 18F-FET PET/CT scanning within 1 week. Scans were performed 20 min after intravenous injection of 185 MBq 18F-FCH or 18F-FET. Patients underwent surgery within 1–2 weeks after PET/CT scanning. Pathohistological results were compared with 18F-FCH PET/CT and 18F-FET PET/CT findings. Seven out of eight patients with suspected LGG had full imaging diagnostics with final pathohistological findings after surgery. Five of them were MRI and pathohistologically diagnosed as LGG – four were positive on 18F-FET PET (SUVmax 1.7; 2; 2.8 and 1.8 resp.) and negative on 18F-FCH PET/CT scan. One patient with pathohistologically proved LGG had negative 18F-FET and negative 18F-FCH PET/CT. Two patients diagnosed as LGG on MRI were confirmed as glioblastoma multiforme after surgery; both of them were positive on 18F-FCH (SUVmax 3.9 and 1.6) and 18F-FET (SUVmax 3.1 and 3) PET/CT. The last patient who entered this study had negative 18F-FCH scan and positive 18F-FET (SUVmax 1.5) PET/CT scan but has no final pathohistological diagnosis yet. Appropriate radiopharmaceutical should be chosen before performing PET in LGG.

XXVI/13. GLIOART, INVESTIGÁTOREM INICIOVANÁ AKADEMICKÁ KLINICKÁ STUDIE – PROSPEKTIVNÍ RANDOMIZOVANÁ ANALÝZA RECIDIV GLIOBLASTOMŮ (PATTERNS OF FAILURE) A ZÁVISLOST NA TAKTICE ADJUVANTNÍ RADIOTERAPIE (STANOVENÍ CÍLOVÝCH OBJEMŮ DLE RTOG VS. EORTC)

KAZDA T.¹, BELANOVÁ R.², POSPÍŠIL P.¹, HYNKOVÁ L.¹, LAKOMÝ R.³, VYBÍHAL V.⁴, FADRUS P.⁴, JANČÁLEK R.⁴, SLABÝ O.⁵, ŠLAMPÁ P.¹

¹ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ² Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, ³ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ⁴ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ⁵ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Východiska: Standardní součástí pooperační léčby glioblastomů je radioterapie. Existuje několik rovnocenných přístupů ve stanovení (konturování) klinických cílových objemů, které jsou následně ozařovány. Dvěma základními přístupy je postup „americký“ dle RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) – contouring approach s definicí dvou cílových objemů, a postup „evropský“ dle EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) – contouring approach s definicí jednoho cílového objemu. Lze předpokládat, že různé postupy radioterapie nebudou mít významný vliv na celkové přežití, nicméně dosud nebylo provedeno žádné randomizované srovnání zmiňovaných dvou hlavních konturovacích strategií a v praxi se často postupuje i dle zvyklostí daného pracoviště. Z pohledu radioterapie je kromě hodnocení tradičních léčebných výsledků (celkové přežití, doba do progresu apod.) důležité také prostorové hodnocení následných recidiv, a to ve vztahu k původní radioterapii, tedy k oblastem, kde byla původně aplikována vysoká dávka záření, tzv. patterns of failure (PoF) – recidivy centrální, marginální, distantní apod. **Cíl:** V přednášce bude představena nová investigátorem iniciovaná prospektivní randomizovaná studie (GlioART). Jde o explorační hodnocení PoF v závislosti na strategii stanovení cílových objemů v radioterapii glioblastomů s validním hodnocením progresu dle RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) kritérií a s moderní vysoce konformní radioterapií s modulovanou intenzitou svazku. Cílem je prokázat, že při způsobu konturování dle EORTC (na jeden cílový objem) není větší zastoupení marginálních recidiv než při konturování dle RTOG.

Podpořeno MMCI 00209805, CEITEC 2020 (LQ1601) a granty NV 18-03-00469 a NV18-03-00398.

XXVI/15. EVOLVEMENT OF PRECISION-BASED BIOMARKERS FOR PATIENTS WITH GLIOMAS

CHAKRAVARTI A.

The Ohio State's Wexner Medical Center, Columbus, USA

Gliomas are the most common primary brain tumor with an invariably fatal outcome. In general, the histological classification and grading of tumors, combined with clinical prognostic features, guides treatment decisions. However, the optimum treatment for lower-grade (WHO grade II and III) gliomas remains controversial as they are comprised of different histological and molecular subtypes. For a large proportion of these patients, discrepancies in classification result in different treatment strategies. Because lower-grade gliomas are histologically and molecularly diverse, there is a clinical need to objectively identify prognostically relevant subtypes and subtypes that will respond to treatment. Therefore, we have sought to use institutional cohorts and clinical trial tissue, specifically from NRG Oncology/RTOG 9802 (a phase III study of RT vs. RT + PCV in high-risk low-grade gliomas (LGGs)), NRG Oncology/RTOG 0424 (a phase II study of RT + TMZ in high-risk low-grade glioma) and RTOG 9813 (a phase III trial of RT + TMZ vs. RT + NU for anaplastic astrocytoma and mixed anaplastic oligoastrocytoma), to identify much needed prognostic and predictive markers. We are currently performing high-throughput screening to confirm known and identify novel predictive and prognostic markers in well-controlled patient cohorts for WHO grades II–IV. Unfortunately, clinical samples are formalin-fixed and embedded in paraffin (FFPE), resulting in partially degraded RNA and DNA. However, recent technological advances allow high-throughput screening of FFPE material for most applications. These advances allow the identification of molecular subtypes/markers using FFPE material from historical specimens. Our ultimate goal is to develop improved biomarkers and models for improved prognostication as well as biomarkers that help clinical decision making by further characterizing subpopulations of gliomas that may be used for therapeutic purposes. In addition, we have further performed functional validation of novel biomarkers to examine potential opportunities for novel targets and new therapeutic strategies.

XXVI/17. LONGITUDINÁLNA KOREGISTROVANÁ FÚZIA – VYUŽITIE V SLEDOVANÍ MOZGOVÝCH NÁDOROV

VITAZAOSLAV B.¹, CHORVÁTH M.², OPALEK M.³, MÁNIK M.³

¹ Pro Diagnostic Group, a.s., Bratislava, ² Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, ³ Tatramed s.r.o., Bratislava

Východiska: Longitudinálna koregistrovaná fúzia (LKF) využíva registráciu (zarovnanie snímok z dvoch rôznych vyšetrení, longitudinálne posudzovanie) pomocou posunutia a rotácie licencovaným programom MIR (Mutual Information Registration), ktorý je integrovaný do prehliadacieho systému Tomocon Workstation. Následnou subtrahčnou fúziou je možné posudzovať zmeny hyperintenzívnych ložísk v MRI obraze mozgu. Farebne je sa zobrazuje pribudnutie/zväčšenie (červená farba), alebo zmenšenie/vymiznutie (modrá farba) patologických hyperintenzívnych ložísk vo FLAIR alebo T1 postkontrastne sa sýtiacich ložísk. Výhodné je využitie MRI izotropného zobrazovania – využitie 3D FLAIR alebo 3D T1 sekvencií postkontrastne. Na našom pracovisku sa uvedená metóda rutinne využíva od roku 2017 pri časovom posudzovaní ložiskových zmien pri MRI vyšetreniach mozgu v neuroonkológii: 1) exaktné posudzovanie zmien veľkosti postkontrastne sa homogenne sýtiacich ložísk – meningeómy, metastázy, iné mozgové nádory, pred terapeutickým rozhodovaním, a po terapeutických zásahoch (pooperačné reziduum, sledovanie po rádiochirurgických výkonoch); 2) exaktné posudzovanie zmien gliových nádorov mozgu, najmä LGG (low-grade glioma), predoperačne, pooperačne a po rádiochemoterapii. **Cíl:** Cieľom prednášky je poukázať na možnosť využitia (LKF) pri MRI vyšetrení mozgu hodnotením zmien v čase. Uvedená metóda sa na našom pracovisku stala štandardnou pri posudzovaní zmien hyperintenzívnych mozgových nádorov v postkontrastnom T1 váženom obraze alebo vo FLAIR sekvencii.

XXVI/18. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ NEUROONKOLOGICKÉ KLINICKÉ STUDIE PUBLIKOVANÉ V ROCE 2018KAZDA T.¹, LAKOMÝ R.², POSPÍŠIL P.¹, HYNKOVÁ L.¹, JANČÁLEK R.³, FADRUS P.³, BELANOVÁ R.⁴, ŠLAMPÁ P.¹¹ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ³ Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁴ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

V přednášce budou prezentovány a diskutovány nejdůležitější klinické studie zabývající se primárními i sekundárními nádory mozku publikované v roce 2018. Jedná se o již tradiční přehledové sdělení na Glioblastingu. Z randomizovaných studií fáze II/III u gliomů budou diskutovány mimo jiné studie EORTC 26101 srovnávající lomustin a bevacizumab u progredujících glioblastomů, studie REGOMA srovnávající u stejné skupiny pacientů lomustin s regorafenibem nebo studie TAVAREC kombinující bevacizumab s temozolomidem. V případě mozkových metastáz budou prezentovány studie dále podporující cílenou radioterapii lůžka po metastazektomii ve srovnání s celomozkovým ozáření, a především výsledky studie NRG-CC001, randomizované studie fáze III hodnotící memantin a celomozkové ozáření s nebo bez šetření oblastí hipokampu u pacientů s mozkovými metastázami neindikovanými k cílené radioterapii. Zmíněna bude také retrospektivní studie hodnotící riziko iatrogenního vzniku malignit po stereotaktické radioterapii benigních mozkových lézí gama nožem.

XXVI/20. CUSTOMIZED, OR RANDOMIZED APPROACH FOR H3K27M MUTATED DIFFUSE MIDLINE GLIOMAS? ANALYSIS OF 13 BIOPSY PROVEN PATIENTS FROM TWO COUNTRIESŠTĚRBA J.¹, PAVELKA Z.¹, KÝR M.¹, ŠLAMPÁ P.², ZITTERBARTOVÁ J.², SMRČKA M.³, SKOTÁKOVÁ J.⁴, SLABÝ O.⁵, LAŠTOVIČKA D.⁶, SLAVC I.⁷¹ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ² Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ³ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ⁴ Klinika dětské radiologie LF MU a FN Brno, ⁵ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ⁶ Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie LF MU a FN Brno, ⁷ Medical University Vienna, Austria

Background: The H3 K27M mutation is an important prognostic indicator in aggressive midline gliomas. In 2016, the WHO categorized any midline brain tumor with this mutation as the highest grade because the mutation confers such a poor prognosis. Beyond palliative radiation, no medical therapy has been shown to provide clinical benefit for patients with this mutation in their tumor. **Methods:** We report our experience with comprehensive molecular profiling and biomarker based customized treatment, based on molecular oncology tumor board recommendations. All patients provided written informed consent for biopsy and treatment. **Results:** We report 13 children, 6 males, 7 females, median age at diagnosis 7 years, 12 with radiological dg DIPG, 1 medullar tumor, all with H3K27M mutation. All underwent biopsies, for 10 there was enough material to run WES, RNAseq, mutational load and signatures, for one patient 2 subsequent biopsies were performed, documenting significant shift in tumor biology at progression. Next to H3K27M mutations there were several other drugable and potentially drugable aberrations, however, there were no 2 molecularly identical patients. Interestingly expression of DRD2 was decreased in all 10 patients with enough biopsy material. Standard of care /SOC/ for all patients was concomitant RT with nimotuzumab + vinorelbine. After completing RT targeted treatment and immune therapies were introduced as add on to address individual aberrations in 9 children. One patient refused targeted treatment and together with 3 children with unsuccessful biopsies were treated with SOC. Median follow-up time was 15 months, 2 year EFS for personalized cohort was 51.4%, for SOC 0%. The longest survival on personalized treatment was 43 months. **Conclusion:** Wide biological heterogeneity of H3K27M mutated midline gliomas supports rather the customized than randomized approach. Individual therapy is offering overall survival advantage with high quality of life, justifying additional biopsy associated risks.

XXVI/22. RARITNÍ PŘÍPAD 58LETÉHO PŘEŽÍVÁNÍ NEMOCNÉHO S GLIOBLASTOMEMMRAČEK J.¹, MRAČEK Z.¹, PŘIBÁŇ V.¹, SLABÝ O.²¹ Neurochirurgická klinika LF UK a FN Plzeň, ² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Východiska: Glioblastom je nevléčitelný tumor s fatální prognózou. Přes komplexní léčbu přežívají v současné době nemocní 15–18 měsíců. V malém procentu (cca 5 %) bývá zaznamenáno přežití > 3 roky (tzv. long-term survivals). Dlouhodobé přežívání predikují faktory související s charakteristikou nemocného (patient-dependent factors), vlastního nádoru (tumor-dependent factors) a typem léčby (treatment-dependent factors). Ojediněle byly publikovány případy přežívání nemocných s glioblastomem v řádu dekád (tzv. very long-term survivals). **Popis případu:** Ve sdělení prezentujeme raritní případ 58letého přežívání nemocného s glioblastomem. Operován byl v roce 1961 jako 10leté dítě, po resekci proběhla frakcionovaná radioterapie. Nemocný je dosud ve výborné kondici, žije velmi čínorodým a plnohodnotným životem. Jediným následkem stonání a léčení je porucha vizu a radiací indukované intrakraniální meningeomy. Správnost histologické diagnózy byla potvrzena třemi nezávislými patologickými pracovišti. **Závěr:** Přežívání s diagnózou glioblastomu 58 let je zcela raritní. Nemocného považujeme za vyléčeného.

XXVI/24. VYHODNOCENÍ SOUBORU DLOUHODOBĚ PŘEŽÍVAJÍCÍCH PACIENTŮ S GLIOBLASTOMEM V NOC ÚSTÍ NAD LABEMMALUCELLI A.¹, BARTOŠ R.¹, SAMEŠ M.¹, ŠMEJKALOVÁ-MUSILOVÁ D.¹, TŘEBICKÝ F.², ŠIMONOVÁ G.³¹ Neurochirurgická klinika UJEP a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s., ² Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha, ³ Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha

U 10 pacientů s diagnózou multiformního glioblastomu grade 4, zachyceného cestou retrospektivního ambulantního sledování (databáze založena v roce 2016), jsme zjistili dobu přežití > 2 roky. Prozatímní průměrná doba přežití souboru je 54 měsíců, tzn. > 4,5 roku (25–108 měsíců). Jedná se o 4 ženy a 6 mužů, v současné době 6 z nich žije bez zámeč recidivy, u 4 tumor zprogredoval či již zemřeli (3, resp. 1). V případě 6 pacientů v současné době bez recidivy je

průměrná doba přežití 69 měsíců (3–9 let). Hodnotíme výsledky histologie, proliferační index a cytogenetiku, ale zejm. terapeutický postup u pacientů s dobrou léčebnou odpovědí – použití radioradioterapie, stereotaktické radiochirurgie, použitý režim a dávkování chemoterapie, počet a indikaci reoperace v případě recidivy.

XXVI/242. IDENTIFICATION OF MENINGIOMA PATIENTS IN HIGH RISK OF TUMOR RECURRENCE USING MICRORNA PROFILING

SROVNAL J., SLAVÍK H., BALÍK V., VRBKOVÁ J., HAJDÚCH M.

Institute of Molecular and Translational Medicine, Palacky University Olomouc

Background: Meningioma growth rates are highly variable, even within benign subgroups, causing some cases to remain stable while others grow rapidly despite radiotherapy. Biomarkers that differentiate meningiomas by aggression and enable prediction of their biological behavior would therefore be very clinically beneficial. **Methods:** Microarrays were used to identify microRNA (miRNA) expression in primary recurrent, non-recurrent and secondary meningiomas of all grades. MiRNAs found to be deregulated in the microarray experiments were validated by quantitative real-time PCR using samples from a cohort of 191 patients (median age 56). Statistical analysis of the resulting dataset revealed miRNA predictors of meningioma recurrence. **Results:** We identified miRNAs exhibiting differential expression (independently of histological grade) in primary recurrent and non-recurrent meningiomas, and in primary and secondary meningiomas. The most effective predictive model included miR-331-3p, miR-146a-5p and miR-16-5p as predictive markers; the odds ratio for miR-16-5p was opposed to those of the other two markers. When a recurrence probability cut-off of 50% was applied to this model, its positive and negative predictive values were 63 and 82%, respectively, but its specificity was only 51%. Reducing the cut-off to 27.6% increased the specificity to 71% while retaining an acceptable 81% sensitivity. Age at diagnosis and histological grades were supportive but not predictive factors in this model. **Conclusions:** This model is a novel predictor of meningioma recurrence that could facilitate optimal postoperative management. Combining this model with information on the molecular processes underpinning meningioma recurrence could enable the identification of distinct meningioma subtypes and the development of targeted therapies.

This work was financially supported by the Czech Ministry of Health, grant No. 15-29021A, IGA UP LF 2018_005, NPU LO1304 and NCMG LM2015091.

XXVI/283. MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ TESTOVÁNÍ GLIOMŮ

MĚCH R.¹, ŽMOLÍKOVÁ J.¹, URBANOVSKÁ I.¹, MOTYKA O.², ŠIMOVIČ J.¹, PITRONOVÁ S.¹, CVEK J.³, LIPINA R.⁴, UVÍROVÁ M.¹, DVOŘÁČKOVÁ J.¹

¹ CGB laboratoř a.s., Ostrava, ² Centrum nanotechnologií, VŠB – Technická univerzita Ostrava, ³ Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava,

⁴ Neurochirurgická klinika LF UO a FN Ostrava

Východiska: Gliomy jsou nejběžnějším a nejagresivnějším maligním nádorem mozku s mediánem přežití přibližně 12–14 měsíců od diagnózy. Jejich podíl na všech mozkových malignitách je asi 80 %. Vzhledem k závažnosti tohoto onemocnění je pro stanovení správné diagnózy a léčebného postupu stěžejní mezioborová spolupráce klinika, neurochirurga, onkologa, radiologa, angiologa a také molekulárního biologa. Důležitým diagnostickým a prognostickým faktorem, který byl v roce 2016 aktualizován ve WHO klasifikaci jako významný klasifikační marker gliomů, je mutační status genů IDH1/2. Jedním z dalších možných prediktivních markerů v souvislosti s terapeutickou odpovědí na chemoterapii je metylační status promotoru MGMT genu. **Soubor pacientů a metody:** V období 2009–2018 bylo vyšetřeno 260 vzorků gliomů, které byly získány biopsií nebo chirurgickou resekcí na Neurochirurgické klinice Fakultní nemocnice Ostrava. Byla provedena detekce mutací genů IDH1/2 metodou SnaPshot[®] assay. Metylační status promotoru genu MGMT byl testován metylsenzitivní nested PCR a real-time PCR, kterým předcházela bisulfiová konverze vzorků DNA. **Výsledky:** Celkem 218 vzorků bylo histopatologicky diagnostikováno jako high-grade gliom (HGG) a 42 vzorků jako low-grade gliom (LGG). Medián věku pacientů v době stanovení diagnózy byl 60 let (24–82 let), 55 % pacientů byli muži. Mutace genu IDH1 byla detekována u 29,2 % (76/260) pacientů, metylace promotoru MGMT genu byla detekována u 60,8 % (158/260) pacientů. Mutace genu IDH2 nebyla detekována. Medián doby přežití byl o 9 měsíců delší u pacientů s HGG a mutací genu IDH1 než u pacientů bez mutace. Při porovnávání střední hodnoty doby přežití mezi pacienty s HGG a LGG byl rozdíl už 11 měsíců. Dále byl statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů s mutací genu IDH1 a pacienty bez této mutace (hodnota $p < 0,001$, resp. $p < 0,001$). **Závěr:** Mezi pacienty s HGG a mutací v genu IDH1 a pacienty s HGG bez mutace (v IDH1 genu) byl prokázán statisticky významný rozdíl v mediánu doby přežití. Stejně tak je obecně delší medián přežití u pacientů s gliomy s mutací v genu IDH1 než bez mutace. Výskyt metylace promotoru MGMT genu neměl statisticky významný vliv na dobu přežití u sledovaných pacientů s HGG.

XXVI/284. MOLEKULÁRNÍ A CYTOGENETICKÉ ZNAKY MENINGEOMŮ

ŠPORIKOVÁ Z.¹, HOUDOVÁ MEGOVÁ M.¹, TROJANEC R.¹, SROVNAL J.¹, BALÍK V.², EHRMANN J.³, HAJDÚCH M.¹

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

Meningeomy čítají 36 % všech intrakraniálních nádorů mozku u dospělých, a řadí se tak na přední příčky v incidenci. Nejčastěji se jedná o grade 1 čítající 80 %, grade 2 zahrnuje 10–18 % a 2–4 % jsou grade 3. Pro tento typ nádoru je typická častá rekurence do 5 let – u gradu 1 je to 30 %, 50 % u gradu 2 a u gradu 3 dokonce 80 %. Meningeomy gradu 1 a 2l mohou progradovat do gradingu 3, avšak mechanismus maligní transformace není doposud odhalen. Terapie těchto nádorů zahrnuje klinické sledování, chirurgickou resekcí, radiaci a experimentálně i chemoterapii. I přes vysokou incidenci tohoto nádoru není patřičně prostudována molekulárně cytogenetická podstata tohoto onemocnění. Cílem naší práce bylo nalézt cytogenetické markery, které by pomohly předpovědět prognózu pacientů s tímto typem onemocnění. OncoScan FFPE Assay Kit (Affymetrix, Massachusetts, USA) byl použit pro celogenomovou analýzu u 65 vzorků meningeomů – 45 vzorků (17 vzorků grading 1; 14 vzorků grading 2; 12 vzorků grading 3) a zbytek párové vzorky (primární a rekurentní nádory). Na základě této analýzy byly vytipovány kandidátní geny a ty byly pomocí FISH analýzy validovány na tkáňových mikroarrayích. Pro validaci byly

použity fluorescenčně značené sondy pro geny PAK1/CEP11, TP53/CEP17, MEG3/CEP14, MDM2/CEP12, MAP3K/CEP1 a GDF/CEP19. Pomocí celogenomové analýzy vzorků meningeomů byly nalezeny tři rozdílné profily CNV – deleční, normal-like a komplexní. Nejčastěji byl deletován chromozom 22 a 1p, duplikace byla nalezena v oblasti 3q u 31% vzorků. Kandidátní geny PAK1, TP53, MEG3, MDM2, MAP3K a GDF budou statisticky analyzovány a finální výsledky budou uvedeny v posteru.

XXVI/285. VZTAH TKÁŇOVÉ HYPOXIE A NÁDOROVÉ MIKROVASKULARIZACE MULTIFORMNÍHO GLIOBLASTOMU K MUTAČNÍMU STAVU IDH1

POLÍVKA J.¹, PEŠTA M.^{2,3}, POLÍVKA J.⁴, PŘIBÁŇ V.⁴, HES O.⁵, PIVOVARČÍKOVÁ K.⁵, PITULE P.¹, HOLUBEC L.¹, TONAR Z.¹

¹ LF UK v Plzni, ² Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni, ³ Ústav biologie, LF UK v Plzni, ⁴ Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň, ⁵ Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

Úvod: Multiformní glioblastom (GBM) představuje nej malignější gliový nádor mozku charakterizovaný agresivním růstem s nekrózami a patologickou vaskularizací. Malá část glioblastomů (převážně sekundárních) obsahuje mutace genů IDH1/2. Vztah IDH1/2 mutací k patologické vaskularizaci GBM není dosud jednoznačně uzavřen. **Cíl:** Cílem studie bylo stanovit míru hypoxie, angiogeneze a mikrovaskulární formace v tkáňových vzorcích GBM a objasnit jejich vztah k mutačnímu stavu IDH1 a prognóze pacientů. **Metodika:** Do studie bylo zařazeno 52 pacientů s diagnózou GBM léčených ve Fakultní nemocnici Plzeň. Pro stanovení přítomnosti mutace IDH1 R132H v nádorové tkáni (FFPE) byl použit Real-Time PCR Mutation Detection Assay. Expres a kvantifikace markerů tkáňové hypoxie (HIF2 α), angiogeneze (VEGF), nádorové mikrovaskularizace (CD31, CD34, vWF, CD105), a buněčné proliferace (Ki-67) byla stanovena imunohistochemicky. IDH1 mutační stav a imunohistochemické markery byly korelovány s prognózou nemocných. **Výsledky:** Mutace IDH1 R132H byla identifikována ve 38,5 % nádorových vzorků. Ve většině šlo o sekundární GBM (89,8 %). Pacienti s IDH1 mutovanými nádory měli delší přežití bez progresu choroby (p = 0,037) i celkové přežití (p = 0,035) ve srovnání s pacienty bez mutace. Nižší exprese VEGF byla zjištěna u IDH1 mutovaných GBM (p = 0,01). Zvýšená exprese novotvořených cév (poměr CD105/CD31) byla asociována se zkráceným přežitím bez progresu choroby (p = 0,026). **Závěr:** IDH1 R132H mutované glioblastomy nevykazují zvýšenou aktivaci HIF/VEGF angiogenní osy ve srovnání s nádory bez této mutace. Naopak byla pozorována snížená exprese hlavního angiogenního faktoru VEGF u IDH1 mutovaných glioblastomů. Histologická kvantifikace novotvořených cév v nádorové tkáni může sloužit jako prognostický biomarker pacientů s GBM. *Podporováno projektem MZ ČR pro konceptuální rozvoj výzkumné organizace 00669806 – FN Plzeň, podporováno z NPU I č. LO1503, a programem rozvoje vědních oborů UK (Progres Q39).*

XXVI/289. VALIDNÍ HODNOCENÍ PSEUDOPROGRESU PO CHEMORADIOTERAPII GLIOBLASTOMŮ – NUTNÁ SPOLUPRÁCE RADIAČNÍHO ONKOLOGA A RADIOLOGA

BELANOVÁ R.¹, ŠPRLÁKOVÁ-PUKOVÁ A.², JANŮ E.³, KOUKALOVÁ R.⁴, STANDARA M.¹, KOLOUŠKOVÁ I.⁵, ŠLAMPA P.⁶, KRŠTEK J.¹, KAZDA T.⁶

¹ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno, ² Radiologická klinika LF MU a FN Brno, ³ MOÚ, Brno, ⁴ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno, ⁵ LF MU, Brno,

⁶ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Úvod: Při MRI hodnocení efektu léčby u glioblastomů zůstává velkou výzvou a problémem odlišení pseudoprogresu od recidivy či progresu rezidua tumoru, především v časném poléčebném období. Podle RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) kritérií může být za progresi během 12 týdnů od ukončení chemoradioterapie (RT) označen pouze stav, kdy je většina sytící se expanze uložena zevně od oblasti ozařované vysokou dávkou (doslova „high-dose region“). Nicméně přesné informace o lokalizaci této oblasti nejsou většinou pro radiodiagnostiku k dispozici. Cílem této práce je objektivizace obecného povědomí radiologů o prostorové lokalizaci plánovacího cílového objemu (PTV) u glioblastomů, která je potřebná pro jejich validní diferenciální diagnostiku v rámci follow-up. **Materiál a metody:** Čtyři radiologové hodnotili MRI snímky, které byly provedeny v rámci plánovacího MRI vyšetření u osmi pacientů s glioblastomem. Standardizované cílové objemy radioterapie nebyly radiologům předem ukázány, což často odpovídá běžné praxi při vydávání žádank o kontrolní MRI vyšetření. Cílem radiologů bylo nakreslit dle jejich předpokladu oblast PTV, tedy oblast „high-dose region“, kde by automaticky uvažovali o možnosti pseudoprogresu, pokud by dané MRI hodnotili v rámci follow-up vyšetření. V porovnání s PTV použitým v RT jsme statisticky hodnotili absolutní a relativní velikost PTV zakresleného radiology, Diceho index konformity (0 – žádný překryv; 1 – identické struktury), měření vzdáleností jednotlivých bodů na povrchu jednotlivých struktur (střední a max. vzdálenost, známá jako Hausdorff distance). **Výsledky:** Medián věku byl 57 let, čtyři muži. Čtyři pacienti byli po makroskopicky totální resekci, čtyři po subtotální resekci. Průměrný objem PTV zakresleného radioterapeuty byl 277 cm³ a radiology 87 cm³ (32–338 cm³), medián 31 % (15–112 %). Průměrný Diceho index 0,46 (0,14–0,78), průměrná vzdálenost povrchu kontur (průměr 11 \pm 6 mm) s průměrnou velikostí max. vzdálenosti (Hausdorff) 25 mm. **Závěr:** Objem PTV u glioblastomů používaný v běžné klinické RT praxi a objem považovaný radiology za „high-dose region“ se výrazně liší. Pro správné hodnocení kontrolních MRI po léčbě pacientů s glioblastomem je v denní rutinní praxi, stejně jako v klinických studiích, nutná úzká spolupráce radiačních onkologů a radiologů, ideálně s automatickým reportováním 3D izodóz do softwaru používaného v rámci PACS systému (picture archiving and communicating system) daného pracoviště.

Podpořeno MCCI 00209805, CEITEC 2020 (LQ1601) a granty NV 18-03-00469 a NV18-03-00398.

XXVI/290. PŘÍNOS DWI PRO VYMEZOVÁNÍ HRANIC DIFUZNĚ SE ŠÍŘÍCÍCH HIGH-GRADE GLIÁLŇÍCH NEOPLAZIÍ

VALEKOVÁ H.¹, HENDRYCH M.², MUSILOVÁ B.³, JANCÁLEK R.¹, HERMANOVÁ M.², HRUŠKOVÁ J.⁴

¹ Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ² I. ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ³ LF MU, Brno, ⁴ Fyziologický ústav, LF MU, Brno

Metoda difuzně váženého obrazu (DWI) zobrazuje míru difuze molekul vody ve tkáních. Kvantitativním vyjádřením difuze je hodnota zdánlivého difuzního koeficientu (ADC), která se uvádí v mm²/s. Při nižší difuzibilitě molekul vody mluvíme o restrikci difuze, tedy nízké hodnotě ADC a naopak, při vysoké difuzibilitě molekul vody je pro danou lokalitu zvýšená hodnota ADC. Cílem našeho projektu bylo zjistit, zda lze na základě hodnot ADC predikovat histologické vlastnosti

tkáně high-grade gliálních neoplazií (HGG) a příp. vymezit hranici mezi tumorem a okolní mozkovou tkání. Zařazeno bylo 24 pacientů s HGG, u kterých byla provedena cílená biopsie na základě konvenčního MRI zobrazení – T2 vážené sekvence (T2WI) a T1 vážené sekvence po podání kontrastní látky (T1WI). Vzorky byly odebrány v průběhu MRI navigované resekce HGG nebo biopsie. Vzorky tkání z oblasti postkontrastního syčení na T1WI byly označeny jako T1+, z oblasti hyperintenzity v T2WI jako T2+ a z oblasti bez známek patologie na MRI jako negativní (T1–T2–). Vzorky byly následně podrobeny histopatologické analýze, vč. imunohistochemické analýzy exprese nestinu (marker tumorózních, stromálních buněk a neoangiogeneze), proliferačního indexu Ki-67 a vaskulární denzity expresí endoteliálního antigenu CD31. Výsledky histologického a imunohistochemického vyšetření byly vztaženy k odpovídajícím nálezům na konvenčním MRI, ke každému vzorku byla odečtena příslušná hodnota ADC. Vzorky jsme rozstratifikovali dle exprese nestinu na tumor, peritumorózní zónu PBZ (zónu se známkami infiltrativního šíření HGG) a tkáň bez známek tumorózní infiltrace. Na našem souboru jsme prokázali statisticky významný ($p = 0,05$) vztah mezi hodnotou ADC a histologickými vlastnostmi nádoru. Se stoupající hodnotou ADC klesá v HGG i tkáni v jeho okolí hodnota celularity, proliferačního indexu Ki67 i vaskulární denzity. Současně jsme prokázali, že při porovnání oblasti PBZ a oblasti bez histologických známek nádorové infiltrace se signifikantně liší ($p = 0,05$) hodnoty ADC pro tyto dvě oblasti, přičemž MRI charakteristika obou oblastí se prolíná (není statisticky významný rozdíl). Z naší práce vyplývá, že ADC hodnota může pomoci blíže specifikovat hranici histologické infiltrace HGG na strukturální MRI. ADC zobrazení by mohlo být využito k přesnějšímu naplánování chirurgické resekce nebo radiační terapie HGG.

Práce byla podpořena grantovým projektem MUNI/A/1252/2017 a MUNI/A/1562/2018.

XXVI/291. OVLIVNĚNÍ DIAGNOSTIKY PRIMÁRNÍHO LYMFOMU MOZKU PŘI SOUČASNÉ TERAPII KORTIKOIDY – KAZUISTIKA

FADRUS P.¹, VYBÍHAL V.¹, NEKULOVÁ L.¹, SMRČKA M.¹, KEŘKOVSKÝ M.², KŘEN L.³, HOVORKA E.¹, DOBROVOLNÝ J.¹

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

Úvod: V diagnostice mozkových nádorů se v neurochirurgii standardně používá biopsie. Biopsii je možno provést otevřenou cestou, ale nejčastěji je používána stereotaktická biopsie (rámová, bezrámová) vzhledem k její minimální invazivitě a vysoké přesnosti. V případě nádorů lokalizovaných v komorovém systému je vhodné zvážit provedení endoskopické biopsie, která kromě odběru vzorku nádoru umožňuje ošetřit i případně vzniklý obstrukční hydrocefalus. Diagnostická výtečnost neuroendoskopické biopsie se v literatuře udává v rozmezí 70–100 %. **Kazuistika:** Pacient ve věku 75 let byl vyšetřen pomocí CT po pádu na hlavu při kolapsovém stavu. Pro suspektní nález nádoru v komorovém systému byla doplněna MRI, která potvrdila dvě nádorová ložiska. Jedno se nacházelo v zadní části třetí komory a druhé ve čtvrté komoře s počínající dilatací komorového systému. Bylo naplánováno provedení endoskopické ventrikulostomie spodiny třetí komory k ošetření rozvíjejícího se obstrukčního hydrocefalu a současně s provedením i endoskopické biopsie z nádorové tkáně. Pacient měl zpočátku nasazen dexametazon v běžné dávce, který byl 3 týdny před operací vysazen. Při endoskopickém výkonu nebyl zjištěn žádný nádor v zadní části třetí komory, pouze podezření na možnou infiltraci stěny komorového systému, ze které byl odebrán vzorek k histologickému vyšetření, která ale vyšlo jako nekonkluzivní. Na kontrolní MRI došlo k úplné regresi sytících se patologických formací. Na další kontrolní MRI za 2 měsíce byl nález identický, bez průkazu sytících se patologických ložisek. Další MRI kontrola byla naplánována za 3 měsíce, ale pacient se dostavil do nemocnice za necelých šest měsíců po operaci pro výrazné zhoršení stavu. Na kontrolním CT mozku byl nález objemného tumoru zaujímajícího celou třetí komoru a způsobující obstrukční hydrocefalus. Byla provedena dočasná derivace mozkomíšního moku pomocí oboustranně zavedených zevních komorových drenáží a následně endoskopická biopsie z tumoru třetí komory. Byl opět nasazen dexametazon. Klinický stav se postupně zlepšil a byla zrušena zevní komorová drenáž. Patologem byl diagnostikován difúzní velkobuněčný B lymfom. **Závěr:** Diagnostika primárních mozkových lymfomů může být obtížná vzhledem k současně probíhající terapii kortikoidy, jejichž efekt s regresí nádorové tkáně může přetrvávat i několik měsíců.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

XXVI/382. CHIRURGICKÁ LÉČBA MOZKOVÝCH METASTÁZ – PROGNOSTICKÉ SKÓROVACÍ SYSTÉMY A ROLE MIKORNA

VYBÍHAL V.¹, FADRUS P.¹, ŠÁNA J.², VEČEŘA M.², KAZDA T.³, SMRČKA M.¹, SLABÝ O.², ČERMÁKOVÁ Z.⁴, ŠPRLÁKOVÁ-PUKOVÁ A.⁵, KŘEN L.⁶

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

⁴ Oddělení klinické biochemie, FN Brno, ⁵ Radiologická klinika LF MU a FN Brno, ⁶ Ústav patologie, LF MU a FN Brno

Mozkové metastázy jsou nejčastějším nitrolebním nádorem. Vyskytují se u 20–40 % dospělých pacientů s maligním onemocněním, v sekčních materiálech se udává podíl až v 50 %. Přibližně 20 % pacientů s nádorovým onemocněním umírá právě kvůli mozkovým metastázám. Terapie pacientů s mozkovými metastázami je komplexní a multidisciplinární. Pro úspěch chirurgické léčby metastatického postižení mozku je podstatná především správná indikace a správné technické provedení. Následující komplexní onkologická léčba pak závisí nejen na jeho histologické charakteristice, ale také na prognostických a prediktivních faktorech. K hlavním prognostickým faktorům patří věk, celkový stav pacienta, míra kontroly a prognóza základního onemocnění, typ primárního tumoru, radiologický nález a radikalita operace. V současné době se pozornost zaměřuje na celou řadu nových prognostických faktorů. Mezi ně patří i tzv. mikroRNA, která reguluje genovou expresi na posttranskripční úrovni. Některé z nich se podílejí vzniku mozkových metastáz, a proto jejich časná detekce může mít nejen prognostický, ale i terapeutický význam. K hodnocení prognózy onemocnění existuje několik různých prognostických skórovacích systémů. Některé lze použít pro všechny typy nádorů, jiné jsou naopak specifické pro určité nádorové skupiny. Jednou z nejrozšířenějších škál je tzv. GPA (Graded Prognostic Assessment). Chirurgická resekce je doporučována u pacientů se solitárními mozkovými metastázami v přístupné lokalizaci, zejm. v případě většího nádoru, nádoru působícího výrazně tlakem na své okolí a v případech kontrolovaného extrakraniálního onemocnění. Postup u pacientů s vícečetnými metastázami je individuální, existuje zde řada kontroverzních otázek. Výhodou resekce je cytoredukce s možností kompletního odstranění nádoru, snížení intrakraniálního tlaku a získání materiálu k provedení histologické, popř. molekulární diagnostiky a možnosti další cílené léčby. Morbidita resekčních výkonů je nízká. Terapie pacientů s mozkovými metastázami je komplexní a multidisciplinární. Neurochirurgická operace je nedílnou součástí léčby těchto pacientů. Vyžaduje vždy individuální posouzení jak při indikaci operační léčby, tak při volbě samotné operační strategie. Současný vývoj umožňuje aktivnější přístup a bezpečnější provedení resekčních výkonů s cílem zlepšit výsledky terapie a také kvalitu života nemocných.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a z programového projektu MZ ČR s reg. č. NV18-03-00398. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

XXVII. Hematoonkologie

XXVII/138. DIAGNOSTIKA VZÁCNÉHO T NON-HODGKINSKÉHO LYMFOMU – ANGIOIMUNOBLASTICKÝ T LYMFOM

ŘIHÁČEK M.^{1,2}, PILÁTOVÁ K.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{1,2}

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

Angioimunoblastický T lymfom se řadí do podskupiny maligních non-Hodgkinských lymfomů z T buněčné linie. Epidemiologicky zaujímá 1 % ze všech non-Hodgkinských lymfomů, z T linie je jednou z častějších variant, vyskytující se zejména u starších pacientů. Možným etiologickým podkladem vzniku angioimunoblastického T lymfomu je infekce virem Epstein-Barrové, cytomegalovirem a herpes virem 6. Hlavními příznaky jsou horečky, noční pocení, úbytek na váze (souhrnně označované jako tzv. B symptomy), přítomen může být i kožní exantém, artritida či zvětšení jater a sleziny. Laboratorní parametry a jejich změny v periferní krvi se odvíjejí od stadia onemocnění. V diferenciálním rozpočtu bývá při leukemizaci absolutní lymfocytóza, při postižení kostní dřeně současně může být i cytopenie v erytroidní či trombocytární řadě. Základními diagnostickými metodami pro klasifikaci onemocnění jsou metody zobrazovací – UZ vyšetření, CT vyšetření (případně PET/CT) k určení základního rozsahu onemocnění v rámci používaného Ann-Arbor klasifikačního systému. Diagnózu lymfomu lze určit na základě imunofenotypizace lymfocytů periferní krve či kostní dřeně, kdy je přítomna klonální populace T pomocných nádorových lymfocytů s aberantním imunofenotypem CD2⁺, CD3dim/CD3⁻, CD4⁺, CD5⁺, CD45RO, CD8⁻ a CD56⁻ (přítomna v uzlině či PK bývá i aberantní koexprese CD10, v kostní dřeni jsou buňky většinou CD10⁻). Definitivní diagnózu potvrzuje histologické vyšetření postižené lymfatické uzliny. Léčba se odvíjí od rozsahu onemocnění, věku a komorbidit pacienta. Zahrnuje konvenční chemoterapii, příp. i vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací kostní dřeně. V rámci konziliárního hematologického vyšetření byl náhodně, v rámci došetřování bicytopenie, celkového zhoršení stavu a úbytku na váze u pacienta diagnostikován angioimunoblastický T lymfom. Hlavními nálezy byly splenomegalie, lymfocytóza a záchyt mediastinální lymfadenopatie. Pacient je nyní v léčbě dle protokolu CHOP a je zvažována autologní transplantace kostní dřeně.

XXVII/139. DIAGNÓZA LEUKEMIE S VLASATÝMI BUŇKAMI V SOUČINNOSTI MORFOLOGICKÉHO PRACoviŠTĚ OKL VN BRNO, OKH FN BRNO A LABORATOŘE PRŮTOKOVÉ CYTOMETRIE OLM MOÚ BRNO

VYTISKOVÁ S.^{1,2}, MOTTLOVÁ V.^{1,3}, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.³, TRNAVSKÁ I.², KAMELANDER J.², KISSOVÁ J.²

¹ Oddělení klinických laboratoří, Vojenská nemocnice Brno, ² Oddělení klinické hematologie, FN Brno, ³ Interní oddělení, Vojenská nemocnice Brno,

³ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno

Leukemie s vlasatými buňkami je onemocnění, které je dle WHO klasifikace lymfoidních neoplazmat z roku 2016 řazeno do neoplazmat ze zralých B buněk [1]. Leukemie s vlasatými buňkami je relativně vzácné onemocnění a tvoří asi 2 % všech leukemií. Průměrný věk nemocných při stanovení diagnózy je kolem 50 let a muži jsou postiženi přibližně 4x častěji než ženy [2]. Nádorové buňky jsou lehce větší než malý lymfocyt s excentricky, méně často centrálně uloženým jádrem, jaderný chromatin je jemnější než u zralého lymfocytu. Cytoplazma bývá bohatá, světle šedavě modrá, v periférii roztřepená obvykle po celém obvodu buňky nebo vyběhá v jemné projeve. Typický morfoloický obraz nádorových buněk bývá podpořen pozitivitou tartarát-rezistentní kyselý fosfatázy (TRAP) [3]. Imunofenotypický obraz nádorových elementů (pozitivita CD11c, silná pozitivita antigenů CD19, CD20, CD22, vč. povrchových imunoglobulinů (slg) a CD25, alfa-receptor IL-2 a specifický antigen vlasatých buněk CD103) bývá velmi nápomocen ke stanovení správné diagnózy [4]. Autoři ve svém sdělení prezentují kazuistiku 84letého pacienta, který pravidelně dochází na interní ambulanci Vojenské nemocnice Brno, kde je dlouhodobě léčen pro diagnózu perniciozní anémie a hypertenze. U tohoto pacienta zjišťujeme při kontrolních odběrech výraznou pancytopenii a následně nacházíme v morfoloickém preparátu periferní krve patologické lymfocyty vzhledu typických vlasatých buněk, které nalézáme i v kostní dřeni. Následně je provedena imunofenotypizace v laboroři průtokové cytometrie na Oddělení laboratorní medicíny Masarykova onkologického ústavu. Nálezem z průtokového cytometru je záchyt abnormálních B lymfocytů s imunofenotypem CD19⁺ CD20⁺⁺ slg(kappa)⁺ FMC7⁺ CD79b(low)⁺ CD5⁻ D23⁻ CD11c⁺ CD103⁺ CD25⁺ CD38⁻ CD10⁻ CD200⁺ bez elevace absolutního počtu B lymfocytů. Pacient je přijat na Interní hematologické a onkologické klinice Fakultní nemocnice Brno s diagnózou typická leukemie s vlasatými buňkami, kde je tato diagnóza potvrzena doplňujícím cytochemickým vyšetřením TRAP a molekulárně genetickým vyšetřením BRAF mutace (dle WHO 2016). Autoři tak upozorňují na nutnost správné diferenciální diagnostiky morfoloických preparátů s atypickými lymfocyty a nutnost následného potvrzení diagnózy lymfoproliferativního onemocnění vyšetřením povrchových znaků patologických lymfocytů pomocí průtokové cytometrie. *Literatura:* [1] Swerdlow SH et al. *Blood* 2016; 127(20): 2375–2390. [2] Ráida L et al. *Onkologie* 2008; 2(3): 163–166. [3] Penka M et al. *Hematologie a transfúzní lékařství. Praha: Grada* 2011: 345. [4] Craig FE et al. *Blood* 2008; 111(8): 3941–3967.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

XXVII/145. ADOPTIVNÍ TRANSFER HAPLOIDENTICKÝCH *IN VITRO* EXPANDOVANÝCH NK BUNĚK V LÉČBĚ REFRAKTERNÍ AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE

OTÁHAL P., VYDRA J., LESNÝ P.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Prognóza primárně refrakterní nebo zrelabované akutní myeloidní leukemie je velmi špatná. Probíhá testování řady metod založených na principu buněčné terapie a imunoterapie. V roce 2018 byla v Ústavu hematologie a krevní transfuze zahájena klinická studie s *in vitro* expandovanými haploidentickými natural killer (NK) buňkami v kombinaci s haploidentickou transplantací krvetvorby. Pro účely této studie byla v Ústavu hematologie a krevní transfuze zavedena GMP

výroba buněčného produktu založeného na expandovaných NK buňkách. Výroba se provádí pomocí magnetické selekce NK buněk z afereticky získaného materiálu. Izolované NK buňky se stimulují pomocí aktivace receptorů CD1 a NKp44 a následně se kultivují v přítomnosti cytokinů IL-2 a IL-15. Vyroběný buněčný produkt se kryoprezervuje a následně aplikuje pacientům 2 dny před transplantací hematopoetických kmenových buněk (HSCT). Předpokládá se, že alloreaktivita NK buněk je primárně cílená na myeloidní leukemické prekurzory, a jejich eliminace proto hypoteticky posílí celkový účinek HSCT.

XXVII/337. DETEKCE FÚZNÍCH GENŮ U PACIENTŮ S CHRONICKOU LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIÍ S KOMPLEXNÍMI CHROMEZOMÁLNÍMI PŘESTAVBAMI

ZÁVACKÁ K.¹, PLEVOVÁ K.^{1,2}, HYNŠT J.², POSPÍŠILOVÁ Š.^{1,2}

¹Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ²Centrum molekulární medicíny, CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Východiska: U řady nádorových onemocnění byly pozorovány komplexní chromozomální přestavby, označované jako chromothripse. Při jejich vzniku dochází k rozpadu chromozomů na malé fragmenty a k jejich nepřesnému seskládání zpět, v důsledku čehož mohou vznikat aberantní genové fúze s potenciálně onkogenními vlastnostmi. Na studium chromothripse jsme se zaměřili u chronické lymfocytární leukemie (CLL), nejčastější leukemie dospělých v západním světě. Cílem práce bylo popsat přestavby chromozomů, identifikovat de novo genové fúze a provést jejich experimentální validaci. Studovali jsme přesnou lokalizaci a charakter zlomů a jejich vliv na expresi příslušných genů. **Materiál a metody:** Vstupním materiálem pro všechny experimenty byly vzorky periferní krve. Po separaci B lymfocytů nebo mononukleárních buněk byla izolována DNA, která byla použita pro analýzu chromothripse cytogenetickými čipy CytoScan HD (Thermo Fisher Scientific), a dále RNA, která byla využita pro RNA sekvenování pomocí TruSeq[®] Stranded Total RNA kit s deplecí ribozomální RNA (Illumina). Validace detekovaných fúzí byla provedena z cDNA připravené SuperScriptem II (Invitrogen) s následnou PCR se specificky navrženými primery. PCR produkty byly sekvenovány klasickým sekvenováním a získané sekvence byly porovnány oproti referenční sekvenci lidského genomu. **Výsledky:** Pomocí cytogenetických čipů jsme identifikovali 20 CLL pacientů s chromothripsí. U 10 z nich jsme provedli sekvenování transkriptomu a detekovali jsme celkem 15 kandidátních fúzních variant, které jsme následně ověřovali. Fúze zahrnovaly geny uplatňující se při fyziologických buněčných procesech a mohou souviset s nádorovou transformací či zhoršením průběhu CLL. Dvě z 15 fúzí sestávaly z > 2 genů. Nezávislým sekvenováním cDNA jsme prokázali přítomnost 7 z 15 očekávaných fúzí; další 3 fúze obsahovaly geny identifikované sekvenováním transkriptomu, avšak s odlišnými zlomovými místy. Zbývajících 5 genových fúzí dosud nebylo potvrzeno. Při srovnání s dostupnými databázemi proteinů jsme zjistili, že 4 z 10 validovaných fúzí by mohly vést ke vzniku aberantních proteinů. **Závěr:** Naše výsledky ukazují, že u CLL vznikají v důsledku chromothripse aberantní fúzní varianty, avšak většina nevede ke vzniku funkčního proteinu. Lze proto předpokládat, že většina zlomů při chromothripsí vede k inaktivaci zasažených genů. *Podpořeno projekty AZV MZ ČR 15-31834A, CEITEC2020 LQ1601, MUNI/A/1105/2018 a MZ ČR RVO 65269705.*

XXVII/338. SECONDARY MALIGNANT NEOPLASMS IN THE CLL POPULATION IN THE CZECH REPUBLIC – RESULTS FROM CONCLUDE STUDY (CONSEQUENCES OF CLL – A STUDY ON UNITED DATABASE IN EASTERN EUROPE)

DOUBEK M.¹, ŠPAČEK M.², KÓSA F.³, TAKÁCS P.³, KORIŤÁKOVÁ E.⁴, NEČASOVÁ T.⁴, NOVÁČKOVÁ M.⁴, CHRÁPAVÁ M.⁴

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ²II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze, ³Janssen Global Commercial Strategy Organization, Budapest, ⁴Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Background: Secondary malignancies occurring in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) represent a well-known, but insufficiently investigated area. The aim was to determine incidence and time to development of secondary malignant neoplasms in relation to patient and CLL therapy characteristics. **Material and methods:** Multicentric, real-world evidence, retrospective data of adult patients with newly diagnosed CLL within the period from January 2007 to September 2017 in the University Hospital Brno and the General University Hospital in Prague were analysed. The elapsed time between the CLL diagnosis and the first occurrence of any secondary malignant neoplasm was modelled by Kaplan-Meier survival curves, and the effect of the patient and therapy characteristics on risk of secondary malignancy occurrence was analysed by Cox proportional hazards model. **Results:** In total, 3,574 patients (61.5% males; 7.7% < 50 years; 11.2% treated with 1st line FCR and 15.2% treated with other 1st line treatment) were analysed. Secondary malignant neoplasms occurred within the follow-up period in 22.9% cases (818 patients; 62.2% males; 15.9% treated with 1st line FCR and 24.0% treated with other 1st line treatment). The most common firstly occurring secondary malignancies were leukaemia (C91–C95; 289 patients; 8.1%), non-Hodgkin's lymphoma (C82–C86; 269 patients; 7.5%), multiple myeloma (C90; 98 patients; 2.7%), myelodysplastic syndromes (D46; 63 patients; 1.8%), Hodgkin's lymphoma (C81; 60 patients; 1.7%), and non-melanoma skin cancer (C44; 44 patients; 1.2%). Estimated 5-year survival without any secondary malignant neoplasm was 73.1%. Patients younger than 50 years had 2.1× higher risk of occurrence of secondary malignant neoplasm than patients aged 50–59 years ($p < 0.001$). Patients treated with FCR and other treatment had 1.6× and 2.1× higher risk than untreated patients, respectively (both p -values < 0.001). **Conclusion:** Secondary malignant neoplasms occurred in > one fifth of CLL patients in the 10-year retrospective study. Younger age and treatment were negative prognostic factors for the occurrence of secondary malignant neoplasms.

XXVII/339. IDENTIFIKACE NOVÝCH PROGNOSTICKÝCH SUBTYPŮ CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE POUŽITÍM DRÁHOVÉHO MUTAČNÍHO SKÓRE A STROJOVÉHO UČENÍ

TAUŠ P., PLEVOVÁ K., DARZENTAS N., POSPÍŠILOVÁ Š.

CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Úvod: Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejběžnější leukemie dospělých s různorodým klinickým průběhem, což do značné míry souvisí s její výraznou genetickou heterogenitou. Doposud bylo u CLL identifikováno pouze několik rekurentně mutovaných genů s klinickým významem; četné mutace v množství dalších genů jsou obvykle považovány za doprovodné a jejich klinický význam zůstává nejasný. Cílem této studie bylo popsat efekt těchto

domněle doprovodných mutací pomocí dráhového mutačního skóre a metod strojového učení. **Materiál a metody:** Z veřejně dostupné databáze jsme získali data od 316 CLL pacientů se somatickými hypermutacemi v těžkém řetězci imunoglobulinů (IGHV). U této skupiny jsme shromáždili 4 739 genů zasažených nesynonymní bodovou mutací a/nebo mutací způsobující posun čtecího rámce. Následně jsme určili biologické dráhy obsahující zasažené geny a na základě rozsahu poškození v dráze jsme vypočetli dráhové mutační skóre pro každého pacienta. Poté jsme využili strojového učení pro identifikaci podskupin pacientů s odlišným časem do léčby (TTT) a vytvořili jsme klasifikační model pro zařazení pacientů do těchto podskupin. **Výsledky:** Identifikovali jsme pět podskupin lišících se v TTT ($p < 0,0001$). Čtyři z nich byly charakterizovány odlišnými zasaženými biologickými procesy – buněčná adheze, signalizace regulovaná vápenatými ionty, organizace synapse a transport ABC proteiny. V poslední podskupině nebyly identifikovány charakteristické rekurentně zasažené dráhy. Následně jsme vytvořili klasifikační model, který byl schopen určit nalezené podskupiny na základě dráhového mutačního skóre s přesností 0,77 plochy pod ROC křivkou (AUC). Tento model jsme použili k evaluaci našich výsledků na nezávislém datasetu 187 pacientů se somatickými hypermutacemi v IGHV, ve kterém jsme identifikovali podobnou distribuci podskupin založených na námi navrženém mutačním skóre. **Závěr:** V souboru CLL pacientů se somatickými hypermutacemi IGHV jsme identifikovali prognostické podskupiny na základě dráhového mutačního skóre. Věříme, že tyto výsledky pomohou zpřesnit diagnostiku pacientů s CLL. V budoucnu se chystáme navržený postup aplikovat na náš vlastní soubor dat z celoxomového sekvenování u CLL pacientů a zkoumat vliv doprovodných mutací na klonální evoluci CLL.

Podpořeno z grantových projektů CEITEC2020 LQ1601 a MZCR-RVO 65269705.

XXVII/340. KOMPLEXNÍ NGS PANEL PRO ANALÝZU PROGNOSTICKÝCH A PREDIKTIVNÍCH MARKERŮ B BUNĚČNÝCH LYMFOPROLIFERACÍ

NAVRKALOVÁ V.¹, PÁL K.², HYNŠT J.², PLEVOVÁ K.¹, DARZENTAS N.², MAREČKOVÁ A.¹, JELÍNKOVÁ H.¹, POSPÍŠILOVÁ Š.^{1,2}

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Východiska: Současné NGS technologie přináší velký potenciál pro analýzu širokého spektra chromozomových a genetických aberací vyskytujících se u B buněčných malignit v jednom experimentu. Hlavní předností takto komplexního přístupu je možnost získání velkého množství informací v relativně

krátkém čase. **Materiál a metody:** Výchozím materiálem byla DNA izolovaná z různých materiálů (periferní krev, kostní dřeň, nativní tkáň, FFPE bločky). Validační soubor zahrnoval 32 vzorků analyzovaných ve 3 sekvenačních kolech (přístroj NextSeq, Illumina). Pro přípravu NGS knihoven byla použita technologie SureSelect XT HS (Agilent). Sondy byly vyrobeny na zakázku a pokrývají často mutované geny, chromozomální abnormality (CNVs), imunoglobulinové (IG) přestavby a klíčové translokace. Vývoj bioinformatického přístupu probíhal ve třech krocích: 1) vytvoření „in-house“ postupu pro analýzu mutací; 2) validace programu tCoNuT pro analýzu CNVs; 3) vytvoření výpočetního modulu programu ARResT/Interrogate pro analýzu IG přestaveb a translokací. **Výsledky:** Cílové oblasti nově navrženého panelu o velikosti 970 kb vč. požadovaného rozlišení jsou shrnuty v tab. 1. Během validace byly testovány různé typy materiálu a široké spektrum aberací – genové mutace s různou alelickou frekvencí, chromozomální aberace různého rozsahu a lokalizace, IG přestavby a translokace. Nedílnou součástí byla několikastupňová kontrola kvality a zhodnocení analytické správnosti měření. Průměrné pokrytí bylo 843x a PCR duplikáty tvořily v průměru 44 % mapovaných readů. Všechny mutace nad 5% limit detekce (LOD) byly detekovány, tzn. nevyskytly se žádné falešné negativní výsledky. Analýza CNVs je založena na analýze hloubky pokrytí a frekvence SNPs. LOD byl stanoven pomocí ředícího experimentu na 20 %. V rámci daného rozlišení a LOD jsme byli schopni detekovat 29/31 různých CNVs. Při analýze IG přestaveb bylo u všech testovaných pacientů detekováno 87 klonotypů (průměrně 4 na vzorek). Oproti klasické sekvenaci nebylo identifikováno 9/58 klonotypů, nicméně navíc bylo nalezeno 38 klonotypů. Detekce translokací t(11;14) a t(14;18) byla validována

Cílová oblast	Diagnóza	Lokalizace	Rozlišení
ARID1A	FL, CLL	1p36.11	všechny exony +/-2bp
ASXL1	ALL, CLL	20q11.21	všechny exony +/-2bp
ATM	CLL, MCL	11q22.3	všechny exony +/-2bp
BIRC3	CLL, MCL	11q22.2	všechny exony +/-2bp
BRAF	CLL, ALL, DLBCL, FL	7q34	všechny exony +/-2bp
BTG1	Ph-like ALL	12q21.33	všechny exony +/-2bp
CARD11	MCL, FL, DLBCL, CLL	7p22.2	všechny exony +/-2bp
CCND1	MCL	11q13.3	všechny exony +/-2bp
CD79A	DLBCL, CLL	19q13.2	všechny exony +/-2bp
... atd. (celkem 70 genů)			
del17p	CLL, MCL	17p13.3-11.1	300 kb
		17p	5 Mb
del11q	CLL, MCL	11q14.3-23.3	300 kb
		11q13.4-14.3	1 Mb
		11q23.3-24.3	1 Mb
		11q	5 Mb
del13q	CLL, MCL	13q14.13-14.3	300 kb
		13q14.11-14.13	1 Mb
		13q14.3-22.2	1 Mb
trizomy 12	CLL, MCL	chr12	8 Mb
genomová backbone		celý genom	8 Mb
CCND1/IGH t(11;14)	MCL	14q32.33	celá IGHJ oblast
BCL2/IGH t(14;18)	FL	14q32.33	celá IGHJ oblast
BCL6/IGH t(3;14)	DLBCL	14q32.33	celá IGHJ oblast
IGH@ (79 subgenů)	CLL, ALL, lymfomy	14q32.33	všechny exony
IGK@ (44 subgenů)	CLL, lymfomy	2p11.2	všechny exony
IGL@ (42 subgenů)	CLL, lymfomy	22q11.2	všechny exony

na 5 vzorcích a všechny byly potvrzeny. Analýza aberací z FFPE bloků byla problematická a je nutné ji dále optimalizovat. **Závěr:** Nově navržený NGS panel je vhodným nástrojem pro současnou analýzu genových mutací, detekci CNVs a lymfom-specifických translokací a zároveň pro sledování klonality u B buněčných malignit. Má tedy vysoký potenciál pro uplatnění v běžné diagnostice.

Práce byla podpořena z CEITEC2020 LQ1601, MZCR-RVO 65269705.

XXVII/341. ENCYKLOPEDIE SUBSETŮ CLL – UNIKÁTNÍ BIOINFORMATICKÝ NÁSTROJ A DATABÁZE PRO ANALÝZU SUBSETŮ STEREOTYPNÍCH B BUNĚČNÝCH RECEPTORŮ U CLL

REIGL T.¹, STRÁNSKÁ K.², BYSTRÝ V.¹, KREJČÍ A.¹, GRIONI A.¹, POSPÍŠILOVÁ Š.², DARZENTAS N.¹, PLEVOVÁ K.²

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Chronická lymfocytární leukemie (CLL) se vyznačuje vysokou klinickou i biologickou variabilitou. Ta je úzce spjata s řadou buněčných a molekulárních znaků, mezi něž patří sekvenční motivy B buněčných receptorů. Tyto motivy se u třetiny pacientů s CLL vyskytují v téměř identické (stereotypní) podobě, což je umožňuje zařadit do homogenních skupin, tzv. stereotypních subsetů CLL. Homogenita stereotypních subsetů není určena pouze sekvenčními motivy B buněčných receptorů, ale odráží se i v klinicko-biologických charakteristikách onemocnění. Pro zjednodušení přístupu k informacím o jednotlivých subsetech byl vytvořen veřejně dostupný webový nástroj Encyclopedia of CLL Subsets. **Materiál a metody:** Encyklopedie subsetů CLL vznikla jako součást bioinformatické platformy Antigen Receptor Research Tool (ARResT) vyvinuté speciálně pro analýzu, shlukování a anotaci imunoglobulinových sekvencí. Datový soubor od 7 500 CLL pacientů, na kterém je systém Encyklopedie postaven, pochází z mezinárodní studie Agathangelidis et al publikované v roce 2012 [1]. Analýzou tohoto souboru vznikl přehled hlavních stereotypních subsetů a jejich charakteristik. Další související klinické a cytogenomické informace o jednotlivých subsetech byly získány strojovým zpracováním dostupné literatury ze serveru PubMed a jsou pravidelně doplňovány a aktualizovány. **Výsledky:** Vytvořili jsme unikátní webovou aplikaci Encyklopedie subsetů CLL dostupnou na <http://arrest.tools/subsets>. Ta umožňuje interaktivní přístup k informacím o stereotypních subsetech CLL. Uživatel může získat a porovnávat základní informace o hlavních subsetech, vč. jejich klinických a cytogenomických vlastností. Tyto informace byly ručně zkontrolovány a vybrány ze strojově zpracovaných výsledků z databáze PubMed za pomoci odborníků v oblasti výzkumu CLL. V rámci Encyklopedie mají uživatelé také možnost přímo použít publikovaný nástroj ARResT/AssignSubsets a přiřadit vlastní sekvence B buněčných receptorů do hlavních subsetů. **Závěr:** Encyklopedie subsetů CLL je veřejně dostupný online nástroj, který usnadňuje přístup k nejnovějším poznatkům z oblasti výzkumu stereotypních subsetů u CLL a navíc umožňuje analýzu vlastních dat a interpretaci získaných výsledků. To má velký potenciál pro využití Encyklopedie v běžné praxi.

Literatura: [1] Agathangelidis A et al. Blood 2012; 119(19): 4467–4475.

XXVII/342. EPIDEMIOLOGICKÉ PROFILOVÁNÍ IMUNOGENETICKÝCH PODSKUPIN CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE – NÁRODNÍ DOTAZNÍKOVÁ STUDIE

STRÁNSKÁ K.¹, PLEVOVÁ K.¹, SKUHROVÁ FRANCOVÁ H.¹, SMOLEJ L.², URBANOVÁ R.³, ZUCHNICKÁ J.⁴, ŠPAČEK M.⁵, MOHAMMADOVÁ L.⁶, BREJCHA M.⁷, DOUBEK M.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ² IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, ³ Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁴ Ústav klinické hematologie, FN Ostrava, ⁵ II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze,

⁶ Aferetické centrum, FN Plzeň, ⁷ Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín a.s.

Východiska: Zkoumali jsme vliv prostředí na vznik chronické lymfocytární leukemie (CLL), a to konkrétně ve vztahu k vlastnostem leukemických B buněčných receptorů a klonalitě onemocnění. Naším cílem bylo získat informace o konkrétních antigenních podnětech a dalších vlivech, které se mohly promítnout do selekce a imunologických vlastností leukemického klonu u jednotlivých pacientů. **Soubor pacientů a metody:** Studovaný soubor tvořilo 544 CLL pacientů, kteří vyplnili epidemiologický dotazník při rutinní kontrole na hematologické ambulanci jednoho ze sedmi českých zdravotnických center. V dotaznících jsme se pacientů cíleně ptali na jejich sociální, zdravotní a rodinnou anamnézu. Data z dotazníků byla doplněna klinickými a laboratorními údaji z národní CLL databáze CLLEAR. Všechny dostupné parametry byly porovnány mezi CLL skupinami rozdělenými na základě vyšetření somatických hypermutací ve variabilní oblasti přestavby pro těžký řetězec imunoglobulinu (IGHV) klasickými metodami (Sangerovo sekvenování, fragmentační analýza). **Výsledky:** Na základě vyšetření IGHV byli pacienti rozděleni do skupin s monoklonální CLL (491 pacientů, 90 %, 226 pacientů mělo mutované IGHV a 265 nemutované IGHV) a s víceklonální CLL (53 pacientů, 10 %). U 73 pacientů jsme identifikovali alespoň jednu přestavbu stereotypního subsetu; nejvíce zastoupené byly subtypy #1 a #2, s 19 a 18 pacienty. V rámci monoklonální CLL se pacienti s nemutovaným IGHV lišili od pacientů s mutovaným IGHV ve všech srovnávaných klinicko-laboratorních parametrech s výjimkou věku při diagnóze, zatímco v anamnestických datech nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly. Při srovnání pacientů s více leukemickými klony s pacienty s monoklonálním onemocněním nebyly v klinicko-laboratorních parametrech zjištěny žádné rozdíly, kromě věku při diagnóze, který byl u víceklonálních pacientů statisticky významně vyšší. Tito navíc statisticky významně častěji trpěli hypercholesterolemií, hypertenzí a běžným onemocněním. Jejich příbuzní prvního stupně častěji udávali nádorová onemocnění, při omezení na CLL byl rozdíl statisticky významný. Stereotypní subset #1 byl charakterizován vyšší konzumací alkoholu a častějšími chronickými infekcemi trávicího ústrojí. Pacienti subsetu #2 se vyznačovali vyšším věkem při diagnóze. **Závěr:** Pomocí dotazníkového šetření v kombinaci se sběrem klinických a laboratorních dat jsme odhalili řadu nových souvislostí mezi osobní anamnézou CLL pacientů a imunogenetickými vlastnostmi jejich leukemických klonů.

Podpořeno projekty AZV-MZČR 15-30015A a MZ ČR RVO 65269705.

XXVII/343. CHARAKTERIZACE GENOVÝCH ABERACÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S PH-NEGATIVNÍ AKUTNÍ LYMFBLASTICKOU LEUKEMIÍ

VRZALOVÁ Z.^{1,2}, ŠTIKA J.², JELÍNKOVÁ H.², HRABOVSKÝ Š.², KUBRIČANOVÁ ŽALIOVÁ M.³, SLÁVIKOVÁ M.^{1,2}, POSPÍŠILOVÁ Š.^{1,2}, DOUBEK M.^{1,2}

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ³ Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Východiska: Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) představuje biologicky a klinicky heterogenní onemocnění. Ph-negativní ALL (BCR/ABL negativní) vychází z prekurzorů B lymfocytů a vyskytuje se zhruba u 20 % pacientů v dospělém věku. Mezi vysoce rizikovou podskupinu patří Ph-like ALL, která se vyznačuje nepříznivou

prognózou pacientů a krátkou dobou přežití. Genové aberace detekované u těchto pacientů jsou asociovány s poruchami signálních drah JAK/STAT, Ras, Ikaros a ABL. Jedná se o různé jednonukleotidové varianty (SNV), řadu fúzních genů, ale také přestavby zahrnující varianty v počtu kopií (CNV). Cílem této studie bylo charakterizovat genetické pozadí u skupiny dospělých pacientů s Ph-negativní ALL z Fakultní nemocnice Brno. **Metody:** Molekulárně genetická analýza byla provedena u 43 dospělých pacientů s Ph-negativní ALL ze vzorků periferní krve nebo kostní dřeně na úrovni DNA a RNA. Analýza byla zaměřena na detekci: 1) sekvenčních variant asociovaných s onemocněním ALL pomocí sekvenování nové generace (NGS) (56 genů) a Sangerova sekvenování; 2) CNV vč. delecí v IKZF1 genu metodou MLPA; 3) P2RY8-CRLF2 fúzního genu pomocí RT-PCR a qPCR; 4) fúzních transkriptů pomocí NGS. Současně byla u všech pacientů sledovaná hodnota minimální reziduální nemoci před prvním konsolidačním cyklem (11. týden). **Výsledky:** Vyšetřovaná kohorta byla zastoupena mladými dospělými (37,2 %; věk 15–39 let), dospělými (32,6 %; věk 40–59 let) a staršími osobami (30,2 %; věk 60–75 let). Souhrnně byly genové aberace identifikovány u 43 % pacientů. Po NGS analýze 56 genů pro ALL byly detekovány vzácné, často subklonální patogenní varianty v genech pro JAK2, NRAS, PAG1, RB1, FLT3, TP53, RUNX1, CRLF2, IL2RB a BIRC. Téměř u poloviny pacientů byly charakterizovány CNV v genech pro IKZF1, PAX5, ETV6, RB1, BTG1, EBF1, CDKN2A, CDKN2B a v PAR1 regionu (CRLF2, CSF2RA a IL3RA). Nejčastěji se vyskytovala delece v IKZF1 genu (20,9 %), přičemž u přibližně poloviny z nich se vyskytovala skupina IKZF1plus, která je definována společným výskytem delece IKZF1 a delece v genech CDKN2A, CDKN2B, PAX5 nebo v PAR1 regionu. Přítomnost fúzního genu P2RY8/CRLF2 byla identifikována u 16,4 % pacientů. NGS analýza pro detekci fúzních genů byla provedena zatím u čtyř pacientů s pozitivním zachytem fúzního genu EP300-ZNF384. **Závěr:** Získané výsledky vedly k nastavení pilotního protokolu pro rutinní molekulárně genetickou diagnostiku u Ph-negativních dospělých pacientů.

Práce byla podpořena grantovými projekty TA ČR (TE02000058), CEITEC 2020 (LQ1601) a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a TN01000013.

XXVII/344. TUMOR-SPECIFICKÁ CFDNA PREDIKUJE LÉČEBNOU ODPOVĚĚ U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM

BŮTOVÁ R.¹, GREGOROVÁ J.¹, VRÁBEL D.¹, BEZDĚKOVÁ R.², ŠTORK M.³, KREJČÍ M.³, ADAM Z.³, POUR L.³, HÁJEK R.⁴, ŠEVČÍKOVÁ S.⁵

¹Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, ²Oddělení klinické hematologie, FN Brno, ³Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ⁴Klinika hematonekologie LF OU a FN Ostrava, ⁵Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno

Východisko: Za poslední desetiletí bylo v léčbě mnohočetného myelomu (MM) dosaženo značného pokroku, který změnil pojetí důležitosti zhodnocení minimální reziduální nemoci. MM je z genetického hlediska heterogenní nádorové onemocnění charakteristické četnými fokálními lézemi v kostní dřeni (BM). Biopsie z jednoho místa může vytvořit bias vzorků, ale přesto se na analýzu standardně používají právě vzorky BM. Intenzivně studovaným genetickým přístupem jsou tekuté biopsie, které využívají k analýze různých molekul tělní tekutiny. Jednou z takových molekul je mimobuněčná DNA (cfDNA). Cílem byla identifikace asociace dynamiky a kvantity klonotypické imunoglobulinové přestavby detekované u cfDNA, která je pro daného pacienta specifická, s predikcí léčebné odpovědi u pacientů s MM. **Materiál a metody:** Do studie bylo zahrnuto 45 pacientů s MM. Identifikovali jsme přestavbu genu těžkého řetězce imunoglobulinu, která byla použita k analýze cfDNA z periferní krve pomocí qPCR. Délka cfDNA fragmentů byla změřena ve všech vzorcích a byla určena přítomnost čtyř frakcí (180–220 bp, 350–400 bp, 500–700 bp a 700–10 000 bp). **Výsledky:** Klasifikace pacientů proběhla na základě množství cfDNA, stanoveného v době diagnózy, na tři skupiny – negativní, pozitivní nekvanifikovatelní (PNQ) a pozitivní. Pacienti klasifikováni jako negativní (nebo PNQ s kvantitou < 5) mají signifikantně vyšší šanci dosáhnout kompletní remise (CR) (2,7×) ve srovnání s pacienty klasifikovanými jako pozitivní (nebo PNQ s kvantitou > 5). Následně jsme určili, jestli se frekvence čtyř frakcí délky fragmentů cfDNA během léčby mění. Přestože byla frakce o délce 180–220 bp nejčastější, naše výsledky ukazují statisticky signifikantní změny v četnosti všech zbývajících delších frakcí fragmentů, což naznačuje nárůst nekrózy v nádorové tkáni. Tenhle trend je nejlépe pozorovatelný u skupiny pacientů, kteří dosáhli CR (graf 1). Frekvence konkrétních frakcí fragmentů v čase stanovení diagnózy a v CR se změnila 2,4× (330–400 bp), 1,8× (500–700 bp) a 2,1× (700–10 000 bp). **Závěr:** Naše výsledky ukazují, že pacient-specifické cfDNA fragmenty v MM jsou uvolňovány do krevního oběhu a že pacienti s žádnými, resp. s velmi malým počtem fragmentů DNA mají event. vyšší šanci dosažení lepší léčebné odpovědi. Výsledky analýzy délky fragmentů naznačují, že léčbou indukovaná nekróza nádorové tkáně je pozorovatelná prostřednictvím analýzy cfDNA a že pacienti dosahující CR mají vyšší hladinu příslušných nekrotických fragmentů.

Tato práce byla podpořena grantem AZV 17-29343A.

XXVII/346. MIKRORNA U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

GREGOROVÁ J.¹, BŮTOVÁ R.¹, RADOVÁ L.², ALMÁŠI M.³, ŠTORK M.⁴, SLABÝ O.², POUR L.⁴, MINAŘÍK J.⁵, ŠEVČÍKOVÁ S.¹, GABLO N. A.²

¹Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, ²CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ³Oddělení klinické hematologie, FN Brno, ⁴Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ⁵Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Východiska: MikroRNA (miRNA) jsou krátké, nekódující molekuly RNA, které se podílejí na mnoha fyziologických, ale i patologických procesech. Mnohočetný myelom (MM) je druhé nejčastější hematoonkologické onemocnění plazmatických buněk (PC). Přežití pacientů je negativně ovlivněno tzv. extramedulárním onemocněním (EM), které je způsobeno ztrátou závislosti PC na mikroprostředí kostní dřeně a jejich vycestováním mimo kostní dřeň. Podstata a příčina tohoto procesu nejsou v současnosti objasněny. U pacientů s MM mohou být v periferní krvi detekovány cirkulující PC, buňky, které ztratily závislost na mikroprostředí kostní dřeně. Cirkulující PC jsou negativní markery MM. Význam miRNA u patogeneze MM byl prokázán několika studiemi. Předpokládáme, že se podílejí i na rozvoji EM. Cílem této práce byla analýza rozdílné exprese miRNA mezi vzorky PC kostní dřeně MM pacientů a EM pacientů v porovnání s cirkulujícími PC MM pacientů. **Materiál a metody:** Pomocí sekvenování nové generace (NGS) bylo analyzováno 36 vzorků plazmatických buněk z kostní dřeně pacientů s MM při diagnóze, 9 vzorků PC z kostní dřeně nemocných s EM a 17 vzorků cirkulujících PC od pacientů s MM. **Výsledky:** Celkem bylo sekvenováno 2 335 miRNA, ale do analýzy bylo vzato 578 miRNA, které byly exprimovány v alespoň 30 vzorcích a měly min. 1 na milion readů. Expresní data byla generována pomocí Chimera tool z fastq dat. Všechny sekvence byly mapovány pomocí miRBase v20. Další analýzy byly provedeny s použitím R/Bioconductor package. Po normalizaci exprese byl použit Bayesův postup. P hodnoty byly adjustovány s použitím Benjamini-Hochberg metody. Analýza prokázala, že existuje 29 miRNA ($p < 0,0001$), které se signifikantně liší v expresi mezi cirkulujícími PC a PC EM pacientů. Dále jsme prokázali 10 miRNA ($p < 0,000000001$), které jsou statisticky signifikantně odlišně exprimovány u cirkulujících PC vs. PC u MM pacientů. **Závěr:** Tato studie ukázala, že existují rozdílně exprimované miRNA mezi MM PC i EM PC a cirkulujícími PC MM pacientů.

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

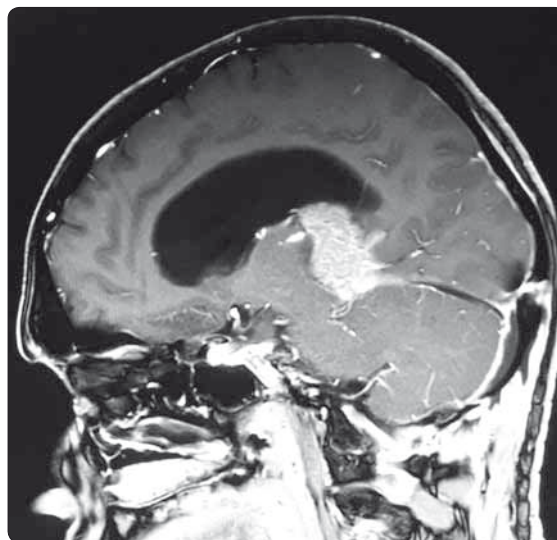
XXVIII. Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých

XXVIII/21. KRANIOSPINÁLNÍ RADIOTERAPIE IMPT MLADÉ PACIENTKY PO PARCIÁLNÍ RESEKCI INTRAKRANIÁLNÍHO PINEALOBLASTOMU – KAZUISTIKA

VINAKURAU Š.¹, EMMEROVÁ R.², ENGELOVÁ J.¹, ONDROVÁ B.¹, KUBEŠ J.¹, VONDRÁČEK V.¹, HAAS A.¹

¹ Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha, ² Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Intrakraniální pinealoblastom patří u mladých dospělých pacientů k raritním a velice nepříznivým onemocněním. Terapeutická strategie pinealoblastomů vychází z postupů pro meduloblastomy a CNS-PNETy. Prognóza pacientů bez zařazení radioterapie je velice neuspokojivá, přičemž maximalista resekce, radioterapie kraniospinální osy a aplikace chemoterapie u mladých pacientů je významným prognostickým faktorem. U adjuvantní radioterapie by měla min. dávka činit 40 Gy. Mladý věk pacientů, rozsah radioterapie a nutnost aplikace chemoterapie vyžadují vyváženost mezi agresivním terapeutickým přístupem a maximální šetrností k okolním zdravým tkáním. Předmětem sdělení je zkušenost s léčbou a akutní toxicitou u mladé 35leté pacientky s parciálně resekovaným nemetastazujícím pinealoblastomem a aplikací protonové IMPT terapie na oblast kraniospinální osy.



XXVIII/229. KONSTITUČNÍ MISMATCH REPAIR DEFICIENCY SYNDROM – DOPORUČENÉ POSTUPY VE SCREENINGU A LÉČBĚ V DĚTSKÉ POPULACI

BAJČIOVÁ V.¹, NOSKOVÁ H.², DRÁBKOVÁ K.³, ŠTĚRBA J.³

¹ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ³ Oddělení lékařské genetiky, FN Brno

Úvod: Konstituční mismatch repair deficiency syndrom (CMMR-D) je predispoziční nádorový syndrom definovaný bíaleickou mutací MMR genů. V dětské populaci patří mezi vzácné predispoziční syndromy s rizikem rozvoje vícečetných nádorů již v útlém věku. Nádory asociované s CMMR-D jsou hypermutované s vysokou mikrosatelitní instabilitou, mutační náloží a expresí nádorových neoantigenů. **Metody:** Předkládáme definici CMMR-D a doporučené postupy sledování dětských pacientů s potvrzenou bíaleickou mutací MMR genů. Následně prezentujeme analýzu 18 pacientů Kliniky dětské onkologie Fakultní nemocnice Brno s potvrzenou germinální mutací MMR genů u různých typů solidních nádorů, u kterých byl vyšetřen germinální exom. **Výsledky:** Nejčastěji mutovaným byl gen PMS2, dále MLH1 a MSH6. Z 18 dětí s germinální mutací MMR genu byla pouze u 2 sourozenců potvrzena bíaleická mutace PMS2 genu a CMMR-D syndrom. U ostatních pacientů byla mutace pouze monoalelická. Při hodnocení klinického významu byla u 3 pacientů mutace klasifikována jako pravděpodobně patogenní (VLP, class 4). U 10 pacientů byla mutace nejasné signifikance (VUS, class 3). U 5 pacientů byla mutace hodnocena jako pravděpodobně benigní varianta. **Závěr:** CMMR-D je v dětské populaci vzácný genetický predispoziční syndrom se širokým spektrem různých typů nádorů. Identifikace CMMR-D je zásadní pro management pacienta a jeho rodiny. Pro komplexní povahu syndromu je v dětském věku diagnóza často pozdní. Podezření na CMMR-D lze vyjádřit u dětí s nádory asociovanými s Lynchovým syndromem, u hypermutovaných nádorů, adenomatózní polypózy nebo cafe-au-lait skvrnami bez potvrzení NF1. Léčba hypermutovaných nádorů asociovaných s CMMR-D u dětí je většinou individualizovaná, chybí věkově specifické doporučené postupy.

XXVIII/235. IMUNOTERAPIE U NÁDORŮ DĚTSKÉHO VĚKU JAKO SOUČÁST PERSONALIZOVANÉ ONKOLOGIE

BAJČIOVÁ V.¹, MÚDRÝ P.¹, PAVELKA Z.¹, MAZÁNEK P.¹, JEŽOVÁ M.², NOSKOVÁ H.³, ŠTĚRBA J.¹

¹ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ² Biopická stanice PDM, Ústav patologie, FN Brno, ³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Úvod: V současnosti lze standardní protinádorovou léčbou vyléčit > 85 % onkologicky nemocných dětí. Limitujícím faktorem zůstává akutní a pozdní toxicita. Imunoterapie v dětské onkologii je slibnou novou léčebnou modalitou, i když se imunogram dětských typů nádorů liší od nádorů dospělého věku ve více ohledech. **Metody:** Předkládáme interim analýzu 33 pacientů s rekurentním/rezistentním nádorem léčených imunoterapií v období 2012–2019. Imunoterapie byla indikována na základě vyšetření mutační nálož, imunogramu, somatického i germinálního exomu a transkriptomu. Imunoterapie byla podána v 2.–5. linii léčby. Věk pacientů v čase imunoterapie byl 13 měsíců až 20 let (medián 9 let). Spektrum diagnóz je široké (NHL, sarkomy měkkých tkání i kostí, ependyom, glioblastom, hepatoblastom, HCC, RCC, NSCLC, LCH, NPC). Téměř u všech pacientů byla imunoterapie podána v kombinaci s jinou léčbou. Celkem 31 pacientů bylo léčeno nivolumabem, 2 pembrolizumabem, 1 pacient s melanomem byl léčen sekvenčně ipilimumabem a pembrolizumabem.

Výsledek: Objektivní odpověď byla dokumentována u 25 pacientů. Kompletní remise byla dosažena u 7 dětí, částečná odpověď/stabilizace stavu u 14 a progresse u 8 dětí. Celkem 4 děti zemřely na progresi. U 4 dětí zatím nelze odpověď hodnotit pro krátkou dobu léčby. Tolerance imunoterapie byla velmi dobrá, irAE grade I se vyskytly u 7 dětí, 2 děti rozvinuly závažnou toxicitu grade IV. **Závěr:** Imunoterapie je slibnou léčebnou modalitou pro děti a dospívající s rekurentními/rezistentními nádory s dobrou tolerancí a akceptovatelnou toxicitou. Problémem imunoterapie je věková bariéra a limitovaný počet dětských klinických studií. V ČR je nivolumab dostupný v rámci SLP u dětských hypermutovaných nádorů od července 2018. Dolní věkovou hranicí jsou 2 roky.

XXVIII/236. FENOMÉN PŘEDČASNÉHO STÁRNUTÍ A S NÍM SPOJENÁ MORBIDITA U VYLÉČENÝCH DĚTSKÝCH ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ – ROLE CHRONICKÉHO ZÁNĚTU A IMUNOSENESCENCE MYELOIDNÍCH BUNĚK

KEPÁK T.^{1,2}, KŘENOVA Z.¹, BENDÍČKOVÁ K.², BUŘILOVÁ P.², FRIC J.²

¹ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ² ICRC – Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

Léčba nádorových onemocnění v dětském věku je založena na intenzivní chemoterapii a radioterapii. Daní za zvyšující se procento vyléčených (> 85 %) je riziko výskytu závažných následků léčby. Třicátiníci a čtyřicátiníci vyléčení z dětských nádorů jsou z hlediska nemocnosti srovnatelní se skupinou běžných šedesátiníků a vyskytují se u nich ve zvýšené míře onemocnění spojená s procesy stárnutí. Personalizovaná následná dispenzární péče potřebuje výzkumy v oblasti mechanismů spojených se zdravým i předčasným stárnutím. V našich projektech zkoumáme roli senescence imunitních buněk, charakterizované poklesem imunitní odpovědi a zvýšenou hladinou zánětlivých cytokinů (CRP, IL-6 a TNF-alfa). Zaměřujeme se na expresi proteinů telomerového komplexu a stanovení exprese receptorů rozpoznávajících patogenní znaky (PRRs). Vznik senescentního fenotypu analyzujeme měřením telomerázové aktivity a délky telomer po léčbě. V období 04/2017–03/2019 jsme analyzovali vzorky od 45 pacientů ve věku 1–20 let po intenzivní léčbě neuroblastomu, jejich 13 sourozenců a 12 zdravých kontrol. Testovali jsme účinek topotekanu a 13-cis retinové (CRA) kyseliny na diferenciaci myeloidních linií a sledovali jejich vliv na již diferencované buňky monocytů a T lymfocytů, a to především na expresi genů shelterinového komplexu, který zajišťuje délku a stabilitu telomer. Identifikovali jsme gen TIN2, jehož exprese byla významně změněna u obou buněčných typů, monocytů i T buněk při ovlivnění buněk topotekanem, nikoli však CRA. Dále jsme sledovali aktivaci transkripčních faktorů (TF) asociovaných se zánětlivou imunitní odpovědí. Promyelocytární buněčnou linii – THP-1 jsme využili k přípravě reportérových linií detekujících aktivitu NFkB a HIF-1a. Sledovali jsme změny v aktivitě těchto TF v závislosti na přítomnosti topotekanu a CRA u buněk ve steady-state a také u buněk aktivovaných agonisty specifickými pro daný transkripční faktor, lipopolysacharidem pro NFkB a CoCl₂ pro HIF-1a. Z našich dat vyplývá, že tato dvě chemoterapeutika nemají na aktivaci prozánětlivých TF významný vliv. V další fázi projektu plánujeme pokračovat se studiem jejich vlivu na primární kmenové CD34⁺ buňky. Naše výsledky přispějí ke zpřesnění závěrů o změnách v délce telomer v závislosti na terapii. Cílem projektu je identifikovat prediktory časně detekce závažných následků léčby, která umožní žádoucí intervence ke snížení morbidity a povede ke zlepšení kvality života vyléčených pacientů.

Práce je podpořena projekty AZV ČR 17-31141A a OP VVV, MŠMT CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868 (ENOCH).

XXVIII/280. MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE MEDULOBLASTOMŮ POMOCÍ CELOGENOMOVÉHO EXPRESNÍHO PROFILOVÁNÍ

NOSKOVÁ H.¹, ADAMCOVÁ S.¹, KNOFLÍČKOVÁ D.¹, RADOVÁ L.¹, PAVELKA Z.², VEJMĚLKOVÁ K.², ZITTERBART K.², SLABÝ O.¹, ŠTĚRBA J.²

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Východiska: Meduloblastom (MB) je nejčastější maligní nádor centrálního nervového systému u dětí. V ČR ročně onemocní tímto nádorem přibližně 10–12 dětí. MB jsou považovány za vysoce rizikové nádory se sklonem k metastazování. Současné pokroky v molekulární diagnostice pomáhají ve zpřesnění diagnózy a předpovědi klinického průběhu onemocnění. V současné době jsou MB rozdělovány do podskupin, a to na základě molekulárních drah řídicích jejich vznik, na WNT aktivované, SHH aktivované, skupinu 3 a 4. Jednotlivé podskupiny se liší svou histologií, klinickým průběhem, genomickými změnami a profily genové exprese. Cílem naší studie je klasifikace pacientů s MB do čtyř základních molekulárních skupin a porovnání získaných výsledků s literaturou.

Materiál a metody: U pacientů s MB je v rámci naší studie prováděno profilování genových expresí pomocí Affymetrix GeneChip Human Gene 1.0. ST Array (Thermo Fisher Scientific, MA, USA). Vstupním materiálem je celková RNA izolovaná ze zamražených nádorové tkáně. Samotná klasifikace je založena na metodě vyvinuté P. Northcottem v roce 2011. **Výsledek:** Od dubna 2015 do února 2019 bylo do naší studie zařazeno celkem 21 pacientů s MB. Medián věku pacienta v době diagnózy byl 6 let, zařazeno bylo 14 chlapců a 7 dívek. U pacientů bylo provedeno profilování genové exprese a následná molekulární klasifikace MB. Zjistili jsme, že nejčastěji zastoupená skupina MB byla skupina 4 (9 pacientů, 43 %), následovala skupina 3 (5 pacientů, 24 %), SHH aktivovaný MB (4 pacienti, 19 %) a nejméně zastoupenou skupinou byl WNT aktivovaný MB (3 pacienti, 14 %). Výsledky stanovení podskupiny MB byly úspěšně korelovány s histopatologickým nálezem a dalšími molekulárně genetickými vyšetřeními. **Závěr:** Molekulární klasifikace pacientů s MB, která byla zavedena na našem pracovišti, umožňuje lépe porozumět tomuto heterogennímu charakteru onemocnění a pomáhá v terapeutickém plánování.

Práce byla podpořena MZ ČR, grantem 16-33209A.

XXVIII/287. DABRAFENIB A TRAMETINIB V LÉČBĚ DĚTSKÝCH BRAFV600E MUTOVANÝCH GLIOMŮ NÍZKÉHO STUPNĚ MALIGNITY (MINISÉRIE)

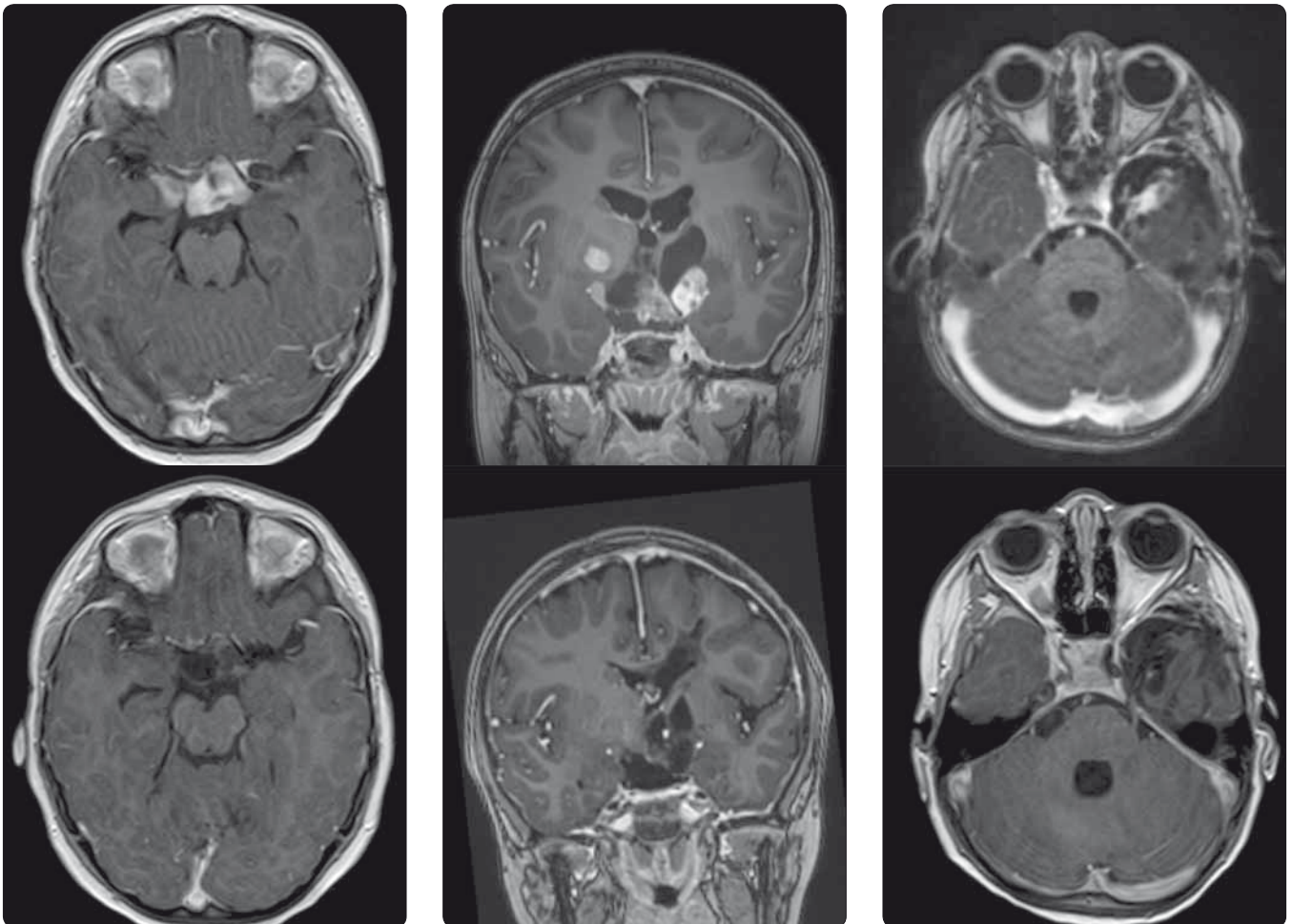
PAVELKA Z.¹, SOUČKOVÁ L.^{1,2}, VEJMĚLKOVÁ K.¹, BAJEROVÁ M.³, HORKÝ O.⁴, NOSKOVÁ H.^{1,5}, ŠTĚRBA J.¹, JEŽIŠKOVÁ I.³, ŠENKYŘÍK J.¹

¹ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ² Farmakologický ústav, LF MU, Brno, ³ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ⁴ MOÚ, Brno, ⁵ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Východiska: K průkazu mutace BRAFV600E, která je prokazována u 17 % pediatrických gliomů nízkého stupně malignity (pLGG), lze využít alelové specifickou polymerázovou řetězovou reakci (ASO-PCR) nebo Sangerovo sekvenování a sekvenování nové generace (NGS). BRAFV600E mutované pLGG léčené chemoterapií mají horší prognózu než tumory bez mutace. Při monoterapii dabrafenibem nebo vemurafenibem je popisován vznik rezistence

reaktivací MAPK dráhy. Současná BRAF a MEK inhibice může rezistenci překonat. **Popis případů:** Prezentujeme léčebné odpovědi tří dětí s pLGG na terapii kombinací dabrafenib a trametinib (trametinib poskytnut v rámci SLP Novartis). Kazuistika 1: Dívka ročník 2012 s BRAFV600E mutovaným supraselárním pilocytárním astrocytome (chiasma) po parciální resekci (mutace BRAFV600E v exonu 15 prokázána Sangerovým sekvenováním c.1799T>A/p.V600E, NM_004333). Při chemoterapii VCR/karboplatina dochází k progresi; 2. linie léčby (vemurafenib) vede k přechodné parciální regresi, kterou následuje další progres. Od 10/2016 podávána 3. linie léčby kombinací dabrafenib + trametinib; vede k výrazné parciální regresi (obr. 1), EFS v době prezentace 30 měsíců. Kazuistika 2: Dívka ročník 2005 s inoperabilním supraselárním pilocytárním astrocytome (chiasma, hypotalamus) po biopsii (mutace BRAFV600E prokázána metodou ASO-PCR; potvrzena Sangerovým sekvenováním NM_004333.4:c.1799T>A; p.Val600Glu). Progrese po chemoterapii VCR/karboplatina. Léčba kombinací dabrafenib + trametinib od 5/2017 vede k trvající parciální regresi (obr. 2). EFS v době prezentace 24 měsíců. Kazuistika 3: Chlapec ročník 2015 s inoperabilním BRAFV600E (ASO-PCR) mutovaným smíšeným glioneurálním tumorem nízkého stupně malignity (dysembryoplastický neuroepiteliální tumor/pilocytární/pilomyxoidní astrocytom) levého temporálního laloku po opakovaných parciálních resekcích. Dabrafenib s trametinibem od 3/2018 v 1. linii, MRI vyšetření v 01/2019 popisuje kompletní regresi tumoru (obr. 3). EFS v době sdělení je 12 měsíců. **Závěr:** BRAFV600E mutované pLGG představují specifickou kategorii tumorů centrální nervové soustavy s horší prognózou, vyžadující zřejmě časně nasazení cílené molekulární terapie. Kombinovaná BRAF a MEK inhibice u mutovaných tumorů vede k léčebným odpovědím, není však dosud součástí léčebného standardu 1. linie.

Práce byla podpořena grantovým projektem Ministerstva zdravotnictví ČR AZV 16-33209A.



XXIX. Varia

(ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)

XXIX/140. ZVLÁŠTNOSTI V KREVNÍM OBRAZE U PACIENTŮ PO SPLENEKTOMII

FĚDOROVÁ L.^{1,2}, SELINGEROVÁ I.¹

¹ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ² LF MU, Brno

Východiska: Mezi důvody k odstranění sleziny neboli splenektomii patří ruptura sleziny, absces, hematologická a hematoloogická onemocnění. V onkologii solidních nádorů se setkáváme se splenektomií méně často než v hematoloogii. Primární nádory sleziny jsou vzácné, častější je sekundární metastatické postižení. Splenektomie může být součástí některých velkých operačních výkonů v onkochirurgii, kdy má operovaný nádor úzký vztah ke slezině nebo jejímu cévnímu zásobení. Slezina má zásadní roli v odstraňování opouzdřených bakteriálních patogenů a dále vychytává staré či poškozené krvinky a krevní destičky. U pacientů po splenektomii se setkáváme s některými dlouhodobými abnormalitami v krevním obraze. **Metody:** Analyzovanou skupinu tvořilo 50 onkologických pacientů (ženy 48 %, muži 52 %, medián věku 63 let), kteří byli min. měsíc po splenektomii. Pro porovnání hematologických parametrů byl vybrán rutinní krevní odběr. K eliminaci myelotoxických nebo reaktivních vlivů na krevní obraz byla výběrová kritéria pro odběr tato – odstup od posledního podání chemoterapie nebo absolvování radioterapie min. 2 měsíce, min. 1 měsíc od operačního výkonu, absence klinických příznaků infekce v době odběru. Kontrolní skupinu představovalo 64 onkologických pacientů (ženy 47 %, muži 53 %, medián věku 68 let) se slezinou in situ. Výběrová kritéria pro odběr byla totožná jako u skupiny po splenektomii. Krevní obraz s diferenciálem byl změřen na hematologickém analyzátoru Sysmex. Srovnali jsme následující parametry krevního obrazu – celkový počet leukocytů (WBC), neutrofilů (NEUT), monocytů (MONO), eozinofilů (EOS), lymfocytů (LYM), procentuální zastoupení lymfocytů (LY-R), celkový počet trombocytů (PLT), střední objem trombocytu (MPV), střední objem erytrocytu (MCV) a celkovou koncentraci hemoglobinu (HGB). Pro statistické srovnání byl použit neparametrický Mannův-Whitneyho test s hladinou významnosti 5 %. **Výsledky:** Statisticky velmi významný rozdíl mezi kontrolní a analyzovanou skupinou byl u parametrů PLT, WBC, LYM, MONO, NEUT (ve všech případech $p < 0,0001$). Rovněž byl statisticky významný rozdíl u parametru EOS ($p = 0,0057$) a LY-R ($p = 0,0022$). Ačkoli v krevních nátěrech pacientů po splenektomii často vidáme přítomnost makrotrombocytů (velkých mladých destiček), neprojevil se tento rys statisticky významně na změřeném parametru MPV. Dále nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl HGB a MCV. **Závěr:** Celkový počet trombocytů, leukocytů, nejvýrazněji lymfocytů je u onkologických pacientů po odstranění sleziny vyšší než u pacientů se slezinou.

XXIX/142. AIHA – IMUNOHEMATOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA A POLÉKOVÝ VÝSKYT

PEJCHALOVÁ A.

Transfuzní a tkáňové oddělení, FN Brno

Východiska: Autoimunitní hemolytické anémie (AIHA) patří k hemolytickým onemocněním, jejichž příčinou jsou autoprotilátky proti membránovým antigenům erytrocytů. Komplex antigenu s protilátkou může vést k intravaskulární nebo extravaskulární destrukci erytrocytů podle vlastností protilátky a její schopnosti aktivovat komplement. Hemolytická anémie vyžaduje provedení komplexního a časově náročného imunohematologického vyšetření, které pomáhá nemoc kategorizovat do jednotlivých typů – AIHA s tepelnými nebo chladovými protilátkami, smíšený typ, paroxysmální chladová hemoglobinurie a lékově vázaná hemolýza. **Cíl:** Příspěvek informuje o možnostech vyšetření v rámci imunohematologického diagnostikování autoimunitní hemolytické anémie. K detailním vyšetřením laboratoře používají převážně sérologické metody, při nichž kromě základních testů zaměřených na průkaz antierytrocytárních protilátek reagujících při různých teplotách, volných i opsonizujících erytrocyty, provádí identifikaci relevantních protilátek, jejich kvantifikování a další odlišení tak, aby bylo možné protilátky charakterizovat, diferencovat typ nemoci a současně definovat podmínky pro výběr transfuzních přípravků pro zajištění co nejbezpečnější transfuze. **Výsledky:** Převažují AIHA s tepelným typem protilátek; je pro ně typická pozitivita přímého antiglobulinového testu (PAT) pro IgG a/nebo C3 složku komplementu a nález panspecifických protilátek v testech při 37 °C. U chladového typu nemoci bývá PAT pozitivní pro C3, event. IgM a přítomnost chladové protilátky, často proti antigenu I a ve vysokém titru. Paroxysmální chladová hemoglobinurie má pozitivní PAT pro C3 a současně specifický Donath-Landsteinerův test, detekující jako příčinu hemolýzy bifázický hemolyzin. Polékový typ AIHA nemá charakteristický obraz, obvykle se jeví jako AIHA s tepelnými protilátkami. Léky nebývají dostatečně imunogenní a pro navození imunogenity vyžadují vazbu na nosič, tzn. pro *in vitro* průkaz vytvořit podmínky simulující jejich plazmatický profil. To je problematické a testy zaměřené na hemolytické účinky léku nebývají úspěšné. **Závěr:** Imunohematologická vyšetření potvrzující imunitní typ hemolýzy poskytují dostačující informace pro upřesnění typu AIHA tak, aby byla zajištěna optimální léčba. Upřesňují také požadavky na transfuze, pokud je vyžadována hemoterapie. Hemolýzu provokovanou lékem je obtížné prokázat, prakticky se využívají dostupné informace o nežádoucích účincích léčiv a klinicky zjevná regrese hemolýzy při vysazení léku.

XXIX/167. DLOUHODOBÉ ŽILNÍ VSTUPY V PŘEDNEMOCNIČNÍ NEODKLADNÉ PĚČI

DVOŘÁKOVÁ L.

MOÚ, Brno

Dlouhodobé žilní vstupy (port, PICC) jsou pro zdravotníky v onkologii samozřejmostí a pacienti oceňují benefity, které tyto vstupy přinášejí. Některá zdravotnická zařízení porty nepoužívají, PICC neznají. Pacienti tak často negativně vnímají opakované pokusy o odběry krve a kanylaci periferní žilní linky. Posádky zdravotnické záchranné služby (ZZS) zajišťují žilní vstup ve většině svých zásahů a již zavedený vstup tak může být přínosem pro pacienta i pro posádku

ZZS. V rámci ZZS Jihomoravského kraje byl proveden průzkum, který zjišťoval zkušenosti a názory zdravotnických záchranářů na používání dlouhodobých žilních vstupů v rámci přednemocniční neodkladné péče. Implantabilní žilní port není pro zdravotnické záchranáře žádnou novinkou, 92 % z nich port zná, 60 % pacienta s portem ošetřovalo a 3,5 % použilo v rámci ZZS. Převažuje názor porty v PNP nepoužívat. S PICC mají záchranáři minimum zkušeností, 45 % z nich o PICC nikdy neslyšelo. S pacientem s PICC se setkalo 11 % záchranářů a zkušenosti s manipulací s PICC měli pouze 2 záchranáři (jeden v rámci ZZS, druhý v rámci domácí hospicové péče). Používání PICC se brání ti, kteří jej neznají, s přibývajícím zkušenostmi převažuje názor PICC používat. Problémové oblasti pro používání dlouhodobých vstupů v PNP jsou hlavně neznalost žilních vstupů a zásad manipulace s nimi, riziko infekce, absence Huberových jehel ve vozzech ZZS, chybí kompetence, návaznost péče – přebírající zdravotnická zařízení dlouhodobé žilní vstupy nepoužívají. Včasná indikace dlouhodobého žilního vstupu před vyčerpáním periferního žilního řečiště výrazně snižuje stres pacientů i ošetřujícího personálu.

XXIX/193. MIKROBIOM – JE NUTNÉ O NĚM HOVOŘIT V ONKOLOGII?

KUBALA E.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

O mikrobiomu se začalo intenzivně diskutovat až ve vztahu k účinnosti imunoterapie nádorů. Onkologická veřejnost se nezabývala vlivem mikrobiální flóry v zažívacím traktu především v tlustém střevě na efektivitu chemoterapie a radioterapie. Tumor je multifaktoriální patologický proces, jenž je významně ovlivňován stavem mikrobiomu od tumorigeneze až po léčbu již pokročilého nádoru. Je nutné diskutovat úlohu bakteriální komunity střev v ovlivňování systémové imunity a ovlivňování vývoje tumoru během komplexní onkologické léčby. Jaký je dopad mikrobiálního složení střevního mikrobiomu v pozitivním a negativním ovlivňování účinnosti konvenční chemoterapie? Jaké jsou důkazy o vlivu mikrobiomu na výsledky radioterapie? Jaké možnosti přináší souhra imunoterapie a mikroflóry hostitelského imunitního systému? Nové pohledy na tento komplexní systém vyvolávají naději na možnosti terapeutického využívání tohoto složitého ekosystému při onkologické léčbě. Byla prokázána schopnost probiotik zachovat střevní homeostázu při chemoterapii a radioterapii. V nedávné době tři nezávislé studie prokázaly, že specifické mikrobiální druhy ve střevě mohou potencovat pozitivní výsledek protinádorové imunoterapie. Dostupnost možnosti pozitivně ovlivnit mikrobiom u onkologických pacientů v běžné praxi není nedosažitelným cílem.

XXIX/223. RARITNÍ TUMORY AXILY

ČERNOTOVÁ K.¹, MERGANCOVÁ J.¹, HÁCOVÁ M.²

¹Chirurgická klinika, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., ²Patologicko-anatomické oddělení, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s.

Východiska: Nejčastějším projevem tumorů axily je lymfadenopatie. Její příčiny mohou být různé – systémová infekční choroba, lokální zánětlivý proces či nádorová onemocnění. Běžně axilární lymfadenopatii nalézáme při metastatickém šíření karcinomu prsu, maligního melanomu či u primárních hematologických onemocnění. V literatuře jsou raritně popisovány metastázy axily origa plicního, žaludečního, ovariálního či z hypofaryngu. **Popis případu:** Prezentujeme čtyři případy neobvyklé axilární lymfadenopatie. K výsledkům histologie připojujeme dohledané informace z odborné literatury a fotodokumentaci perioperačních a histologických nálezů. První kauzistika představuje staršího muže s metastázou seminomu v axile. Literatura uvádí metastatické šíření seminomu supradiafragmaticky jako ojedinělý jev, v 4–5 % případů se vyskytuje v krčních uzlinách, v axile výjimečně. Druhou pacientkou je starší žena s lymfadenopatií axily, histologicky uzavřenou jako níže diferencovaný až dediferencovaný nádor dlaždicobuněčného typu. Mamologickým, kožním, endoskopickým, plicním a ORL vyšetřením nebylo primární ložisko nalezeno. Čtyři měsíce po výkonu přichází pacientka pro krvácení z introitu pochvy. Řešena gynekologicky, histologicky potvrzen nekrotický dlaždicobuněčný karcinom, velmi pravděpodobně jde o origo metastázy axily. Metastázy vagíny či vulvy v axilárních uzlinách nejsou v odborných člancích evidovány. Dále uvádíme případ muže s půl roku trvající indurací v axile vzhledu abscesu. Indikován k revizi axily, odebraný histologický vzorek uzavřen jako metastáza středně diferencovaného dlaždicobuněčného karcinomu v. s. plicního origa. Primární tumor však nenalezen. Necelých 8 měsíců po výkonu se pacient vrací pro tuhou recidivující rezistenci v axile s likvidním vyklenutím v centru. Provedená exenterace axily histologicky odpovídá předešlému nálezu. I po 5 letech pátrání nález stále uzavřen jako tumor neznámého původu. Poslední kauzistikou je případ muže středního věku s rychle progredující axilární rezistencí. Histologický nález uzavřen jako varianta maligního tumoru z pochvy periferního nervu. V odborné literatuře jsou ojediněle publikovány případy tumoru brachiálního plexu, většinou benigní nádory pochvy periferního nervu, velmi zřídka neurofibromy v rámci von Recklinghausenovy choroby. **Závěr:** V diferenciální diagnostice tumorů axily bychom měli myslet i na neobvyklé raritní nálezy, zvláště pokud před operací není známo primární origo. Indikace operačního výkonu je záležitostí mezioborové spolupráce, avšak za proveditelnost a přínos operace vždy odpovídá chirurg.

XXIX/254. AKTUÁLNE MOŽNOSTI DIAGNOSTICKÉHO A LIEČEBNÉHO MANAGEMENTU LYMFANGIOLEIOMYOMATÓZY

VYŠEHRADSKÝ R.¹, ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L.^{2,3}, ŠTEVÍK M.⁴

¹JLF UK v Martine, ²Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ³RECAMO, MOÚ, Brno, ⁴Rádiologická klinika JLF UK a UN Martin

Autori prezentujú prehľad súčasného stavu diagnostiky a liečby raritnej geneticky podmienenej choroby, ktorá sa radí medzi nádory z perivaskulárnych epiteliálnych buniek. Podľa súčasného stavu poznania ide o inaktivačnú alebo stratovú mutáciu génu TSC1 alebo TSC2, ktorá má za následok aktiváciu mTOR signálnej cesty. Dôsledkom je strata kontroly rastu, aktivácie a prežitia buniek s akumuláciou vretenovitých a epiteliálnych buniek nejasného pôvodu, ktoré exprimujú lymfangiogénne rastové faktory (VEGF-D) a estrogénové a progesterónové receptory a spôsobujú down-reguláciu tkanivových inhibitorov metaloproteináz. Šíria sa lymfogénne. Tieto procesy vedú k deštrukcii pľúcneho parenchýmu s tvorbou tenkostenných cýst, k obštrukcii bronchiolov, k tvorbe angiomyolipómov, k obštrukcii lymfatických ciev s hromadením chylu v telesných dutinách a so vznikom cystických lymfangiómov retroperitonea, panvy

a mediastína. Choroba sa vyskytuje v sporadickej forme, postihujúcej výhradne ženy, alebo v komplexe s tuberoznou sklerózou. Typickými postihnutými sú ženy v produktívnom veku. Prevalencia sa udáva 3,4–7,8/1 milión žien. Klinické príznaky sú zvyčajne nešpecifické (pomaly progredujúca námahová dýchavica, únava, kašeľ, hemoptýza). Sugestívnejší je vznik spontánneho pneumotoraxu, chylothoraxu, chyloperikardu či chylózneho ascitu. K podozreniu na danú diagnózu zvyčajne vedie nález tenkostenných cýst pri CT vyšetrení hrudníka. Tento nález však nie je možné akceptovať pre stanovenie definitívnej diagnózy. Podľa odporúčaní Americkej hrudníkovej spoločnosti a Japonskej respiračnej spoločnosti sa pre tento účel vyžaduje súčasný výskyt tuberoznej sklerózy alebo angiomyolipómov, alebo chylothoraxu či chylózneho ascitu, alebo lymfangiómov, alebo potvrdenia prítomnosti LAM buniek v telesných tekutinách či biopstických vzorkách, alebo zistenie hladiny VEGF-D v sére > 800 pg/ml. Z hľadiska diferenciálnej diagnostiky treba chorobu odlišiť predovšetkým od iných multicystických pľúcnych postihnutí ako sú histiocytóza z Langerhansových buniek, syndróm Birt-Hogg-Dubé a lymfocytová intersticiálna pneumónia. Základom liečby prípadov s významným deficitom pľúcnych funkcií či s torpidným chylothoraxom je v súčasnosti sirolimus, ktorý má potenciál zlepšiť pľúcne funkcie, redukovať veľkosť angiomyolipómov a lymfangioleiomyómov, a tiež potlačiť chylóznou extravazáciou. Autori dokumentujú prehľadové informácie dvoma prípadmi z vlastnej praxe, kedy diagnóza bola stanovená s využitím vyšetrenia sérovej hladiny VEGF-D a následne bola nasadená liečba sirolimusom.

XXIX/330. MIKROANGIOPATICKÁ HEMOLYTICKÁ ANÉMIE CHARAKTERU TROMBOTICKEJ TROMBOCYTOPENICKEJ PURPURY U PACIENTA S PRIMÁRNĚ DISEMINOVANÝM ADENOKARCINOMEM NEJASNÉHO ORIGA – KAZUISTIKA

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

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Mikroangiopatická hemolytická anémia je vzácný, nikoliv však raritní stav, ktorý doprovádza celou radu onemocnění a má různé formy. Mezi jednu z nich se řadí trombotická trombocytopenická purpura (TTP). Onemocnění se projevuje pentádou příznaků (horečky, hemolytická anémie se schistocytami, trombocytopenie s krvácivými projevy, neurologická symptomatologie, postižení ledvin). Odlišení od podobných syndromů (HUS, aHUS) je možné díky charakteristickému deficitu ADAMTS13 proteinu pod 5 %. Příčin vzniku onemocnění může být celá řada. Rozlišujeme hereditární, idiopatickou a sekundární formu. Sekundární zahrnuje asi 40 % všech TTP. Patří sem hlavně poléková, TTP v těhotenství a s tumorem asociovaná. Terapie idiopatické TTP zahrnuje plazmaferézy a souběžné podávání kortikoidů. Při recidivě je na zvažování akcentace imunosuprese (rituximab, vinkristin, cyklofosfamid) se splenektomií. U sekundární s tumorem asociovanou TTP je jedinou možnou léčbou terapie základního onemocnění, plazmaferéza má nejistý účinek. **Popis případu:** Nemocný je 48letý muž s první epizodou TTP v 38 letech. Po sérii výměnných plazmaferéz a kortikoterapií podstoupil následně laparoskopickou splenektomii a následovala dlouhodobá remise onemocnění. Ve 48 letech byl pacient došetřován pro bolesti v oblasti epigastria, na celotrupovém CT bylo zjištěno disseminované nádorové onemocnění. Souběžně klinicky petechie na dolních končetinách, laboratorně relaps TTP (schistocytů 91/1 000 buněk, LD 18 ukat/l, bilirubin 49 umol/l, hemoglobin 95 g/l, trombocyty $30 \times 10^9/l$, aktivita ADAMTS-13 0 %). Protilátky v plazmě nedetekovány, plazmaferéza proto neprovedena, zahájeny kortikoidy a substituce ČMP. Po stabilizaci laboratorních parametrů indikována diagnostická laparoskopie s odběrem vzorků z dutiny břišní, histologicky přítomny metastázy adenokarcinomu nejasného origa. Zahájena chemoterapie carboplatin + paklitaxel + sorafenib s ústupem laboratorních známek hemolýzy, krevní parametry se postupně normalizují (po třetím cyklu hemoglobin 120 g/l, trombocyty $250 \times 10^9/l$). Restagingové CT trupu po 3 měsících s regresí nálezů o 30 %, po 6 měsících SD dle RECIST kritérií. Pacient je po 9 měsících od stanovení diagnózy v dobrém klinickém stavu, dochází na ambulanci a pokračuje v léčbě. **Závěr:** V kazuistice prezentujeme vzácný případ pacienta s idiopatickou TTP, jejíž recidiva byla spojena s disseminovaným tumorem nejasného origa. Přítomnost hematologických komplikací u solidních tumorů obecně zhoršuje prognózu přežití, rychlá diagnostika a mezioborová spolupráce však může vést k prodloužení kvalitního života pacientů.

XXIX/350. INSTRUMENTACE PŘI PŘÍPRAVĚ A APLIKACI RADIOFARMAKA 18F-FDG

BUDINSKÝ M., ĎULÍKOVÁ Z.

MOÚ, Brno

Úvod: Příprava radiofarmak pro pozitronovou emisní tomografii, jejich aplikace, ale i péče o pacienty na oddělení nukleární medicíny představuje pro pracovníky každodenní expozici ionizujícímu záření. Při práci s pozitronovými radiofarmaky lze vzhledem k vyšší energii zářiče očekávat vyšší hodnoty celotělové a prstové dozimetrie. Instrumentace v přípravě radiofarmaka a jeho aplikaci se jeví jako vhodný nástroj optimalizace radiační ochrany. **Metoda:** V našem příspěvku se zabýváme sledováním a hodnocením výsledků osobní dozimetrie jednotlivých skupin pracovníků 2 roky před a po zavedení instrumentálního zařízení pro přípravu a aplikaci radiofarmaka 18F-FDG – KARI100 a RAD-INJECT. **Výsledky:** Z výsledků dozimetrie lze vyčíst pokles hodnot prstové i celotělové dozimetrie u všech pracovních skupin – farmaceutického personálu, lékařů i nelékařských zdravotnických pracovníků. Nejvýraznější pokles hodnot je zaznamenán u lékařů v prstové dozimetrii. **Závěr:** Z výsledků dozimetrie lze vyhodnotit jednoznačný přínos zařízení KARI100 a RAD-INJECT pro prstovou i celotělovou dozimetrii všech pracovních skupin.

XXIX/351. POUŽITÍ ALTERNATIVNÍCH KONTROLNÍCH METOD PŘI HODNOCENÍ JAKOSTI PŘÍPRAVKU 111IN-OCTREOSCAN

ŠKODOVÁ M., BUDINSKÝ M.

Úsek přípravy a kontroly radiofarmak, MOÚ, Brno

Úvod: Hodnocení jakosti radiofarmak je nedílnou součástí jejich přípravy. Provedení těchto kontrolních metod dle požadavků lékopisu a souhrnu údajů o přípravku (SPC) zahrnuje fyzikálně-chemické a biologické zkoušky a zabezpečuje tak kvalitu přípravku. Doporučená metoda pro stanovení radiochemické

čistoty ^{111}In -pentetreotidu (OctreoScan) je chromatografie na tenké vrstvě silikagelu na skleněných vláknech jako stacionární fáze a čerstvě připravený 0,1M citronan sodný upravený na pH 5 jako mobilní fáze. **Metody:** V této studii srovnáváme výsledky stanovení radiochemické čistoty ^{111}In -pentetreotidu s využitím obměněných stacionárních a mobilních fází ve srovnání s výsledky měření radiochemické čistoty získané SPC metodou. **Výsledky:** Byla provedena série měření s různými stacionárními i mobilními fázemi, ze kterých plyne, že mobilní fázi citronan sodný lze obměnit butanonem nebo kyselinou citronovou. **Závěr:** Na základě měření je možné konstatovat, že existují alternativní metody, které umožňují stanovit radiochemickou čistotu přípravku ^{111}In -pentetreotid nezávisle na kontrolních metodách uvedených v SPC.

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

XXX/41. INTERAKCE V ONKOLOGII, NEVHODNÉ KOMBINACE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

KOZÁKOVÁ Š.

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

Interakce léčivých přípravků jsou neustálým problémem obecně při jakékoli léčbě, a tedy také u onkologických onemocnění. Ne všechny lékové interakce mohou být predikovány a těm, které jsou předvídatelné, nemůžeme vždy předejít. Zvýšení povědomí o potenciálu těchto interakcí by však mělo umožnit minimalizovat rizika výběrem vhodných léčiv a také sledováním příznaků interakcí. Lékové interakce v onkologii zahrnují jednak interakce u cílené léčby, jimž je věnována značná pozornost v literatuře, jednak i u klasických cytotoxických léčiv. Vzájemné potenciální interakce cytotoxických léčiv s jinými léčivy, interakce mezi samotnými protinádorovými léčivými přípravky a jejich interakce s volně prodejnými léčivými přípravky nebo potravinovými doplňky a fytofarmaky by neměly být podceňovány. Lékové interakce se mohou objevit na všech úrovních a selhání jejich rozpoznání může vést k předávkování nebo nedostatečné léčbě s rozsáhlými klinickými následky.

XXX/61. VÝVOJ RADIOTERANOSTIKY S PSMA LIGANDY

BENEŠOVÁ M.

German Cancer Research Center, Heidelberg

Prostatický specifický membránový antigen (PSMA) je v současné době považován za jeden z nejdůležitějších milníků ve vývoji teranostických radiofarmak, jež významným způsobem ovlivnily vznik „nové éry“ nukleární medicíny. PSMA je především znám jako specifický marker rakoviny prostaty s diagnostickým, prognostickým a rovněž terapeutickým potenciálem. Tato přednáška se soustředí na preklinický vývoj teranostických PSMA radiofarmak a jejich následnou aplikaci v klinické nukleární medicíně. Hlavní část bude věnována PSMA inhibitoru známému jako PSMA-617, který se momentálně nachází ve fázi III klinického testování (gov: NCT03511664). PSMA-617 je aplikováno nejen pro diagnostické účely (Sc-44- a Ga-68-PSMA-617), ale také pro „beta“ (Y-90- a Lu-177-PSMA-617) či „alfa“ (Bi-213- a Ac-225-PSMA-617) endoradioterapii, a to především u pacientů v pokročilých stadiích rakoviny prostaty, kteří již bezúspěšně vyčerpali všechny ostatní dostupné terapeutické možnosti. Spolu s tímto radiofarmakem budou také krátce představeny jeho neméně důležité diagnostické analogy Ga-68-PSMA-11 a F-18-PSMA-1007 z tzv. Heidelberské série a další teranostická PSMA radiofarmaka v různých fázích klinického testování (např. MIP-1095 a PSMA I&T).

XXX/131. ENZYMOVÉ INDUKTORY POHLEDEM KLINICKÉHO FARMACEUTA

RYCHLÍČKOVÁ J.

Úsek přípravy cytostatikových látek, MOÚ, Brno

Východiska: Indukce izoenzymů cytochromu p450 je specifický děj závislý jednak na samotném induktoru a jeho dávce, dále na poločasů konkrétního enzymu, a s ohledem na základní charakter procesu enzymové indukce také na celkové délce terapie induktorem. Principem enzymové indukce je navýšení transkripcí genů pro konkrétní izoenzymy nebo jejich stabilizace, resp. snížení rychlosti degradace enzymů. K plnému rozvoji indukce tedy logicky dochází postupně stejně jako k poklesu množství a funkce indukovaných enzymů po vysazení induktoru. Indikace dexametazonu v onkologii zahrnují prevenci a terapii nevolnosti a zvracení, edémů, dušnosti, anorexie, může sloužit jako koanalgetikum. Dexametazon je zároveň významným induktorem izoenzymu 3A4 cytochromu P450, *in vitro* i *in vivo* je pozorována korelace dávky a indukčního efektu. Nicméně kvantifikace indukčního efektu je limitovaná velkou interindividuální variabilitou bazální aktivity enzymů. Cíl: Cílem bude zdůraznění významu úpravy dávky léčiva za aktuální přítomnosti induktoru v medikaci, ale také upozornění na rizika spojená s ukončením terapie induktorem. Budou rozebrány konkrétní lékové problémy zachycené v praxi klinického farmaceuta, kde základní příčinu představoval indukční efekt dexametazonu, a to vč. dvou krátkých kazuistik. První kazuistika bude dokumentovat snížení efektu antiepileptika po nasazení dexametazonu, druhá kazuistika bude zaměřena na rizika ekvianalgetických převodů silných opioidů za přítomnosti dexametazonu.

XXX/146. CAR T LYMFOCYTY V LÉČBĚ SOLIDNÍCH TUMORŮ – PREKLINICKÁ VALIDACE A TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI

ŠÍMARA P.¹, KOUTNÁ I.¹, OTÁHAL P.²

¹ICRC – Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně, ²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

T lymfocyty, geneticky upravené k expresi chimerického antigenního receptoru (CAR), jsou velkým příslibem pro léčbu onkologických onemocnění. V roce 2018 bylo celosvětově evidováno 206 klinických studií na téma CAR, ale pouze 9 z nich v Evropě a žádná v ČR [1]. Největšího pokroku bylo zatím dosaženo

na poli B buněčných malignit při klinické aplikaci anti-CD19 CART lymfocytů. Antigen CD19 se také věnuje nejvíce klinických studií. Naproti tomu výsledky studií na antigenech specifických pro solidní tumory nejsou zatím tak přesvědčivé. CAR T lymfocyty se řadí do skupiny léčivých přípravků pro moderní terapii (ATMP) a pro jejich přípravu pro klinické použití jsou vyžadovány čisté prostory v režimu správné výrobní praxe (GMP). V současnosti nejběžnější metodou výroby CAR T lymfocytů je automatizovaná virová transdukcce. Metody výroby bez použití virových vektorů, které by snížily náklady a zvýšily bezpečnost, jsou testovány. V našich laboratořích Centra buněčného a tkáňového inženýrství se soustředíme na dva antigeny, jejichž exprese byla prokázána na solidních tumorech – GD2 (hlavně neuroblastom a melanom) a PSMA (rakovina prostaty). Pro výrobu T lymfocytů s anti-GD2 a anti-PSMA CAR používáme nevirou metodou integrace vektoru do DNA pomocí transpozonu piggyBac. Naším cílem je připravit metodiku pro rutinní výrobu a testování účinnosti těchto CAR. Navazujícím krokem bude příprava farmaceutické dokumentace a zavedení produkce CAR T lymfocytů v souladu s GMP. Dosavadní výsledky našich experimentů prováděných v laboratoři se standardním režimem ukazují, že geneticky upravené T lymfocyty exprimují CAR a rychle expandují na klinicky relevantní počty – řádově stovky milionů buněk. Testována jsou různá složení kultivačních medií a cytokinů, vč. medií s certifikátem GMP. In vitro testy prokázaly aktivaci CAR T lymfocytů při kokultivaci s buněčnými liniemi, které exprimovaly příslušný antigen GD2 nebo PSMA. Byl prokázán specifický cytotoxický účinek na cílové nádorové buňky.

Literatura: [1] *ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.*

XXX/153. MEDICINÁLNÍ HOUBY A JEJICH MOŽNÉ VYUŽITÍ V ONKOLOGII

KOZÁKOVÁ Š.

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

Co jsou medicínální houby? Jde o organizmy, které nepatří ani do rostlinné, ani do živočišné říše. Díky obsahu terapeuticky účinných látek se využívají k léčení různých chorob. Existuje zhruba 10 druhů medicínálních hub, které mají jedno společné – obrovský zdroj energie, jenž pochází ze souboru biologických a medicínálních látek. Ty jsou bohaté na životně důležité minerály, stopové prvky či aminokyseliny. Výzkum v oblasti medicínálních hub v současnosti velmi pokročil a znalosti léčivých účinků se oproti minulým dobám významně posunuly. Dnešní technologie i lékařská věda se postupně vrací k důvěře ve schopnosti těchto hub a k etnobotanickým postupům uplatňovaným v minulosti. Medicínální houby jsou nejsilnější v posilování, resp. regulování imunitního systému. Využívá se toho nejen k posílení oslabené imunity, ale i k jejímu omezení, pokud je její reakce nepřiměřená, což vidíme třeba u alergií. Jednotlivé houby se úspěšně používají v různých civilizačních problémech. Kromě regulace imunitního systému se medicínální houby nejčastěji používají při terapii nádorových onemocnění. Ve světě v dnešní době probíhá mnoho klinických studií, které mechanismy tohoto působení zkoumají. Většina medicínálních hub se používá také souběžně s klasickou léčbou jako je chemo- či radioterapie.

XXX/253. MÁME DOSTATEČNOU EVIDENCI PRO RUTINNÍ NEBO VÝBĚROVÉ TDM SUNITINIBU?

JUŘICA J.¹, KOSTOLANSKÁ K.², TURJAP M.³, DEMLOVÁ R.^{1,4}, PEŠ O.²

¹Farmakologický ústav, LF MU, Brno, ²Biochemický ústav, LF MU, Brno, ³Oddělení klinické farmacie, FN Ostrava, ⁴Oddělení klinických hodnocení, MOÚ, Brno

Sunitinib je inhibitor receptorových tyrozinkináz, které se uplatňují v regulaci buněčného cyklu, angiogeneze a obecně v nádorové progresi. Léčivo je schváleno k léčbě pacientů s gastrointestinálními stromálními nádory (GIST), pokročilým a/nebo metastatickým renálním karcinomem (mRCC) a pankreatickými neuroendokrinními nádory. Evidence účinku v těchto indikacích je spolehlivá, stejně tak jsou dobře známy jeho nežádoucí účinky a toxicita. Odpověď na léčbu přitom souvisí s plazmatickými hladinami, potažmo expozicí mateřskou látkou a aktivním metabolitem (cílová C_{trough} = 50–100 ng/mL). Podobné i toxicita a nežádoucí účinky jsou asociovány s hladinami > 100 ng/mL. Ve světle publikovaných studií u diagnóz GIST a mRCC je evidence benefitu TDM vcelku přesvědčivá. Zejména u pacientů bez jakékoliv toxicity může aplikace TDM s následnou úpravou dávky znamenat posun do oblasti terapeutického referenčního rozmezí. Další skupinou pacientů, kteří by mohli mít benefit z TDM, jsou pacienti s těžkým (≥ G3) stupněm toxicity, kdy deeskalace za současného monitorování hladin může být přesnější než snižování dávky na základě akceptovatelné toxicity, a přitom může udržet efektivní plazmatické koncentrace. Ve spolupráci s Biochemickým ústavem Lékařské fakulty Masarykovy univerzity byla vyvinuta nová HPLC-MS metoda pro stanovení sunitinibu a desethylsunitinibu. Metoda byla validována a pro ověření její použitelnosti byly odměřeny pilotní vzorky pacientů s mRCC s různými dávkovými režimy sunitinibu. Na těchto pilotních datech se zdá, že dávkování je u řady pacientů suboptimální. Dávkování modifikované na základě TDM je opodstatněné a může pomoci optimalizovat léčebné výsledky a v mnoha případech předcházet toxicitě u výše diskutovaných skupin pacientů. Cílená léčba je obecně finančně nákladná, a je proto velmi žádoucí i touto cestou maximálně využít její potenciál.

Podpořeno granty Specifického vysokoškolského výzkumu (MUNI/A/0976/2018, MUNI/A/1550/2018) a VI CZECRIN (LM2015090) poskytnutými Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR v roce 2018.

XXX/376. BIOSIMILÁRNÍ LÉČBA V ONKOLOGII – ČASTO KLADENÉ OTÁZKY

VOKURKA S.¹, WINTNEROVÁ J.², TŮMOVÁ M.³

¹Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ²Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha, ³Dialog Jessenius o.p.s., Praha

Biosimilární přípravky jsou registrované biologické léky (bioterapeutika) srovnatelné po stránce kvality, bezpečnosti a účinnosti s původními originálně schválenými referenčními léky. Jde tedy o léčiva ze skupiny tzv. biologické léčby, která jsou nově zaváděná a lze je srovnat s původně zavedeným originálem (bio = bioterapie; similar = srovnatelný, podobný). Možnost zavedení biosimilárních molekul do léčebné praxe po vypršení patentu výroby původního originálního léčiva umožňuje snížit cenu léčiv, a tím zvýšit možnost jejich větší dostupnosti a ušetřit finanční prostředky pro úhradu léčiv dalších. Bioterapeutika

mají bílkovinnou strukturu a jsou vyráběna biotechnologicky s využitím metod genového inženýrství a živých buněčných kultur. Výroba je náročná technicky i ekonomicky s nutností opakovaných kontrol kvality pro možnost odchylek v molekule léčiva v průběhu času. Biosimilární léky musí prokázat srovnatelnost ve struktuře a v léčebném efektu a bezpečnosti s původně zavedeným originálním léčivem. Hodnocení ověřují autority úřadu EMA (Evropská léková agentura) a SÚKL (Státní úřad pro kontrolu léčiv). Stanovisko České onkologické společnosti k používání biosimilárních léků z listopadu 2017 především doporučuje dodržení přísnějších pravidel použití v léčbě buď ze strany EMA nebo SÚKL, pečlivé hlášení nežádoucích účinků na SÚKL a nedoporučuje záměnu léčiva v rámci výdeje v lékárně bez vědomí ošetřujícího lékaře. V onkologii jsou již dlouholeté zkušenosti s biosimilárními léčivy ze skupiny růstových faktorů leukocytů pro zajištění podpory jejich regenerace po chemoterapii nebo transplantaci krvetvorných buněk. Mezi schválené biosimilární molekuly patří i léčiva využívaná při karcinomu prsu, tlustého střeva i některých leukemiích a lymfomů. Dosavadní zkušenosti s originálními a schválenými biosimilárními léčivy dokládají srovnatelný efekt a bezpečnost. Diskuze nad bezpečností a dlouhodobé sledování jsou požadavkem u všech bioterapeutik, obzvláště při zavádění nových a biosimilárních molekul. Při jakékoli léčbě je nutné pečlivé poučení pacienta a při komunikaci mezi lékařem, zdravotní sestrou a pacientem je třeba se vyvarovat projevů, které by mohly zbytečně vyvolat u pacienta fenomén „nocebo“ efektu (pocit zhoršení stavu, nežádoucího působení) s neobjektivními a zbytečně negativními dopady na zavedenou léčbu.

XXXI. Základní a aplikovaný výzkum v onkologii

XXXI/14. ANALÝZA DLOUHÝCH NEKÓDUJÍCÍCH RNA V TKÁNI MULTIFORMNÍHO GLIOBLASTOMU A JEJICH ASOCIACE S CELKOVÝM PŘEŽÍVÁNÍM

VEČEŘA M.¹, OPPELT J.¹, LIPINA R.², SMRČKA M.³, JANČÁLEK R.⁴, FILIP M.⁵, HERMANOVÁ M.⁶, KŘEN L.⁷, ŠÁNA J.^{1,8}, SLABÝ O.^{1,8}

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Neurochirurgická klinika LF OU a FN Ostrava, ³ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ⁴ Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁵ Neurochirurgické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, ⁶ I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁷ Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ⁸ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Multifonní glioblastom (GBM) je nejčastějším primárním nádorem astrocytárního původu, charakterizován velmi nepříznivou prognózou a mediánem celkového přežívání (OS) pacientů jen přibližně 12–16 měsíců od stanovení diagnózy i navzdory dostupné konvenční terapii. Identifikace nových terapeutických cílů a prognostických a prediktivních biomarkerů pro preciznější stratifikaci pacientů je tedy mimořádně důležitá. Dlouhé nekódující RNA (lncRNA), regulátory genové exprese hrající roli ve fyziologických i patofyziologických procesech, jsou jedinými z vhodných kandidátů ke studiu. **Materiál a metody:** Naše studie zahrnovala 222 pacientů s GBM a 29 pacientů s intraktabilní epilepsií, kterým byla odebrána mozková tkáň z nedominantních předních temporálních kortexů bez dysplastických změn v rámci epileptochirurgického výkonu. Informovaný souhlas schválený lokální etickou komisí byl obdržen od každého pacienta. RNA (RIN > 8) z 77 vzorků byla použita pro sekvenování nové generace (RNA-Seq). Následně bylo statisticky hodnocených 8 414 lncRNA a jejich sekvenčních variant s nenulovým RPKM (počet čtení na kilobázi na milion mapovaných čtení) alespoň v 1 vzorku. Pro mapování sekvencí na referenční genom a součet čtení byl využit CLC genomic workbench. Vybrané signifikantně dysregulované lncRNA mezi GBM a nenádorovými kontrolami byly analyzovány v nové kohortě 188 vzorků pomocí qRT-PCR a expresní data normalizovaná na expresi PPIA pak byla hodnocena pomocí Mann-Whitneyho analýzy. **Výsledky:** Statistická analýza odhalila 538 ($p < 0,001$) dysregulovaných lncRNA. Expese 10 vybraných lncRNA se sníženou expresí (SNAI3-AS1, LINC00882, RFPL1S, MIR137HG, TTLL7-IT1, PWAR6, LINC00634, LINC00632, DGCR5, LINC00982; $\log_{2}FC \leq -2$; $p < 0,001$) a 1 lncRNA se zvýšenou expresí v GBM (BTN2A3P; $\log_{2}FC \geq 2$; $p < 0,001$) byla úspěšně validována pomocí qRT-PCR ($p < 0,0001$). Statistická analýza odhalila taktéž 22 signifikantně dysregulovaných lncRNA mezi pacienty s OS < 12 měsíců a pacienty s OS ≥ 12 měsíců. **Závěr:** Pozorovali jsme signifikantní dysregulaci řady lncRNA v tkáni GBM v porovnání s nenádorovými kontrolami na základě RNA-Seq i qRT-PCR a našli 22 dysregulovaných lncRNA v souvislosti s celkovým přežíváním pacientů s GBM. Naše studie naznačuje, že lncRNA by mohly sloužit jako slibné diagnostické a prognostické biomarkery u GBM.

Tato studie byla vypracována s grantovou podporou Ministerstva zdravotnictví České republiky, grant č. NV18-03-00398, Grantové agentury České republiky, grant č. 17-17636S a Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky z projektu CEITEC 2020 (LQ1601).

XXXI/240. EXPERIMENTÁLNĚ VYVOLANÉ METABOLICKÉ A HISTOPATOLOGICKÉ ZMENY V MIECHE PO EXPOZÍCI IONIZUJÍCÍM ŽIARENÍM

BÁLENTOVÁ S.^{1,2}, HNILICOVÁ P.², KALENSKÁ D.³, MURÍŇ P.⁴, BITTŠANSKÝ M.², HAJTMANOVÁ E.⁴, LEHOTSKÝ J.^{2,3}, ADAMKOV M.^{1,2}

¹ Ústav histologie a embryologie, JLF UK v Martine, ² Divízia neurovedy, Martinské centrum pre biomedicínu, JLF UK v Martine, ³ Ústav lekárskej biochémie, JLF UK v Martine, ⁴ UN Martin

Východiska: Nádory hlavy a krku predstavujú približne 4 % všetkých malígných nádorov v Európe a USA. Pri rádioterapii nádorov hlavy a krku môže počas terapeutického výkonu dôjsť k zasiahnutiu miechy. V súčasnosti vďaka pokročilejším ožarovacím technikám dochádza k minimalizácii nepriaznivých účinkov rádioterapie spôsobených ožiarením miechy. Hoci existuje dostatok klinických poznatkov týkajúcich sa vedľajších účinkov rádioterapie, stále je nedostatok experimentálnych štúdií, ktoré by rozšírili vedomosti v tejto problematike. **Materiál a metódy:** V našom experimente sme použili biele samce potkanov z kmeňa Wistar, ktoré mali pred začatím ožarovania 3–4 mesiace. Zvieratá sme rozdelili na kontrolnú ($n = 10$) skupinu a druhú skupinu ($n = 10$), ktorú sme ožiarili celkovou dávkou ionizujúceho žiarenia gama ($cD = 16$ Gy, rozdelená na 2×8 Gy, $1 \times$ týždenne počas 2 týždňov). Ožarovaný objem zahŕňal miechové segmenty C1–T2. Po 11–12 týždňoch po ožiarení sme vykonali vyšetrenie miechových segmentov C2–C4 pomocou *in vivo* protónovej magnetickej rezonančnej spektroskopie (1H MRS). Vo zvolených miechových segmentoch sme hodnotili koncentrácie metabolitov a možný výskyt zápalových a nekrotických zmien. Po usmrtení zvierat počas 12–13 týždňa po ožiarení sme v tkanivových rezoch z miechy pomocou imunofluorescenčného farbenia identifikovali markery jednotlivých bunkových typov a kvantitatívne zmeny sme analyzovali pomocou počítačovej obrazovej analýzy. **Výsledky:** Na základe 1H MRS vyšetrenia sme zistili signifikantný pokles pomeru medzi celkovým N-acetylaspartátom ku celkovému kreatínu (tNAA/tCr) a celkovým cholinómom ku tCr (tCho/tCr). Hoci je kvantitatívna analýza tkanivových preparátov stále v štádiu hodnotenia, predbežné údaje poukazujú na nárast počtu astrocytov v sivej hmote a zmeny v denzite myelínových obalov axónov v bielej hmote miechy. **Záver:** Frakcionované ožiarenie krčnej miechy viedlo k rozvoju subakútnych metabolických a histopatologických zmien, ktoré môžu viesť až k rozvoju neskorých symptómov. Pri aplikácii uvedených poznatkov v humánnej medicíne by mohli neskoré symptómy po ožarovaní krčnej miechy predstavovať veľmi závažné zdravotné komplikácie pre onkologických pacientov.

Podporené grantami MŠ SR (VEGA č. 1/0129/16, 1/0128/16, 1/0243/18), Agentúrou na podporu výskumu a vývoja (APVV 15/0107) a projektami Centrum translačnej medicíny a Identifikácia nových markerov v diagnostickom paneli neurologických ochorení, spolufinancovanými zo zdrojov EÚ a Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

XXXI/241. VÝZNAM LYSOZOMÁLNÍ SEKVESTRACE CYTOSTATIKA PRO REZISTENCI VŮČI CISPLATINĚ U NEUROBLASTOMU

ECKSCHLAGER T.¹, HRABĚTA J.¹, BELHAJOVÁ M.¹, HEGER Z.^{2,3,4}, MERLOS RODRIGO M.^{3,4}

¹ Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha, ² Mendelova univerzita v Brně, ³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, ⁴ VUT v Brně

Východiska: Cisplatina (CDDP) je široce využívané cytostatikum, které je kromě jiného součástí většiny léčebných protokolů u neuroblastomu. Léčba vysoce rizikového neuroblastomu je často komplikována chemorezistentní progresí či relapsem. S cílem objasnit mechanismy rezistence vůči CDDP jsme provedli srovnávací proteomickou studii u linie UKF-NB-4 a od ní odvozené linie rezistentní vůči CDDP (UKF-NB-4CDDP). **Materiál a metody:** Buněčná linie odvozená od vysoce rizikového neuroblastomu UKF-NB-4 a z ní připravená linie rezistentní vůči CDDP UKF-NB-4CDDP, která vykazovala i zkříženou rezistenci vůči karboplatině a oxaliplatině – prokázáno testem Alamar Blue. IC50 UKF-NB-4: CDDP 61,5 ± 8,2 μM, karboplatina 337,5 ± 45,2 μM, oxaliplatin 13,8 ± 1,8 μM, UKF-NB-4CDDP CDDP 184,2 ± 24,7 μM, karboplatina 1 000,1 ± 130,0 μM, oxaliplatin 52,5 ± 6,8 μM. Proteomická studie – nanokapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní detekcí. Detekce lysozomů – konfokální mikroskopie po barvení lysozomů LTR. Aktivita proteazomu – Proteasome Activity Assay Kit, Abcam. **Výsledky a diskuze:** Linie UKF-NB-4CDDP vykazovala řadu rozdílů v expresi proteinů – z 1 802 identifikovaných proteinů bylo 281 prokázáno pouze v UKF-NB-4CDDP a 73 pouze v UKF-NB-4. V UKF-NB-4CDDP bylo 254 dalších proteinů upregulovaných a 83 downregulovaných. V rezistentní linii byly upregulovány protein zajišťující extracelulární transport – RAB18, RAB21, DYNC1H1, NAPA, TMED9, TMED10, VSP25, ARPC2, FTH1, LMAN2, CTSC, podjednotky V-ATPas ATP6 V1B2, ATP6 V1F, ATP6 V1D, ATP6 V1C1 a tato linie měla zvětšení a zmožení lysozomů, které byly na rozdíl od linie senzitivní lokalizované perinukleárně. Prokázali jsme zvýšení účinku CDDP na buňky UKF-NB-4CDDP a částečně i na senzitivní buňky po ovlivnění inhibitory V-ATPasy. Vychytávání léků v lysozomech jako příčina rezistence bylo již popsáno a sami jsme našli sekvestraci elliptycinu v lysozomech jako jednu z příčin rezistence. Předpokládá se, že lokalizace léku v lysozomech zabrání dosažení místa účinku. Kromě toho jsme našli v buňkách UKF-NB-4CDDP zvýšení podjednotek proteazomálního komplexu (PSME2, PSMB2, PSMD7, PSMB1, PSMD12, PSMB7, PSMA3 a PSMB5) a zvýšenou proteazomální aktivitu. **Závěry:** Naše výsledky získané proteomickou analýzou a potvrzené dalšími metodami vč. funkčních prokázaly význam lysozomální sekvestrace, ale i zvýšené aktivity proteazomálního komplexu. Tyto nálezy potvrzují, že chemorezistence je podmíněna více mechanismy současně, což ztěžuje její inhibici. To dokazují neúspěšné studie s inhibitory P-glykoproteinu.

Podpořeno grantem AZV č. 15-28334A a GAUK č. 812217.

XXXI/243. STANOVENÍ MOLEKULÁRNÍ HETEROGENITY ADENOMŮ PRO PREDIKCI RIZIKA REKURENCE KOLOREKTÁLNÍ NEOPLAZIE

BENEŠOVÁ L.¹, PTÁČKOVÁ R.¹, HÁLKOVÁ T.¹, SUCHÁNEK Š.², TRABOULSI E.³, BROGYUK N.², ZAVORAL M.², MINÁRIK M.⁴

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

Východiska: Pacienti s adenomatózními polypy, nejčastějšími novotvory zjištěnými během screeningu kolorektálního karcinomu, mají zvýšené riziko vzniku metachronních adenomů a kolorektálního karcinomu. Dispensární péče po odstranění adenomů zahrnující pravidelná kolonoskopická vyšetření může zabránit rozvoji rakoviny a snížit mortalitu. Dle současných doporučení je interval těchto vyšetření v rozmezí 1–10 let v závislosti na míře rizika rekurence, která se stanovuje na základě počtu, velikosti, stupně dysplazie, lokalizace a vilózního charakteru detekovaných adenomů. Jednou z možností, jak zpřesnit riziko rekurence, je doplnit endoskopické a histologické vyšetření o molekulární testování. Z našich předchozích výzkumů vyplývá, že zastoupení somatických mutací v rámci jednoho adenomu bývá často heterogenní a že stupeň této heterogenity by mohl souviset s mírou rizika vzniku metachronních adenomů. Cílem této práce je stanovení molekulární heterogenity velkých adenomů, následná korelace s výskytem rekurence a definice parametrů predikujících míru rizika této rekurence. **Materiál a metody:** Do studie jsou zahrnuti pacienti ve věku 18–75 let, kterým byly endoskopicky odstraněny kolorektální polypy > 10 mm. Každý polyp byl rozkrájen na 4–8 částí a ty byly zpracovány do parafinových bloků a podrobeny histologickému vyšetření. Následně bylo provedeno vzorkování ze čtyř oblastí každého bloku. Z každého vzorku byla izolována DNA a vyšetřena na přítomnost mutací v 11 oblastech genů KRAS, TP53, PIK3CA, APC a BRAF s využitím analýzy heteroduplexů pomocí denaturační kapilární elektroforézy. U každé detekované mutace bylo stanoveno její procentuální zastoupení. **Výsledky:** Dosud bylo do studie zahrnuto celkem 118 adenomů, u 79 bylo provedeno vzorkování, a získáno tak celkem 1 193 vzorků. U 682 vzorků byla provedena mutační analýza. Na základě kombinace několika faktorů (počet mutací, zastoupení mutovaných alel v rámci vzorku a adenomu) byl stanoven algoritmus pro určení stupně heterogenity 1–5. U 10 kompletně vyhodnocených adenomů byl stanoven 3× stupeň 1, 2× stupeň 2, 2× stupeň 3, 2× stupeň 4 a 1× stupeň 5. **Závěr:** Byl nastaven systém pro vzorkování, analýzu a stanovení intraadenomové heterogenity (stupně 1–5) velkých adenomů. Tato data budou následně korelována s výsledky postpolypeptomických sledování pacientů v intervalu 1 roku. Dále bude u vybraných vzorků s vyšším stupněm heterogenity provedeno podrobnější topologické profilování somatických mutací s využitím sekvenování nové generace.

Podpořeno z projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 17-31909.

XXXI/244. ISUP GRADE GROUPS, TERTIARY GLEASON, PERIOSTIN AND VERSICAN IN AGGRESSIVE PROSTATE CANCER

KHARAIHVILI G.¹, BOUCHAL J.¹, KOLÁŘ Z.¹, KRÁL M.², SOUNDARARASHA K.³, JEBAMANI J.³

¹ Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc, ² Urologická klinika LF UP a FN Olomouc, ³ UP v Olomouci

Background: A new contemporary prostate cancer grading system was proposed in 2014 [1]. Tertiary Gleason patterns are reported in relation with disease recurrence [2]. We have previously shown association between periostin, Skp2 and Slug in aggressive prostate cancer. We decided to verify association of tertiary Gleason and grade groups with these and other selected proteins. **Materials and methods:** In total of 101 FFPE prostate carcinomas were

stained immunohistochemically for E-cadherin, b-catenin, vimentin, Skp2, Slug, Ki67, p53, AR, PSA, periostin, versican, and scored. Slides were reviewed for the presence of tertiary Gleason (worse than the primary and secondary grade, usually pattern 4/5). Carcinomas were classified into localized, advanced and metastatic groups, and ISUP 2014 Gleason grade groups (GG1-5) [3,4]. Hierarchical cluster analysis was done to identify subgroups based on protein expression. Kohonen importance network was generated for prediction. **Conclusion:** Tertiary Gleason was recognized in 22% of prostatectomy cases, it was more frequent in advanced and metastatic tumors ($p < 0.001$). It also positively correlated with total preoperative PSA (Rs 0.303, $p = 0.003$), Ki67 (Rs 0.209, $p = 0.045$) and periostin stromal expression (Rs 0.276, $p = 0.008$) while negative correlation was observed for membrane-localized b-catenin (Rs -0.211 , $p = 0.035$). Gleason grade groups were in negative association with E-cadherin (Rs -0.203 , $p = 0.045$) while with nuclear Skp2 and periostin stromal expressions showed positive association (Rs 0.338 and 0.269, $p = 0.001$ and 0.008, respectively). Periostin stromal positivity correlated with versican stromal expression (Rs 0.368, $p < 0.001$) and the latter correlated with stromal vimentin (Rs 0.332, $p = 0.001$). Chi-square test based correlation network showed significant relationships between AR, GS groups, stage and clusters ($p < 0.001$, $p = 0.006$, $p = 0.004$). Kruskal-Wallis Anova test revealed significant differential expressions of stromal periostin ($p = 0.017$), versican ($p < 0.001$), Skp2 ($p < 0.03$) and AR ($p < 0.001$), in different clusters. For the first time, we show significant association of tertiary Gleason and grade groups GG4/5 with periostin, Ki67, Skp2 and b-catenin. Cluster analysis revealed significant differences of versican, periostin, AR, tertiary Gleason and Grade Groups between patients clusters. Advanced models in larger cohorts are needed to accurately identify potential aggressive prostate cancer.

References: [1] Egevald et al, 2016. [2] Epstein et al, 2012. [3] Pierorazio et al, 2013. [4] Epstein et al, 2016.

Supported by MH CZ – DRO (FNOL, 00098892).

XXXI/245. KOMPLEXNÍ NÁDOROVÁ IMUNOTERAPIE MELANOMU A PANKREATICKÉHO ADENOKARCINOMU NA MYŠÍM MODELU

ŽENKA J.¹, CAISOVÁ V.², UHER O.¹, PACÁK K.²

¹ PíF JU v Českých Budějovicích, ² Section on Medical Neuroendocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, MD, USA

V dnešní době jsme svědky bouřlivého rozvoje nádorové imunoterapie. Nejvíce je studováno použití checkpoint inhibitorů anti-CTLA-4, anti-PD-1/PD-L1 a pozornost se zaměřuje i na otázku aplikace CAR T lymfocytů. Přitom však je zřejmé, že checkpoint inhibitory vykazují účinek jen u cca 20 % pacientů, a to jen v několika málo diagnózách. Proč je účinek checkpoint inhibitorů (ale i CAR T v případě solidních nádorů) tak nízký? Především proto, že obrana nádorů proti imunitnímu ataku je mnohostranná a obsahuje celou řadu vzájemně často nezávislých mechanismů. Checkpoint inhibitory a CAR T pak řeší jen dílčí body této mozaiky. Domníváme se, že účinná nádorová imunoterapie musí reflektovat složitost vztahů nádor – imunitní systém a být adekvátně komplexní. Komplexnost naší nádorové imunoterapie spočívá v postupném zapojení mechanismů jak vrozené, tak získané imunity. Primárním je atak vrozené imunity. Pomocí agonistů toll-like receptorů (resiquimod, poly(I:C), lipoteichoic acid) vyvoláváme zánětlivou infiltraci nádoru a současně buňky vrozené imunity nasměrujeme na nádorové buňky směle opsonizované prostřednictvím kotveného mananu. Nádorové antigeny jsou následně předkládány nezralým lymfocytům. Tento proces podporujeme stimulací tvorby kostimulačních molekul a vhodného cytokinového prostředí, které podporuje protinádorovou Th1 odpověď. Imunitní atak na úrovni získané imunity likviduje zbytky primárního nádoru, potlačuje metastázy a zajišťuje ochranu proti rekurenci onemocnění. Pomocí námi vyvinuté nádorové imunoterapie jsme dosáhli 83% úplného vyléčení myši s rozvinutým melanomem. Abychom dosáhli srovnatelných výsledků i v případě velmi obtížně léčitelného pankreatického adenokarcinomu, bylo třeba terapeutickou směs obohatit o agonistickou protilátku anti-CD40. Diskutujeme mechanismy nádorové imunoterapie a navrhuje možnosti její kombinace s jinými terapeutickými přístupy. Co se týče uplatnění terapie v klinické praxi, spatřujeme ji nejen v terapii neoperovatelných solidních nádorů, ale i na úrovni neoadjuvantní imunoterapie.

XXXI/246. EPIGENETICKÝ ÚČINOK RASTLINNÝCH PRIROZENÝCH SUBSTANCÍ V EXPERIMENTÁLNĚJ MAMÁRNEJ KARCINOGENÉZE

KUBATKA P.¹, SAMEC M.¹, URAMOVÁ S.¹, JAŠEK K.¹, KAJO K.², KELLO M.³, MOJŽIŠ J.⁴, ŽÚBOR P.¹, ADAMKOV M.¹, PÉČ M.¹

¹ UK v Bratislave, ² Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, ³ LF UPJŠ v Košiciach, ⁴ LF UPJŠ v Košiciach

Východiská a ciele: Predpokladá sa, že protinádorové účinky rastlinných funkčných potravín sú skôr výsledkom aditívneho, resp. synergického účinku v nich obsiahnutých desiatok bioaktívnych látok ako jednotlivých fytochemikálií. Na základe tohto predpokladu bolo hlavným cieľom práce vyhodnotiť protinádorový účinok dúšky tymiánovej (*Thymus vulgaris* L) v modeli karcinómu prsníka *in vivo* a *in vitro*. **Metódy:** Sušený *T. vulgaris* bol kontinuálne podávaný v diéte v dvoch koncentráciách 0,1 a 1% v experimentoch chemicky indukovanej mamárnej karcinogenézy u potkanov a v syngénom 4T1 modeli myši. Po ukončení experimentov sme realizovali histopatologické a molekulárne analýzy nádorového tkaniva. Okrem toho sme uskutočnili hodnotenia *in vitro* s použitím buniek MCF-7 a MDA-MB-231. **Výsledky:** U myši *T. vulgaris* v oboch dávkach znížil objem nádorov o 85 % (0,1 %) a 84 % (1 %) voči kontrole. Liečené nádory vykazovali podstatný pokles pomeru nekrózy v nádorovej mase a tiež pokles indexu mitotickej aktivity. V modeli u potkanov *T. vulgaris* (1 %) znížil frekvenciu nádorov o 53 % v porovnaní s kontrolnými zvieratami. Analýza liečených nádorových buniek potkanov preukázala zníženie expresie CD44 a ALDH1A1 a zvýšenie expresie Bax. Hladiny MDA a expresia VEGFR-2 boli znížené v karcinómoch potkanov v oboch skupinách s *T. vulgaris*. Čo sa týka hodnotenia epigenetických zmien nádorového tkaniva potkanov, zistili sme pokles úrovne metylácie lyzínu H3K4me3 u oboch liečených skupín (H3K9m3, H4K20m3 a H4K16ac sa nezmenili), nárast expresie miR22, miR34a a miR210 (pri vyššej dávke) a významné zníženie stavu metylácie štyroch génových promótorov – ATM, RASSF1, PTEN a TIMP3 (promótor PITX2 nebol zmenený). Štúdia *in vitro* preukázala antiproliferatívne a proapoptické účinky esenciálneho oleja *T. vulgaris* v oboch testovaných bunkových líniiach (analýzy MTS, BrdU, bunkový cyklus, aneXin V/PI, kaspáza-3/7, Bcl- PARP a potenciál mitochondriálnej membrány). **Záver:** *T. vulgaris* L. preukázal významné protinádorové účinky spojené s pozitívnou epigenetickou moduláciou v experimentálnom karcinóme prsníka.

XXXI/247. POTENCIÁL INHIBICE PROTEINU CHK1 U CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE S MUTACEMI V GENU TP53BOUDNÝ M.¹, ZEMANOVÁ J.¹, KHIRSARIYA P.², BORSKÝ M.¹, VERNER J.¹, ČERNÁ J.³, MRÁZ M.¹, ŠEDA V.¹, PARUCH K.², TRBUŠEK M.¹¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ² Ústav chemie, PŘF MU, Brno, ³ FN Brno

Východiska: Navzdory rozšířeným terapeutickým možnostem zůstává chronická lymfocytární leukemie (CLL) nevyléčitelným onemocněním, u kterého pacienti s defekty v genu TP53 vykazují obzvláště nepříznivou prognózu. Cílem studie bylo otestovat potenciál inhibice proteinu CHK1 u CLL pomocí námi vyvinutého inovativního inhibitoru MU380, který je netriviálním analogem klinicky testovaného SCH900776 (Merck). CHK1 je kináza, která plní důležitou úlohu v odpovědi na poškození DNA a podílí se na regulaci buněčného cyklu. Jedná se o atraktivní cíl protinádorové terapie, který je testován u řady nádorových onemocnění. **Materiál a metody:** Genetické aberace primárních buněk CLL byly detekovány metodami fluorescenční in situ hybridizace (FISH) a sekvenování nové generace (NGS). Pro-proliferativní stimulace buněk CLL byla provedena 10denní kokultivací s myšimi fibroblasty, protilátkou anti-CD40 a IL-4. Viabilita buněk po aplikaci MU380 byla měřena pomocí testu WST-1, apoptóza analyzována western blotem proteinů PARP a kaspáza-3 a aktivace dráhy p53 sledována pomocí real-time PCR. Transfekce buněk CLL byly provedeny elektroporací pomocí přístroje Neon. Pro experimenty *in vivo* byl využit myši kmen NOD/SCID IL2R γ -null s lokalizovanými nádory vytvořenými subkutánní aplikací buněk MEC-1 (TP53 mutovaná CLL). **Výsledky:** Nejprve se nám u neděličích se buněk CLL z periferní krve podařilo detekovat dříve nepopsanou hladinu proteinu CHK1. CHK1 byla po poškození DNA dokonce schopná aktivace, což dokládá funkčnost dráhy ATR-CHK1 u těchto buněk. Aplikace inhibitoru MU380 (72 h) vedla k poklesu viability jak u buněk CLL stimulovaných k proliferaci (n = 13 kultur; průměr IC50 = 1 μ M), tak i u nestimulovaných CLL buněk (n = 96 kultur; průměr IC50 = 0,37 μ M), a to bez ohledu na negativní prognostické faktory (defekty v genech TP53 a ATM). Na molekulární úrovni MU380 zvyšoval replikační stres a/nebo poškození DNA (nárůst γ -H2AX) a vedl k indukci apoptózy (štěpení proteinů PARP a kaspáza-3). Aktivita MU380 byla nezávislá na aktivaci dráhy p53 – aplikace vedla k nulové indukci proteinu p53 a jím řízených genů (např. p21). Fenotyp inhibice CHK1 byl u buněk CLL potvrzen transfekcí siRNA cílené proti CHEK1, kdy také docházelo k poklesu viability. Výrazný efekt inhibice CHK1 byl pozorován rovněž ve dvou nezávislých experimentech *in vivo*. Sedm aplikací inhibitoru (mezi dny +14 a +28 po transplantaci MEC-1 buněk) inhibovalo růst nádorů o 44 %, deset aplikací inhibitoru pak o 61 %. **Závěr:** Inhibice proteinu CHK1 představuje potenciální inovativní možnost terapie TP53 mutované CLL. *Podpora projektu: AZV 15-33999A, FNBr 65269705, MUNI/A/1105/2018.*

XXXI/249. WNT SIGNALING INDUCING ACTIVITY IN ASCITES PREDICTS POOR OUTCOME IN OVARIAN CANCERPOSPÍCHALOVÁ V.¹, KOTRBOVÁ A.¹, OVESNÁ P.², BEDNAŘÍKOVÁ M.³, HAUSNEROVÁ J.⁴, JANDÁKOVÁ E.⁴, CRHA I.⁵, MINÁŘ L.⁵, WEINBERGER V.⁵, BRYJA V.¹¹ Ústav experimentální biologie, PŘF MU, Brno, ² Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno, ³ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ⁴ Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ⁵ Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

Background: High-grade serous carcinoma (HGSC) of the ovary, fallopian tube and peritoneum, the most frequent form of ovarian cancer, is the deadliest gynecological disease with 5-year survival rate below 30%. HGSC is characterized by early and rapid development of metastases and frequent presence of ascites. This pathological accumulation of fluid in the peritoneum facilitates HGSC progression by mainly unknown mechanisms. Wnt signaling is a conserved developmental pathway which is found deregulated in many types of human cancer, however, role of its distinct branches (Wnt/planar cell polarity (PCP) pathway and Wnt/ β -catenin pathway) in ovarian cancerogenesis remains poorly understood. **Materials and methods:** Malignant ascites collected during cytoreductive surgery of HGSC patients were tested for ability to induce Wnt signaling in Kuramochi cell line (novel appropriate model for HGSC). Next, patient cancer spheroids (the main form of metastatic cancer cells in ascites) were evaluated with respect to Wnt signaling. Kuramochi cells were used to dissect the role on individual Wnt signaling branches in acquisition of metastatic stem cell-like behaviors of HGSC cells. Furthermore, we analyzed genomic and transcriptomic data on Wnt/PCP components retrieved from public cancer databases and corroborated them using primary patient samples and validated antibodies on protein level. **Results:** We show that Wnt5a-induced PCP pathway, but not Wnt/ β -catenin pathway (induced by Wnt3a) is essential for stimulation of stemness and migration/invasion potential of HGSC cells. Pharmacological as well as genetic ablation of the pathway block these prometastatic features. Additionally, Wnt/PCP pathway components were differentially expressed between healthy and tumor tissue as well as between the primary tumor and metastases consistently only ascites activating Wnt/PCP signaling contained typical Wnt/PCP ligands. Finally, we show that only minority of ascitic fluids lacked the capacity to activate Wnt signaling in HGSC cells and that these ascites were associated with excellent prognosis for patients. **Conclusion:** These results highlight the role of Wnt/PCP signaling in ovarian cancerogenesis, indicate possible therapeutic potential of CKI inhibitors for HGSC and imply use of Wnt pathway inducing activity of ascites as a novel prognostic tool.

XXXI/250. MIKRORNA JAKO NOVÉ POTENCIÁLNÍ DIAGNOSTICKÉ BIOMARKERY PRO KARCINOMY OVARIA A ENDOMETRIAZÁVESKÝ L.¹, JANDÁKOVÁ E.², WEINBERGER V.³, MINÁŘ L.³, TURÝNA R.⁴, DUŠKOVÁ D.⁵, HANZÍKOVÁ V.⁵, LANGMEIEROVÁ L.⁵, HOŘÍNEK A.^{1,6}, KOHOUTOVÁ M.¹¹ Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. LF UK a VFN v Praze, ² Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ³ Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno,⁴ Ústav pro péči o matku a dítě, Praha, ⁵ Fakultní transfúzní oddělení, VFN v Praze, ⁶ III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Východiska: Karcinom ovaria a dělohy patří mezi nejčastější gynekologická nádorová onemocnění. Výzkum nových biomarkerů je nezbytný pro zlepšení souvisejících diagnostických, prognostických i terapeutických metod. Frekventně zkoumanou skupinou molekul jsou mikroRNA (miRNA), které se vyskytují i v tělních tekutinách. U nádorových onemocnění mohou mikroRNA fungovat jako onkogeny i tumor supresory, mohou souviset s rezistencí tumoru na radioči chemoterapii, s recidivujícím onemocněním a celkovou délkou přežití. **Materiál a metody:** Expresí miRNA byla analyzována metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce (qPCR) u extracelulárních vzorků moči (karcinomy ovaria a endometria), u ascitu a nádorových tkání (karcinom ovaria) a byla

porovnávána s referenčními vzorky. **Výsledky:** V analýzách byly identifikovány potenciální tumor-supresorové a onkogenní miRNA. Při analýzách moči jsme u karcinomu ovaria našli miR-92a se zvýšenou expresí a miR-106b se sníženou expresí – tato miRNA byla jako jediná nalezena se sníženou expresí u karcinomu endometria. Zjistili jsme, že u stejných vzorků moči se liší exprese určitých miRNA v exozomální a supernatantové frakci. U ascitu a laváží byla nalezena řada onkogenních a tumor-supresorových miRNA. Sedm miRNA (miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141, miR-429, miR-1290 a miR-30a-5p) bylo validováno. U patologických vzorků byly nalezeny miRNA celé rodiny miR-200 a miR-1290 s velmi zvýšenou expresí, zatímco exprese miR-30a-5p byla zvýšena jen slabě. V předběžných analýzách přežití byla zvýšená exprese miR-200b spojena s horší prognózou celkového přežití pacientek. U nádorových tkání a ascitů se potvrdila potenciální role miR-203, miR-135b a miR-200b jako onkogenů a potenciální role miR-451a jako tumor-supresoru s konzistentními výsledky pro ascity i tkáně. Role miR-204 se ukázala nejasná, její zvýšená exprese u ascitu se nepotvrdila u nádorových tkání, kde byla její exprese snížena. Výsledky ukázaly jako pravděpodobnou tumor-supresorovou roli pro miR-185 a onkogenní význam pro miR-182. Zvýšená exprese u miR-1290 zjištěná u ascitů se u nádorových tkání nepotvrdila. **Závěr:** V našem výzkumu byly nalezeny diferenciálně exprimované miRNA. Výsledky expresních analýz by se měly stát základem pro jejich další ověření a validaci a dále pak pro studium jejich potenciální role v karcinogenezi a klinickém využití v diagnostice a léčbě karcinomu ovaria a endometria.

Výzkum byl podpořen projekty Progres Q28/LF1, NF Avast (SSD2018/100022), Nadace ČEZ (STE EPP 126 16), ČEPS, a.s. (1410001742), MZ ČR (RVO-VFN 64165, CZ-DRO FNBr 652697).

XXXI/252. VLIV KOMBINACE NOVĚ SYNTETIZOVANÝCH FERROCENŮ A RADIOTERAPIE NA NÁDOROVÉ BUNĚČNÉ LINIE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA

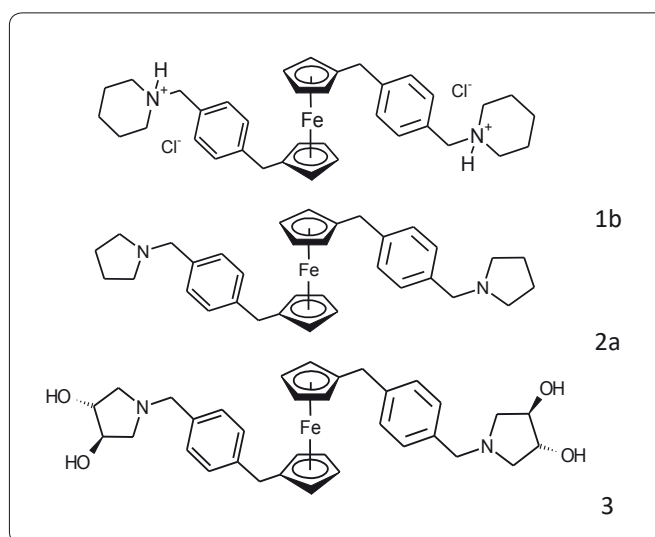
SKOUPILOVÁ H.^{1,2}, RAK V.³, KARBAN J.⁴, PINKAS J.⁵, BARTOŠÍK M.¹, HRSTKA R.¹

¹ RECAMO, MOÚ, Brno, ² Národní centrum pro výzkum biomolekul, PŘF MU, Brno, ³ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ⁴ Ústav chemických procesů AV ČR, v. v. i., Praha, ⁵ Ústav fyzikální chemie J. Heyrovského AV ČR, v. v. i., Praha

Úvod: Výzkum je zaměřen na zhodnocení možnosti léčby karcinomu děložního hrdla pomocí kombinace nově syntetizovaných organokovových sloučenin a radioterapie. Karcinom děložního hrdla je druhé nejčastější nádorové onemocnění u žen [1]. Navzdory preventivnímu screenigovému programu a očkování proti HPV infekci země v ČR na karcinom děložního čípku ročně přibližně 400 žen. Léčba je závislá na stadiu onemocnění. U časných karcinomů je voleno operační řešení, které však u pokročilejších stadií často není proveditelné. Jako náhrada této léčby je využívána kombinace radioterapie s chemoterapií ve formě cisplatin [2,3]. **Materiál a metody:** Byla testována série ferrocenů, z nichž některé vykazovaly in vitro lepší účinnost než cisplatin [4,5]. Pomocí MTT testů byl proveden screening cytotoxicity na buněčných liniích odvozených od karcinomu děložního hrdla (SiHa, HeLa) a kontrolních nenádorových liniích (HEK293, RPE-1). U aktivních látek byl sledován pomocí fluorescenčních sond vliv na změny mitochondriálního potenciálu, tvorbu kyslíkových radikálů a rozložení buněčného cyklu. Radiosenzitivizační účinek těchto molekul byl hodnocen testy analyzujícími schopnost buněk tvořit kolonie (CFA). **Výsledky:** Cytotoxický efekt prokazovalo několik molekul, jež v monoterapii indukovaly zvýšené množství kyslíkových radikálů, alterovaly mitochondriální potenciál i změny v buněčném cyklu. Jejich účinnost v kombinaci s radioterapií byla následně ověřena pomocí testů CFA. Mezi testovanými látkami byla identifikována potenciálně využitelná molekula označená jako 1b, která přispívala k citlivosti buněk vůči ionizujícímu záření o > 50 % u obou nádorových buněčných linií. **Závěr:** Výsledky naší práce ukazují potenciálně využitelnou protinádorovou aktivitu některých z testovaných ferrocenů v kombinaci s radioterapií. Bližší zkoumání společného působení ionizujícího záření a organokovových sloučenin by mohlo v budoucnu přinést nové poznatky nejen ve vědeckém výzkumu, ale i v klinické praxi.

Literatura: [1] International Agency for Research on Cancer – Cancer Fact Sheets 2012. [online]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-16.pdf>. [2] Sturza et al. *Radiother Oncol* 2016; 120(3): 428–433. [3] Vale et al. *J Clin Oncol* 2008; 26(35): 5802–5812. [4] Bartošík et al. *Analyst* 2015; 140(17): 5864–5867. [5] Hodík et al. *J Organomet Chem* 2017; 846: 141–151.

Práce byla podpořena projekty GAČR 17-05838S, MŠMT – NPU1 – LO1413 a MZ ČR - RVO (MOÚ, 00209805).



XXXI/260. BANKA KLINICKÝCH VZORKŮ BBMRI-CZ

VALÍK D.^{1,2}, GREPLOVÁ K.¹, MRKVICOVÁ M.¹, HÁLOVÁ A.², NENUTIL R.³, HALOUZKA R.⁴

¹ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ² Úsek banky biologického materiálu, MOÚ, Brno, ³ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno, ⁴ Právní oddělení, MOÚ, Brno

Sít výzkumných biobank BBMRI-CZ zpracovává a dlouhodobě uchovává lidský biologický materiál a asociovaná klinická data, zejména primární nádorové tkáně a další vzorky, které by byly jinak pro budoucí výzkum nenávratně ztraceny, jelikož se ve zdravotnických institucích běžně nebiobankují. Uložený biologický materiál je katalogizován do kolekcí BBMRI-CZ a je stěžejním prvkem pro stávající nebo budoucí výzkumné projekty. Unikátní jednotky těchto kolekcí se neoznačují jen jako vzorky, nýbrž jako „data/sample sets“, agregující klinická data s konkrétním biologickým materiálem. BBMRI-CZ je

v současné době inherentně zakotvena v páteřních institucích české akademické medicíny, ve fakultních nemocnicích. Uživatelská komunita využívá odborných znalostí kvalifikovaných pracovníků BBMRI-CZ, jejich konzultačních a datových služeb a humánního biologického materiálu uloženého v biorepozitářích biobank BBMRI-CZ. BBMRI-CZ je českým národním uzlem konsorcia evropské výzkumné infrastruktury BBMRI-ERIC a ČR jeho zakladatelským členským státem. BBMRI-CZ jako součást BBMRI-ERIC je v současnosti ústřední výzkumnou medicínsky orientovanou infrastrukturou zaměřující se na problém nereprodukovatelnosti výzkumných výsledků tím, že usiluje o zavádění procesů řízení kvality do činností souvisejících s dlouhodobou archivací humánního biologického materiálu a jeho následného využití pro smysluplné výzkumné účely. Představitel BBMRI-CZ aktivně působí v orgánech evropského konsorcia BBMRI-ERIC. Nové služby pro komunikaci mezi biobankami a výzkumnými týmy jsou IT nástroje BBMRI-ERIC Directory a BBMRI-ERIC Negotiator. BBMRI-CZ se zásadně a tvůrčím způsobem podílí na vývoji těchto IT nástrojů pro evropskou výzkumnou komunitu. Nástroj BBMRI-ERIC Directory je horizontálním katalogizačním nástrojem, který podává stručné, a přitom dostatečně přehledné informace o evropských biobankách zapojených v rámci BBMRI-ERIC. Nástroj podporuje nalezení vhodné partnerské biobanky pro zájemce o konkrétní klinické vzorky. Nástroj BBMRI-ERIC Negotiator umožňuje již konkrétní komunikaci mezi žadatelem (výzkum, vývoj) a poskytovatelem (institucí spravující biobanku). Socioekonomické přínosy BBMRI-CZ tkví v aktivitách definujících klíčové dokumenty politiky zdravotní péče ČR jako jsou protokoly správné klinické praxe s přímým dopadem na klinickou medicínu, týkající se např. využití laboratorních testů v onkologii, guidelines pro cílenou léčbu, kde se příslušné terapeutické cíle studují a stanovují v cílové tkáni.

XXXI/261. BRNĚNSKÉ POPULAČNÍ STUDIE A BIOBANKA CELSPAC

KLÁNOVÁ J.

Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí, PřF MU, Brno

Rostoucí výskyt některých chronických onemocnění je často dáván do souvislosti s expozicí populace látkám narušujícím hormonální rovnováhu. Člověk je během života vystaven znečištěnému ovzduší, chemickým látkám v potravinách, kosmetice, domácím nebo pracovním prostředí, ale ovlivňuje ho také nedostatek pohybu, alkohol, kouření, hluk nebo stres. Vyhodnotit, zda je za rozvojem chronických onemocnění skutečně zvýšená expozice chemickým látkám nebo spíš dlouhodobé chování, socioekonomická situace a s ní související životní styl, umožní jedině dlouhodobé sledování vybraných skupin populace, jejich dotazování a současná analýza jejich biologických vzorků. S tímto cílem byl centrem RECETOX Masarykovy univerzity založen dlouhodobý projekt CELSPAC sledující zdraví brněnských rodin. Projekt navazuje na evropskou dlouhodobou studii těhotenství a dětství ELSPEC, v rámci které brněnští vědci sbírali od roku 1991 unikátní informace o první porevoluční generaci dětí a o prostředí, které ji formovalo. Kromě lékařských a psychologických vyšetření však pracovali převážně s dotazníky a nezaměřili se na sběr biologických vzorků. Tento nedostatek odstraňuje právě nový projekt CELSPAC. V přípravném období bylo třeba optimalizovat protokoly standardizující odběr biologického materiálu, jeho zpracování a frakcionaci pro účely dlouhodobého skladování. Aby nedošlo ke znehodnocení vzácného materiálu, staví se v současné době v Univerzitním kampusu Bohunice biobanka CELSPAC, jejíž technologie zajistí bezchybné značení vzorků a robotické ovládání systému tak, aby nebyl zatížen lidskou chybou. Zároveň dochází k rozvoji nových laboratorních technik, které umožní ve vzorcích sledovat nejen zatížení organismu chemickými látkami, ale i jeho vnímavost a biologickou odpověď. Těchto zkušeností bude vzápětí využito při novém vyšetření původních dětí kohorty ELSPEC, kdy budou doplněny aktuální informace i biologický materiál. To významně zhodnotí existující dlouhodobá data a položí základ vícegenerační studie brněnské populace. Nábor další generace rodin byl již zahájen v obou porodnicích fakultní nemocnice. RECETOX se touto aktivitou zapojil do nového evropského programu HM4EU (Human Biomonitoring for Europe), který na rozsáhlých kohortách sleduje expozici evropské populace.

XXXI/281. COMBINED TREATMENT IN PEDIATRIC SOLID TUMORS OF NEUROGENIC ORIGIN USING TYROSINE KINASE INHIBITORS AND THIOSEMICARBAZONE IRON CHELATORS

KRCHNIAKOVÁ M.¹, NERADIL J.², CHOVANOVÁ S.², CHLAPEK P.², RICHARDSON D.³, ŠTĚRBA J.¹, VESELSKÁ R.²

¹ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ² Ústav experimentální biologie, PřF MU, Brno, ³ University of Sydney

Introduction: Multi-drug resistance (MDR) presents an obstacle in treating pediatric solid tumors like medulloblastoma or neuroblastoma. Mechanisms often responsible for MDR are up-regulation of ATP-binding cassette (ABC) transporters expressed either on plasma or lysosomal membranes, and sequestration of drugs into lysosomes where the drugs are inactivated due to acidic pH. Such mechanism was also described for tyrosine kinase inhibitors (TKIs). However, combining TKIs with novel thiosemicarbazone iron chelators could present a way of overcoming MDR. Thiosemicarbazones target iron metabolism in cancer cells and a number of signaling pathways. They are transported into lysosomes where they bind iron or copper ions and create reactive oxygen species that permeate the lysosomal membrane, so the drugs previously trapped in lysosomes are released and are no longer separated from their targets. **Material and Methods:** Established cell lines DAOY (medulloblastoma), SH-SY5Y and SK-N-BE(2) (neuroblastoma) were used in this study. Lysosomotropic TKIs gefitinib, lapatinib and sunitinib, combined with thiosemicarbazones – Dp44mT and DpC were used in this study. We analyzed phosphorylation of receptor tyrosine kinases (RTKs) using Human Phospho-RTK Array (R&D Systems) and expression of selected ABC transporters by Western blot and qRT-PCR. Viability of cells was measured by MTT test and the effect of combining selected drugs was analyzed using Chou Talalay method in CalcuSyn software (Biosoft). **Results:** Although we found phosphorylated targets of used TKIs – EGFR in all cell lines and PDGFRβ in neuroblastoma cell lines – the effect of combining TKIs with thiosemicarbazones was synergistic only in DAOY cell line. In both neuroblastoma cell lines, we observed antagonistic effects with the exception of gefitinib. Combining gefitinib that targets phosphorylated EGFR with thiosemicarbazones showed additive effects. Therefore, we postulate that observed difference could be caused by different phosphorylation of RTKs and expression of ABC transporters. High levels of ABCB1 and ABCG2 were found in SH-SY5Y and DAOY cell lines, respectively. **Conclusion:** Our study shows that combining TKIs and novel thiosemicarbazones in DAOY cell line resulted in synergistic effects and could present an effective means of overcoming MDR. On the contrary, in both neuroblastoma cell lines, the drugs were effective when used alone, but their combined synergistic effects were not found.

Supported by projects no. 17-33104A and 16-34083A (AZV CR), no. LQ1605 (MEYS CR, NPU II) and Brno Ph.D. Talent.

XXXI/282. SPECIFICKÉ CÍLENÍ BUNĚK NEUROBLASTOMU POMOCÍ BIOMIMETICKÝCH PEPTIDŮ

ŽIVOTSKÁ H., HADDAD Y., DOSTÁLOVÁ S., HEGER Z.

Mendelova univerzita v Brně

Východiska: Práce se zabývá využitím cílené protinádorové terapie za účelem efektivnější léčby obtížně léčitelného neuroblastomu, maligního embryonálního nádoru vyskytujícího se nejčastěji u dětí raného věku. Aktivního cílení neuroblastomových buněk bylo dosaženo pomocí povrchově modifikovaného ferritinového nanotransportéru s enkapsulovaným elipticinem. Za účelem selektivního transportu elipticinu do neuroblastomových buněk byla provedena povrchová modifikace ferritinu cílicími peptidovými ligandy (odvozenými od neurotoxinu konotoxinu) s vysokou afinitou vůči norepinefrinovým transportérům (hNET), nadměrně exprimovanými na membránách neuroblastomových buněk [1,2]. Syntetizované a povrchově modifikované nanotransportéry byly charakterizovány a následně testovány z hlediska jejich internalizace do maligních neuroblastomových (UKF-NB-4, SH-SY5Y) a nemaligních prostatických buněčných liniích (PNT1A). **Materiál a metody:** Peptidové ligandy byly strukturně odvozeny z konotoxinové domény YKL pomocí in silico metody. Navržené peptidy byly testovány pomocí molekulárního dockingu, dynamiky a mechaniky na homologním modelu hNET. Peptidy s nejvyšší afinitou a nejnižší vazebnou energií byly syntetizovány pomocí standardní Fmoc syntézy. Modifikované nanotransportéry byly charakterizovány z hlediska velikosti, stability a koncentrace enkapsulovaného elipticinu. Buněčná internalizace nanotransportérů cílených přes peptidové ligandy do cílových a necílových buněk byla kvantifikována metodou průtokové cytometrie na základě závislosti fluorescence elipticinu (a.u.) na čase (hod). **Výsledky:** Optimalizované stabilní nanotransportéry disponovaly velikostí pohybující se okolo 20 nm, koncentrací enkapsulovaného cytostatika 1 200 μM a enkapsulační výtěžností až 53 %. Z hlediska internalizace do neuroblastomových buněk, nadměrně exprimujících hNET, byla zjištěna vyšší kinetika internalizace nanotransportérů ve srovnání s internalizací do nemaligních prostatických buněk, s nízkou expresí hNET. **Závěr:** Ferritinové nanotransportéry s enkapsulovaným elipticinem vykazovaly vyšší specifickou internalizaci do cílových neuroblastomových buněk. Toto zjištění vede k možnému potenciálnímu zvýšení jejich účinnosti v protinádorové léčbě a zároveň ke snížení jejich toxicity pro necílové (nemaligní) buňky.

Literatura: [1] Haddad Y et al. Front Mol Neurosci 2017; 10(20): 7. [2] Srinivasarao M et al. Chem Rev 2017; 117(19): 12133–12164.

Práce byla podpořena grantovým projektem GAČR 17-12816S, Ligou proti rakovině Praha a IGA MENDELU IP_031/2019.

XXXI/286. SEKVENOVÁNÍ KRÁTKÝCH RNA A VALIDACE VYBRANÝCH MIKRORNA V MOZKOMÍŠNÍM MOKU U PACIENTŮ S MOZKOVÝMI NÁDORYKOPKOVÁ A.^{1,2}, ŠÁNA J.^{1,2}, VEČEŘA M.¹, VYBÍHAL V.³, JURÁČEK J.¹, FADRUS P.³, SMRČKA M.³, SLABÝ O.^{1,2}

¹CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ²Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ³Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Incidence primárních nádorů mozku a mozkových metastáz se ve světě počítá na 40 pacientů na 100 000 osob. Prognóza a terapie se mezi jednotlivými typy nádorů mozku značně liší, a proto by přesné a včasné určení diagnózy mohlo zlepšit dobu přežití pacientů. Současné diagnostické přístupy jsou však omezeny lokalizací a heterogenitou mozkových nádorů. Mozkomíšní mok (CSF) protéká centrální nervovou soustavou (CNS), čímž se dostává do kontaktu s možnou patologickou tkání. Tudíž se CSF zdá být ideálním zdrojem diagnostických biomarkerů. MikroRNA (miRNA), krátké nekódující RNA podílející se na patogenezi mnoha onemocnění, by mohly představovat skupinu vhodných biomarkerů. Navíc deregulované hladiny miRNA specifických pro mozkové nádory byly pozorovány v CSF. Proto analýza miRNA u pacientů s nádory mozku slibuje nový diagnostický přístup umožňující určit přesnější diagnózu. **Materiály a metody:** Sekvenování nové generace (NGS) bylo provedeno u 89 CSF (32 glioblastomů (GBM), 14 low-grade gliomů (LGG), 11 meningeomů, 13 metastáz a 19 nenádorových vzorků). Pro přípravu knihoven byl použit CleanTag small RNA Library Preparation Kit (Trilink, Biotechnologies), na vlastní sekvenování byl použit NextSeq 500/550 High Output Kit v2, 75 (Illumina). Validační fáze byla provedena na nezávislém souboru 117 CSF (41 GBM, 44 meningiomů, 12 metastáz a 20 nenádorových vzorků) pomocí TaqMan Advanced miRNA Assays (ThermoFisher Scientific). **Výsledek:** Statistická analýza NGS dat při porovnání nádorových a nenádorových vzorků CSF odhalila 11 miRNA s rozdílnými hladinami u GBM ($p < 0,0001$), 40 u meningeomů, 3 u LGG a 14 u metastáz ($p < 0,05$). Navíc 6 miRNA ukázalo rozdílné hladiny mezi GBM a LGG ($p < 0,05$). Následná validace 10 vybraných miRNA při porovnávání nádorových a nenádorových vzorků detekovala 8 miRNA s významně rozdílnými hladinami u GBM, 3 miRNA u meningeomu a 3 u metastáz. Při porovnávání GBM a meningeomu 6 miRNA vykazovalo významně rozdílné hladiny, 3 miRNA mezi GBM a metastázami a 2 miRNA mezi meningeomy a metastázami. Na základě výsledků validace byl navržen rozhodovací strom založený na analýze pouze 4 miRNA v CSF (miR-30e-5p, miR-140-5p, let-7b-5p a miR-21-3p), jenž by mohl pomoci klasifikovat pacienty s nádory mozku. Kaplanova-Meierova analýza přežívání odhalila, že kombinace miR-10b-5p a miR-196b-5p je asociována s celkovým přežíváním pacientů s GBM. **Závěr:** Naše výsledky ukazují, že určité nádory mozku vykazují specifické profily miRNA v mozkomíšním moku, jež by mohly pomoci při určení včasné a správné diagnózy.

Práce byla podpořena projektem GAČR 17-17636S a MŠMT ČR CEITEC 2020 LQ1601.

XXXI/292. TERANOSTICKÉ PŘÍSTUPY PRO LÉČBU BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ PŘI KOINCIDENCI NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍSEHNAL K.¹, GARGULÁK M.¹, ČÍŽEK M.¹, DOČEKALOVÁ M.², UHLÍŘOVÁ D.², STAŇKOVÁ M.², HOSNEDLOVÁ B.², SOCHOR J.³, RUTTKAY-NEDECKÝ B.⁴, KIZEK R.⁴

¹Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ²Prevention Medicals s.r.o., Brno,

³Zahradnická fakulta Mendelova univerzita v Brně, ⁴Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Východiska: Koincidence nádorového onemocnění a bakteriální infekce jsou pro pacienta často fatální. Cílem projektu je navrhnout a ověřit efektivní teranostický nástroj pro zacílení na patogenní bakteriální buňku. Konstrukt byl tvořen: A) stříbrnými nanočásticemi (AgNPsGS) získanými z rostlinných extraktů zelenou syntézou; B) apoferitinem (APO) s enkapsulovaným antibiotikem (ATB); C) modifikovanými magnetickými zlatými nanočásticemi (SPION/Au/NPs). **Metody:** Část A) byla připravena metodou zelené syntézy s následnou purifikací. K přípravě části B) byl použit roztok apoferitinu. Enkapsulace vhodného

ATB byla provedena změnou pH (4–8). SPION/Au/NPs (20 mg/ml, magnetické zlaté nanočástice) byly modifikovány protilátkou (1 mg/ml IgY) a oxidovanými grafenovými listy (1 mg/ml). Modifikace byla provedena standardizovanou metodou navazování za pomoci polymeru EDC/NHS (2,2 mM EDC, 4 mM NHS, 3 hod, 37 °C). Stejný přístup byl použit při navazování jednotlivých segmentů nanokonstrukt (A + B + C). Po jednotlivých provedených krocích vznikne kompletní teranostický nanokonstrukt SPION/Au/AgNPsGS/APO/ATB. Hodnocení antibakteriálních účinků bylo provedeno dvěma metodami – diskovou difuzní metodou (DDM) a spektrofotometrickým testováním. Z experimentálních dat byly určeny minimální inhibiční koncentrace (MIC). **Výsledky:** Bylo připraveno 20 druhů AgNPsGS (velikost 20–40 nm). Nejlepší antibakteriální efekt (85% inhibice růstu bakterie *S. aureus*) vyjádřený hodnotou MIC50 0,4 µg/ml byl pozorován u AgNPsGS4 (nať *Thymus serpyllum* L.). Struktura nanokonstrukt byla vytvořena sítí polymeru EDC/NHS. Na SPION/Au/NPs byl napojen apoferitin (SPION/Au/APO). Do dutiny SPION/Au/APO (12 nm) bylo modelově uzavřeno antibiotikum doxorubicin (2 µM DOX). Vznikl tak modelový konstrukt SPION/Au/AgNPsGS4/APO/DOX. Efektivita enkapsulace DOX dovnitř nanometrické struktury apoferitinu byla kolem 13 % aplikované koncentrace. Bylo zjištěno, že modelový nanokonstrukt (SPION/Au/AgNPsGS4/APO/DOX) je schopen udržet dané uspořádání v průběhu celého procesu přípravy i aplikace na bakteriální kulturu. Vytvořený konstrukt SPION/Au/AgNPsGS4/APO/DOX byl aplikován na modelovou kulturu *S. aureus*. **Závěr:** V přítomnosti 70 µg/ml SPION/Au/AgNPsGS4/APO/DOX byla zaznamenána dramatická inhibice *S. aureus* (téměř 100 % u růstových křivek). Jednoduchou záměnou enkapsulovaného antibiotika a vázané protilátky se stává teranostický nanokonstrukt univerzálním a inovativním přístupem v cílené boji proti různým bakteriálním infekcím.

Práce byla realizována za podpory projektu H2020 CA COST Action CA15114, INTER-COST LTC18002.

XXXI/297. EXPRESE KERATINU 36 U DLAŽDICOBUNĚČNÉHO KARCINOMU JAZYKA A VE VYBRANÝCH EPITELOVÝCH TKÁNÍCH

BRYCHTOVÁ V.¹, COATES P.¹, BOLDRUP L.², FABIAN P.³, NYLANDER K.², VOJTĚŠEK B.¹

¹ RECAMO, MOÚ, Brno, ² Umea University, Umea, Sweden, ³ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

Východiska: Lidský keratin 36 (K36) patří do skupiny vlasových keratinů (hair type) a je markerem diferenciacie vlasového kortexu. KRT36, gen kódující K36, se nachází na dlouhém raménku chromozomu 17 a je součástí klastru strukturně nepříbuzných kyselých vlasových keratinů. Nedávno bylo publikováno, že KRT36 je v rámci ústní dutiny specificky exprimován v epitelu jazyka, přičemž KRT36 mRNA je významně deregulována u dlaždicobuněčného karcinomu jazyka. Podobně avšak v menší míře je snížena exprese KRT36 mRNA také v klinicky normální tkáni v blízkosti nádorového ložiska. Přesná role K36 v normálním epitelu jazyka stejně jako jeho potenciální vliv na rozvoj dlaždicobuněčného karcinomu jazyka není dosud známý. Cílem práce bylo specifikovat expresi K36 ve vybraných zdravých epitelových tkáních i korespondujících nádorech se zaměřením na dlaždicobuněčný karcinom jazyka. **Materiál a metody:** Pro tuto studii byla vytvořena specifická protilátka proti K36, která byla afinitně purifikována a použita pro imunohistochemickou analýzu. Vzorky tkání zahrnují klinicky normální vzorky jazyka z odlišných oblastí, kůži z anatomicky odlišných oblastí, ret, prsní bradavku, nehet, thymus, vaginální epitel, děložní čípek, apendix a jícn. Dále vzorky nádorových tkání jako je melanom, bazaliom, dlaždicobuněčný karcinom jazyka a karcinom děložního čípku. Genové expresní data zahrnují 14 kontrolních vzorků od zdravých dobrovolníků, 22 vzorků dlaždicobuněčného karcinomu jazyka a 22 vzorků přilehlé nenádorové tkáně. **Výsledky:** Dorzální epitel jazyka je morfologicky variabilní tkáň obsahující množství odlišných struktur. Naše výsledky ukazují, že exprese K36 je lokalizována pouze do klastrů buněk na periférii filiformních papil a není exprimován v buňkách jiných struktur. V panelu nenádorových tkání byly pozitivní vzorky nehtového lůžka, vlasového kortexu a thymu. Všechny z testovaných nádorových tkání byly K36 negativní. **Závěr:** Naše výsledky ukazují expresi vlasového keratinu K36 v limitovaném množství lidských tkání. Ve většině případů se jedná o tkáň vystavovanou mechanické námaze, a tudíž lze spekulovat o možné úloze K36 v překonávání mechanického stresu buněk. Se zaměřením na normální i nádorovou tkáň jazyka naše výsledky potvrzují potlačení exprese K36 na úrovni proteinu v nádorové tkáni ve srovnání s tkání normální, avšak jeho přesná úloha v geneti dlaždicobuněčného karcinomu jazyka není objasněna.

Práce byla podpořena projekty MŠMT – NPU I – LO1413, BBMRI_CZ LM2015089 a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

XXXI/298. CHARAKTERIZACE RADIOSENZITIVITY HNSCC BUNĚČNÝCH LINIÍ FADU A DETROIT 562

ŠTĚPKA P.¹, PELTANOVÁ B.², GUMULEC J.¹, RODRIGO M.³, FALK M.⁴, MASARIK M.¹

¹ Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, ² MU, Brno, ³ Mendelova univerzita v Brně, ⁴ Biofyzikální ústav AV ČR, v. v. i., Brno

Na buněčných liniích odvozených od nádorů hlavy a krku FaDu a Detroit 562 jsme v porovnání s normálními lidskými kožními fibroblasty (NHDF) provedli detailní analýzu indukce a následné reparace dvouřetězcových zlomů DNA po ozařování. Protože linie Detroit 562, na rozdíl od linie FaDu, má mutace v PI3K signální dráze spojené mimo jiné s reparačními procesy DNA, lze u těchto linií očekávat rozdílnou radiosenzitivitu, ta ale zatím v literatuře nebyla podrobně popsána. Imunofluorescenční detekce ložisek γ H2AX/53BP1 vzniklých po indukci ionizujícím zářením je v současnosti všeobecně uznávaným a citlivým markerem dvouřetězcových zlomů DNA. Změny v počtech γ H2AX/53BP1 ložisek připadajících na buněčné jádro byly v průběhu času (5 min – 1 den po ozáření) porovnávány v buňkách NHDF, FaDu a Detroit 562. Obě nádorové linie očekávaně vykazovaly nižší stabilitu genomu (přítomnost γ H2AX/53BP1 ložisek už před ozářením) než normální fibroblasty. Linie Detroit 562 navíc vykazovala rychlejší opravu dvouřetězcových zlomů DNA, což při testech korelovalo i se zvýšeným klonogenním přežíváním buněk. Při experimentech tak linie Detroit 562 představuje radiorezistentní model a linie FaDu v porovnání relativně radiosenzitivnější model nádorových buněk. Pro doplnění charakterizace byly buňky NHDF, FaDu a Detroit 562 pomocí DNA čipu testovány na změny v expresi 372 vybraných genů spojených s reparací DNA, buněčnou smrtí, metabolismem nádorových buněk, buněčnou motilitou, kmenovostí, epiteliálně mezenchymální tranzicí a angiogenezí. Tento robustní přístup ukázal některé typické rozdíly v expresních profilech buněk NHDF, FaDu a Detroit 562 a napomáhá využití těchto buněčných linií při výzkumu spinocelulárních karcinomů hlavy a krku.

Práce byla podpořena projekty AZV 16-16-29835A a MUNI/A/1255/2018.

XXXI/303. VYUŽITÍ SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACE V ANALÝZE CIRKULUJÍCÍCH MIKRORNA JAKO PREDIKTIVNÍCH BIOMARKERŮ U PACIENTŮ S LOKÁLNĚ POKROČILÝM KARCINOMEM REKTA

MACHÁČKOVÁ T.¹, GROLICH T.², FIALA L.³, PROCHÁZKA V.², ŠKROVINA M.⁴, KALA Z.², SLABÝ O.¹

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ³ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ⁴ Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín, a.s.

Východiska: MikroRNA (miRNA) jsou krátké nekódující RNA podílející se na posttranskripční regulaci genové exprese. Jsou esenciálními regulátory fyziologických procesů, podílejí se na patogenezi mnoha onemocnění a jejich deregulace byla prokázána u řady nádorových onemocnění vč. karcinomu rekta. Cirkulující miRNA přítomné v krevní plazmě by mohly být vhodnými kandidáty na neinvazivní prediktivní biomarkery odpovědi na neoadjuvantní chemoradioterapii u pacientů s lokálně pokročilým karcinodem rekta. Předkládaná pilotní studie se zabývá využitím sekvenování nové generace k analýze cirkulujících miRNA. **Materiál a metody:** K analýze miRNA expresních profilů byly použity vzorky RNA izolované z krevní plazmy pacientů odebrané v době TNM restagingu po neoadjuvantní chemoradioterapii, a párové vzorky RNA z plazmy odebrané před zahájením neoadjuvantní chemoradioterapie. K přípravě sekvenčních knihoven bylo využito kytu, který do knihoven implementuje univerzální molekulární index, jenž napomáhá citlivějšímu oddělení biologického šumu při analýze dat. Sekvenční data byla zpracována multidimenzionálními biostatistickými přístupy. **Závěr:** Byl stanoven expresní profil miRNA u pacientů s karcinodem rekta, který umožňoval odlišit pacienty s různou léčebnou odpovědí na neoadjuvantní chemoradioterapii. *Tento projekt byl uskutečněn z podpory grantu Ministerstva zdravotnictví České republiky č. 16-31765A.*

XXXI/304. MARKERY ANGIOGENEZE V JATERNÍCH METASTÁZÁCH KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

MALEČKOVÁ A.^{1,2}, POLÍVKA J.^{1,2}, MACÁNOVÁ T.³, PEŠTA M.^{2,3}, TONAR Z.^{1,2}, HOLUBEC L.², HOŠEK P.², DAUM O.⁴, LIŠKA V.⁵

¹ Ústav histologie a embryologie, LF UK v Plzni, ² Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni, ³ Ústav biologie, LF UK v Plzni, ⁴ Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň, ⁵ Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň

Východiska: Kolorektální karcinom (CRC) patří k nejčastějším zhoubným nádorům s celosvětovou incidencí přesahující 1,2 milionu nových případů ročně. V době diagnózy má 15–25 % pacientů metastázy CRC v játrech. Navíc > 29 % nemocných vyvine jaterní metastázy v průběhu 3 let od diagnózy primárního nádoru. Nové terapeutické přístupy zahrnující také cílenou terapii inhibitory nádorové angiogeneze (bevacizumab, ramucirumab) představují podstatný přínos v léčbě těchto pacientů, ačkoliv prediktivní biomarkery stále chybí. **Cíl:** Cílem studie bylo stanovit expresi nejvýznamnějších genů souvisejících s procesem angiogeneze a kvantifikovat nádorovou cévní novotvorbu v tkáni resekováných jaterních metastáz CRC (aktivní periferie vs. centrum metastázy) a porovnání s okolní jaterní tkání. **Materiál a metody:** Do studie bylo zařazeno 22 pacientů s metastázami CRC v játrech léčených ve Fakultní nemocnici Plzeň. Expres 19 genů souvisejících s nádorovou angiogenezi ze třech nejvýznamnějších signalizací (MAPK, PI3K a HIF/VEGF) byla stanovena RT-PCR v nádorové tkáni (FFPE) centra metastázy (C), aktivní periferie (P) a okolní jaterní tkáni (O). Imunohistochemicky byla ve stejné lokalitě (C, P, O) kvantifikována exprese markerů tkáňové hypoxie (HIF1 α), angiogeneze (VEGF) a nádorové mikrovaskularizace (CD34, CD105). **Výsledky:** Rozdílná exprese v lokalitách (C) vs. (P) vs. (O) byla pozorována u sedmi onkogenů (AKT2, FLT1, FOSr, FOS129, HIF2 α , KDR, VEGFR2). Při srovnání aktivní periferie (P) a centra metastázy (C) byla pozorována zvýšená exprese šesti onkogenů (HIF2 α , mTOR, EGFR, FOSr, FOS129, KDR) a snížená exprese tumor-supresorového genu VHL. Zároveň byla v aktivní periférii ve srovnání s centrem prokázána vyšší exprese endotelového markeru CD34. **Závěr:** Byl pozorován klíčový význam periferie tumoru a bezprostřední okolní jaterní tkáni pro nádorovou cévní novotvorbu jaterních metastáz CRC. Molekuly HIF2 α , mTOR, EGFR, FOSr, FOS129, KDR by mohly být potenciálními cíli antiangiogenní terapie jaterních metastáz CRC. *Podpořeno z NPU I č. LO1503; projektem CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000787, Centrum výzkumu infekčních onemocnění uděleného MŠMT ČR, financovaného z EFRR; Univerzitní výzkumná centra UK UNCE/MED/006 „Univerzitní centrum klinické a experimentální jaterní chirurgie“ a programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres Q39).*

XXXI/305. ZMĚNY HLADIN CIRKULUJÍCÍCH MIKRORNA U PACIENTŮ S NÁDORY JATER PODSTUPUJÍCÍCH TERMÁLNÍ ABLACI A TRANSARTERIÁLNÍ CHEMOEMBOLIZACI

ZAVADIL J.¹, JURÁČEK J.², ČECHOVÁ B.², ANDRAŠINA T.¹, SLABÝ O.², GOLDBERG N.³

¹ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno, ² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ³ Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School, Boston

Východiska: Pacienti s primárními a sekundárními nádory jater, kteří nemohou nebo nechťejí podstoupit chirurgickou terapii, jsou možnými kandidáty pro použití metod intervenční radiologie – transarteriální chemoembolizace (TACE) či termální ablace (TA). Obě metody způsobují charakteristické změny v jaterní tkáni (zánět, hypoxie, zvýšená teplota, destrukce tkáně), které jsou navíc doprovázeny systémovou sekrecí cytokinů nebo mikroRNA (miRNA). Cílem studie bylo proto sledování dynamiky změn v hladinách cirkulujících miRNA asociovaných s hypoxií (miRNA-21, miRNA-210), poškozením jater (miRNA-122) a epitelálně-mezenchymální transicí (miRNA-200a) u pacientů podstupujících TA a TACE a zhodnocení závislosti těchto změn na systémovém účinku intervenčních zákroků. **Materiál a metody:** Do studie bylo zařazeno 10 pacientů s primárním hepatocelulárním karcinodem léčených TACE, a 10 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinodem lokalizovaným v játrech léčených TA. TA byla provedena za použití radiofrekvenčního nebo mikrovlnného generátoru (RITA, Microsulis, AngioDynamics, Inc), pro TACE byly použity embolizační částice s navázaným doxorubicinem (DCBeads, Biocompatibles Ltd.). Zhodnocení nádorového onemocnění bylo provedeno pomocí RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), mRECIST (modified RECIST) kritérií a volumetrie. Koncentrace miRNA byly u každého pacienta měřeny ve čtyřech časových odběrech (před zákrokem, ihned po něm a s odstupem 24 hod a 1 týdně) pomocí miRNA specifických TaqMan[®] Assays a metody kvantitativní polymerázové řetězové reakce. **Výsledky:** V rámci studie byla pozorována změna hladin sledovaných miRNA u všech intervencí. U TA došlo ke statisticky významnému vzestupu hladiny miR-122 a miR-200a ihned po zákroku, zatímco u TACE byl pozorován významný nárůst cirkulujících miRNA až 24 hod po intervenci (miR-21, miR-210, miR-122, miR-200a). U obou metod následoval po iničiálním vzestupu postupný pokles hladin miRNA na původní hladinu. Zjištěné změny dynamiky hladin cirkulujících miRNA odpovídají předpokládanému biologickému efektu TA a TACE a jejich odlišnému působení na nádorovou tkáň. **Závěr:** Výsledky pilotní studie poukazují na potenciální využití cirkulujících miRNA pro monitorování systémového efektu TA a TACE.

XXXI/306. MNOŽSTVÍ A METABOLIZMUS MASTNÝCH KYSELIN JAKO MOŽNÝ DIAGNOSTICKÝ MARKER EPITELIÁLNÍCH NÁDOROVÝCH BUNĚK KOLONU

HOFMANOVÁ J.¹, CIGANEK M.², MACHALA M.², LEVKOVÁ M.³, SKALICKÝ P.⁴, BOUCHAL J.³, KOLÁŘ Z.³, TYLICOVÁ Z.⁸, KARASOVÁ M.¹, VONDRÁČEK J.¹

¹ Biofyzikální ústav AV ČR, v.v.i., Brno, ² Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v.v.i., Brno, ³ Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc, ⁴ I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁸ Biofyzikální ústav AV ČR, v.v.i.

Rozvoj nádorového onemocnění kolonu provázejí kromě jiného změny množství, složení a metabolismu specifických typů lipidů. Tyto charakteristiky mohou být využity jako potenciální biomarkery nádorů kolonu. Důležitým aspektem lipidů je obsah různých typů mastných kyselin (MK), které mohou pocházet z výživy nebo vznikat de novo syntézou, na které se podílí zejména enzymy syntéza mastných kyselin (FASN) a ATP citrát lyáza (ACLY). Vzniká tak zejména nasycená kyselina palmitová (PA, 16:0), která je dále zpracovávána elongázami a desaturázami za vzniku mononenasyčených MK. Esenciální polynenasycené MK pocházejí výhradně z výživy a jsou rovněž metabolizovány elongázami a desaturázami. V naší studii jsme u souboru 22 pacientů s adenokarcinomem kolonu izolovali z odebrané nádorové a přilehlé nenádorové tkáně epiteliální buňky. Tyto buňky byly spočítány, zamrazeny a následně podrobeny biochemické analýze MK pomocí plynové chromatografie a hmotnostní spektrometrie (GC/MS/MS). Ze získaných dat byly vyhodnoceny rozdíly v množství jednotlivých typů MK u nádorových a nenádorových buněk (nmol MK/mil. buněk) a z výsledků byly dále odvozeny aktivity některých enzymů metabolismu MK. U paralelních vzorků buněk stejných pacientů byla stanovena exprese genů lipidového metabolismu metodou RT-PCR. Výsledky prokázaly vyšší koncentrace celkového množství MK v nádorových buňkách u 55 % pacientů. Statisticky významně vyšší obsah v nádorových buňkách ve srovnání s normálními buňkami byl zjištěn zejména pro kyseliny palmitoolejovou (16:1), která vzniká desaturací stearyl-CoA desaturázou (SCD1), dále pro kyselinu arachidonovou (20:4n6), která je prekurzorem biologicky aktivních eikosanoidů a pro její elongační produkt C22:4n6. Významně vyšší vypočtené enzymatické aktivity byly v nádorových buňkách detekovány pro elongázy 1 a 5/2, SCD1 a enzymy de novo lipogeneze. Tyto hodnoty korelovaly s výsledky analýzy exprese genů souvisejících s lipidovým metabolismem. Zvýšená exprese v nádorových buňkách byla zjištěna pro SCD1, FASN a ACLY. U nádorových buněk byla naopak snížena exprese genů PPAR γ a SCAP, které se podílejí na udržování lipidové homeostáze a diferenciaci buněk kolonu. Lze shrnout, že u pacientů s nádory kolonu byly prokázány významné rozdíly v obsahu a metabolismu specifických typů MK mezi primárními nádorovými a nenádorovými epiteliálními buňkami. Po ověření na větším souboru pacientů mohou tyto poznatky přispět k přesnější diagnostice a prognóze nádorového onemocnění kolonu.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-30585A.

XXXI/318. ANALÝZA DIFERENCIÁLNÍ EXPRESE (SUB)IZOFOREM METALOTHIONEINU V PRSNÍCH A PROSTATICÝCH BUNĚČNÝCH LINIÍCH

ŠMÍDOVÁ V., GOLIÁŠOVÁ Z., ŠPLÍCHAL Z., MICHÁLEK P., HEGER Z.

Mendelova univerzita v Brně

Východiska: Metalothioneiny jsou nízkomolekulární proteiny bohaté na cystein. Díky svým thiolovým skupinám jsou schopny vázat těžké kovy. Expese a aktivace těchto proteinů je asociována s ochranou proti poškození DNA, oxidativnímu stresu a apoptóze. Mnoho studií poukázalo na zvýšenou expresi metalothioneinů u nádorových onemocnění, a to hlavně prsu, tlustého střeva, ledvin, jater, plic, vaječnicků, prostaty, varlat atd. Naopak u hepatocelulárního karcinomu a adenokarcinomu vykazují metalothioneiny expresi sníženou. Expese těchto proteinů napříč nádorovými tkáněmi tedy není konzistentní a spektrum (sub)izoforem metalothioneinů se liší dle typu buněk. Tato práce se soustředí na detekci a diferenciální analýzu exprese jednotlivých (sub)izoforem v prsních a prostatických nádorových liniích. **Materiál a metody:** RNA byla izolována z 10 buněčných linií reprezentujících prsní a prostatickou tkáň, a to jak maligní, tak nemaligní. Byla provedena reverzní transkripce a cDNA byla použita jako templát pro real-time PCR exprese genů kódující metalothioneiny (MT1A, 1B, 1E, 1F, 1G, 1H, 1M, 1X, MT2A, MT3, MT4). Následně bylo provedeno srovnání hodnot exprese (sub)izoforem metalothioneinů mezi jednotlivými buněčnými liniemi a orgánovými skupinami linií. Výsledky: (Sub)izoformy MT1X, MT2A, MT1G a MT1F byly detekovány ve všech zkoumaných liniích. Naopak expese (sub)izoforem MT4, MT1M, MT1B a MT1H byla zaznamenána pouze zřídka. V prostatických liniích, na rozdíl od prsních linií, byly detekovány málo exprimované (sub)izoformy MT1B a MT1M. Z prsních nádorových linií nejvíce vynikal expresní profil tripl-negativní linie MDA MB-231, která byla charakteristická nejvyšší expresí MT1A, MT1E, MT2A a zároveň nejnižší expresí MT1F a MT1G. Ostatní prsní linie vykazovaly v porovnání s kontrolní nemaligní linií HBL-100 zvýšenou expresí MT1G a sníženou expresí MT2A. Buněčná linie DU145 měla ve skupině prostatických nádorových linií nejvyšší expresi (sub)izoformy MT1A, MT1E, MT1X a MT2A, zatímco MT3 exprimovala nejméně. Maligní prostatické linie se od kontrolní linie PNT1A lišily vyšší expresí MT1F a MT1G. **Závěr:** Ze získaných dat je patrné, že existují rozdíly v expresi jednotlivých (sub)izoforem metalothioneinů mezi prsními a prostatickými buněčnými liniemi, mezi nemaligními a maligními buněčnými liniemi, i v rámci jednotlivých skupin. Ustavená metodika a zjištěné skutečnosti budou dále studovány u buněk exponovaných cytostatiky s cílem identifikovat expresní profily zodpovědné za rozvoj chemorezistence.

Práce byla podpořena projektem DFG-GACR (No. 19-13766J).

XXXI/319. PASYLACE A PEGYLACE NANOTRANSPORTÉRŮ ZA ÚČELEM ZVÝŠENÍ BOKOMPATIBILITY PŘI CÍLENÉ LÉČBĚ KARCINOMU PRSU

TESAŘOVÁ B.¹, ŠMÍDOVÁ V.¹, PIRES A.², ABRANTES A.², RODRIGUES T.³, MATAFOME P.³, BOTELHO M.², MENDES F.², TEIXEIRA P.², DOSTÁLOVÁ S.¹

¹ Ústav chemie a biochemie, Mendelova univerzita v Brně, ² Biophysics Institute, CNC.IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal,

³ Laboratory of Physiology, Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal

Východiska: Povrchové modifikace nanotransportérů představují v oblasti nanomedicíny velký příslib především za účelem zvýšení jejich biokompatibility, což se projevuje eliminací tvorby proteinových koron či zánětlivých reakcí. Byly zkoumány dvě povrchové modifikace, a to PASylace a PEGylace. PASylace představuje povrchovou modifikaci pomocí peptidových sekvencí bohatých na aminokyseliny prolin, alanin a serin (PAS) [1]. PEGylace je definována jakožto modifikace povrchu prostřednictvím kovalentní vazby s jedním nebo více polyetylen glykolovými (PEG) řetězci [2]. **Materiál a metody:** Potenciální

cytostatické léčivo ellipticin (Eli) bylo enkapsulováno do koňského L22/H2-ferritinu (FRTElli), jehož povrch byl modifikován pomocí PAS sekvencí (PAS-FRTElli) či PEG řetězců. U takto připravených nanotransportérů byly zkoumány jejich cytotoxické, antiangiogenní efekty či vliv na eliminaci tvorby proteinových koron v *in vitro* podmínkách. Dále byly provedeny *in vivo* experimenty na nu/nu myších xenograftech především za účelem ověření biodistribuce Eli, morfologických změn, identifikace zánětlivých komponent či tvorby proteinových koron. **Výsledky:** Byly stanoveny hodnoty inhibiční koncentrace 24IC50 pro jednotlivé modifikace na maligní buněčné linii (MDA-MB-231) a nemaligní buněčné linii (HBL-100). Nejvíce efektivní modifikace PAS-10-FRT-Elli (60,18 μ M) dosahovala o 25 % vyšší toxicity ve srovnání s nemodifikovaným FRTElli (81,25 μ M). PAS-10-FRTElli také disponoval značným antiangiogenním účinkem oproti nemodifikovanému FRTElli (26,98 vs. 31,70 % exprese VEGF vztažené k počáteční hodnotě). Díky prodloužené cirkulaci PAS-10-FRTElli bylo dosaženo vysoké účinnosti dopravy Eli do tkáně solidního nádoru triple negativního karcinomu prsu (o 73 % vyšší než v případě FRTElli). **Závěr:** Připravené modifikované nanotransportéry disponují potenciálním využitím v protinádorové terapii. Modifikací povrchu FRTElli prostřednictvím PAS-10 sekvencí bylo docíleno vyšší cytotoxicity pro maligní linii MDA-MB-231, většího antiangiogenního účinku a zvýšené internalizace Eli do nádorové tkáně.

Literatura: [1] Binder U et al. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 2017; 31: 10–17. [2] Eto Y et al. *Int J Pharm* 2008; 354(1–2): 3–8.

Práce byla podpořena grantovým projektem GAČR 17-12816 a Ligou proti rakovině Praha. Autoři by rádi vyjádřili poděkování Ing. Haně Polanské a Lucii Markové za technickou asistenci při in vivo experimentech.

XXXI/320. PŘÍPRAVA A CHARAKTERIZACE NANOTRANSPORTÉRŮ INHIBITORŮ TYROZINKINÁZ PRO CÍLENOU TERAPII SOLIDNÍCH MALIGNIT PRSU

ŠKUBALOVÁ Z.¹, DOSTÁLOVÁ S.¹, BYTEŠNÍKOVÁ Z.¹, CHAROUSOVÁ M.¹, PŘIBYL J.², WEERASEKERA A.³, STIBOROVÁ M.⁴, ECKSCHLAGER T.⁵, HEGER Z.¹

¹ Mendelova univerzita v Brně, ² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ³ Department of Imaging and Pathology, KU Leuven,

⁴ Univerzita Karlova v Praze, ⁵ Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Východiska: Léčba onkologických onemocnění s sebou vždy přináší nepříjemné a mnohdy závažné vedlejší účinky způsobené podávanými chemoterapeutiky. Proto je cílem této práce zmírnit vedlejší účinky chemoterapeutik působících na organizmus pacienta pomocí cílené terapie, zde zaměřené na solidní malignity prsu. Základem cílené terapie pomocí inhibitorů tyrozinkináz je jejich úspěšná enkapsulace do proteinu ferritinu. Po uzavření léčiva do biokompatibilní a biodegradabilní proteinové klece a jejím následném cílení na specifické buněčné receptory karcinomu prsu bude léčivo intravenózně aplikováno do organismu pacienta, který je tak chráněn před nežádoucími účinky chemoterapeutik. K samotnému otevření ferritinu a aktivaci chemoterapeutika dochází až v cílové nádorové tkáni po internalizaci vytvořených nanokonstruktů, zprostředkované specifickými buněčnými receptory, a jejich následném vstupu do endozomů.

Materiál a metody: Byly vybrány tři druhy inhibitorů tyrozinkináz (lenvantinib, cabozantinib, vandetanib), jež byly následně jednotlivě enkapsulovány do koňského proteinu ferritinu. Byla změřena jejich enkapsulační výtěžnost, stejně tak jako jejich velikost pomocí dynamického rozptylu světla (DLS). Dále byla ověřena správná reasociace struktury ferritinu po procesu enkapsulace, a také chování jednotlivých inhibitorů tyrozinkináz v prostředích vyskytujících se během enkapsulačního procesu pomocí metody NMR. V neposlední řadě byly použity další charakterizační metody jako AFM a TEM. Byla také sledována míra internalizace vytvořených nanokonstruktů do vybraných buněčných linií karcinomu prsu a normálního prsního epitelu. **Výsledky:** Charakterizační analýzy prokázaly úspěšnou reasociaci ferritinu do nativní struktury. Enkapsulační výtěžnost dosahovala hodnot mezi 20–80 %. Metodou měření DLS byla zjištěna velikost složených nanokonstruktů kolem 12 nm. Tato velikost je velmi důležitá z hlediska potenciálního využití *in vivo* podmínkách a také pro další *in vitro* analýzy, které budou prováděny na vybraných buněčných liniích. Internalizace nanokonstruktů do buněk karcinomu prsu a normálního prsního epitelu korelovala se zvýšenou expresí receptoru pro ferritin. **Závěr:** Enkapsulací tří druhů inhibitorů tyrozinkináz do proteinu ferritinu byly vytvořeny stabilní nanokonstrukty, jež byly podrobeny charakterizačním analýzám. Uspokojivá enkapsulační výtěžnost i velikost jsou velmi slibnými vlastnostmi pro jejich další testování v podmínkách *in vitro*, a cílení pomocí peptidů s afinitou k povrchovým receptorům na buňkách karcinomu prsu.

Práce byla podpořena grantovými projekty GAČR 18-10251S, AF-IGA2019-IP073 a Ligou proti rakovině Praha.

XXXI/321. EFEKT STŘÍBRNÝCH NANOČÁSTIC NA BUNĚČNOU LINII NÁDORU PRSU MCF-7

RUTTKAY-NEDECKÝ B.¹, NÁDENÍČKOVÁ T.¹, BOCKOVÁ K.¹, KIZEK R.²

¹ Ústav molekulární biologie a farmaceutické biotechnologie, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ² Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Východiska: S vývojem nanotechnologií jsou hledány nové strategie pro léčbu a diagnostiku nádorových onemocnění. Bylo zjištěno, že stříbrné nanočástice (AgNPs) připravené zelenou syntézou jsou potenciální cytotoxické látky u nádorových buněk a mají vynikající protinádorový potenciál. Mnoho studií prokázalo protinádorovou aktivitu biogenních AgNPs na různých nádorových buněčných liniích. Cílem této práce bylo sledovat efekt AgNPs připravených zelenou syntézou (AgNPsZS) na buněčné linii nádoru prsu MCF-7 a provést srovnání s AgNPs připravenými chemickou syntézou (AgNPsCHS). **Materiál a metody:** V práci byly použity čtyři různé typy AgNPsZS a čtyři různé typy AgNPsCHS. AgNPsCHS byly připraveny chemickou syntézou redukci Ag(I) iontů působením redukčních činidel citrátů trisodného a NaBH₄ a jejich koncentrace přidaného Ag byla 800 μ M. AgNPsCHS se lišily koncentrací přidaného redukčního činidla NaBH₄, která byla 5, 10, 15 a 20 mM. AgNPsZS se lišily výluhem z rostliny (výluhy byly připraveny z maliníku obecného, pelyňku pravého, řepíku lékařského a jahodníku velkoplodého při teplotě 70 °C). AgNPs byly připraveny mícháním výluhů z rostlin s 0,1 M roztokem AgNO₃ v poměru 1 : 1 při laboratorní teplotě 24 hod. AgNPs byly charakterizovány spektrofotometricky. Kultivování buněčné linie MCF-7 probíhalo v DMEM médiu s 5% fetálním bovinním sérem (FBS) na Petriho miskách s průměrem 10 cm. AgNPs byly přidány po 24 hod inkubace při 37 °C a 5% CO₂. Stanovení cytotoxicity AgNPsZS a AgNPsCHS bylo provedeno pomocí MTT testu po 24 hod inkubace buněk s nanočásticemi. **Výsledky:** Absorpční maxima AgNPs připravených chemickou nebo zelenou syntézou se pohybovala v rozmezí 400–450 nm. AgNPsZS byly účinné v koncentraci 30 μ M přidaného Ag u nádorové buněčné linie MCF-7 a působily snížením metabolické aktivity buněk na 5–40 %. AgNPsCHS byly účinné ve vyšší koncentraci (200 μ M přidaného Ag) a vykazovaly nižší inhibiční efekt na buněčnou linii MCF-7 než AgNPsZS. **Závěr:** AgNPsZS byly účinné v nižší koncentraci Ag ve snížení viability buněčné linie MCF-7 než AgNPsCHS.

Práce byla realizována za institucionální podpory FaF VFU Brno.

XXXI/330. OBAL MAGNETITOVÝCH NANOČÁSTÍ URČUJE ICH TOXICKÉ ÚČINKY NA RENÁLNE BUNKY

BÁBELOVÁ A., ŠELC M.

Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

Magnetitové nanočastice (MNC) sú sľubnými kandidátmi v boji proti nešpecifickým a neželaným účinkom tradičnej terapie. Ich skutočný potenciál v medicíne ale silne závisí od ich fyzikálno-chemických vlastností, špeciálne od obalu nanočastice. Povrch nanočastíc s kovovým jadrom je spravidla upravený intertrnými polymérmi, ktoré chránia nanočastice pred ich odhalením retikuloendoteliálnym systémom. V biologickom prostredí tento obal reaguje so sérovými proteínmi a formuje sa takzvaná protein corona. Interakcie medzi bunkami a nanočasticami okrem želaných účinkov môžu viesť aj k narušeniu bunkových procesov, produkcií reaktívnych kyslíkových radikálov 1 (ROS), genotoxicite 2, ako aj vylučovaniu zápalových cytokínov 3. V našej práci porovnávame toxicitu polyetylén glykolu a sérového albumínu ako obalov MNC *in vitro* v bunkách s nenahraditeľnou funkciou pri filtrácii krvi v obličke – v podocytoch. Izolovali sme primárne myšie podocyty, pretože predstavujú najlepší *in vitro* model na štúdium bunkových odpovedí tohto typu buniek. Ukázalo sa, že typ obalu je rozhodujúci pri indukcii toxickéj odpovede v podocytoch. MNC odlišujúce sa len typom obalu vyvolali rozdielne zápalové reakcie v týchto bunkách, čo bolo pozorované rôznou mierou stimulácie zápalového cytokínu TNF alfa, ako aj ďalších zápalových faktorov prostredníctvom qRT-PCR, western blotu a ELISA metód. Metódou fluorescenčnej mikroskopie sme sledovali vplyv MNC s oboma obalmi na štruktúru cytoskeletu podocytov, ktorá je úzko spojená s ich funkciou pri filtrácii krvi. Táto štúdia prispieva k objasneniu nano-bio interakcií, ktoré sú kľúčové pre vytvorenie biokompatibilných nanoterapeutík. Len biokompatibilné nanomateriály majú potenciál uplatniť sa v klinickej praxi, keďže ich biotoxicita nepreváži nad terapeutickým prínosom.

Literatúra: [1] Celardo I et al. *Nanoscale* 2011; 3(4): 1411–1420. [2] Buliakova B et al. *Nanomedicine* 2017; 13(1): 69–82. [3] Deng Z et al. *Nat Nanotechnol* 2011; 6(1): 39–44.

Táto práca bola podporená APVV 16/0579 a VEGA 2/0113/15 grantom.

XXXI/333. NANOČÁSTICEMI MODIFIKOVANÝ APOFERRITINOVÝ NANOTRANSPORTÉR PRO CÍLENÝ TRANSPORT CYTOSTATIK U NÁDORU PROSTATYČÍŽEK M.¹, GARGULÁK M.¹, SEHNAL K.¹, UHLÍŘOVÁ D.², STAŇKOVÁ M.², DOČEKALOVÁ M.², RUTTKAY-NEDECKÝ B.¹, ZÍDKOVÁ J.³, KIZEK R.²¹ Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ² Prevention Medicals s.r.o., Brno, ³ Vysoká škola chemicko-technologická v Praze

Východiska: Ferritin je globulární vnitrobuněčný protein, který slouží jako hlavní zásobárna železa. U nádorových onemocnění je plazmatická koncentrace ferritinu zvýšená. V řadě studií bylo zjištěno, že nádorové buňky exprimují ve zvýšené míře transferinové receptory (TfR). Zvýšená exprese TfR byla pozorována i u karcinomu prostaty. Apoferritin (APO) lze využít jako proteinový nanotransportér, do kterého je možné enkapsulovat vhodnou léčivou látku. Bylo zjištěno, že nanočastice zvyšují prostupnost nanotransportérů do nádorové buňky a vykazují fototermální efekt. Cílem projektu bylo enkapsulovat doxorubicin (DOX) do APO a vytvořit APO/DOX modifikovat zlatými (AuNPs) a stříbrnými nanočasticami připravenými zelenou syntézou (AgNPsGS). **Metody:** Pro charakterizaci apoferritinu byla použita 10% SDS PAGE (120 V, 60 min, 24 mM Tris, 0,2 M glycin, 3 mM SDS. Fluorescence DOX (Ex 480 nm, Em 650 nm) s typickým maximem v 560 nm. Elektrochemické měření v Brdičkově roztoku (3elektrodové zapojení). AgNPsGS byly připraveny zelenou syntézou z jetele. **Výsledky:** Byla provedena elektroforetická studie APO a APO/DOX (5–100 µg/ml). Bylo sledováno chování APO a APO/DOX (10 µM) v závislosti na pH. Apoferritin v kyselém prostředí tvoří subjednotky o velikosti asi 20 kDa v neutrálním a zásaditém prostředí se zformuje na globulární protein o velikosti asi 450 kDa. U APO/DOX byla pozorována změna mobility (asi o 10 %). Na povrch APODOX byl vytvořen film z AuNPs. APO/DOX/AuNPs byl následně promyt ultračistou vodou. Bylo sledováno uvolnění DOX v závislosti na pH a fototermální aktivaci (5 W/cm²). Množství analyzovaného DOX se zvýšilo až o 50 %. Dále byl navržen a připraven komplex AgNPsGS-DOX. Takto připravený komplex AgNPsGS-DOX byl uzavřen do APO. Pro další zlepšení terapeutické účinnosti byl připravený komplex APO/AgNPsGS-DOX pokryt vrstvou AuNPs. Vytvořený APO/AgNPsGS-DOX/AuNPs prokázal svoji stabilitu a při změně fyzikálních parametrů byl z komplexu uvolněn DOX. **Závěr:** Byly připraveny a modifikovány nanokomplexy apoferritinu pro zvýšení terapeutické účinnosti protinádorové léčby. Zacilení k nádorové buňce bylo: 1) na TfR; 2) EPR efektem. Uvolnění léčiva: 1) změna pH; 2) fotosenzibilizace. Protinádorový účinek: 1) blokování základních molekulárních procesů; 2) generování ROS; 3) obměna enkapsulovaného protinádorového terapeutika; 4) využití rostlin s vyšší protinádorovou aktivitou pro zelenou syntézu.

Práce byla realizována v SarkoTest 165/2015 a International Collaboration Project of The European Technology Platform for Nanomedicine.

XXXI/334. VÝZNAM DETEKCE AMINOKYSELINY SARKOSINU V MOČI U PACIENTŮ SE ZHOUBNÝM NÁDOROM PROSTATY

UHLÍŘOVÁ D., GARGULÁK M., STAŇKOVÁ M., DOČEKALOVÁ M., TÓTHOVÁ Z., RŮŽIČKA J., KIZEK R.

Prevention Medicals s.r.o., Brno

Východiska: Nádorová onemocnění ve vyspělých zemích bývají mezi nejčastější příčinou úmrtí. Zhoubné nádory prostaty jsou nejčastějším onemocněním u mužů. V posledních letech byl pozorován výrazný nárůst incidence tohoto karcinomu. V moči nemocných byla nalezena zvýšená koncentrace sarkosinu. Jsou hledány jednoduché a spolehlivé metody pro detekci sarkosinu v moči. Cílem této práce je vývoj metody vysokoučinné kapalinové chromatografie (HPLC) pro detekci sarkosinu v moči. **Materiál a metody:** HPLC AAA500 – skleněná kolona s vnitřním průměrem 3,6 mm a délkou 350 mm byla vyplněna ionexem AAA 8, ostion Lg FA. Kolona byla temperována na 60 °C. Dvoukanálový detektor VIS s vnitřní kyvetou o objemu 5 µl byl nastaven na dvě vlnové délky 440 a 570 nm. **Výsledky:** K separaci vzorku dochází na koloně naplněné ionexem. Postkolonová derivatizace probíhá pomocí ninhydrinu při zvýšené teplotě v reaktoru. Po výstupu z reaktoru je vzniklý purpurově zbarvený komplex (Ruhemannova červec), detekován pomocí absorpčního fotometrického detektoru. HPLC metoda byla optimalizována na stanovení sarkosinu ve vodném roztoku. Typický signál sarkosinu při použití naší metody byl zaznamenán v RT 16,2 ± 0,3 min (n = 10), při 570 nm. Sarkosin byl od ostatních aminokyselin velmi dobře separován – Gly (RT 13,6 min), Pro (RT 18,4 min) a Glu (RT 24,4 min). Byla získána závislost signálu na koncentraci (y = -0,0638 + 0,1839x, r = 0,999), RSD 1,16 %, LOD = 0,5 µM, LOQ = 1,6 µM. Dalším experimentem byla detekce sarkosinu ve složitě matrici umělé moči. V případě, kdy byla umělá moč obohacena o močovinu (0,1–2 mM), byly signály sarkosinu dobře rozlišitelné. Byla studována závislost signálu sarkosinu na jeho koncentraci (0–100 µM) v této matrici (y = -0,0152 + 0,1373x, r = 0,999), RSD 3,48 %.

LOD = 1,9 μ M, LOQ = 6,3 μ M. Další zkoušená matrice byla reálná moč (kreatinin 5 mM, kyselina močová 3,6 mM, močovina 1 mM, bílkovina 0,01 g/l). Moč byla před analýzou zakonzentrována (99 °C, 24 hod a následně 60 °C 48 hod) a rozpuštěna v 500 μ l ředícího roztoku (73 mM kyselina citronová, 0,2 M chlorid sodný a 0,5% thiodiglykol) s přidavkem sarkosinu. Měřili jsme při 570 nm a na chromatogramu byl dobře viditelný sarkosinový signál (1–100 μ M). **Závěr:** Z uvedených výsledků je zřejmé, že iontovýměnná kapalinová chromatografie je vhodná pro detekci sarkosinu, a to i v nízkých koncentracích ve složitě biologické matrici. Navržená metoda detekce sarkosinu je vhodná pro jeho stanovení v různých typech umělých močí.

Práce byla realizována za podpory projektu SarkoTest 165/2015 a The European Technology Platform for Nanomedicine.

XXXI/335. VIZUÁLNÍ TEST PŘÍTOMNOSTI VYŠŠÍ HLADINY SARKOSINU V MOČI – VZTAH K ZHOUBNÝM NÁDORŮM PROSTATY

TÓTHOVÁ Z., UHLÍŘOVÁ D., DOČEKALOVÁ M., STAŇKOVÁ M., GARGULÁK M., RŮŽIČKA J., KIZEK R.

Prevention Medicals s.r.o., Brno

Východiska: Karcinom prostaty je nejčastěji vyskytující se zhoubné nádorové onemocnění mužů. Jeho výskyt se geograficky výrazně liší a narůstá s věkem. Pro rychlou diagnostiku jsou hledány vhodné nádorové markery. Velmi slibným kandidátem je aminokyselina sarkosin (SAR), který je zvýšen u nádoru v moči. Cílem této práce je vývoj jednoduché, rychlé a spolehlivé metody pro detekci SAR v lidské moči. **Materiál a metody:** Absorbance byly měřeny každou 1 min při vlnové délce 540 nm po celkovou dobu 60 min. Vzorky umělé moči (15 typů) byly připraveny podle dostupných protokolů. Elektrochemická analýza byla provedena potenciometricky a voltametricky. Teplotní testy stability sarkosin oxidázy (SOX) byly provedeny při teplotách –20, –5, 25, 30, 35, 40, 45 a 60 °C. Lyofilizace byla provedena po dobu 48 hod (0,1 mbar, –80 °C). Na začátku a na konci experimentu byl test hodnocen vizuálně. Získané fotografie byly podrobeny matematické analýze (hodnocení barevné intenzity signálu). **Výsledky:** Složení moči je velmi variabilní a obsahuje celou řadu odpadních metabolitů, léčiv a dalších interferentů. Umělá moč je vhodnou maticí pro studium změn aktivity SOX. Aktivita SOX (1 U/ml) byla sledována (Trinderovou reakcí) jako hydrolyza sarkosinu (60 min, 125 μ M SAR, 0,4 mM AAP). V experimentu se pozoroval vliv přidavku interferentů (Cd, Pb, flavin, Zn a léky), inhibice SOX se pohybovala v rozmezí 10–20 %. Výsledky ukazují, že enzym je stabilní při teplotách 5–60 °C (pokles signálu o 10 % za 200 hod). Teploty > 60 °C vedou k inaktivaci enzymu (pokles signálu o 90 % při 120 min). Nízké teploty (–5 až –20 °C) nevedly po 5 týdnech k poklesu signálu. Vizuální výsledky jsou sumarizovány jako průměrná hodnota hustoty RGB signálu v dané studované skupině vzorků (n = 10). Získané výsledky ukazují, že průměrná variabilita RGB signálu mezi jednotlivými testovanými vzorky byla 7,4 %. Z těchto hodnot byla určena ROC křivka jednotlivých experimentů (n = 5). Pomocí ROC křivek byla vypočítána senzitivita (0,59–0,83) a specifita (1) podle druhu umělých močí. ROC křivky byly z 26,67 % hodnoceny jako výborné, z 66,67 % jako velmi dobré z 6,67 % jako dobré a žádná jako nevyhovující. **Závěr:** Byla provedena studie stability stanovení pro aminokyselinu sarkosin za využití enzymatické reakce. Vizuální vyhodnocení testu ukázalo 100% úspěšnost identifikace přítomnosti SAR v umělé moči. Získaná data ukazují na potenciál metody pro vizuální hodnocení přítomnosti sarkosinu v moči.

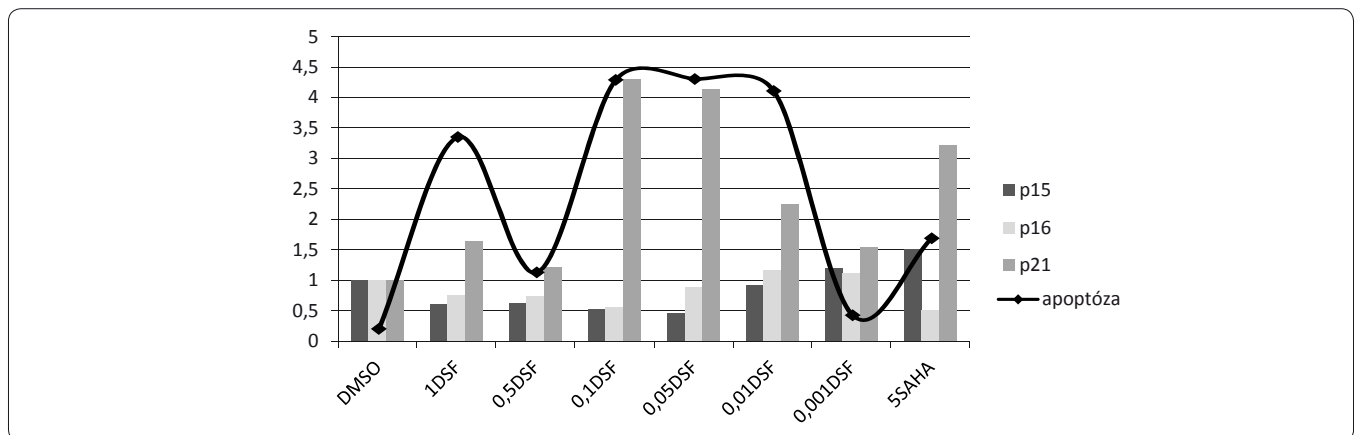
Práce byla realizována za podpory projektu SarkoTest 165/2015 a The European Technology Platform for Nanomedicine.

XXXI/345. VLIV RŮZNÝCH KONCENTRACÍ DISULFIRAMU NA APOPTÓZU A EXPRESI PROAPOPTOTICKÝCH GENŮ U MYELOMOVÝCH LINIÍ ODVOZENÝCH OD MNOHOČETNÉHO MYELOMU

HRČKOVÁ DROZDKOVÁ D., GURSKÝ J., KOLÁŘ Z., SMEŠNÝ TRTKOVÁ K.

Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

Východiska: Testování klinických léčiv je finančně a časově velmi náročné. Jednou z možností je využití již schváleného léku, kterým je např. Antabus neboli disulfiram (DSF). DSF se využívá při léčbě alkoholizmu a je schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Je známo, že dokáže v buňce vázat měď (Cu) za vzniku komplexu DSF-Cu, který způsobuje oxidativní stres a vyvolává apoptózu. Testy *in vitro* a *in vivo* dokazují, že DSF je vysoce účinný proti různým typům nádorů, mimo jiné i proti hematologickým malignitám. Mnohočetný myelom, který představuje přibližně 1 % všech malignit, je onemocnění terminálně diferencovaných B lymfocytů, známých jako plazmatické buňky. Naším cílem bylo detekovat apoptózu u dvou myelomových buněčných linií RPMI8226 a U266, způsobenou použitím různých koncentrací DSF, a porovnat ji s expresí inhibitorů cyklin-dependentních kináz CDKN2B (p15) a CDKN2A (p16) z rodiny INK4, a CDKN1A (p21) z rodiny CIP/KIP, které jsou zodpovědné za regulaci buněčného cyklu a indukci apoptózy. **Materiál a metody:** Myelomové linie RPMI



8226 (CCL – 155) a U266 byly po dobu 24 hod ovlivněny různými koncentracemi DSF, inhibitorem cyklin-dependentních kináz CDK1/2 s potenciálním proapoptotickým účinkem JNJ – 7706621 (5 a 0,5 μM) a inhibitory histonových deacetyláz (HDAC) SBHA (10 a 50 μM) a SAHA (5 μM). Po následné izolaci RNA metodou fenol-chloroformové extrakce z ovlivněných buněk a buněk kontrolních (DMSO) byla reverzní transkripce připravena cDNA. Real-time qPCR byla provedena pro zjištění exprese genů p15, p16 a p21. Pro detekci apoptózy byla využita metoda průtokové cytometrie a detekce Annexinu V a kaspáz 3/7. **Výsledky:** Koncentrace 1; 0,1; 0,05 a 0,01 μM vykazují vyšší procento apoptických buněk oproti koncentraci 0,5 μM . Naše výsledky potvrzují existenci již dříve popsaného bifázického efektu, který způsobuje skokový nárůst apoptických buněk v různých koncentracích. Předpokládáme, že koncentrace 1 μM DSF je již tak vysoká, že potenciálně dostupné ionty Cu v buňce již nemohou vyvolat vyšší cytotoxický účinek. Naopak nižší obsah iontů Cu v buňkách ovlivněných 0,5 μM DSF způsobuje jejich rychlé vyčerpání. Koncentrace 0,1; 0,05 a 0,01 μM jsou již tak nízké, že obsažená měď interaguje s DSF za vzniku komplexu DSF-Cu, jenž vede k proapoptotickému účinku. Expresní analýzy proapoptotických genů u ovlivněných myelomových buněk různými koncentracemi DSF vykazují vyšší expresi p21 u koncentrací 1; 0,1; 0,05 a 0,01 μM v porovnání s koncentrací 0,5 μM .
Práce byla podpořena grantem LF_2018_001 a NV18-03-0050.

XXXI/350. NANOČASTICE ZLATA A PLATINY AKO NÁSTROJ CIELENEJ TERAPIE NÁDOROVÝCH OCHORENÍ

FERENČÁKOVÁ M.¹, PORCEL E.², BOLSA-FERRUZ M.², MAREKOVÁ M.¹

¹Ústav lékařské a klinické biochemie, LF UPJŠ v Košiciach, ²Univerzita Paris Sud

Úvod: Onkologické ochorenia sú v súčasnosti považované za druhé najčastejšie sa vyskytujúce chronické ochorenia vo svete. Viac ako polovica pacientov s onkologickým ochorením je liečená pomocou radiačnej terapie. Súčasný výskum sa aj preto zameriava na kombinovaný efekt hadrónovej terapie s využitým nanočastic (NPs) ako na jednu z možných stratégií v liečbe nádorov. Na zosilnenie radiačného účinku by mohli byť využité nanočastice zlata (AuNPs) a platiny (PtNPs), ktoré majú schopnosť selektívnej akumulácie v nádorovom tkanive. Na základe ich interakcie v kombinácii s iónmi uhlíka alebo protónmi dochádza priamo v tumorovom tkanive k vzniku reaktívnych foriem kyslíka (ROS) a teda k vyvolaniu toxického efektu. **Materiál a metódy:** AuNPs boli syntetizované skupinou S. Rouxa (Laboratoire de Physico-Chimie des Matériaux Luminescents, Université Claude Bernard Lyon, France). PtNPs boli syntetizované skupinou H. Remitu (Laboratoire de Chimie Physique, Université Paris-Sud, France). Pre účely *in vitro* experimentov bola použitá adherentná bunková línia karcinómu pankreasu BxPC-3, karcinómu krčka maternice HeLa a karcinómu prsníka T-47D. Jednotlivé bunkové línie boli inkubované s AuNPs a PtNPs o koncentracii 0,5 a 1 mM po dobu 1, 6 a 24 hodín. Lokalizácia AuNPs v nádorových bunkách bola sledovaná pomocou konfokálneho mikroskopu LEICA SP5. Analýza *in vitro* proliferácie buniek s NPs prebehla pomocou testu klonogenicity. Potenciálna cytotoxicita AuNPs a PtNPs bola sledovaná pomocou testu MultiTox-Glo Multiplex Assay. **Výsledky:** AuNPs boli u všetkých bunkových línií lokalizované iba v cytoplazme buniek mimo bunkového jadra. Účinok NPs je pravdepodobne spôsobený ich aktiváciou v cytoplazme buniek. V teste klonogenicity v prípade 0,5 a 1 mM koncentrácie AuNPs a PtNPs nebola zaznamenaná významná zmena proliferácie v porovnaní s kontrolnými bunkami, ktoré neboli ošetrené NPs. Prostredníctvom testu MultiTox-Glo Multiplex Assay sa zistilo, že študované koncentrácie 0,5 a 1 mM AuNPs a PtNPs nie sú pre bunky toxické po 1 ani po 6 hodinách inkubácie. **Záver:** Testované AuNPs a PtNPs sa vyznačujú schopnosťou selektívnej akumulácie v nádorových bunkách a v testovaných koncentráciách sa javia ako netoxické pre uvedené bunkové línie. V budúcnosti sú však potrebné ďalšie *in vitro* a *in vivo* štúdie kombinovaných účinkov NPs/iónového žiarenia a štúdie zamerané na lepšie pochopenie mechanizmov účinku týchto NPs v nádorových bunkách. *Projekt bol podporený grantom VEGA 1/0372/17.*

XXXI/352. HALANČÍCI JAKO NOVÝ MODEL PRO STUDIUM VĚKEM PODMÍNĚNÉ SPONTÁNNÍ KARCINOGENEZE

SOUČKOVÁ K.¹, BLAŽEK R.², BYSTRÝ V.¹, DYKOVÁ I.³, ŽÁK J.², HERMANOVÁ M.⁴, JASÍK M.¹, POLAČIK M.², REICHARD M.², SLABÝ O.^{1,5}

¹CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ²Ústav biologie obratlovců AV ČR, v.v.i., Brno, ³Ústav botaniky a zoologie, PřF MU, Brno, ⁴I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁵Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Nothobranchius furzeri (Halančík furzerův) je anuální druh africké ryby s extrémně krátkým životním cyklem. V současné době je Halančík furzerův stále žádanějším modelovým experimentálním objektem pro studium stárnutí obratlovců. Jedním z důsledků procesu stárnutí organismu je zvýšený výskyt malignit. O překvapivě časté věkem podmíněné spontánní karcinogenezi u halančíků již existuje několik prací. Cílem naší studie bylo na populaci Halančíka furzerova (300 jedinců inbrední linie GRZ) potvrdit předchozí pozorování, zmapovat incidenci lézí v játrech a ledvinách a tyto útvary blíže charakterizovat. U starších ryb jsme zachytili léze různého rozsahu v játrech i v ledvinách. Pozorovali jsme hypertrofii exkrečních ledvin a jater. Játra měla světlejší barvu, jejich povrch nebyl hladký. Makroskopicky patrné změny korelovaly s následným histologickým potvrzením neoplastického charakteru lézí. Neoplazie přítomné v ledvinách byly klasifikovány jako lymfomy, jaterní neoplazie jako hepatomy a hepatocelulární karcinomy. Pro porovnání nádorové tkáně ledvin, jater a normální nenádorové tkáně jsme zvolili přístup celoxomového sekvenování (obohacené knihovny Nimblegen, Roche). Analýza sekvenčních dat odhalila nezanedbatelný počet mutací v genech, které jsou spojeny s procesem maligní transformace. *Výzkum byl podpořen grantovými projekty GAČR 19-20873S, CEITEC 2020 (LQ1601) a RVO (MOÚ, 00209805).*

XXXI/353. DETEKCIA ONKOMARKEROV POMOCOU APTAMÉROM MODIFIKOVANÝCH NANOČASTÍČ

POTURNAYOVÁ A.¹, BURÍKOVÁ M.², BÍŽIK J.², HIANIK T.³

¹Ústav biochemie a genetiky živočíchov, Centrum biovied SAV, Bratislava, ²Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava, ³Katedra jadrovej fyziky a biofyziky, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky UK v Bratislave

Rakovina je choroba, pri ktorej abnormálne bunky rýchlo rastú v ľubovoľnej časti tela a šíria sa cez krvný obeh alebo lymfatický systém do iných častí tela. Použitie modifikovaných nanomateriálov v diagnostike onkologických ochorení môže napomôcť k ich skorému odhaleniu. Nanočastice majú veľký povrch, zvýšenú reaktivnosť a väčšiu životnosť. Majú schopnosť „neriadene a kamkoľvek prenikať“, prípadne sa premiestňovať, a tým aj poškodzovať živý organizmus. Táto ich vlastnosť súvisí s miniatúrnou veľkosťou, ktorá im umožňuje prechádzať cez fyziologické bariéry a putovať cirkuláciou. Nanodiagnostika sa zaoberá novými

diagnostickými metodami a inovovanými nanočasticami, ktoré majú zvýšenú rozlišovaciu schopnosť ako klasické diagnostické metódy. Jednou z potenciálne najzaujímavejších aplikácií nanotechnológie je cieleň transport liečiva, čiže dodávka liečiva priamo do cieľového tkaniva. Klasické podávanie liečiv je systémové a jeho pôsobenie je zvyčajne málo špecifické. Nanočastice majú potenciálny účinok zameriavať sa na špecifické rakovinové bunky aktívnym alebo pasívnym zacielením a zabíjať rakovinové bunky bez poškodenia normálnych buniek. Zlaté nanočastice (AuNPs) s kontrolovanými geometrickými, optickými, povrchovými a chemickými vlastnosťami sú predmetom intenzívnych štúdií a aplikácií v oblasti biológie a medicíny. Sú považované za relatívne biologicky nereaktívne a preto vhodné na aplikáciu *in vivo*. Medzi ďalšie výhody patria optické vlastnosti AuNPs, ľahká syntéza a jednoduchosť kontroly veľkosti a tvaru ako aj možnosť modifikácie nanočastíc rozličnými funkčnými skupinami. Za účelom vytvoriť nový diagnostický nástroj sme modifikovali zlaté nanočastice DNA-aptamérom. Použili sme aptaméry s vysokou afinitou k PTK7 a HER2 pozitívnym bunkám. Aptamérom konjugované AuNPs preukázali vysokú citlivosť a selektivitu na detekciu rakovinových buniek. Vďaka ich spektroskopickým vlastnostiam a ich modifikácii fluorescenčnou značkou bola možná vizualizácia aj týchto buniek. *Práca bola podporená grantovou agentúrou APVV (APVV-14-0267).*

XXXI/354. VIZUALIZOVANIE HISTOPATOLOGICKÝCH ZMIEN V NERVOVOM TKANIVE POMOCOU IMUNOFLUORESCENČNÉHO FARBENIA

REŠETÁROVÁ A.¹, KONDEKOVÁ M.¹, BÁLENTOVÁ S.^{1,2}, ADAMKOV M.¹

¹Ústav histológie a embryológie, JLF UK v Martine, ²Divízia neurovedy, Martinské centrum pre biomedicínu, Martin

Východiska: Identifikácia histopatologických zmien v tkanive pomocou imunofluorescenčného farbenia a fluorescenčnej mikroskopie je v súčasnosti sľubnou alternatívou k bežne používanej vizualizácii pomocou klasických chromogénov (napr. DAB). V klinickej diagnostike je v súčasnosti tento spôsob detekcie proteínov na vzostupe, predovšetkým v cytogenetike, imunológii, dermatológii, nefrológii a diabetológii. Podobne aj v onkológii sa imunofluorescenčná metóda čoraz častejšie uplatňuje nielen pri identifikácii nádorových (tumor) markerov ale aj pri predikovaní prognózy nádorového ochorenia a odpovedi tkaniva na účinok chemoterapie a rádioterapie. V predklinickom, resp. základnom výskume je imunofluorescenčné farbenie jednou z najviac využívaných metód na detekciu zmeny expresie sledovaných proteínov v tkanive. **Materiál a metódy:** V mozgu experimentálnych potkanov sme pomocou imunofluorescenčného farbenia identifikovali histopatologické zmeny, ktoré sme vyvolali frakcionovanou expozíciou ionizujúcim žiarením. Pomocou imunofluorescenčného farbenia sme hodnotili zmeny v expresii markerov jednotlivých typov buniek, a to konkrétne doublecortin (DCX, marker nezrelých neurónov), neuronal specific nuclear protein (NeuN, marker zreých neurónov), glial fibrillary acidic protein (GFAP, marker pre astrocyty) a cluster of differentiation 11b (CD11b, marker pre mikrogliu). Ďalšou fluorescenčnou metódou, ktorú sme použili, bola histochemická metóda Fluoro-Jade C, pomocou ktorej sme hodnotili neurodegeneratívne zmeny v mozgovom tkanive po ožiarení. **Výsledky:** Pomocou imunofluorescenčného farbenia a fluorescenčnej mikroskopie sme identifikovali zmeny v expresii vybraných markerov a taktiež neurodegeneratívne zmeny na základe metódy Fluoro-Jade C. **Záver:** Použitie uvedenej metódy farbenia je optimálnou voľbou z dôvodu pomerne jednoduchej metodiky a jednoznačnej identifikácie uvedených markerov v tkanive, dôležitú pri diagnostike onkologických ochorení. *Podporené grantami MŠ SR (VEGA č. 1/0129/16, č. 1/0243/18).*

XXXI/355. ŠTÚDIUM INTERAKCIE PROTILÁTKY DO-1 S PROTEÍNOM P53 POMOCOU METÓDY HDX

UHRÍK L., KREJČÍ A., MÜLLER P., VOJTĚŠEK B., HERNYCHOVÁ L.

RECAMO, MOÚ, Brno

Východiska: Monoklonálne protilátky majú rozsiahle využitie nielen vo výskumných laboratóriách, ale získavajú stále väčšie uplatnenie v oblasti medicíny. Cieľená biologická liečba má veľký potenciál a jednou z jej hlavných nástrojov sú práve protilátky. Veľký dôraz pri navrhovaní v terapii využiteľných monoklonálnych protilátok je ich špecifita a afinita k antigénu. Pre sledovanie týchto interakcií existuje množstvo metód od funkčných (napr. ELISA) až po štruktúrne (napr. röntgenová kryštalografia). V našej práci sme sledovali väzby myšej monoklonálnej protilátky DO-1 s ľudským proteínom p53, pomocou metódy vodík deutériovej výmeny (HDX) spojenej s hmotnostnou spektrometriou, ktorá patrí k štruktúrnym analýzám a je vhodná pre sledovanie proteín-proteínových interakcií. **Materiál a metódy:** V experimente bol použitý plnidlkový wild type ľudský rekombinantný proteín p53 inkubovaný samostatne alebo v interakcii s protilátkou DO-1 v deuteriačnom pufré so sledovaním kinetiky interakcie. V našom nastavení analýz bolo možné monitorovať chovanie ako proteínu tak aj protilátky pri vzniku tejto interakcie. Pre analýzu bola využitá kvapalinová chromatografia, kde boli separované peptidy vzniknuté online štiepením proteínu a merané hmotnostným spektrometrom Orbitrap Elite ETD (Thermo Fisher Scientific). Získané dáta boli spracované programom HDXaminer 2.5 (Sierra Analytics), ktorý vypočítal úrovne deuterácie peptidov. **Výsledky:** Výsledkom analýz bola z pohľadu proteínu p53 detekcia sekvencie proteínu na ktorý sa protilátka viaže, čo zodpovedá popísanému epitopu protilátky DO-1. Na protilátke DO-1 boli identifikované oblasti vo variabilných doménach protilátky zodpovedné za väzbu proteínu. Mimo interakčných oblastí bol identifikovaný región, kde dochádza k alosterickým zmenám, a to v konštantnej oblasti ťažkého reťazca bohatej na cysteíny. **Záver:** Na základe štruktúrnych analýz interakcií protilátky s antigénom v kombinácii modernými počítačovými programami, ktoré sú schopné predikovať konkrétne aminokyselinové rezidua, majúce zásadnú úlohu pre vznik interakcie. Ich mutáciami tak môžu byť získané protilátky s ešte lepšími terapeutickými vlastnosťami (špecifita, afinita) v liečbe nádorových ochorení. *Práca bola podporená projektom MŠMT – NPU I – LO1413 a MZ ČR - RVO (MOÚ, 00209805).*

XXXI/356. STUDIUM ALOSTERIE HSP70 – VYUŽITÍ V PROTINÁDOROVÉ TERAPII

MARTINKOVÁ V.¹, VAŇKOVÁ P.², ĎURECH M.¹, MAN P.², MÜLLER P.¹, TRČKA F.¹

¹RECAMO, MOÚ, Brno, ²BIOCEV – Biotechnologické a biomedicínske centrum AV ČR, v.v.i., Vestec

Východiska: V súčasnosti jsou neustále vyvíjeny nové strategie pro úspěšnou léčbu maligních onemocnění. Základním konceptem úspěšné chemoterapie je narušení procesu, který je pro nádorovou buňku klíčový. Podobně jako genotoxické látky využívají u nádorů zvýšený metabolismus nukleových kyselin,

můžeme zvýšenou proteosyntézu a přítomnost nestabilních proteinů v nádorových buňkách využít k cílené protinádorové léčbě. Nadměrná proteosyntéza spolu se zvýšeným metabolickým obrátem vytvářejí stresové podmínky, které musí nádorová buňka trvale kompenzovat. Nádorové buňky se tak stávají závislé na udržování proteinové homeostázy zahrnující kontrolu kvality proteinů, jejich skládání, transport a stabilizaci. Tyto funkce jsou zajišťovány molekulárními chaperony, které jsou u nádorů reprezentovány především stresovými proteiny Hsp70 a Hsp90. Jejich exprese a aktivita je významně zvýšena ve všech maligních nádorech, kde spolu s dalšími proteiny nazývanými kochaperony vytváří multiproteinové komplexy. Ačkoli bylo v uplynulém desetiletí vyvinuto několik specifických inhibitorů Hsp90, jejich protinádorová aktivita je značně limitována vzhledem k indukci proteinů Hsp70, které umožňují buňkám přežít. Vývoj inhibitorů Hsp70 představuje novou výzvu v terapii cílené na inhibici proteostatických mechanismů nádorových buněk. K vývoji potenciálních léčiv cílených na Hsp70 je však zapotřebí detailní znalost jeho struktury a pochopení funkce. **Metody:** Ke studiu struktury a funkce Hsp70 byla použita bodová mutagenese. Chaperonový systém byl studován *in vitro* s využitím rekombinantních proteinů Hsp70 a jejich kochaperonů. Metoda vodík/deuteriové výměny ve spojení s hmotnostní spektrometrií (HDX-MS) byla použita pro studium struktury Hsp70, metoda fluorescenční polarizace pro studium vazby substrátu a pull-down analýzy pro studium vazby s kochaperony. **Výsledky:** Metodou HDX-MS byly definovány konformační změny chaperonu Hsp70 indukované vazbou ATP. Bylo zjištěno, že rezidua v námi studované hydrofobní kapse substrát vazebné domény ovlivňují alosterii Hsp70 jak v ADP, tak i v ATP vazebném stavu. Funkčně má daná oblast také vliv na vazbu substrátu, hydrolyzu ATP a interakci se svými kochaperony. **Závěr:** Byl strukturně a funkčně popsán vliv hydrofobní kapsy substrát vazebné domény lidského proteinu Hsp70. Výsledky poukázaly na možnost využití této strukturní oblasti pro přípravu nízkomolekulárních inhibitorů, které by byly cíleny do námi studované oblasti.

Práce byla podpořena projekty MŠMT – NPU I – LO1413 a GAČR 19-03796S.

XXXI/357. ANALÝZA ÚLOHY PROTEINU AGR2 PŘI VZNIKU LÉKOVÉ REZISTENCE V SOUVISLOSTI SE ZMĚNAMI V EXPRESI ABCG2 TRANSPORTÉRU

SOMMEROVÁ L., HRSTKA R.

RECAMO, MOÚ, Brno

Východiska: Chemorezistence nádorových buněk vůči běžně používaným protinádorovým léčivům představuje jeden z nejzávažnějších problémů, se kterými se moderní onkologie dlouhodobě potýká. Bližší pochopení mechanismů, které jsou spojeny se vznikem rezistence tak představuje klíčový krok vedoucí ke zlepšení léčebné odpovědi. Protein AGR2 byl již dříve popsán v souvislosti s rezistencí k tamoxifenu u nádorů prsu a rezistencí ke gemcitabinu u nádorů pankreatu. Avšak tyto proonkogenní vlastnosti nebyly doposud dostatečně vysvětleny. Cílem této práce bylo objasnit funkční vztah mezi proteinem AGR2 a členem rodiny ABC transportérů ABCG2, který často bývá zodpovědný za vznik rezistence k chemoterapii. **Materiál a metody:** Expresí proteinů AGR2 a ABCG2 byla stanovena na panelu různých nádorových buněčných linií. Pomocí metodiky CRISPR/Cas9 byly z buněčných linií A549 a HT-29 připraveny klony s umlčenou expresí AGR2 a související změny v hladině ABCG2 byly detekovány imunochemicky. Aktivita ABCG2 transportéru byla stanovena pomocí průtokové cytometrie sledováním akumulace mitoxantronu. Současně byla testována viabilita buněk a indukce apoptózy pomocí AnnexinV/PI barvení. **Výsledky:** Screening nádorových buněčných linií prokázal pozitivní korelaci mezi proteiny AGR2 a ABCG2. Bylo zjištěno, že umlčení AGR2 exprese vede k signifikantnímu snížení hladiny ABCG2. Snížená hladina ABCG2 v důsledku ztráty AGR2 proteinu vedla ke zvýšené akumulaci mitoxantronu, látky, u které je popsán její mechanismus exportu ven z buňky právě za pomoci ABCG2 transportéru. Zvýšená akumulace mitoxantronu měla za následek výraznější snížení viability u buněk bez AGR2 exprese v porovnání s AGR2 pozitivními buňkami. Následná analýza působení mitoxantronu potvrdila vyšší procento populace apoptotických buněk u buněčné linie s umlčenou expresí AGR2 protein. Aktivace procesů spojených s buněčnou smrtí byla potvrzena zvýšenou hladinou p-H2AX a intenzivnějším štěpením PARP. **Závěr:** Naše práce odhalila mechanismus, kterým se AGR2 podílí na vzniku rezistence k léčbě. Dochází k tomu díky regulaci exprese ABCG2 transportéru, neboť protein AGR2 přímo ovlivňuje hladinu léčiva v buňce, zvyšuje export aktivní látky ven z buněk, a brání tak indukci buněčné smrti vyvolané podanou chemoterapií. Předložené výsledky naznačují, že protein AGR2 by mohl sloužit jako prognostický marker účinnosti vybraných forem terapie v onkologické praxi.

Tato práce byla podpořena projekty GAČR 19-02014S, MŠMT – NPU I – LO1413 a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

XXXI/358. VÝZNAM METALOTHIONEINU U NÁDOROVÉ BUŇKY

KIZEK R.¹, GARGULÁK M.¹, UHLÍŘOVÁ D.¹, STAŇKOVÁ M.¹, DOČEKALOVÁ M.¹, TÓTHOVÁ Z.¹, HOSNEDLOVÁ B.¹, ČÍŽEK M.², KEPINSKÁ M.³, RUTTKAY-NEDECKÝ B.²

¹ Prevention Medicals s.r.o., Brno, ² Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno,

³ Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

Východiska: Metalothionein (MT) je malý protein objevený v roce 1957 americkými vědci Margoshesem a Valleem. MT je z obecně biologického hlediska polypeptid o molekulové hmotnosti v rozmezí 6–10 kDa. Bylo popsáno několik skupin MTs (MT1, MT2, MT3 a MT4). MTs většinou obsahují 60–68 aminokyselinových zbytků a syntéza je regulována řadou genů. Navíc MTs jsou charakteristické jak svým unikátním obsahem iontů kovů (esenciálních i toxických), tak i obsahem síry. Normální funkce buňky závisí na stálosti a minimálních změnách vnitřního prostředí (vč. iontů kovů). **Metody:** Byla provedena analýza dostupných experimentálních prací na Medline, Scopus a Web of Science v letech 2010–2019 na vztah MT k nádorové buňce. **Výsledky:** Souvislost mezi MTs a nádorovým onemocněním je velmi intenzivně studována. V řadě prací bylo popsáno, že vyšší hladina MT byla pozorována u proliferujících buněk. Tento fakt svědčí o důležité roli MT v tomto procesu buněčné regulace. Nejnovější výzkumy naznačují, že existuje možná souvislost mezi množstvím MTs a potencionální agresivitou onemocnění (v této oblasti hrají pravděpodobně velkou roli izoformy MT). Kromě toho je velmi významnou otázkou souvislost mezi nádorovým onemocněním, MTs a aplikací protinádorových léčiv (na bázi platiny a vyvolávající oxidační stres). Buňky wt/ca v přítomnosti náhle zvýšené koncentrace platinového léčiva reagují zvýšenou expresí MT. MT vyvazuje platinu, čímž výrazně snižuje koncentraci aplikovaného léčiva, a dochází tak k následnému selhání protinádorové léčby. Navíc bylo zjištěno, že mnoho protinádorových sloučenin (doxorubicin) poškozují zdravé tkáně a orgány (kardiotoxicita). Nanotechnologické/bionanotechnologické modifikace přinášejí zcela nové možnosti, jak se cíleně zaměřit jak na nádorovou, tak i na zdravou tkáň. Unikátně navržené nanotransportéry se vážají na specifické receptory, využívají efektu zvýšené propustnosti a retence (EPR) a pravděpodobně i dalších doposud nepopsaných a neznámých mechanismů u nádorové buňky. MTs lze využít u buněk zdravých, a ochránit je tak před toxickým působením

protinádorového léčiva (snížení hladiny ROS). **Závěr:** Předpokládáme, že by MTs mohly být v této oblasti přínosem. Speciálně upravený nanotransportér může na místo, které chceme chránit, přinést protein, zvýšit expresi různými mechanismy (indukce promotoru, vnesení genu). Nanomedicínské aplikace přinášejí na počátku 21. století zcela nové možnosti ve směřování protinádorové léčby s maximalizováním terapeutického efektu.

Tato práce vznikla za podpory grantu Liga proti rakovině Praha a The European Technology Platform for Nanomedicine.

XXXI/359. BIOORTOGONÁLNÍ PŘÍSTUP K LÉČBĚ NÁDORŮ – FLUORESCENČNÍ DETEKCE PALADIOVÝCH KATALYZÁTORŮ AKTIVUJÍCÍCH PROLÉČIVA

PEŠKOVÁ M., PEKAŘÍK V.

MU, Brno

Východiska: Paladiové sloučeniny začaly být v posledních letech studovány a využívány jako protinádorová léčiva na základě jejich strukturální analogie s již klasickým protinádorovým léčivem – cisplatinou, jejíž sloučeniny také tvoří čtvercové planární komplexy. Paladiové sloučeniny jsou také považovány za možné katalyzátory pro biortogonální nádorovou terapii, kde působením Pd0 dochází k odštěpení blokující skupiny a aktivaci zablokovaného protinádorového léčiva. Detekce palladia v různých tělních tekutinách pak může být důležitým bodem pro hodnocení funkční koncentrace paladiových sloučenin v lidském těle. K detekci se často používají metody vyžadující nákladné přístrojové vybavení jako jsou např. atomová absorpční analýza, plazmatická emisní spektroskopie nebo metody na základě katalytických aktivit paladia jako jsou kolorimetrické reakce a změna fluorescence substrátu odštěpením funkčních skupin. Pro naše účely jsme vytvořili nové fluorescenční sondy vycházející z umbeliferonu, přirozeně se vyskytujícího hydroxyderivátu kumarinu. Umbeliferon má maximální excitaci při 325 nm a maximální emisi při 465 nm. Jeho chemickými modifikacemi hydroxylové skupiny připojením allylové nebo propargylové skupiny byly vytvořeny citlivé fluorescenční sondy allyl a propargyl umbeliferon éter, které jsou schopné reagovat s paladiovými sloučeninami v přítomnosti fetálního bovinního séra i moči. Překvapivě jsme zjistili, že obě sondy také výborně reagují s protinádorovými léčivy na bázi platiny (cisplatin, oxaliplatin, karboplatin). Podobných sond je velmi málo a takto rozšíříme množství dostupných technik pro detekci těchto farmaceuticky významných sloučenin. **Materiál a metody:** Propargylací a allylací umbeliferonu byly vytvořeny nefluorescenční sondy, které byly v přítomnosti paladiových katalyzátorů a redukčního činidla katalyzovány na fluorescenční umbeliferon. Reakce byly testovány v přítomnosti různých redukčních činidel (tetrahydridoboritan, hydrazin) a různých rozpouštědel pro výběr vhodných kombinací pro provedení v přítomnosti biologických tekutin. **Výsledky:** Sondy allyl a propargyl umbeliferon éter jsou schopné reagovat s paladiem, ale také s platinou v biologických vzorcích. Úpravou reakčních podmínek je možné dosáhnout větší specifity buď pro paladiové nebo pro platinové sloučeniny. **Závěr:** Námi navržené sondy pro detekci paladiových sloučenin/katalyzátorů mohou mít klinické využití při detekcích funkčních koncentrací nebo metabolismu paladiových léčiv pro protinádorovou terapii v biologických vzorcích.

XXXI/360. STUDIUM VYUŽITÍ PEROXIDEM POHÁNĚNÝCH ZLATÝCH NANOROBOTŮ PRO DYNAMICKÝ TRANSPORT BIOLOGICKY AKTIVNÍCH MOLEKUL

RESSNEROVÁ A.¹, MICHÁLKOVÁ H.¹, PUMERA M.², DOSTÁLOVÁ S.¹, NOVOTNÝ F.², HEGER Z.¹

¹ Ústav chemie a biochemie, Mendelova univerzita v Brně, ² Center for Advanced Functional Nanorobots, Department of Inorganic Chemistry, University of Chemistry and Technology, Praha

Východiska: Nanočástice jsou slibnými nástroji pro transport léčiv do cílové tkáně. Novou éru nanomateriálů představují nanočástice s katalytickou aktivitou schopné pohybu a inteligentní nanočástice s pokročilými vlastnostmi a schopností pohybu v závislosti na těchto vlastnostech, tzv. nanomotory nebo nanoroboti. Tato práce popisuje charakterizaci kationických zlatých nanorobotů se stříbrnou vrstvou, která má katalytickou aktivitou v přítomnosti H₂O₂, což má za následek dynamický pohyb. Nanoroboti byli charakterizováni pro buněčnou internalizaci a její kinetiku v závislosti na koncentraci nanorobotů a koncentraci H₂O₂. Dále byla studována cytotoxicita H₂O₂ v přítomnosti či nepřítomnosti nanorobotů, aby bylo zjištěno, zda spotřebovávání H₂O₂ nanoroboty vede k vyšší viabilitě buněk. V neposlední řadě byla studována biokompatibilita pro určení případné reaktivity nanorobotů s necílovými tkáněmi. **Metody:** Buněčná internalizace nanorobotů, kinetika této internalizace a intracelulární transport byl kvantifikován pomocí fluorescenčního konfokálního mikroskopu na základě plazmonové rezonance nanorobotů a imunofluorescenčně označených kompartmentů buňky. Pro tyto experimenty byla použita buněčná linie karcinomu prostaty DU-145. Biokompatibilita nanorobotů byla zkoumána z hlediska tvorby proteinových korun, hemolýzy erytrocytů, aktivace komplementu (exprese C3) a genotoxicity pomocí jednobuněčné gelové elektroforézy. **Výsledky:** Koncentrace nanorobotů použitá pro treatment buněk bez použití H₂O₂ korelovala s množstvím internalizovaných nanorobotů. Při použití H₂O₂ během treatmentu měla vyšší koncentrace H₂O₂ pozitivní vliv na buněčnou internalizaci nanorobotů, a to jak v rychlosti internalizace, tak v množství internalizovaných nanorobotů. Testy cytotoxicity ukázaly, že vysoká míra cytotoxicity H₂O₂ je snížena při současném treatmentu buněk H₂O₂ a nanoroboty jejichž katalýza H₂O₂ má pro buňky protektivní efekt. Nanoroboti vykazují vysokou míru biokompatibility. Neformují proteinové korony, nepodílí se na hemolýze erytrocytů ani aktivaci komplementu. Rovněž nebyla pozorována genotoxicita nanorobotů. **Závěr:** Katalyticky aktivní zlatí nanoroboti jsou biokompatibilními nanočásticemi, které jsou schopné pohybu v přítomnosti H₂O₂ a internalizují se do buněk se zvýšenou aktivitou v přítomnosti H₂O₂. Katalýza H₂O₂ nanoroboty snižuje cytotoxicitu. Studování nanoroboti by mohli v budoucnu sloužit např. jako cargo pro využití v transfekci buněčných linií či dynamickém transportu biologicky aktivních látek.

Práce byla podpořena grantovými projektem GACR 17-12816S.

XXXI/361. CÍLENÁ DOPRAVA SI RNA S VYUŽITÍM FERRITINU PRO GENOVOU TERAPII NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

CHAROUSOVÁ M.¹, DOSTÁLOVÁ S.¹, MOKRÝ M.², ŠPLÍCHAL Z.¹, HEGER Z.¹, PEKAŘÍK V.³

¹ Mendelova univerzita v Brně, ² Vysoké učení technické v Brně, ³ Masarykova univerzita, Brno

Východiska: Genová terapie s použitím siRNA má velký potenciál pro léčbu nejen nádorových onemocnění. Nese s sebou řadu výhod (biokompatibilita, specifčnost a vysoká účinnost) i nevýhod (nestabilita siRNA v těle, nízká míra internalizace do buněk). Nevýhody lze eliminovat při použití vhodného

nanotransportéru. Ferritin (FRT) je dutá proteinová klec s ideálními vlastnostmi – malá velikost (12 nm), biokompatibilita, snadná modifikace povrchu a schopnost disociovat v kyselém pH (2,8–4) a znovu se sestavovat při pH > 6,8. Díky tomu je možné do něj enkapsulovat různé molekuly vč. siRNA. **Materiál a metody:** Fluorescenčně značené siRNA byly použity pro optimalizaci podmínek enkapsulace do FRT. Tyto částice byly podrobeny základním charakterizačním testům – byla sledována jejich velikost, stabilita, tvar, biokompatibilita a také schopnost internalizace do nádorových buněk. **Výsledky:** Pro enkapsulaci do FRT byla použita koncentrace siRNA 10 μ M s enkapsulační výtěžností > 90 %. Charakterizace částic ukázala typický sférický tvar FRT s velikostí 10 nm. Stabilita byla ověřována po dobu min. 72 hod v různých prostředích s nežádoucím únikem siRNA do 20 %. Biokompatibilita vzniklých nanočástic byla potvrzena testem hemolýzy s rozpadem červených krvinek < 0,5 % při nejvyšší použité koncentraci FRT-siRNA (siRNA 0,108 μ M, FRT 0,54 mg/ml). Internalizace FRT-siRNA do buněk byla sledována pomocí fluorescenční mikroskopie a průtokové cytometrie. Byla použita jak pozitivní kontrola – komerční transfekční medium Metafectene[®] (Biont, Mnichov, Německo), tak negativní kontrola – samotná siRNA. Kinetika internalizace Metafectene-siRNA je velice rychlá (už po 1 hod od začátku inkubace), Metafectene[®] je však pro epiteliální buňky značně toxický, lze pozorovat změny jejich morfologie a vysokou míru apoptózy. Oproti tomu FRT-siRNA byla internalizována až po 48 hod od začátku inkubace bez známek zhoršení viability buněk. Samotná siRNA neměla na buňky žádný negativní vliv, ovšem nedošlo také k internalizaci ani po 72 hod od začátku inkubace. **Závěr:** Byly vytvořeny stabilní nanočástice s enkapsulovanou siRNA. Tyto částice jsou monodisperzní, dlouhodobě stabilní a biokompatibilní. Díky enkapsulaci siRNA do FRT došlo k internalizaci siRNA do buněk. Čas internalizace je delší než u komerčně dostupného transfekčního media, ale buňky pod vlivem transfekce pomocí FRT jsou viabilní a nepodléhají apoptóze. *Práce byla podpořena grantovým projektem GACR 17-12816S, AF-IGA2019-IP044 a Ligou proti rakovině Praha. Autorka je stipendistkou programu Brno Ph.D. Talent – financuje statutární město Brno.*

XXXI/362. UHLÍKOVÝ NANOTRANSPORTÉR A JEHO ZACÍLENÍ K ALBUMINOVÝM RECEPTORŮM – VÝZNAM PROTEINOVÉ KORONY

GARGULÁK M.¹, HVÍZDALOVÁ A.¹, UHLÍŘOVÁ D.², STAŇKOVÁ M.³, SKALIČKOVÁ S.¹, DOČEKALOVÁ M.², ČÍŽEK M.¹, KEPINSKA M.³, FERNANDEZ C.⁴, KIZEK R.⁵

¹ Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ² Prevention Medicals s.r.o., Brno,

³ Wrocław Medical University, Wrocław, Poland, ⁴ School of Pharmacy and Life Sciences, Robert Gordon University, Aberdeen, United Kingdom,

⁵ Prevention Medicals s.r.o., Brno

Východiska: Nádorová onemocnění pankreatu patří kvůli pozdní diagnostice a agresivní povaze mezi obtížně léčitelné typy karcinomů. V roce 2018 bylo podle statistiky WHO diagnostikováno 460 000 nových případů. Pouze asi 15–20 % pacientů je diagnostikováno s operativním karcinomem. V případě chirurgického zákroku se průměrná mortalita pacientů pohybuje kolem 16,5 %. U nádorů pankreatu dochází k rychlému vývoji rezistence na použitou léčbu. Pro překonání značné rezistence karcinomu pankreatu na dostupnou léčbu jsou hledány nové léčebné postupy. Cílem této práce bylo studium proteinové korony MWCNTs (multi-walled carbon nanotubes) nanotransportéru pro 5-fluorouracil. **Metody:** Nanotrubice (MWCNTsox) byly připraveny reakcí s H₂SO₄ a HNO₃ (3 : 1) při 75 °C, 6 h, sonikací 60 min, 450 W. MWCNTs (0, 50, 100, 200 μ g/ml) byly modifikovány BSA (0, 15, 30, 45 a 60 g/l), při teplotách (20, 30, 37 a 45 °C), v časech inkubace (0, 15, 30 a 60 min). MWCNTs byly modifikovány 5-fluorouracilem 24 h, při 25 °C, 100 rpm). **Výsledky:** MWCNTs/Albumin a MWCNTs/Albumin/5FU komplex byl studován spektrofotometricky, voltametricky a elektroforeticky (SDS PAGE). Spektrofotometricky byla sledována interakce MWCNTs (0, 50, 100, 200 μ g/ml) s albuminem (0, 15, 30, 45 a 60 g/l). Ve spektrech byl pozorován mírný posun maxima při 280 nm. Při tvorbě komplexu MWCNTs/Albumin docházelo ke změně signálu o 20 až 45 %. Voltametricky byly sledovány katalytické signály MWCNTs/Albumin komplexu. Jednotlivé katalytické signály (Cat1 –1,1 V; Cat2 –1,3 V; Cat3 –1,6 V) se měnily v závislosti na množství vázaného albuminu ($y = 6,10-8x$). SDS PAGE (12,5 % gel, 150 V, 60 min, PLB pufr, barvení stříbrem) prokázala přítomnost MWCNTs/Albumin komplexu (v množství 30–50 % vložené koncentrace). Za využití uvedených nezávislých metod bylo zjištěno, že množství albuminu na povrchu MWCNTs bylo kolem 15–50 % aplikované koncentrace albuminu. Kromě toho vazba albuminu na MWCNTs byla velmi rychlá (za 120–240 s albumin v koncentraci do 10 % vloženého množství navázán na MWCNTs). **Závěr:** Získané výsledky ukazují na značný význam proteinové korony v cílené terapii zhoubných nádorů za využití nanotransportérů. Výhodou je, že u některých druhů zhoubných nádorů (hepatocelulární, ledvin, žlučníku, pankreatu) byla prokázána zvýšená exprese receptorů pro albumin. Modifikace uhlíkového nanotransportéru albuminem by tak mohla představovat výhodu pro cílenou léčbu.

Práce je realizována v COST European Cholangiocarcinoma Network CA18122 and international collaboration project of The European Technology Platform for Nanomedicine.

XXXI/363. NANOTOXIKOLOGIE SELENOVÝCH NANOMATERIÁLŮ S ROZDÍLNOU MORFOLOGIÍ A POVRCHOVOU MODIFIKACÍ

ŠTĚPÁNKOVÁ H., DOSTÁLOVÁ S., MICHÁLEK P., BYTEŠNÍKOVÁ Z., ŠVEC P., RICHTERA L., HEGER Z.

Mendelova univerzita v Brně

Východiska: Anorganické i organické nanočástice jsou středobodem dlouholetého výzkumného zájmu a pro svoje unikátní vlastnosti nacházejí uplatnění v řadě medicínských oborů. Jejich vlastnosti se liší s ohledem na typ částice i způsob modifikace povrchu. V této práci byly syntetizovány morfologicky i povrchově lišící se selenové nanočástice (SeO), které prošly základní charakterizací a testováním toxicity za účelem možného využití v nanomedicině. **Materiál a metody:** S využitím redukčního činidla Na[BH₄] a povrchovou modifikací pomocí polymeru karboxymethylcelulózy byly syntetizovány dva typy tyčinkových selenových nanočástic (NPs) o velikosti ~500 × 50 nm a ~1 000 × 50 nm. Dále byly vyrobeny selenové kuličky (NRs), (~60 nm) modifikované polyvinylpyrrolidonem za použití redukčního činidla kyseliny askorbové. U syntetizovaných nanočástic byla stanovena cytotoxicita pomocí MTT testu. Za účelem ověření mechanismu toxicity byla testována schopnost interkalace nanočástic do DNA a indukce oxidačního stresu. Následně byla také studována hemokompatibilita nanočástic. **Výsledky:** Nejvyšší toxicita byla detekována u NRs, kde viabilita nemaligní linie HEK-293 vykazovala při koncentraci 28 μ g/ml dvojnásobnou inhibici oproti NPs. U maligní linie SH-SY5Y o koncentraci 20 μ g/ml šlo o inhibici trojnásobnou. Další rozdíly byly v indukcii oxidačního stresu. Aplikací selenových nanočástic na linii HEK-293 byl detekován úbytek reaktivních radikálů kyslíku. Nejvýraznější eliminace se projevila u NPs o rozměrech ~500 × 50 nm (pokles o 26,8 %), u NRs o 20,8 % a u NPs ~1 000 × 50 nm o 14 %. Naopak u linie SH-SY5Y v rámci NPs bylo identifikováno zvýšení oxidačního

stresu o 8–13 %. U sférických NRs došlo k 3% poklesu. Rovněž bylo prokázáno, že selenové nanočástice interkalují do DNA, zejména pak NPs ~1 000 × 50 nm (100 µg/ml), kde docházelo až k 61% interkalaci. Interkalace NPs ~500 × 50 nm a NRs byla srovnatelná (51 vs. 52 %). Byla stanovena vysoká hemokompatibilita, s žádnou nebo jen zanedbatelnou hemolýzou lidských erytrocytů (NPs ~500 × 50 nm (100 µg/ml) ~2 %, NPs ~1 000 × 50 nm (100 µg/ml) ~1 %). **Závěr:** Vliv morfologických rozdílů a povrchových modifikací syntetizovaných selenových nanočástic byl studován pomocí cytotoxických testů. Byla detekována schopnost selenových tyčinek tlumit tvorbu reaktivních radikálů kyslíku u nemaligních buněk a na druhou stranu jeho zvýšení u buněk maligních. U selenových kuliček tento jev nebyl tolik patrný. Diference byla objevena i v rozsahu míry interkalace do DNA.

Tato práce vznikla za podpory projektu reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_025/0007314, financovaného z EFRR.

XXXI/364. PŘÍPRAVA NANOČÁSTIC MODIFIKOVANÝCH SARKOSINEM PRO SLEDOVÁNÍ AKTIVITY SARKOSIN OXIDÁZY

DOČEKALOVÁ M.¹, STAŇKOVÁ M.¹, UHLÍŘOVÁ D.¹, TÓTHOVÁ Z.¹, RŮŽIČKA J.¹, HODEK P.², KIZEK R.³

¹ Prevention Medicals s.r.o., Brno, ² Katedra biochemie, PFF UK v Praze, ³ Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Východiska: Aminokyselina sarkosin (N-metylglucin) je studována jako potencionální marker zhoubných nádorů prostaty. Bylo prokázáno, že se vyskytuje v moči pacientů s karcinomem prostaty, avšak u zdravých jedinců je koncentrace SAR velmi nízká. Díky tomuto zjištění je sarkosin sledován u pacientů s nádory. Hladina SAR je regulována aktivitou enzymu sarkosin oxidáza (SOX). Sarkosin oxidáza je flavoenzym, který se podílí na oxidační demethylaci sarkosinu, jeho reakci s vodou a kyslíkem ho redukuje na glycin, formaldehyd a peroxid vodíku. O aktivitě SOX u nádorových onemocnění není mnoho známo. Nezanedbatelnou výhodou poskytují nanotechnologické modifikace, které přináší výrazné zvýšení senzitivity a selektivity detekce analytu. Cílem této práce byla příprava nanočástic s navázanou aminokyselinou sarkosin pro sledování aktivity enzymu sarkosin oxidáza. Byly použity zlaté magnetické nanočástice (SPION-Au), zlaté nanočástice (AuNPs20) a chitosanové nanočástice (CS/TPP) modifikované polymery a SAR. **Materiál a metody:** Povrch nanočástic byl modifikován 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid/N-hydroxysukcinimid (EDC/NHS), tripolyfosfátem (TPP) a chitosanem (CS). Následně byly připraveny různé typy nanočástic jako CS/TPP/Sar; SPION-Au/EDC/NHS/Sar, SPION-Au/CS/TPP/Sar, SPION-Au/CS/TPP/Sar, AuNPs20/Sar, AuNPs20/CS/TPP/Sar. Aktivita enzymu byla sledována jako změna zbarvení reakčního roztoku (oxidace 4-AAP) a měřena spektrofotometricky při 540 nm. **Výsledky:** V hodnocení byla sledována schopnost SOX reagovat se SAR vázaným na povrchu připravených nanočástic. Průběh enzymatické reakce byl sledován jako časové křivky 0–30 min. Výsledný zaznamenaný signál byl v rozsahu 10–80 % signálu v porovnání s volným SAR (100 µM). Detailně byla studována aktivita enzymu SOX a pro SAR určeny hodnoty Michaelis-Mentenové Km (2,72–2,52 µM). Přítomnost SAR na povrchu částic byla potvrzena metodou dot-blot a hodnocena denzitometrickou analýzou. Získaná experimentální data vykazovala nejvyšší míru modifikace SAR v případě částice SPION-Au/CS/TPP/Sar (40 % proti Sar 100 µM) a AuNPs/CS/TPP/Sar (30 % proti Sar 100 µM). Zjistili jsme, že na částicích SPION-Au/CS/TPP/Sar bylo zachyceno kolem 10 µg SAR/mg. **Závěr:** Byly připraveny nanočástice modifikované sarkosinem jako základ senzoru pro sledování aktivity SOX.

Práce byla realizována za podpory projektu SarkoTest 165/2015 a The European Technology Platform for Nanomedicine.

XXXI/378. JAK DŮLEŽITÝ JE IMUNITNÍ SYSTÉM PRO ÚČINNOST CHEMOTERAPIE A RADIOTERAPIE?

ŠŤASTNÝ M.¹, KRAJSOVÁ I.², ČOUPKOVÁ H.³, LAKOMÝ R.³, LUKÁŠOVÁ M.⁴, PROCHÁZKA V.⁴, KOUKALOVÁ R.⁵, RYŠKA A.⁶

¹ Medicínské odd. BMS spol. s r.o., Praha, ² Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ³ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno,

⁴ Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁵ Odd. nukleární medicíny, MOÚ a LF Brno, ⁶ Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové

Východiska: Existuje celá řada preklinických dat a klinických studií, které ukazují na pozitivní prognostickou roli imunitního systému u celé řady nádorů (kolorektální karcinom, karcinom prsu, melanom, nemalobuněčný karcinom plic a další). Téměř nikdo už dnes nepochybuje o tom, že imunitní systém má důležitou roli v kontrole růstu maligních buněk. Ukazuje se však, že mezi nádory existují obrovské rozdíly. Máme nádory s výraznou přítomností tumor-infiltrujících lymfocytů (TIL) a nádory, kde se TIL téměř nevyskytují nebo jsou přítomny pouze v nádorovém stromatu. V posledních 10 letech se také zdá, že TILs (především cytotoxické CD8+ lymfocyty) mohou mít i prediktivní roli u pacientů léčených moderní imunoterapií (anti-CTLA-4, anti-PD1/PD-L1). Mnohem méně se ale ví o tom, jaký je opravdový význam TILs pro účinnost chemoterapie a také radioterapie. **Cíl:** V rámci přednášky bude podán ucelený přehled o významu imunitního systému pro účinnost chemoterapie ať už u pacientů v metastatickém stadiu nebo v adjuvanci či neoadjuvanci. Bude také diskutován význam imunitního systému jak pro nežádoucí účinky radioterapie, tak pro účinnost. V řadě preklinických experimentů se totiž prokázalo, že účinnost radioterapie je výrazně nižší u zvířat s nefunkčním imunitním systémem nebo u zvířat, kterým byly depletovány CD8+ T lymfocyty. Bude také diskutována otázka vlivu imunoterapeutické léčby na účinnost následně podané paliativní chemoterapie. Řada retrospektivních dat, především v oblasti karcinomu plic, ale i v léčbě melanomu a Hodgkinova lymfomu naznačuje, že u části pacientů může imunoterapie zvýšit infiltraci nádoru buňkami imunitního systému a někteří pacienti pak paradoxně odpovídají na chemoterapii, ačkoliv na podobné či stejné chemoterapii progredovali ještě před podáním imunoterapie. Velmi krátce bude zmíněn i vliv imunitního systému na úspěšnost chirurgického zákroku při kurativním odstranění nádoru.

Literatura: [1] Fridman et al. Nat Rev Clin Oncol 2017; 14 (12): 717–734. [2] Galon et al. Science 2006; 313(5795): 1960. [3] Denkert et al. J Clin Oncol 2010; 28(1): 105–113. [4] Hakanson et al. Br J Cancer 2001; 85(12): 1871–1877. [5] Dwyar et al. Oncotarget 2017; 8(53): 9.

Podpořeno IO CZ1900955-01.

Metastazující světlobuněčný renální karcinom bez zjevného primárního ložiska v ledvině imitující pokročilé stadium plicní malignity

Metastatic Clear Cell Renal Carcinoma Without Evidence of a Primary Renal Tumour Mimicking Advanced Stage of Malignant Lung Tumour

Kolečková M.¹, Tichý T.¹, Melichar B.², Veverková L.³, Hes O.⁴, Kolek V.⁵, Kolář Z.¹

¹ Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

² Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

³ Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁴ Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

⁵ Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Východiska: Světlobuněčný renální karcinom (clear cell renal carcinoma – ccRC) představuje 65–70 % karcinomů ledvin s maximem výskytu v 6. a 7. deceniu věku a s predominancí u mužského pohlaví. V době diagnózy bývá metastatický rozsev potvrzen přibližně u třetiny případů, predilekčně v plicích. Popsány byly rovněž i pozdní metastázy, a to i několik desetiletí po nefrektomii. U našeho případu svědčil klinický obraz pro primární plicní původ tumoru. Diferenciálně diagnostická histologická rozvaha zahrnovala maligní mezoteliom pleury, adenokarcinom a spinocelulární karcinom plic se světlobuněčnou diferenciací či primární světlobuněčný karcinom plic. Zjištěný imunohistochemický profil nádoru však tyto diagnózy nepotvrzoval. **Popis případu:** Muž ve věku 62 let s anamnézou 3 měsíce trvající progresivní dušnosti provázené kašlem a recidivujícími pleurálními výpotky. PET/CT vyšetření prokázalo generalizovaný proces s pravostranně akcentovaným zesílením pleury, ložiskovým postižením obou plic, mediastinálních, krčních, břišních paraaortálních i pánevních lymfatických uzlin a skeletu. Pacient zemřel náhle 1 den po zahájení paliativní chemoterapie. Pitva prokázala maximum změn v pravém hemitoraxu podmíněných difúzní infiltrací parietální a viscerální pleury pravé plíce extrémně tuhým tumorem světle žluté barvy s adhezemi k okolí, který obliteroval truncus pulmonalis. V levé plíci a kůře obou ledvin byla pouze drobná ložiska imitující svým vzhledem metastázy plicního tumoru. Při hilu levé ledviny bylo bez návaznosti na renální parenchym přítomno neobvyklé homogenní ložisko tkáně bílé barvy velikosti 80 × 86 × 72 mm, histologicky identické. Rozsáhlý imunohistochemický profil (pozitivita CK18, PAX8, vimentinu, androgenového receptoru, napsinu A, negativita mezotelových markerů, TTF-1, CK7, CK20, CDX-2, CD10, PSA, CK-v a PAS-D) nasvědčoval pro metastazující ccRC. **Závěr:** Uvedli jsme extrémně vzácný případ biopticky i autopticky verifikovaného metastazujícího ccRC bez zjevného primárního ložiska v ledvině. Spekuluje se o možném projevu spontánní regrese primárního renálního tumoru. V našem případě však nelze vzhledem k přítomnosti izolované masy nádorové tkáně při hilu levé ledviny vyloučit ani generalizaci tumoru z ektopické ledviny.

Klíčová slova

světlobuněčný renální karcinom – pleurální novotvary – karcinom plic – sekundární nádory plic – neznámý primární tumor

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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

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



MUDr. Markéta Kolečková
Ústav klinické a molekulární
patologie
LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc
e-mail: m.koleckova@email.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 2. 2019

Přijato/Accepted: 27. 2. 2019

Summary

Background: Clear cell renal carcinoma (ccRC) accounts for 65–70% of renal carcinomas with peak occurrence at the 6th and 7th age decade, predominantly in males. At the time of diagnosis, especially pulmonary metastases can be found in one-third of patients. There have also been described as late metastases for several decades after nephrectomy. In our case report, clinical course indicated primary lung tumour. Histological differential diagnosis included malignant pleural mesothelioma, lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma with clear cell differentiation or primary clear cell adenocarcinoma of the lung. However, using immunohistochemistry, all these possible diagnoses were excluded. **Case report:** We present a case of 62-year old man with 3 months history of progressive dyspnea accompanied with a cough and recurrent pleural effusions. PET/CT scan revealed metastatic tumour spread with right-sided pleural thickening, multiple pulmonary tumour foci, mediastinal, cervical, abdominal para-aortic and pelvic lymph node involvement and skeletal metastasis. The patient died one day after administration of palliative chemotherapy. The autopsy showed the majority of changes in the right hemithorax, was caused by a diffuse yellowish, extremely tough tumour infiltrating parietal and visceral pleura with adhesions and obliteration of truncus pulmonalis. In left lung and both renal cortices we could see scant nodules, mimicking primary lung tumour metastasis. In close proximity to the left renal hilum we found unusual homogeneous white round to oval tissue of 80 × 86 × 72 mm in diameter, with identical histological pattern. Extensive immunohistochemical profile (positivity of CK18, PAX8, vimentin, androgen receptor, napsin A; negativity of mesothelial markers, TTF-1, CK7, CK20, CDX-2, CD10, PSA, CK34B12 and PAS-D) was compatible with metastatic ccRC. **Conclusion:** We present an extremely rare case of morphologically verified metastatic ccRC without evidence of primary lesion in the kidneys. There is speculated the possibility of spontaneous regression of primary tumour. In our case, however, we cannot exclude the possibility of generalized primary tumour of ectopic kidney. This hypothesis is based on the finding of isolated tumour mass adjacent to left renal hilum.

Key words

clear cell renal carcinoma – pleural neoplasms – lung cancer – secondary lung tumours – no evidence of primary tumour

Východiska

Karcinomy ledviny (renal carcinoma – RC) tvoří 2–3 % solidních tumorů dospělé populace a > 90 % všech zhoubných novotvarů ledvin s největším výskytem mezi 50.–70. rokem života a s predominancí u mužského pohlaví [1]. Histologicky se rozlišuje několik typů, které se liší svým imunohistochemickým profilem i biologickým chováním. Prognóza pacientů s touto diagnózou se odvíjí od histologického podtypu, stadia onemocnění, jaderné morfologie a přítomnosti invaze do renální žíly. Mezi nepříznivé ukazatele odpovědi na terapii patří velikost nádoru > 10 cm, výskyt nekrózy ve > 10 % objemu nádoru či sarkomatoidní a rhabdoidní diferenciace [2]. Za hlavní rizikové faktory vývoje tohoto onemocnění jsou považovány kouření a arteriální hypertenze. Zvýšená incidence RCs byla však rovněž popsána u pacientů se syndromy von Hippel-Lindau, Cowden či Birt-Hogg-Dubé, tuberózní sklerózou a adultní formou polycystických ledvin [3]. Světlobuněčný renální karcinom (clear cell renal carcinoma – ccRC) představuje 65–70 % RCs [2]. U převažujících sporadických forem tohoto onemocnění se v 84–98 % případů uplatňuje delece alely von Hippel-Lindau tumor-supresorového genu regulujícího transkripční faktor indukovaný hypoxií [1]. Familiární

výskyt byl zaznamenán pouze u 4 % případů. V době diagnózy bývá u jedné třetiny nemocných zjištěna invaze do perirenální tukové tkáně a/nebo metastázy do regionálních lymfatických uzlin [4]. Generalizace do plic bývá zaznamenána až u 75 % pacientů [3]. V rámci kazuistik se setkáváme rovněž s případy pozdních metastáz do plic, a to u pacientů i 25 let po nefrektomii [5]. U námi popisovaného případu se klinicky i při pitvě zdálo, že se jedná o primární plicní nádor, a jakákoliv souvislost s ledvinou se nepředpokládala. Diferenciálně diagnosticky jsme zvažovali maligní mezoteliom pleury, adenokarcinom a spinocelulární karcinom plic se světlobuněčnou diferenciací či primární světlobuněčný adenokarcinom plic. Rozsáhlé imunohistochemické vyšetření nádoru však tyto diagnózy nepotvrzovalo.

Popis případu

Muž ve věku 62 let s 3 měsíce trvající progresivní dušností, kašlem a recidivujícími pleurálními výpotky byl přijat na příslušné oddělení z důvodu suspektní pleurální či plicní malignity. V průběhu hospitalizace byly provedeny dvě trans-torakální biopsie pleury. PET/CT vyšetření prokázalo generalizovaný proces s pravostranně akcentovaným zesílením pleury až na 19 mm, multifokální akumulací 18F-fluorodeoxyglukózy v levé

plicí o průměru do 13 mm, v lymfatických uzlinách mediastina velikosti do 44 × 25 mm, v levostranných krčních uzlinách o velikosti do 25 × 17 mm, v pánevních, levostranných břišních paraaortálních uzlinách o velikosti do 72 × 64 mm a dále ve skeletu páteře, pánve a obou femurech. Pacient umírá náhle 1 den po zahájení paliativní chemoterapie paclitaxelem a karboplatinou. Patologicko-anatomická pitva, indikovaná zejména pro stále ne zcela jasný primární původ zhoubného novotvaru, prokázala maximum změn v pravém hemitoraxu, podmíněně difúzní infiltrací parietální a viscerální pleury pravé plicce extrémně tuhým tumorem světle žluté barvy s pleurálními a perikardiálními adhezemi a nádorovou obliterací truncus pulmonalis. V levé plicí a kůře obou ledvin byly změny pouze drobně ložiskového charakteru o průměru 10–15 mm imitující svým makroskopickým vzhledem metastázy tumoru primární plicní lokalizace. Při hilu levé ledviny byla bez návaznosti na renální parenchym přítomna homogenní okrouhlá tkáň bílé barvy velikosti 80 × 86 × 72 mm. V mikroskopickém obraze plicního ložiska dominovala tukově vazivová tkáň s hyperplazií nervových vláken přecházející v nádorové struktury solidně alveolárního a tubulárního uspořádání tvořené kohezivními polygonálními buňkami se zvýšeným

nukleocytoplazmatickým poměrem a zvětšenými nukleoly spolu se středně intenzivní kulatobuněčnou zánětlivou celulizací v okolí invazivních partií. Některé z tubulů měly výstelku formovanou ze světlých buněk s obsahem glykogenu. Histologické vyšetření ostatních ložisek prokázalo obdobnou morfoloii. Mitotická aktivita byla ve vzorcích minimální. Imunohistochemicky expimovalo 90 % nádorových buněk cytokeratin 18, PAX8, vimentin a androgenový receptor. Napsin A byl slabě pozitivní do 10 %. Mezotelové markery D2-40, calretinin a CK5/6 stejně jako TTF-1, cytokeratin 7, cytokeratin 20, CDX-2, CD10, PSA a vysokomolekulární cytokeratin byly negativní. Vyloučen byl tedy případný původ nádoru z oblasti pleury, horního i dolního gastrointestinálního traktu vč. pankreatobiliární oblasti či prostaty. V buňkách nebyla prokázána přítomnost kyselých mucinů (negativita barvení alcianovou modří). Daný imunohistochemický profil tedy s největší

pravděpodobností nasvědčoval pro metastazující ccRC. Ke smrti pacienta vedla masivní trombembolie kmene levé pulmonální arterie.

Závěr

Uvedli jsme extrémně vzácný a sporadicky publikovaný případ biopticky i autopticky verifikovaného metastazujícího ccRC bez zjevného primárního ložiska tumoru v ledvině. Při pitvě byla zjištěna infiltrace kůry obou ledvin bez typického obrazu solitárního, uzlovitého renálního tumoru okrově žluté barvy s hemoragiemi a nekrotizací. Multifokální či bilaterální výskyt bývá poměrně vzácný ($u < 5\%$ těchto karcinomů), a to zejména u hereditárních forem [2]. Případ generalizovaného RC imitujícího stadium IV plicního karcinomu popsal rovněž Griniatsos et al [6]. Existuje několik teorií vysvětlujících vznik tohoto jevu [7]. Kromě možného selhání detekčních modalit během klinické diagnostiky se nejčastěji spekuluje o možnosti spontánní regrese

primárního renálního ložiska. U našeho pacienta však s ohledem na přítomnost izolované masy nádorové tkáně při hilu levé ledviny nevylučujeme ani možnost vývoje tumoru z ektopické ledviny.

Literatura

1. Bukowski RM. Metastatic clear cell carcinoma of the kidney: therapeutic role of bevacizumab. *Cancer Manag Res* 2010; 2: 83–96.
2. Moch H, Amin MB, Argani P et al. Renal cell tumors. In: Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA et al (eds). WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed. IARC Press: Lyon 2016: 18–21.
3. McKenney JK. Kidney: Tumors and tumorlike condition. In: Goldblum JR, McKenney JK, Lamps LW et al (eds). Rosai and Ackerman's surgical pathology. 11th ed. Elsevier Inc.: Philadelphia 2018: 1025–1040.
4. Beneš P. Metastazující karcinom ledviny – současné možnosti léčby. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(1): 38–46.
5. Shiono S, Yoshida J, Nishimura M et al. Late pulmonary metastasis of renal cell carcinoma resected 25 years after nephrectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34(1):46–49.
6. Griniatsos J, Michail PO, Menenakos C et al. Metastatic renal clear cell carcinoma mimicking stage IV lung cancer. *Int Urol Nephrol* 2003; 35(1): 15–17.
7. Kumar RM, Aziz T, Jamshaid H et al. Metastatic renal cell carcinoma without evidence of a primary renal tumour. *Curr Oncol* 2014; 21(3): e521–e524. doi: 10.3747/co.21.1914.

Využití sekvenování nové generace v analýze cirkulujících mikroRNA jako prediktivních biomarkerů u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta

Utilization of Next Generation Sequencing in Analysis of Circulating MicroRNAs as Predictive Biomarkers for Patients with Locally Advanced Rectal Carcinoma

Macháčková T.¹, Grolich T.², Fiala L.³, Procházka V.², Škrovina M.⁴, Kala Z.², Slabý O.¹

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

² Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

³ Oddělení chirurgické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Chirurgické oddělení, Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín

Souhrn

Východiska: MikroRNA (miRNA) jsou krátké nekódující RNA podílející se na posttranskripční regulaci genové exprese. Jsou esenciálními regulátory fyziologických procesů, podílejí se na patogenezi mnoha onemocnění a jejich deregulace byla prokázána u řady nádorových onemocnění vč. karcinomu rekta. Cirkulující miRNA přítomné v krevní plazmě by mohly být vhodnými kandidáty na neinvazivní prediktivní biomarkery odpovědi na neoadjuvantní chemoradioterapii u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta. Předkládaná pilotní studie se zabývá využitím sekvenování nové generace k analýze cirkulujících miRNA. **Materiál a metody:** K analýze miRNA expresních profilů byly použity vzorky RNA izolované z krevní plazmy pacientů odebrané v době TNM restagingu po neoadjuvantní chemoradioterapii, a párové vzorky RNA z plazmy odebrané před zahájením neoadjuvantní chemoradioterapie. K přípravě sekvenčních knihoven bylo využito kitu, který do knihoven implementuje univerzální molekulární index, jenž napomáhá citlivějšímu oddělení biologického šumu při analýze dat. Sekvenční data byla zpracována multidimenzionálními biostatistickými přístupy. **Závěr:** Byl stanoven expresní profil miRNA u pacientů s karcinomem rekta, který umožňoval odlišit pacienty s různou léčebnou odpovědí na neoadjuvantní chemoradioterapii.

Klíčová slova

mikroRNA – karcinom rekta – prediktivní biomarker

Tento projekt byl uskutečněn z podpory grantu Ministerstva zdravotnictví České republiky č. 16-31765A.

This work was supported by the Czech Ministry of Health grant No. 16-31765A.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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

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



prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
CEITEC – Středoevropský
technologický institut
Masarykova univerzita
Kamenice 753/5
625 00 Brno
e-mail: on.slaby@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 22. 2. 2019

Přijato/Accepted: 27. 2. 2019

Summary

Background: MicroRNAs (miRNA) are short non-coding RNAs involved in post-transcriptional regulation of gene expression. MiRNAs are essential regulators of both physiological processes as of pathogenesis of many diseases, and their dysregulation was observed in many malignancies including rectal cancer. Circulating miRNAs presented in blood plasma could be potential candidates for non-invasive predictive biomarkers of the response of patients with locally advanced rectal cancer to chemoradiotherapy. Presented study aims to evaluate the potential of next-generation sequencing in the analysis of circulating miRNAs. **Material and methods:** MiRNA expression profiles were done using samples of RNA isolated from blood plasma collected during TNM restaging and paired samples collected before initiation of neoadjuvant chemoradiotherapy. Sequencing libraries were prepared using kit which implements universal molecular indices that help to sensitively filter biological bias during data analysis. Sequencing data were processed by multidimensional biostatistical approaches. **Conclusion:** We identified specific miRNA profile enabling to distinguish the patients accordingly to their response to chemoradiotherapy.

Key words

microRNA – rectal cancer – predictive biomarker

Východiska

Kolorektální karcinom je třetí nejčastější nádorové onemocnění celosvětově a druhá nejčastější příčina úmrtí spojená s nádorovým onemocněním dospělé populace. ČR se bohužel řadí mezi státy s nejvyšší incidencí kolorektálního karcinomu a karcinomu rekta a rektosigmoideální junkce (dále již jen jako karcinom rekta) tvoří přibližně 40 % všech případů kolorektálního karcinomu [1,2]. Zhruba polovina pacientů s karcinomem rekta je diagnostikována v lokálně pokročilém stadiu onemocnění, které představuje tumory v klinickém stadiu II a III definované jako cT3 a cT4 a/nebo tumory s metastatickým postižením regionálních uzlin. Na rozdíl od karcinomů lokalizovaných v tlustém střevě karcinomy lokalizované v oblasti rekta obecně vykazují vyšší invazivitu a častější relaps po chirurgickém zákroku. Tudiž tato onemocnění vyžadují rozdílné léčebné postupy [3]. Podání neoadjuvantní chemoterapie (NCHRT) před chirurgickým výkonem významně zlepšilo prognózu pacientů a jejich celkovou dobu přežívání. Cílem NCHRT je pokud možno co nejvíce zmenšit rozsah samotného nádoru, a tím pádem umožnit co nejvíce zachovnou operaci. Bohužel odpověď na léčbu se mezi jednotlivými pacienty výrazně liší. Zatímco někteří pacienti dosáhnou kompletní patologické odpovědi na léčbu nebo alespoň výrazného zmenšení tumoru, část pacientů vykazuje primární rezistenci vůči NCHRT a je tak zbytečně vystavována toxickým účinkům léčby. Stav postižení pacientů po NCHRT a před operací je v dnešní době založen výhradně na zobrazovacích metodách.

Ty ale nedosahují dostatečné citlivosti. Proto je komplikované přesně určit TNM stadium v době restagingu [4]. Přidavný biomarker by mohl výrazně zpřesnit ycTNM klasifikaci či příp. již předem určit, zda pacient z léčby bude profitovat či ne. MikroRNA (miRNA) jsou krátké nekódující RNA schopné posttranskripční regulace genové exprese. Jejich přítomnost byla prokázána i v tělních tekutinách, což je předurčuje k využití jako neinvazivních biomarkerů. MiRNA navíc vykazují výjimečnou stabilitu v tělních tekutinách a je možné je studovat pomocí konvenčních metod molekulární biologie [5,6]. Nicméně studium expresních profilů z tělních tekutin je technologicky náročné a přináší mnoho výzev. Tato studie se zabývá využitím metody sekvenování nové generace pro stanovení globálního miRNA profilu krevní plazmy pacientů s karcinomem rekta, kteří profitovali z NCHRT, a pacientů, kteří neměli z léčby dostatečný benefit.

Materiál a metody

TNM klasifikace nádoru byla stanovována v období před terapií (klinický staging TNM – cTNM), po neoadjuvantní terapii (ycTNM) a po samotné resekci nádoru (patologický staging TNM – pTNM). Všichni pacienti zařazení do studie podepsali informovaný souhlas. Z odebraných vzorků krevní plazmy byla izolována celková RNA obohacená o frakci krátkých RNA pomocí miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen). Čistota a kvantita získané RNA byly stanoveny spektrofotometricky a fluorimetricky. K analýze miRNA expresních profilů krevní plazmy byly použity vzorky RNA

z plazmy odebrané pacientům v době ycTNM restagingu (56), a párové vzorky RNA z plazmy odebrané pacientům před zahájením NCHRT v době cTNM (40). K analýze miRNA expresních profilů byl použit Qiaseq miRNA Library Kit (Qiagen), který umožňuje přípravu miRNA obohacených cDNA knihoven, a tudíž daleko citlivější analýzu globálního miRNA profilu. Příprava tímto způsobem zahrnuje použití univerzálních molekulárních indexů, které také umožňují odstranění problému s extrémní abundancí miR-486-5p ve vzorcích krevní plazmy. Ta je běžným kontaminantem, s nímž se dnešní sekvenování nové generace krevního séra a plazmy potýká. Kvalita cDNA knihoven byla stanovována pomocí přístroje TapeStation 2200 System (Agilent) a Qubit® 2.0 Fluorimeter (Life Technologies). Sekvenování nové generace bylo provedeno za použití přístroje NextSeq 500/550 (Illumina) a chemie High Output Kit v2, 75 cycles (Illumina). Expresní data byla analyzována pomocí online nástroje Chimera a získaná data byla statisticky zhodnocena pomocí nástroje Bioconductor edgeR a balíčku DESeq2.

Výsledky

Byly srovnány expresní profily získané sekvenováním nové generace RNA izolované z krevní plazmy odebrané před terapií. Pacienti byli rozděleni do skupin s dobrou odpovědí na léčbu (stupeň regrese nádoru [tumor regression grade – TRG] 3 + 4) a špatnou nebo žádnou odpovědí na léčbu (TRG 0 + 1 + 2). Pomocí statistické analýzy bylo takto identifikováno 52 miRNA s významně deregulovanou expresí ($p < 0,05$). Celkem 21 miRNA

vykazovalo zvýšenou expresi (např. hsa-miR-450a-1-3p, hsa-miR-511-5p, hsa-miR-937-3p, hsa-miR-1233-5p) a 31 miRNA vykazovalo sníženou expresi (např. hsa-miR-320d, hsa-miR-100-5p, hsa-miR-10a-3p, hsa-miR-206, hsa-miR-200a-5p) ve vzorcích krevní plazmy pacientů s TRG 0 + 1 + 2 oproti vzorkům pacientů s TRG 3 + 4. Při srovnání profilů vzorků plazmy odebraných po terapii v době ycTNM restagingu a rozdělených do skupin pacientů s metastatickým postižením uzlin (pN+) a pacientů bez postižení uzlin (pN-) bylo identifikováno 65 miRNA s významně rozdílnou expresí ($p < 0,05$), 37 se zvýšenou (např. hsa-miR-192-5p, hsa-miR-143-3p, hsa-miR-196a-5p, hsa-miR-217-5p) a 28 se sníženou (např. hsa-miR-548a-5p, hsa-miR-383-5p, hsa-miR-31-5p, hsa-miR-509-3p) ve vzorcích pacientů pN+ oproti vzorkům pacientů pN-. Při analýze expresních profilů vzorků plazmy odebraných po terapii a rozdělených do skupin pacientů s pT3 a pT1 + pT2 bylo nalezeno 58 miRNA s rozdílnou expresí ($p < 0,05$), 37 miRNA se zvýšenou expresí (např. hsa-miR-508-3p, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-512-3p, hsa-miR-214-5p) a 21 miRNA se sníženou expresí (např. hsa-miR-378e, hsa-miR-92a-1-5p, hsa-miR-96-5p, hsa-miR-106a-5p) ve vzor-

cích pacientů s pT3 na rozdíl od pacientů s pT1 + pT2.

Diskuze a závěr

V současné době není k dispozici žádný prediktivní biomarker odpovědi pacientů s karcinomem rekta na NCHRT i přesto, že se již několik studií zabývalo deregulací miRNA v plazmě pacientů s karcinomem rekta v závislosti na jejich odpovědi na NCHRT a metastatickém postižení uzlin [7–9]. Námi získané výsledky odhalily deregulovanou expresi miRNA ve vzorcích krevní plazmy pacientů vykazujících patologickou odpověď na léčbu oproti pacientům s nízkou či žádnou odpovědí. Po validaci výsledků na vzorcích nezávislé skupiny pacientů by mohla být identifikována cirkulující miRNA či panel cirkulujících miRNA, které by sloužily jako neinvazivní prediktivní biomarker odpovědi na NCHRT. Rozdíly v expresních profilech cirkulujících miRNA byly navíc prokázány i mezi pacienty s metastatickým postižením lokálních uzlin a bez metastatického postižení. Nakonec byla zjištěna deregulace miRNA v závislosti na patologickém rozsahu nádoru. MiRNA deregulované u pacientů s pN+ a u pacientů s pT3 na rozdíl od pacientů s pN- a pT1 + pT2 by mohly sloužit jako přídatný ukazatel při určování ycTNM a tím výrazně napomoci

plánování chirurgického zákroku a dalších léčebných postupů.

Literatura

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424. doi:10.3322/caac.21492.
2. Zavoral M, Suchanek S, Majek O et al. Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress. *World J Gastroenterol* 2014; 20(14): 3825. doi:10.3748/wjg.v20.i14.3825.
3. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6): 1471–1474. doi:10.1245/s10434-010-0985-4.
4. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of rectal cancer: an overview and update on recent advances. *Am J Roentgenol* 2015; 205(1): W42–W55. doi:10.2214/AJR.14.14201.
5. Sohel MH. Extracellular/circulating microRNAs: release mechanisms, functions and challenges. *Achiev Life Sci* 2016; 10(2): 175–186. doi:10.1016/j.als.2016.11.007.
6. Ishikawa H, Yamada H, Taromaru N et al. Stability of serum high-density lipoprotein-microRNAs for preanalytical conditions. *Ann Clin Biochem* 2017; 54(1): 134–142. doi:10.1177/0004563216647086.
7. Yu J, Li N, Wang X et al. Circulating serum microRNA-345 correlates with unfavorable pathological response to preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7(39): 64233–64243. doi:10.18632/oncotarget.11649.
8. Hiyoshi Y, Akiyoshi T, Inoue R et al. Serum miR-143 levels predict the pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Oncotarget* 2017; 8(45): 79201–79211. doi:10.18632/oncotarget.16760.
9. Azizian A, Kramer F, Jo P et al. Preoperative prediction of lymph node status by circulating mir-18b and mir-20a during chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *World J Surg* 2015; 39(9): 2329–2335. doi:10.1007/s00268-015-3083-8.

Chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu – analýza výsledků léčby na základě dat z národních registrů

Chemoembolization for Treatment of Hepatocellular Carcinoma – National Registry-Based Analysis

Rohan T.^{1,2}, Andrašina T.^{1,2}, Uher M.^{3,4}, Matkulčík P.², Zavadil J.^{1,2}, Staňková M.^{1,2}, Čechová B.^{2,5}, Jandurová L.², Válek V.^{1,2}

¹ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

² LF MU, Brno

³ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

⁴ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

⁵ CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

Souhrn

Východiska: Cílem je zhodnotit přínos transarteriální chemoembolizace (transarterial chemoembolization – TACE) u léčby hepatocelulárního karcinomu (hepatocellular carcinoma – HCC) na základě analýzy dat z národních registrů a porovnání výsledků mezi regiony s nestejnou frekvencí využití radiologických intervenčních metod. **Materiály a metody:** V Národním onkologickém registru bylo v letech 2010–2016 evidováno 4 343 pacientů s primární diagnózou HCC jater. Tato data byla doplněna o údaje z Národního registru hrazených zdravotních služeb a Evidence zemědělných osob. Primární léčba HCC byla kategorizována jako jaterní resekce, ablace jater, TACE jater a chemoterapie. Analýza dat z regionů poskytla údaje o frekvenci léčebných výkonů intervenční radiologie pro léčbu HCC. Všechny 14 krajů bylo rozděleno na základě četnosti použití intervenčních metod (< 15 %, > 15 %) na regiony s vysokou a nízkou mírou zastoupení radiologických intervencí při léčbě HCC. Pro analýzu přežití byl použit Kaplanův-Meierův test a k analýze míry rizika (hazard ratio – HR) Coxův regresní model. **Výsledky:** Dle dostupných údajů bylo primárně léčeno jen 1 730 pacientů, z nichž 285 (16,5 %) bylo léčeno TACE. Medián přežití celé analyzované populace byl signifikantně rozdílný v regionech s vysokou a nízkou mírou četností radiologické intervenční léčby (13,2 vs. 6,5 měsíce, $p < 0,001$), přičemž pacienti z oblasti s vysokou četností radiologické intervenční léčby měli signifikantně nižší riziko úmrtí během léčby (HR 0,73; 0,66–0,81). Medián přežití pacientů léčených TACE byl 15,8 měsíce (13,5–18,1), rozdíl přežití nebyl v regionech signifikantní. **Závěr:** Použití radiologické intervenční léčby je významným faktorem přežití pacientů s HCC. Studium dat z onkologických registrů může být zdrojem dalších užitečných informací a potenciálně tak zvýšit efektivitu léčby.

Klíčová slova

hepatocelulární karcinom – analýza přežití – intervenční radiologie – transarteriální chemoembolizace

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Onkologické radiologické intervence a jejich přínos v rámci komplexní onkologické léčby, srovnání s celorepublikovými výsledky onkologické léčby vybraných diagnóz II“ (MUNI/A/1574/2018), podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytl MŠMT v roce 2018. Dále byla publikace podpořena grantem č. 15-32484A MZČR.

This work was created at Masaryk University in the project „Oncological radiological interventions and their benefit in complex oncological treatment, comparison of dedicated oncological treatment results data of the Czech republic II“ (MUNI/A/1574/2018), supported by Ministry of Education, Youth and Sports. This publication was additionally supported by Ministry of Health grant No. 15-32484A.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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

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



MUDr. Tomáš Andrašina, Ph.D.

Klinika radiologie a nukleární

medicíny

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: andrasina.tomas@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 3. 2019

Přijato/Accepted: 4. 3. 2019

Summary

Background: To evaluate survival benefit in patient undergoing transarterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma (HCC) by national registry data analysis and comparison of regions with unequal usage of interventional radiology procedures. **Materials and methods:** A total of 4,343 patients with primary diagnosis of HCC between 2010–2016 were extracted from the databases of The Czech National Cancer Registry. The analysis was supported by data from the National Registry of Paid Health Services and the Death Records Database. Primary treatment option was categorized as liver resection, ablation, TACE and chemotherapy. The regional data analysis provided information of interventional radiology procedures frequency for primary treatment of HCC. The 14 main regions were symmetrically divided to group with well-developed interventional radiology service and low-developed interventional radiology service according the frequency of stage adjusted interventional radiology procedure usage (< 15%, > 15%). Kaplan-Meier and Cox regression were used for survival and hazard ratios (HR) analyses. **Results:** Only 1,730 patients had assessed any primary treatment option, 16.5 % (285) were treated by TACE. Median of survival were significantly different in regions with well and low developed interventional radiology service for whole study population (13.2 vs. 6.5 months, $p < 0.001$), patients treated in regions with well-developed interventional radiology service had lower risk of death during treatment (HR 0.73; 0.66–0.81). The patient treated by TACE had median of survival 15.8 months (13.5–18.1), while the survival was not significantly different in region groups. **Conclusion:** The usage of anticancer therapies based on interventional radiology procedures is a huge factor influences the survival of HCC patient according population-based data. Studies gathering data from cancer register databases can provide further information on treatment effectiveness.

Key words

hepatocellular carcinoma – survival analysis – interventional radiology – transarterial chemoembolization

Východiska

Hepatocelulární karcinom (hepatocellular carcinoma – HCC) je celosvětově třetí nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Přibližně 90 % HCC má známou příčinu. Mezi nejčastější důvody patří alkoholismus, hepatitida B a hepatitida C [1]. Vrchol incidence nastává mezi 70. a 85. rokem života. V ČR incidence až do roku 2010 postupně stoukala na 9 případů na 100 000 obyvatel, v roce 2010 se vzestup incidence zastavil a je patrný její mírný pokles. Na relativní úspěchy onkologické léčby v posledních letech ukazuje postupně klesající křivka poměru mortality a incidence [2]. Nicméně i přes komplexní onkologickou léčbu má HCC dosud velmi špatnou prognózu.

Rozsah nádoru vyjádřený TNM klasifikací a celkový výkonnostní stav pacienta určují algoritmus léčby u většiny nádorových onemocnění. U HCC je klíčový pro prognózu a možnosti léčby i stav jaterního parenchymu popsany Childovou-Pughovou klasifikací. Komplexní systém hodnocení pacientů stran prognózy a možnosti terapie podpořený výsledky evidence-based medicine navrhla Barcelonská skupina BCLC (Barcelona Clinic for Liver Cancer) staging system. V Evropě je tento systém akceptován. BCLC klasifikace dělí pacienty do pěti skupin. V časných stadiích (skupiny 0 a A) musí být vždy zvažována terapie s kurativním záměrem. K takovým

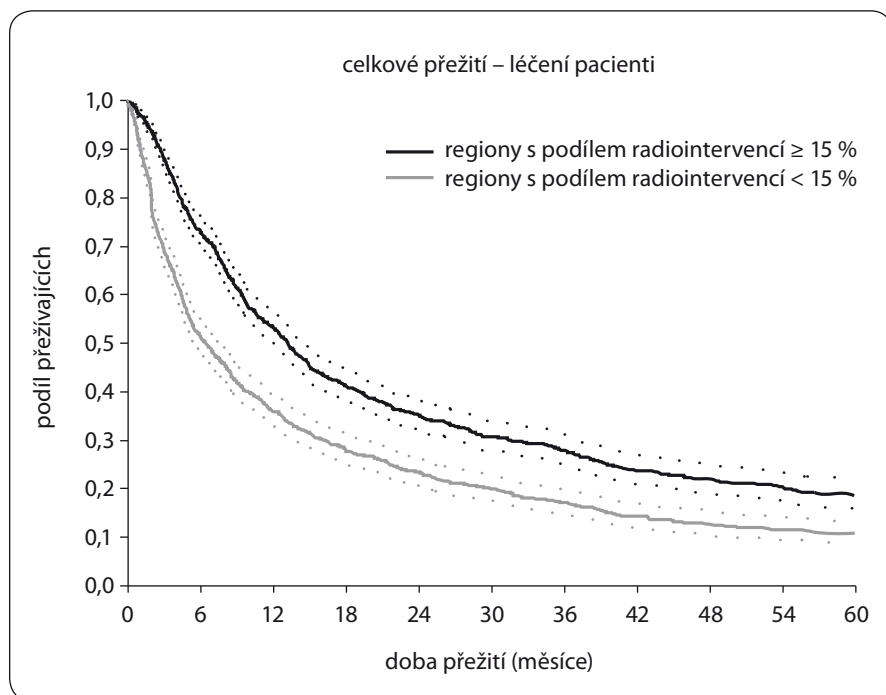
postupům patří resekce, transplantace jater a termální ablace. Pro pacienty ve středně pokročilém stadiu (skupina B)

je metodou volby transarteriální chemoembolizace (transarterial chemoembolization – TACE), která dokáže

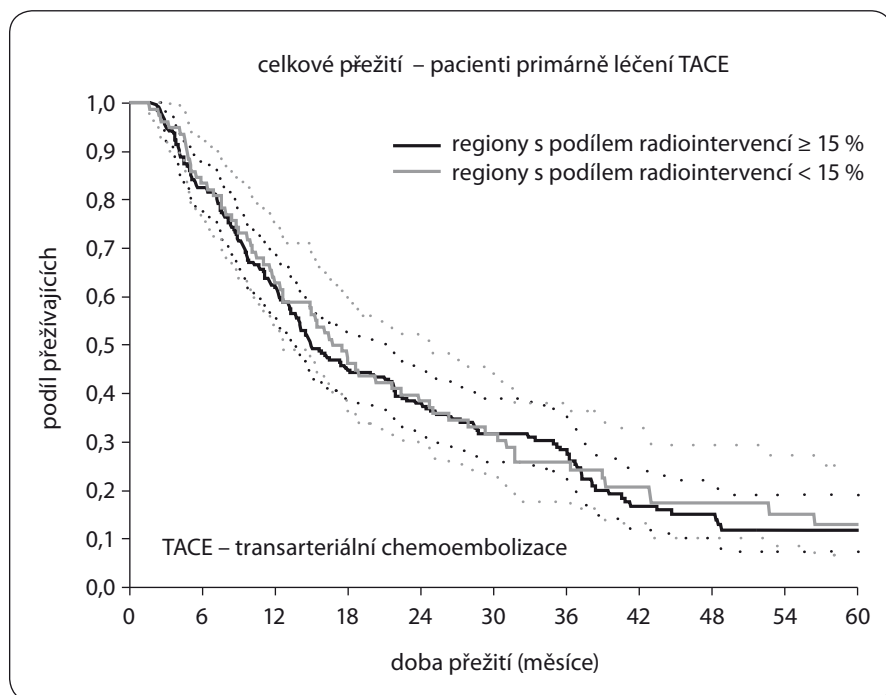
Tab. 1. Základní charakteristika souboru léčených pacientů a struktura primární léčby dle regionu péče.

	Celkem (n = 1 730)	Regiony s podílem radiointervencí ≥ 15 % (n = 879)	Regiony s podílem radiointervencí < 15 % (n = 851)	Hodnota p
Pohlaví				
muži	1 256 (72,6 %)	655 (74,5 %)	601 (70,6 %)	0,069
ženy	474 (27,4 %)	224 (25,5 %)	250 (29,4 %)	
Věk v době diagnózy	67,1 ± 9,8 68 (62; 73)	66,6 ± 9,6 67 (62; 73)	67,7 ± 10,0 68 (62; 74)	0,018
Stadium				
I	171 (9,9 %)	107 (12,2 %)	64 (7,5 %)	< 0,001
II	250 (14,5 %)	147 (16,7 %)	103 (12,1 %)	
III	327 (18,9 %)	181 (20,6 %)	146 (17,2 %)	
IV	573 (33,1 %)	243 (27,6 %)	330 (38,8 %)	
neznámé	409 (23,6 %)	201 (22,9 %)	208 (24,4 %)	
Chirurgická léčba	495 (28,6 %)	277 (31,5 %)	218 (25,6 %)	0,007
Radiologická intervence	294 (17,0 %)	214 (24,3 %)	80 (9,4 %)	< 0,001
Cílená léčba	393 (22,7 %)	226 (25,7 %)	167 (19,6 %)	0,003
Jiná léčba (chemoterapie, radioterapie, ostatní)	665 (38,4 %)	244 (27,8 %)	421 (49,5 %)	< 0,001

U věku je uveden průměr ± SD a medián (25. kvantil; 75. kvantil) a hodnota p Mannova-Whitneyho testu. Ostatní proměnné jsou popsány absolutní (relativní) četností a uvedena je hodnota p Pearsonova chí-kvadrát testu.



Graf 1. Celkové přežití pacientů léčených pro hepatocelulární karcinom v regionech.



Graf 2. Celkové přežití pacientů s hepatocelulárním karcinomem primárně léčených TACE.

prodloužit celkové přežití pacientů. Pacienti s pokročilým HCC patřící do skupiny C by měli být léčeni systémovou léčbou. Pro pacienty s velmi pokročilým HCC se špatnou celkovou funkcí jater a špatným výkonnostním stavem (skupina D) je nejlepší volbou léčba sym-

ptomatická [3]. Dostupnost radiologických intervenčních metod není v ČR homogenní, existují značné regionální rozdíly.

Cílem je zhodnotit přínos TACE u léčby HCC na základě analýzy dat z národních registrů a porovnat výsledky mezi re-

giony s nestejnou frekvencí využití radiologických intervenčních metod.

Materiály a metody

V Národním onkologickém registru bylo v letech 2010–2016 evidováno 4 343 pacientů s primární diagnózou HCC jater. Tato data byla doplněna o údaje z Národního registru hrazených zdravotních služeb a Evidence zemřelých osob. Primární léčba HCC byla kategorizována jako jaterní resekce, ablace jater, TACE jater a chemoterapie. Kategorizace typů léčby probíhala na základě vyhledání kódů jednotlivých výkonů vykazovaných pro zdravotní pojišťovny. Analýza dat z regionů poskytla údaje o frekvenci léčebných výkonů intervenční radiologie pro léčbu HCC. Na základě četnosti použití intervenčních metod (zejména výkonu chemoembolizace) bylo 14 krajů ČR rozděleno na regiony s vysokou a nízkou mírou zastoupení radiologických intervencí při léčbě HCC (< 15% a > 15% podíl intervencí v rámci iniciační léčby HCC). Pro analýzu přežití byl použit Kaplanův-Meierův test a k analýze míry rizika (hazard ratio – HR) Coxův regresní model.

Výsledky

Dle dostupných údajů bylo primárně léčeno jen 1 730 pacientů, z nichž 285 (16,5 %) TACE. Charakteristiky hodnocených pacientů jsou uvedeny v tab. 1. Medián přežití celé analyzované populace byl signifikantně rozdílný v regionech s vysokou a nízkou mírou četností radiologické intervenční léčby (13,2 vs. 6,5 měsíce, $p < 0,001$), přičemž pacienti z oblastí s vysokou četností radiologické intervenční léčby měli signifikantně nižší riziko úmrtí během léčby (HR 0,73; 0,66–0,81) (graf 1). Medián přežití pacientů léčených TACE byl 15,8 měsíce (13,5–18,1), rozdíl přežití nebyl v regionech signifikantní (graf 2). Riziko úmrtí bylo v regionech s nižším podílem radiologické intervenční léčby 1,37× vyšší než v regionech s vyšším podílem intervenční léčby. Současně byl patrný nárůst poměru rizika úmrtí u vyšších stadií dle TNM (stadium I HR 1,00; stadium II HR 1,9; stadium III HR 3,78; stadium IV HR 6,70; neznámé stadium HR 3,54).

Diskuze

HCC zůstává i přes pokroky v léčbě onemocněním s velmi špatnou prognózou. Mezi kurativní léčbu patří chirurgická resekce a transplantace jater, přičemž výhodou transplantace je současně řešení jaterní cirhózy. V ČR je transplantace u HCC využívána pouze v jednotkách případů za rok [4]. U malých ložisek je při léčbě lokálních ablací dosahováno podobných výsledků přežití jako při chirurgické resekci [3]. Počet evidovaných HCC v letech 2010–2016 v našem souboru koresponduje s incidencí udávanou v literatuře. Predominance léčených mužů v rámci analyzovaných dat ČR (3,5 : 1) se liší od evropských dat a byla vyšší než v dostupné literatuře (2–2,5 : 1) [3]. Tuto skutečnost lze vysvětlit regionálními rozdíly v etiologii vzniku HCC, v ČR predominantně vznikající v terénu alkoholické cirhózy. TACE je metodou volby pro léčbu víceložiskového HCC u pacientů se zachovanou funkcí jater a dobrým celkovým stavem (stadium B dle BCLC). Očekávaná míra přežití u této skupiny pacientů se s efektivnější léčbou prodlužuje, medián přežití byl v roce 2012 20 měsíců, v roce 2018 > 30 měsíců [3].

Evidence stadií do národních registrů je charakterizována dle TNM klasifikace. To limituje srovnání s doporučeními EASL, která hodnotí nejen rozsah ne-

moci (velikost, četnost, postižení uzlin) ale i funkční stav jater dle Childovy-Pughovy klasifikace. Tyto potřebné údaje nelze z národních registrů v současné situaci získat. Medián přežití po chemoterapii byl v našem souboru pacientů 15,8 měsíce, naopak v celosvětových randomizovaných studiích je ve stadiu B dle BCLC udáváno přežití min. 20–30 měsíců [3]. Tento rozdíl lze částečně vysvětlit přítomností převážně pokročilých stadií naší neselektované skupiny pacientů.

Překvapivé je zjištění, že pouze 39,83 % pacientů s hepatocelulárním karcinomem bylo dle národních registrů léčeno, což může ukazovat na nedostatky v systému hlášení nádorů. Fakt že v ČR je 51 % primárních jaterních nádorů spojeno s nadměrnou konzumací alkoholu, může také částečně vysvětlit malý počet léčených pacientů vzhledem k časté problematické compliance této skupiny populace [1].

Dále 38,4 % (665) z těchto pacientů nebylo léčeno cíleně pravděpodobně z důvodu pokročilého onemocnění a špatného celkového stavu pacienta. Velmi malý podíl stadií I dle TNM (9,9 %) ve srovnání s dostupnou literaturou (až 54 %) [5] ukazuje na pozdní záchyt onemocnění v naší populaci a také možný podíl nedostatečného systému sledo-

vání a spolupráce ve screeningu rizikových pacientů.

Závěr

Radiologie a radiologické intervence mají v managementu a léčbě pacientů s hepatocelulárním karcinomem zásadní roli. Použití radiologické intervenční léčby je významným faktorem delšího přežití pacientů s hepatocelulárním karcinomem. Studium dat z onkologických registrů může být zdrojem dalších užitečných informací a potenciálně tak zvýšit efektivitu léčby. V současnosti má intervenční radiologie potenciál řešit více než 50 % pacientů s HCC a prokazatelně prodlužuje přežití pacientů.

Literatura

1. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol* 2017; 3(12): 1683–1691. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3055.
2. SVOD. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. [online]. Dostupné z: <http://svod.cz/>.
3. Galle PR, Forner A, Llovet JM et al. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69(1): 182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
4. Truncka P, Gerlei Z, Lisik W et al. Liver transplantation in Central Europe. *Clin Exp Hepatol* 2016; 2(1): 21–26. doi: 10.5114/ceh.2016.58853.
5. Liu C, Duan L, Lu W et al. Prognosis evaluation in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy: comparison of BCLC, TNM and Hangzhou criteria staging systems. *PLoS One* 2014; 9(8): e103228. doi: 10.1371/journal.pone.0103228.

Změny hladin cirkulujících mikroRNA u pacientů s nádory jater podstupujících termální ablací a transarteriální chemoembolizaci

Dynamic Changes in Circulating MicroRNA Levels in Liver Cancer Patients Undergoing Thermal Ablation and Transarterial Chemoembolization

Zavadil J.¹, Juráček J.², Čechová B.², Andrašina T.¹, Slabý O.², Goldberg N.³

¹ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

² CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

³ Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston

Souhrn

Východiska: Pacienti s primárními a sekundárními nádory jater, kteří nemohou nebo nechtějí podstoupit chirurgickou terapii, jsou možnými kandidáty pro použití metod intervenční radiologie – transarteriální chemoembolizace (TACE) či termální ablace (TA). Obě metody způsobují charakteristické změny v jaterní tkáni (zánět, hypoxie, zvýšená teplota, destrukce tkáně), které jsou navíc doprovázeny systémovou sekrecí cytokinů nebo mikroRNA (miRNA). Cílem studie bylo proto sledování dynamiky změn v hladinách cirkulujících miRNA asociovaných s hypoxií (miRNA-21, miRNA-210), poškozením jater (miRNA-122) a epitelálně-mezenchymální tranzicí (miRNA-200a) u pacientů podstupujících TA a TACE a zhodnocení závislosti těchto změn na systémovém účinku intervenčních zákroků. **Materiál a metody:** Do studie bylo zařazeno 10 pacientů s primárním hepatocelulárním karcinomem, léčených TACE, a 10 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem lokalizovaným v játrech, léčených TA. TA byla provedena za použití radiofrekvenčního nebo mikrovlnného generátoru (RITA, Microsulis, AngioDynamics, Inc), pro TACE byly použity embolizační částice s navázaným doxorubicinem (DCBeads, Bio-compatibles Ltd.). Zhodnocení nádorového onemocnění bylo provedeno pomocí RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), mRECIST (modified RECIST) kritérií a volumetrie. Koncentrace miRNA byly u každého pacienta měřeny ve čtyřech časových odběrech (před zákrokem, ihned po něm a s odstupem 24 hod a 1 týden) pomocí miRNA specifických TaqMan® Assays a metody kvantitativní polymerázové řetězové reakce. **Výsledky:** V rámci studie byla pozorována změna hladin sledovaných miRNA u všech intervencí. U TA došlo ke statisticky významnému vzestupu hladiny miR-122 a miR-200a ihned po zákroku, zatímco u TACE byl pozorován významný nárůst cirkulujících miRNA až 24 hod po intervenci (miR-21, miR-210, miR-122, miR-200a). U obou metod následoval po iniciálním vzestupu postupný pokles hladin miRNA na původní hladinu. Zjištěné změny dynamiky hladin cirkulujících miRNA odpovídají předpokládanému biologickému efektu TA a TACE a jejich odlišnému působení na nádorovou tkáň. **Závěr:** Výsledky pilotní studie poukazují na potenciální využití cirkulujících miRNA pro monitorování systémového efektu TA a TACE.

Klíčová slova

mikroRNA – intervenční radiologie – hepatocelulární karcinom – kolorektální – novotvary

Tato práce vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu MUNI/A/1574/2018 a dále byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví České republiky, granty č. 15-32484A, 16-31765A a 16-31314A.

This work was created at Masaryk University as part of the project MUNI/A/1574/2018 and it was supported by Czech Ministry of Health grants No. 15-32484A, 16-31765A and 16-31314A.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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

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



MUDr. Jan Zavadil
Klinika radiologie a nukleární medicíny
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
email: zavadil.jan@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 3. 2019

Přijato/Accepted: 4. 3. 2019

Summary

Background: Hepatic cancer patients who cannot undergo surgical resection of tumour are candidates for methods of interventional radiology – transarterial chemoembolization (TACE) or thermal ablative (TA) therapy. Both methods are causing characteristic changes in liver tissue (inflammatory immune response, hypoxia, elevated temperature, tissue destruction) which are accompanied with systemic secretion of cytokines or microRNAs (miRNAs). The aim of our study was to investigate whether the level of circulating miRNAs related to hypoxia (miR-21 and miR-210), liver injury (miR-122) and epithelial-mesenchymal transition (miR-200a) could reflect systemic effect of these intervention techniques. **Materials and methods:** Study consisted of 10 primary hepatocellular carcinoma patients treated with TACE and 10 patients with liver metastases of colorectal cancer treated with TA. Thermal ablation was performed using the radiofrequency or microwave generator (RITA, Microsulis, AngioDynamics, Inc), for TACE drug eluting beads (DCBeads, Biocompatibles Ltd.) were used. Tumours were evaluated using RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), mRECIST (modified RECIST) criterion and volumetry. For all patients we determined concentrations of miRNA in blood plasma samples from four time points (before intervention, immediately after intervention, 24 hours after intervention, 1 week after intervention) using TaqMan® Assays and quantitative real time polymerase chain reaction method. **Results:** After both intervention techniques we observed changes in circulating miRNA levels. In TA cases we observed significant increase of miR-122 and miR-200a concentrations immediately after intervention, on the contrary in TACE we observed increase in miRNA concentration at time point 24 hours after intervention (miR-21, miR-210, miR-122, miR-200a). Increased concentration of circulating miRNA was followed by subsequent decline to initial level. These changes were consistent with presumed biological effect of TA and TACE on tumour tissue. **Conclusion:** Data of this pilot study show potential usage of circulating miRNA for monitoring of systemic effect of thermal ablative and intraarterial therapies.

Key words

microRNA – interventional radiology – hepatocellular carcinoma – colorectal – neoplasms

Východiska

Maligní nádory jater jsou kvůli svému často agresivnímu chování a rezistenci ke konvenční terapii celosvětově druhou nejčastější příčinou smrti u mužů a šestou u žen. V roce 2016 bylo v ČR nově diagnostikováno 918 případů primárních nádorů jater, nicméně největší skupinu tvoří sekundární tumory jater (60–80 %). Nejčastěji se jedná o metastázy kolorektálního karcinomu, nádorů prsu či neuroendokrinních tumorů [1]. Základní terapeutickou možností u ložiskových procesů jater představuje chirurgická resekce, avšak většina pacientů s jaterními nádory je diagnostikována ve středním a pokročilém stadiu, které už není resekovatelné kvůli rozsahu, prorůstání do cév či okolí jater, celkovému špatnému stavu pacienta a funkci jater. Jednou z možností terapie jsou metody intervenční radiologie, jako je termální ablace (TA) nebo transarteriální chemoembolizace (TACE). TA je založena na lokálním zahřátí tkáně, které vede k destrukci nádorové tkáně. Naproti tomu TACE kombinuje efekt lokální ischemie a chemoterapie při selektivní obstrukci arteriálního zásobení nádoru. Úspěšnost intervenčních zákroků závisí nejen na biologické povaze, velikosti nádoru, technickém provedení a reakci organismu, ale také na molekulárních změnách spojených s těmito procedurami. Obě metody jsou totiž spojeny s cha-

rakteristickými změnami v destruované nádorové tkáni, zejména se jedná o záleňlivé změny, hypoxii, apoptózu a elevaci teploty [2,3] doprovázené systémovou sekrecí cytokinů, růstových faktorů nebo mikroRNA (miRNA) do krevního řečiště [4,5].

MiRNA jsou nekódující jednořetězcové RNA dlouhé přibližně 21–23 nukleotidů, které posttranskripčně regulují expresi až poloviny lidských protein-kódujících genů. Díky tomu se podílí na důležitých biologických procesech, ale jsou také zapojeny do rozvoje mnoha onemocnění vč. těch nádorových. Změny v expresních profilech miRNA byly kromě nádorové tkáně pozorovány také v tělních tekutinách, kde mohou odrážet některé vlastnosti tumoru nebo průběh onemocnění. Některé studie popisují také významnou úlohu miRNA v mezibuněčné komunikaci. Příkladem může být sekrece miRNA v důsledku hypoxie vyvolané TACE vedoucí ke zvýšené angiogenezi, která hraje důležitou roli ve vzniku lokálních recidiv a metastazování HCC [6]. Stejně tak mohou být miRNA sekretovány jako odpověď na termální poškození tkáně, což může souviset s vyšším výskytem nových intrahepatických ložisek u pacientů léčených TA ve srovnání s chirurgickou resekci (až o 25–39 %) [7]. Dosud byla hladina některých miRNA asociována s prognózou a léčebnou odpovědí u pacientů

léčených TACE [8], popř. byla popsána změna hladiny konkrétních miRNA související s účinností léčby [9]. Klinický výstup u pacientů podstupujících TA i TACE se výrazně liší a je těžké ho předpovědět. Citlivé a specifické biomarkery pro predikci léčebné odpovědi by proto mohly zefektivnit výběr a nastavení terapie. Vhodnými kandidáty pro tyto biomarkery by mohly být právě cirkulující miRNA.

Materiál a metody

Do prospektivní studie bylo zařazeno celkem 20 pacientů léčených na Klinice radiologie a nukleární medicíny Fakultní nemocnice Brno. Z tohoto počtu bylo 10 pacientů diagnostikováno s primárním hepatocelulárním karcinomem (léčebná modalita TACE) a 10 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem lokalizovaným v játrech (léčba TA). Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas. Pro TA byl použit radiofrekvenční nebo mikrovlnný generátor (RITA, Microsulis, AngioDynamics, Inc), TACE byla provedena za použití embolizačních částic s navázaným doxorubicinem (DCBeads, Biocompatibles Ltd.). Koncentrace miRNA byly u každého pacienta stanoveny ve čtyřech sériových vzorcích krevní plazmy odebraných v různých časových intervalech (před zákrokem, ihned po něm a s odstupem 24 hod a 1 týden). Vzorky plné krve byly

odebrány za použití odběrových zkumavek S-Monovette® 9 ml K3E (Sarstedt, Německo), krevní plazma byla poté získána centrifugací (1 000 g / 10 min / 4 °C). Celková RNA obohacená o frakci krátkých RNA byla izolována za použití miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, Hilden, Německo). Hladina jednotlivých miRNA byla stanovena pomocí specifických TaqMan® MicroRNA Assay (ThermoFisher Scientific, Waltham, USA) a metody kvantitativní polymerázové řetězové reakce (quantitative real time polymerase chain reaction – qRT-PCR) v souladu s protokolem výrobce. Absolutní koncentrace byla získána za použití syntetických miRNA oligonukleotidů (Integrated DNA Technologies, Inc, Coralville, Iowa, USA), které byly sériově ředěny a analyzovány paralelně se vzorky pacientů. Ct (cycle of threshold) hodnoty biologických vzorků byly na základě příslušných kalibračních křivek převedeny na koncentraci miRNA. Změna hladiny miRNA mezi sledovanými časovými úseky byla hodnocena pomocí Mannova-Whitneyho U testu.

Výsledky

Za účelem sledování změn v dynamice hladin cirkulujících miRNA v závislosti na provedeném výkonu TA nebo TACE jsme analyzovali hladiny miRNA asociovaných s hypoxií (miRNA-21 a miRNA-210), s poškozením jaterní tkáně (miRNA-122) a epiteliálně-mezenchymální tranzicí (miRNA-200a). U TA byl pozorován signifikantní nárůst hladin zkoumaných miRNA ihned po zákroku (miR-122, $p = 0,0059$; miR-200a, $p = 0,002$). U TACE byl vzestup hladin cirkulujících miRNA pozorován až v čase 24 hod po intervenci (miR-21, $p = 0,002$; miR-210, $p = 0,00593$; miR-122, $p = 0,0137$; miR-200a, $p = 0,0195$). U obou metod byl počáteční vzestup následován postupným snižováním hladin miRNA.

Diskuze

Klinický výstup se u pacientů podstupujících TA i TACE výrazně liší. Záro-

veň v současnosti chybí vhodný molekulární marker, který by umožnil predikovat léčebnou odpověď a úspěšnost terapie intervenčními metodami. V naší studii jsme analyzovali hladiny vybraných cirkulujících miRNA v průběhu TA a TACE. Analýza dat ukázala, že u obou metod dochází po výkonu ke změně hladin miRNA v cirkulaci, přičemž tato změna se u obou výkonů liší v dynamice. Tato změna odpovídá biologickému efektu, jakým způsobují destrukci tkáně. U radiofrekvenční ablace (RFA) k vlastní destrukci tumoru dochází teplem, které vzniká pohybem elektricky nabitých částic uvnitř tkáně působením vysokofrekvenčního proudu. Při této teplotě dochází okamžitě k rozrušení buněčné membrány a k postupné denaturaci bílkovin a v okrajových zónách také k uvolnění intracelulárního buněčného obsahu vč. miRNA do cirkulace. V okolí navozené nekrózy navíc dochází k zánětu. To zahrnuje mj. zvýšení exprese heat shock proteinů, ale i počtu zánětlivých buněk a lokálnímu i sérovému zvýšení markerů zánětu a proangiogenních faktorů [10]. U TACE spočívá princip destrukce nádorové tkáně v superselektivním podání směsi embolizačního materiálu a cytostatika. Vzniklá směs se dostane do presinusoidální oblasti cévního řečiště jater a zcela vyplní vasculární prostory ložiska. Takto dochází k hypoxii nádorové tkáně a k lokálnímu prodlouženému působení cystostatika ve vysoké koncentraci. Obojí vede k postupné nekróze buněk, nikoliv však okamžitě, jako tomu bylo u RFA. Pozorovaný nárůst miRNA v cirkulaci tedy koreloval s biologickou podstatou obou metod.

Na základě výsledků lze tedy předpokládat, že hladina sérových miRNA umožňuje sledovat průběh metod intervenční radiologie a mění se v závislosti na systémové odpovědi ovlivněné tkáně. Cirkulující miRNA proto mají potenciál sloužit jako neinvazivní bio-

markery predikující odpověď na terapii nebo úspěšnost výkonu.

Závěr

V rámci studie jsme ověřili, že hladina vybraných cirkulujících miRNA se u pacientů podstupujících TA a TACE dynamicky mění v závislosti na provedeném výkonu. Pilotní data naznačují potenciální použití cirkulujících miRNA pro monitorování systémového efektu metod intervenční radiologie.

Literatura

1. SVOD. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
2. Hänslér J, Wissniowski TT, Schuppan D et al. Activation and dramatically increased cytolytic activity of tumor specific T lymphocytes after radio-frequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2006; 12(23): 3716–3721.
3. McNally ME, Martinez A, Khabiri H et al. Inflammatory markers are associated with outcome in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(3): 923–928. doi: 10.1245/s10434-012-2639-1.
4. Erinjeri JP, Thomas CT, Samoilia A et al. Image-guided thermal ablation of tumors increases the plasma level of interleukin-6 and interleukin-10. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24(8): 1105–1112. doi: 10.1016/j.jvir.2013.02.015.
5. Liu M, Liu J, Wang L et al. Association of serum microRNA expression in hepatocellular carcinomas treated with transarterial chemoembolization and patient survival. *PLoS one* 2014; 9(10): e109347. doi: 10.1371/journal.pone.0109347.
6. Sergio A, Cristofori C, Cardin R et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(4): 914–921. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01712.x.
7. Tanis E, Nordlinger B, Mauer M et al. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. *Eur J Cancer* 2014; 50(5): 912–919. doi: 10.1016/j.ejca.2013.12.008.
8. Lu J, Getz G, Miska EA et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435(7043): 834–838. doi: 10.1038/nature03702.
9. Hu X, Zhang F, Liu XR et al. Efficacy and potential microRNA mechanism for computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of primary lung cancer and lung metastasis from liver cancer. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33(5): 1261–1271. doi: 10.1159/000358694.
10. Ahmed M, Kumar G, Gourevitch S et al. Radiofrequency ablation (RFA)-induced systemic tumor growth can be reduced by suppression of resultant heat shock proteins. *Int J Hyperthermia* 2018; 34(7): 934–942. doi: 10.1080/02656736.2018.1462535.

Encyklopedie subsetů CLL – unikátní bioinformatický nástroj a databáze pro analýzu subsetů stereotypních B buněčných receptorů u CLL

Encyclopedia of CLL Subsets – a Unique Bioinformatics Tool and Database for Analysis of Subsets of Stereotypical B-Cell Receptors in CLL

Reigl T.¹, Stránská K.^{1,2}, Bystrý V.¹, Krejčí A.¹, Grioni A.¹, Pospíšilová Š.^{1,2}, Darzentas N.¹, Plevová K.^{1,2}

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Chronická lymfocytární leukemie (CLL) se vyznačuje vysokou klinickou i biologickou variabilitou. Ta je úzce spjata s řadou buněčných a molekulárních znaků, mezi něž patří sekvenční motivy B buněčných receptorů. Tyto motivy se u třetiny pacientů s CLL vyskytují v téměř identické (stereotypní) podobě, což je umožňuje zařadit do homogenních skupin, tzv. stereotypních subsetů CLL. Homogenita stereotypních subsetů není určena pouze sekvenčními motivy B buněčných receptorů, ale odráží se i v klinicko-biologických charakteristikách onemocnění. Pro zjednodušení přístupu k informacím o jednotlivých subsetech byl vytvořen veřejně dostupný webový nástroj Encyclopedia of CLL Subsets. **Materiál a metody:** Encyklopedie subsetů CLL vznikla jako součást bioinformatické platformy Antigen Receptor Research Tool (ARResT) vyvinuté speciálně pro analýzu, shlukování a anotaci imunoglobulinových sekvencí. Datový soubor od 7 500 CLL pacientů, na kterém je systém Encyklopedie postaven, pochází z mezinárodní studie Agathangelidis et al publikované v roce 2012 [1]. Analýzou tohoto souboru vznikl přehled hlavních stereotypních subsetů a jejich charakteristik. Další související klinické a cytogenomické informace o jednotlivých subsetech byly získány strojovým zpracováním dostupné literatury ze serveru PubMed a jsou pravidelně doplňovány a aktualizovány. **Výsledky:** Vytvořili jsme unikátní webovou aplikaci Encyklopedie subsetů CLL dostupnou na <http://arrest.tools/subsets>. Ta umožňuje interaktivní přístup k informacím o stereotypních subsetech CLL. Uživatel může získat a porovnávat základní informace o hlavních subsetech, vč. jejich klinických a cytogenomických vlastností. Tyto informace byly ručně zkontrolovány a vybrány ze strojově zpracovaných výsledků z databáze PubMed za pomoci odborníků v oblasti výzkumu CLL. V rámci Encyklopedie mají uživatelé také možnost přímo použít publikovaný nástroj ARResT/AssignSubsets a přiřadit vlastní sekvence B buněčných receptorů do hlavních subsetů. **Závěr:** Encyklopedie subsetů CLL je veřejně dostupný online nástroj, který usnadňuje přístup k nejnovějším poznatkům z oblasti výzkumu stereotypních subsetů u CLL a navíc umožňuje analýzu vlastních dat a interpretaci získaných výsledků. To má velký potenciál pro využití Encyklopedie v běžné praxi.

Klíčová slova

chronická lymfocytární leukemie – bioinformatika – imunogenetika – imunoglobuliny – stereotypní BCR

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16-34272A. Všechna práva vyhrazena.

This work was supported by Czech Ministry of Health grant No. 34272A. All rights reserved.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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

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



Mgr. Tomáš Reigl
CEITEC – Středoevropský
technologický institut
Masarykova univerzita
Kamenice 753/5
625 00 Brno
e-mail: tomas.reigl@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 1. 3. 2019

Přijato/Accepted: 4. 3. 2019

Summary

Background: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is clinically and biologically highly variable disease which is closely related with multiple cellular and molecular markers, including sequence motifs of B-cell receptors. These motifs are highly similar (stereotyped) within one third of CLL patients and create homogeneous groups called stereotyped CLL subsets. The homogeneity is reflected also in clinical and biological characteristics of the disease. To facilitate access to the information about individual subsets, we have created a publicly available web-based tool Encyclopedia of CLL Subsets. **Materials and methods:** The Encyclopedia of CLL subsets belongs to our bioinformatics platform Antigen Receptor Research Tool (ARResT) developed for analysis, clustering, and annotation of immunoglobulin sequences. To gather primary knowledge about the subsets, we have analyzed a dataset of 7,500 CLL patients published by Agathangelidis et al in 2012 [1]. We have created an overview of major stereotyped subsets and their characteristics. Additional clinical and cytogenomic information about individual subsets has been obtained by machine text processing of available literature from server PubMed and is regularly updated. **Results:** We have created a unique web-based application Encyclopedia of CLL Subsets available from <http://arrest.tools/subsets> for an interactive access to the information about stereotyped CLL subsets. A user can obtain and compare basic information about the major subsets including their clinical and cytogenomic characteristics. These have been manually curated from machine processed results from PubMed database by experts in CLL research. Through the Encyclopedia's user interface, user can also directly use our published tool ARResT/AssignSubsets to assign new immunoglobulin sequences to the major subsets. **Conclusion:** The Encyclopedia of CLL Subsets is a publicly available online tool facilitating access to the most recent research knowledge about stereotyped CLL subsets and enabling analysis of own data and interpretation of the results. This gives the Encyclopedia a great potential for its use in clinical routine.

Key words

chronic lymphocytic leukemia – bioinformatics – immunogenetics – immunoglobulins – stereotyped BCR

Východiska

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) se vyznačuje vysokou klinickou i biologickou variabilitou. Tato variabilita je úzce spjata s řadou buněčných a molekulárních znaků, mezi něž patří sekvenční motivy B buněčných receptorů (B-cell receptor – BCR). Tyto motivy se u třetiny pacientů s CLL vyskytují v téměř identické (stereotypní) podobě. Na jejich základě je možné pacienty zařadit do homogenních skupin, tzv. stereotypních subsetů CLL. Homogenita stereotypních subsetů není dána pouze sekvenčními motivy BCR, ale odráží se i v klinicko-biologických charakteristikách onemocnění. Pro zjednodušení přístupu k informacím o jednotlivých subsetech byl vytvořen veřejně dostupný webový nástroj Encyclopedia of CLL Subsets.

Metody

Encyklopedie subsetů CLL vznikla jako jedna ze součástí bioinformatické platformy Antigen Receptor Research Tool (ARResT) vyvinuté speciálně pro analýzu, shlukování a anotaci imunoglobulinových sekvencí.

Datový soubor, na kterém je celý systém Encyklopedie postaven, byl převzat z mezinárodního souboru přibližně 7 500 CLL pacientů publikovaného v roce 2012 [1]. Analýzou tohoto souboru jsme získali přehled o hlavních stereotypních subsetech (major sub-

Tab. 1. Charakteristiky subsetů a další klinické a cytogenomické informace.

Subset	Základní informace					
	počet pacientů	mutační status	klan IGHV genu	délka CDR3	IGHV gen	IGHJ gen
#1	183	nemutovaný	klan I	13	klan I	IGHJ4
#2	212	smíšený	klan III	9	IGHV3-21	IGHJ6
#3	42	nemutovaný	klan I	22	IGHV1-69	IGHJ6
#4	74	mutovaný	klan II	20	IGHV4-34	IGHJ6
#5	51	nemutovaný	klan I	20	IGHV1-69	IGHJ6
#6	68	nemutovaný	klan I	21	IGHV1-69	IGHJ3
#7H	23	nemutovaný	klan I	24	IGHV1-69	IGHJ6
#8	35	nemutovaný	klan II	19	IGHV4-39	IGHJ5
#12	22	nemutovaný	klan I	19	IGHV1-2	IGHJ4
#14	21	mutovaný	klan II	10	IGHV4-4	IGHJ4
#16	26	mutovaný	klan II	24	IGHV4-34	IGHJ6
#28A	23	nemutovaný	klan I	17	IGHV1-2	IGHJ6
#31	23	nemutovaný	klan III	21	klan III	IGHJ6
#59	22	nemutovaný	klan I	12	klan I	IGHJ4
#64B	20	nemutovaný	klan III	21	IGHV3-48	IGHJ6
#77	25	mutovaný	klan II	14	IGHV4-59	IGHJ4
#99	20	nemutovaný	klan I	14	klan I	IGHJ4
#201	23	mutovaný	klan II	17	IGHV4-34	IGHJ3
#202	16	nemutovaný	klan III	14	klan III	IGHJ4

mut – mutace

Tab. 1 – pokračování. Charakteristiky subsetů a další klinické a cytogenomické informace.

Subset	Klinické informace					Cytogenomické informace	
	věk při diagnóze	průběh nemoci	čas do první terapie	rizika	zdroje	mutace	zdroje
#1	–	agresivní	1,6 (0–8)	zvýšené riziko imunitní trombocytopenie	[3,4]	TP53 mut 16 % (21/135 případů) NFKBIE mut 15 % (17/112 případů) NOTCH1 mut 19–27 % del(13q): 20% (18/89 případů)	[8–10]
#2	–	agresivní	1,9 (0–7,9)	–	[3]	SF3B1 mut 36–45 % ATM mut 26 % (21/81 případů) TP53 aberace TP53 mut 0–5 %, del(17p) 0–4 %	[7,8,10–13]
#3	–	agresivní	2,7 (0–5,5)	zvýšené riziko autoimunní hemolytické anémie	[3,5]	SF3B1 mut 46 % (12/26 případů)	[8]
#4	mladí pacienti	velmi indolentní	11,0 (0,9–13,5)	–	[3,6]	–	–
#5	–	agresivní	1,8 (0–5,5)	–	[3]	–	–
#6	–	agresivní	1,6 (0–5,8)	–	[3]	NOTCH1 mut 22 % (10/45 případů)	[8]
#7H	–	agresivní	2,8 (0–7,2)	zvýšené riziko imunitní trombocytopenie	[3,4]	TP53 defekty 26 % (12/46 případů)	[13]
#8	–	agresivní	1,5 (0–8,1)	vysoké riziko transformace do Richterova syndromu	[3,7]	trizomie 12 60 % (15/25 případů) NOTCH1 mut 30 % (13/43 případů)	[3,8]
#12	–	–	–	–	–	–	–
#14	–	–	–	–	–	–	–
#16	mladí pacienti	velmi indolentní	–	–	[3,6]	–	–
#28A	–	–	–	–	–	–	–
#31	mladí pacienti	agresivní	1,0 (0–5,2)	–	[3]	–	–
#59	starší pacienti	agresivní	1,0 (0–4,7)	–	[3]	NOTCH1 mut 33 % (6/18 případů)	[8]
#64B	–	–	–	–	–	–	–
#77	mladí pacienti	indolentní	9,2 (0,2–13,0)	–	[3]	del(13q) 78 % (14/18 případů)	[3]
#99	–	–	–	–	–	TP53 mut 33 % (6/18 případů)	[8]
#201	–	indolentní	6,8 (0,2–10,3)	–	[3,6]	–	–
#202	–	–	–	–	–	–	–

mut – mutace

sets) a o jejich charakteristikách. Nejdůležitější charakteristiky jsou v aplikaci zobrazeny pro všechny hlavní subtypy – velikost subsetu (tj. počet pacientů), mutační status variabilní oblasti genu pro

těžký řetězec imunoglobulinu (IGHV), délka CDR3 oblasti imunoglobulinové přestavby, klan IGHV genu, samotný IGHV a IGHJ gen charakteristický pro daný subset a grafické zobrazení („logo“)

sekvence CDR3 oblasti. Další související klinické a cytogenomické informace o jednotlivých stereotypních subtypech byly získány zpracováním dostupné literatury.

Publikace využité pro vytvoření přehledu klinicko-biologických charakteristik hlavních subsetů byly získány strojovou metodou pro zpracování textu ze serveru PubMed a jsou pravidelně doplňovány a aktualizovány. V nejnovější verzi Encyklopedie byly publikace prostudovány zkušenými odborníky a byly z nich vybrány důležité informace, které jsou prezentovány společně s odkazem na příslušnou literaturu.

V rámci Encyklopedie subsetů CLL mají uživatelé rovněž možnost přímo použít publikovaný nástroj ARResT/AssignSubsets [2] a přiřadit vlastní sekvence BCR do hlavních stereotypních subsetů.

Výsledky

Vytvořili jsme unikátní webovou aplikaci Encyklopedie subsetů CLL veřejně dostupnou na <http://arrest.tools/subsets>. Ta umožňuje interaktivní přístup k informacím o stereotypních subsetech CLL. Díky souhrnnému přehledu jednotlivých hlavních subsetů může uživatel získat a porovnávat základní informace. Důležitou součástí přehledu jsou zejména klinické a cytogenetické vlastnosti. Tyto informace byly ručně extrahovány ze strojově zpracovaných výsledků databáze PubMed za pomoci expertů v oblasti výzkumu CLL. Charakteristické klinické vlastnosti zahrnují např. věk při diagnóze, pravděpodobný klinický průběh nemoci, čas do první terapie a závažná rizika spojená s daným subsetem. Uživatel se dále dozví informace o mutacích typických pro daný subset vč. jejich frekvence a počtu v subsetu, které byly zjištěny v publikovaných kohortách (tab. 1).

Díky automatizovanému přístupu k veřejně dostupným elektronickým publikacím na serveru PubMed mají uživatelé k dispozici nejnovější poznatky o stereotypních CLL subsetech v přehledné podobě. Zpracované publikace jsou prezentovány v tabulce, která obsahuje konkrétní zmínky o jednotlivých stereotypních subsetech v plném textu publikace, umístění zmínky v plném textu, rok zveřejnění a identifikační číslo serveru PubMed (PMID) s odkazem na

dostupné elektronické zdroje. V této tabulce je použito barevné kódování pro jednotlivé stereotypní subsety i pro relevantní klíčová slova (např. názvy genů, závažnost onemocnění atd.) pro snadnější orientaci a pochopení extrahované informace.

Od roku 2006 bylo publikováno více než 500 článků zmiňujících se o stereotypních CLL subsetech, z nich bylo manuálně vybráno stěžejních 236, které poskytují nová pozorování nebo ucelený přehled klinicko-biologických vlastností subsetů. Výskyt informací o stereotypních subsetech v publikacích má zjevnou rostoucí tendenci. Nejčastěji se vyskytují informace o subsetech #1, #2 a #4 – od roku 2016 je každý z nich uveden ve více než 60 publikacích.

Diskuze

Encyklopedie CLL subsetů byla vytvořena v reakci na zvyšující se význam stereotypních subsetů a jejich častější využití ve výzkumu CLL a také v klinické praxi. Tento unikátní nástroj a databáze poskytují ucelené informace v dostupné a snadno zpracovatelné formě. S rostoucím množstvím publikací s biomedicínskou tematikou může snadno dojít k přehlcení čtenáře nepodstatnými informacemi a k přehlédnutí podstatného. Důležitým faktorem udržitelnosti je pravidelná aktualizace dostupné literatury, na jejíž automatizaci v současné chvíli pracujeme. Díky Encyklopedii subsetů CLL se dostane uživatel k seznamu veškeré aktuální klíčové literatury a bližším informacím o konkrétních subsetech snadno a efektivně.

Závěr

Rostoucí význam stereotypních subsetů CLL se odráží v množství publikací pojednávajících o tomto tématu. Pro usnadnění přístupu k adekvátní literatuře a zasazení publikovaných dat do širších souvislostí vznikla Encyklopedie subsetů CLL. Jedná se o veřejně dostupný online nástroj zpřístupňující nejnovější poznatky z dané oblasti a umožňující analýzu vlastních dat a interpretaci výsledků v kontextu konkrétního subsetu i ostatních subsetů. Námí

vyvinutý přístup umožňuje širší pohled na danou problematiku a má velký potenciál pro využití v běžné praxi.

Literatura

1. Agathangelidis A, Darzentas N, Hadzidimitriou A et al. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies. *Blood* 2012; 119(19): 4467–4475. doi: 10.1182/blood-2011-11-393694.
2. Bystry V, Agathangelidis A, Bikos V et al. ARResT/AssignSubsets: a novel application for robust subclassification of chronic lymphocytic leukemia based on B cell receptor IG stereotypy. *Bioinformatics* 2015; 31(23): 3844–3846. doi: 10.1093/bioinformatics/btv456.
3. Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA et al. Clinical effect of stereotyped B-cell receptor immunoglobulins in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective multicentre study. *Lancet Haematol* 2014; 1(2): e74–e84. doi: 10.1016/S2352-3026(14)00005-2.
4. Visco C, Maura F, Tuana G et al. Immune thrombocytopenia in patients with chronic lymphocytic leukemia is associated with stereotyped B-cell receptors. *Clin Cancer Res* 2012; 18(7): 1870–1878. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3019.
5. Maura F, Visco C, Falisi E et al. B-cell receptor configuration and adverse cytogenetics are associated with autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2013; 88(1): 32–36. doi: 10.1002/ajh.23342.
6. Xochelli A, Baliakas P, Kavakiotis I et al. Chronic lymphocytic leukemia with mutated IGHV4-34 receptors: shared and distinct immunogenetic features and clinical outcomes. *Clin Cancer Res* 2017; 23(17): 5292–5301. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3100.
7. Rossi D, Spina V, Cerri M et al. Stereotyped B-cell receptor is an independent risk factor of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *Clin Cancer Res* 2009; 15(13): 4415–4422. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3266.
8. Sutton LA, Young E, Baliakas P et al. Different spectra of recurrent gene mutations in subsets of chronic lymphocytic leukemia harboring stereotyped B-cell receptors. *Haematologica* 2016; 101(8): 959–967. doi: 10.3324/haematol.2016.141812.
9. Mansouri L, Sutton LA, Ljungström V et al. Functional loss of IκBε leads to NF-κB deregulation in aggressive chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* 2015; 212(6): 833–843. doi: 10.1084/jem.20142009.
10. Strefford JC, Sutton LA, Baliakas P et al. Distinct patterns of novel gene mutations in poor-prognostic stereotyped subsets of chronic lymphocytic leukemia: the case of SF3B1 and subset# 2. *Leukemia* 2013; 27(11): 2196–2199. doi: 10.1038/leu.2013.98.
11. Jeromin S, Haferlach C, Dicker F et al. Differences in prognosis of stereotyped IGHV3-21 chronic lymphocytic leukaemia according to additional molecular and cytogenetic aberrations. *Leukemia* 2016; 30(11): 2251–2253. doi: 10.1038/leu.2016.189.
12. Navrkalova V, Young E, Baliakas P et al. ATM mutations in major stereotyped subsets of chronic lymphocytic leukemia: enrichment in subset# 2 is associated with markedly short telomeres. *Haematologica* 2016; 101(9): e369–e373. doi: 10.3324/haematol.2016.142968.
13. Malcikova J, Stalika E, Davis Z et al. The frequency of TP 53 gene defects differs between chronic lymphocytic leukaemia subgroups harbouring distinct antigen receptors. *Br J Haematol* 2014; 166(4): 621–625. doi: 10.1111/bjh.12893.

Molekulární klasifikace meduloblastomů pomocí celogenomového expresního profilování

Molecular Classification of Medulloblastomas by Whole Genome Expression Profiling

Nosková H.^{1,2}, Adamcová S.², Knoflíčková D.², Radová L.², Pavelka Z.¹, Vejmělková K.¹, Zitterbart K.¹, Slabý O.¹⁻³, Štěrba J.^{1,4}

¹ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

² CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

³ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: Meduloblastom (MB) je nejčastější maligní nádor centrálního nervového systému u dětí. V ČR ročně onemocní tímto nádorem přibližně 10–12 dětí. MB jsou považovány za vysoce rizikové nádory se sklonem k metastazování. Současné pokroky v molekulární diagnostice pomáhají ve zpřesnění diagnózy a předpovědi klinického průběhu onemocnění. V současné době jsou MB rozdělovány do podskupin, a to na základě molekulárních drah řídicích jejich vznik, na WNT aktivované, SHH aktivované, skupinu 3 a 4. Jednotlivé podskupiny se liší svou histologií, klinickým průběhem, genomickými změnami a profily genové exprese. Cílem naší studie je klasifikace pacientů s MB do čtyř základních molekulárních skupin a porovnání získaných výsledků s literaturou. **Materiál a metody:** U pacientů s MB je v rámci naší studie prováděno profilování genových expresí pomocí Affymetrix GeneChip Human Gene 1.0. ST Array (Thermo Fisher Scientific, MA, USA). Vstupním materiálem je celková RNA izolovaná ze zamražené nádorové tkáně. Samotná klasifikace je založena na metodě vyvinuté P. Northcott v roce 2011. **Výsledky:** Od dubna 2015 do února 2019 bylo do naší studie zařazeno celkem 21 pacientů s MB. Medián věku pacienta v době diagnózy byl 6 let, zařazeno bylo 14 chlapců a 7 dívek. U pacientů bylo provedeno profilování genové exprese a následná molekulární klasifikace MB. Zjistili jsme, že nejčastěji zastoupená skupina MB byla skupina 4 (9 pacientů, 43 %), následovala skupina 3 (5 pacientů, 24 %), SHH aktivovaný MB (4 pacienti, 19 %) a nejméně zastoupenou skupinou byl WNT aktivovaný MB (3 pacienti, 14 %). Výsledky stanovení podskupiny MB byly úspěšně korelovány s histopatologickým nálezem a dalšími molekulárně genetickými vyšetřeními. **Závěr:** Molekulární klasifikace pacientů s MB, která byla zavedena na našem pracovišti, umožňuje lépe porozumět tomuto heterogennímu charakteru onemocnění a pomáhá v terapeutickém plánování.

Klíčová slova

expresní profilování – personalizovaná medicína – dětská onkologie – meduloblastom

Práce byla podpořena MZ ČR, grantem 16-33209A. Všechna práva vyhrazena.

This work was supported by the Czech Ministry of Health grant No. 16-33209A. All rights reserved.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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

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



prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
CEITEC – Středoevropský
technologický institut
Masarykova univerzita
Kamenice 753/5
625 00 Brno
e-mail: on.slaby@gmail.com

prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.
Klinika dětské onkologie
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: sterba.jaroslav@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 3. 2019

Přijato/Accepted: 4. 3. 2019

Summary

Background: Medulloblastoma (MB) is the most common malignant tumour of the central nervous system in children. MB is considered to be high risk tumour propensity to metastasize. In the Czech Republic, approximately 10–12 children are affected annually by this tumour. Recent progress in molecular diagnostics helps to refine the diagnosis and estimate clinical prognosis of the disease. Currently, MBs are subclassified into WNT-activated, SHH-activated, group 3, and 4 based on molecular pathways that drive their tumorigenesis. Each subtype differs in its histopathology, clinical features, genomic changes and gene expressions. The aim of our study is to classify patient's MBs into four basic molecular groups and compare our results with published data. **Material and methods:** In our study we analysed expression profiles using Affymetrix GeneChip Human Gene 1.0. ST Array (Thermo Fisher Scientific, MA, USA). As input material RNA extracted from the fresh frozen tissue was used. Molecular classification based on the method established by P. Northcott in 2011 was performed. **Results:** From April 2015 to February 2019, 21 patients with MBs were included in our study. Median age of the patients at the time of diagnosis was 6 years, 14 boys and 7 girls were enrolled. Gene expression profiling and molecular classification of MBs was performed. Based on this methodology, we found the most frequently represented subgroup of MB was group 4 (9 patients, 43%), followed by group 3 (5 patients, 24%), SHH-activated MB (4 patients, 19%) and the least represented subgroup was WNT-activated MB (3 patients, 14%). Results of molecular subgroup classification of MBs were successfully correlated with histopathological findings and other molecular-genetic examinations. **Conclusion:** Molecular classification of MBs has been established in our institution allowing better understanding of this heterogeneous disease and helping clinicians in therapeutic planning in affected patients.

Klíčová slova

gene expression profiling – precision medicine – pediatric oncology – medulloblastoma

Východiska

Medulloblastom (MB) je nejčastějším maligním nádorem centrálního nervového systému v dětském věku, který tvoří okolo 20 % všech pediatrických mozkových tumorů [1]. Incidence MB je odhadována na 0,7/100 000 dětí ročně, s mírnou převahou se častěji vyskytuje u chlapců (1,5 : 1) [1]. Pohlaví hraje také roli v prognóze onemocnění, medián přežití je u dívek vyšší než u chlapců [2]. Ročně v ČR onemocnění MB přibližně 10–12 dětí, medián věku při diagnóze je 9 let. U dospělých představuje MB asi 3 % primárních nádorů centrálního nervového systému a incidence s věkem klesá [3,4].

Ve snaze stratifikovat léčbu u pacientů s těmito nádory jsou v současné době MB rozdělovány do podskupin, a to na základě molekulárních drah řídicích jejich vznik, na WNT aktivované, SHH aktivované, skupinu 3 a skupinu 4 [5]. Jednotlivé podskupiny je možné identifikovat na základě profilování genových expresí metodou vyvinutou Northcottem et al v roce 2011 [6]. Jednotlivé podskupiny se liší prognózou, WNT aktivované MB jsou dobře léčitelné za použití standardních protokolů, naopak MB skupiny 3 mají velmi špatnou prognózu. MB podskupiny 4 a SHH aktivované MB jsou asociovány s prognózou střední a pacienti s MB těchto podskupin se v prognóze vyznačují širokou variabilitou. Podle současného konsenzu jsou

pacienti s MB podle rizika rozdělováni na nízké, průměrné, vysoce a velmi vysoce rizikové [7]. Důležitým aspektem této klasifikace je, že nádory stejné molekulární podskupiny mohou spadat do různých rizikových skupin, a to na základě přítomnosti nebo absence určitých molekulárních a klinických znaků [8]. Cílem tohoto rozdělení je identifikovat vysoce rizikové pacienty, u kterých je nutné hledat nové možnosti léčby, a pacienty s MB nízkého rizika, u kterých je možné bezpečně snížit dávku standardní léčby, a redukovat tak pozdní následky toxické chemoterapie. V roce 2017 byl zaveden nový způsob kategorizace MB a identifikováno bylo celkem 12 podskupin, které se vyznačují různými molekulárními a klinickými vlastnostmi [9]. Tyto podskupiny lze detekovat pouze kombinací metod profilování genových expresí a metylace DNA.

Cílem této naší studie je klasifikace pacientů s MB na základě expresního profilování do čtyř základních molekulárních podskupin a srovnání získaných výsledků s literaturou.

Materiál a metody

U pacientů s MB je v rámci naší studie prováděno profilování genových expresí pomocí Affymetrix GeneChip Human Gene 1.0. ST Array (Thermo Fisher Scientific, MA, USA). Vstupním materiálem je celková RNA izolovaná ze zamražené nádorové tkáně za použití

mirVana miRNA Isolation kitu (Thermo Fisher Scientific, MA, USA). Příprava vzorků na čipy probíhá pomocí kitu GeneChip WT PLUS Reagent Kit (Thermo Fisher Scientific, MA, USA). Postup zahrnuje jednotlivé kroky úprav a přepisů nukleových kyselin na koncovou formu DNA, která se v konečné fázi aplikuje do čipu a následně dochází k její hybridizaci. Po 16hod hybridizaci jsou dále čipy promývány, barveny a skenovány. Pro identifikaci podskupiny MB byl na základě genového expresního profilu dle Northcotta et al [6] vytvořen regresní model, který byl následně použit jako pravidlo pro klasifikaci u provedeného čipu pacienta. Výsledkem klasifikace je predikce kategorie MB (tzn. nejvíce pravděpodobné kategorie).

Výsledky

Od dubna 2015 do února 2019 bylo do naší studie zařazeno celkem 21 pacientů s MB. Vzorky od všech pacientů byly získány v době diagnózy. Věk pacientů v době diagnózy se pohyboval od 4 měsíců do 25 let (medián 6 let). Ve věku ≤ 3 roky bylo zařazeno 5 pacientů, ve věku > 3 do ≤ 18 let 14 pacientů a ve věku > 18 let byli 2 pacienti. Zařazeno bylo 14 chlapců a 7 dívek. U všech vzorků MB bylo úspěšně provedeno transkrip-tomové profilování pomocí Affymetrix technologie a následná klasifikace MB dle Northcotta et al [6]. Identifikace podskupin MB odhalila, že nejčastěji za-

stoupená podskupina MB byla skupina 4 (9 pacientů, 43 %), dále následovala skupina 3 (5 pacientů, 24 %), SHH aktivovaný MB (4 pacienti, 19 %) a nejméně zastoupenou podskupinou byl WNT aktivovaný MB (3 pacienti, 14 %). Výsledky stanovení podskupiny MB byly úspěšně korelovány s histopatologickým nálezem a dalšími molekulárně genetickými vyšetřeními.

Diskuze a závěr

Klinické chování MB nelze zcela předpovědět bez detailní znalosti molekulární biologie tumoru. V naší studii jsme u 21 pacientů s MB provedli profilování genových expresí a následnou klasifikaci podskupiny MB. Zjistili jsme, že nejvíce zastoupená podskupina MB mezi našimi pacienty byla skupina 4 (43 %), dále skupina 3 (24 %), skupina SHH aktivovaný MB (19 %) a nejméně pacientů bylo s WNT aktivovaným MB (14 %). Toto zjištění odpovídá studii publikované v roce 2008 Koolem et al [10], v níž u 22 z celkem 62 (35 %) pacientů byla identifikována skupina D, u 16 (26 %) pacientů skupina C, u 15 (24 %) pacientů podskupina SHH aktivovaný MB a u 9 případů (15 %) podskupina WNT aktivovaný MB. Medián věku, ve kterém byl u pacientů diagnostikován MB, v této studii odpovídal našim výsledkům (6 let). Poměr zastoupení pohlaví opět koreloval s našimi daty (1,95 : 1 vs. 2 : 1), ve srovnání s běžně udávaným poměrem 1,5 : 1. Northcott et al v roce 2010 provedli studii, která zahrnovala 294 pacientů [5]. U dětí do 3 let našli jako nejčastější podskupinu SHH aktivovaný MB (65 %). V naší studii byla u dětí v tomto věku nejčastěji zastoupena podskupina SHH společně se sku-

pinou 3 (40 %). Northcott et al dále zjistili, že u dětí mezi 4 a 15 lety převládala skupina D (44 %), výsledky u našich pacientů tomuto zjištění odpovídají (57 %). U pacientů nad 16 let věku identifikovali Northcott et al jako nejčastější podskupinu MB SHH (72 %). V našem souboru pacientů byly zařazeny dvě pacientky starší 16 let, u jedné byla potvrzena podskupina SHH (50 %), u druhé podskupina WNT. Poměr pohlaví ve studii Northcotta et al byl 1,55 : 1 (vs. 2 : 1 v naší studii). Northcott et al dále zjistili, že 70 % chlapců spadalo do podskupin 3 nebo 4, zatímco u dívek tomu tak bylo ve 42 % případů. Na druhou stranu u dívek převládala podskupina SHH (47 %), chlapců s touto podskupinou bylo přibližně 24 %. V souboru našich pacientů jednoznačně převládají chlapci, jejichž MB byl zařazen do podskupiny 3 nebo 4 (93 %). U děvčat byly nejčastěji nalezeny podskupiny WNT a SHH (86 %). Obecně platí, že MB podskupin WNT a SHH jsou spojeny s lepším klinickým průběhem ve srovnání s MB podskupiny 3 a 4. Bylo zjištěno, že pohlaví hraje rovněž roli v prognóze tohoto onemocnění, medián přežití je u dívek výrazně vyšší než u chlapců [2]. V naší studii toto mínění můžeme potvrdit, protože drtivá většina chlapců (93 %) spadala do podskupin s obecně horší prognózou.

Molekulární klasifikace pacientů s MB, která byla zavedena na našem pracovišti, umožňuje lépe porozumět tomuto heterogennímu onemocnění a pomáhá v terapeutickém plánování. Důležité je se však nadále věnovat přesnější stratifikaci rizika, a to především u pacientů s SHH aktivovaným MB a MB skupiny 4, mezi nimiž je popisována široká varia-

bilita v prognóze. Identifikace pacientů s nízkým a naopak s vysokým rizikem v rámci jedné podskupiny však vyžaduje kombinaci metod profilování genových expresí a metylace DNA. Tento přístup představuje stěžejní krok směrem k personalizované terapii, která je založena na určení míry rizika MB u každého pacienta.

Literatura

1. McKean-Cowdin R, Razavi P, Barrington-Trimis J et al. Trends in childhood brain tumor incidence, 1973–2009. *J Neurooncol* 2013; 115(2): 153–160. doi: 10.1007/s11060-013-1212-5.
2. Curran EK, Sainani KL, Le GM et al. Gender affects survival for medulloblastoma only in older children and adults: a study from the Surveillance Epidemiology and End Results Registry. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(1): 60–64. doi: 10.1002/pbc.21832.
3. Herrlinger U, Steinbrecher A, Rieger J et al. Adult medulloblastoma: prognostic factors and response to therapy at diagnosis and at relapse. *J Neurol* 2005; 252(3): 291–299. doi: 10.1007/s00415-005-0560-2.
4. Zitterbart K, Pavelka Z, Zitterbartová J. Medulloblastom: nejčastější zhoubný nádor mozku u dětí. *Onkologie* 2010; 4(4): 256–259.
5. Northcott PA, Korshunov A, Witt H et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 2011; 29(11): 1408–1414. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4324.
6. Northcott PA, Shih DJ, Remke M et al. Rapid, reliable, and reproducible molecular sub-grouping of clinical medulloblastoma samples. *Acta Neuropathol* 2012; 123(4): 615–626. doi: 10.1007/s00401-011-0899-7.
7. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 821–831. doi: 10.1007/s00401-016-1569-6.
8. Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(23): 2927–2935. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5052.
9. Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L et al. Intertumoral heterogeneity within medulloblastoma subgroups. *Cancer Cell* 2017; 31(6): 737–754. doi: 10.1016/j.ccell.2017.05.005.
10. Kool M, Koster J, Bunt J et al. Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. *PLoS One* 2008; 3(8): e3088. doi: 10.1371/journal.pone.0003088.

Analýza mikroRNA v krevní plazmě s cílem identifikovat pacienty s duktálním adenokarcinomem pankreatu mající benefit z chirurgické resekce

Analysis of Blood Plasma MicroRNAs to Enable Identification of Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Who Will Benefit from Surgical Resection

Gablo N. A.¹, Procházka V.², Hlavsa J.², Kiss I.³, Srovnal J.⁴, Kala Z.², Slaby O.^{1,3}

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

² Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

³ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Ústav molekulární a translační medicíny LF UP v Olomouci

Souhrn

Východiska: Duktální adenokarcinom pankreatu (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC) je nejčastější maligní onemocnění pankreatu charakterizované extrémně špatnou prognózou z velké části kvůli problému s včasnou diagnózou a nedostatečným pokrokem v personalizaci léčby. Ze všech dostupných léčebných strategií zůstává totální resekce nádoru v jeho časném stadiu jediným prostředkem k dosažení dlouhodobého přežití. Nicméně i radikální chirurgická resekce nemusí v některých případech poskytnout přínos pro přežití pacientů. Vhodný výběr pacientů, kteří budou mít benefit z resekčního výkonu, je proto velice důležitý. **Materiál a metody:** Do této studie bylo zařazeno 24 PDAC pacientů, kteří podstoupili chirurgickou resekci a u kterých byl k dispozici předoperačně odebraný vzorek krevní plazmy. Pacienti byli zařazeni do dvou prognostických skupin podle jejich přežití – 12 pacientů se špatnou prognózou (medián celkového přežití 10 měsíců) a 12 pacientů s dobrou prognózou (medián celkového přežití 25 měsíců). Technologie sekvenování nové generace byla použita pro screening mikroRNA (miRNA) s rozdílnými hladinami mezi oběma skupinami pacientů PDAC. Knihovny cDNA byly připraveny pomocí QIAseq miRNA Library Kit (Qiaqen) a sekvenováním pomocí přístroje NextSeq500 (Illumina). **Výsledky:** Porovnáním profilů exprese miRNA pacientů z dobré a špatné prognostické skupiny jsme identifikovali celkem 61 miRNA, které měly mezi těmito dvěma skupinami signifikantně rozdílné hladiny ($p < 0,05$). Celkem 21 miRNA vykazovalo zvýšenou expresi a 40 miRNA vykazovalo sníženou expresi u skupiny pacientů se špatnou prognózou ve srovnání s pacienty s dobrou prognózou. **Závěr:** Tato pilotní studie popisuje rozdíly v expresi miRNA v předoperační plazmě u PDAC pacientů s kratším a delším celkovým přežíváním. Tato zjištění naznačují, že plazmatické miRNA by v budoucnu mohly sloužit jako možné biomarkery umožňující identifikovat pacienty s PDAC, kteří budou mít klinický benefit z radikální chirurgické resekce.

Klíčová slova

duktální adenokarcinom pankreatu – cirkulující mikroRNA – prognostický biomarker

Práce byla podpořena MZ ČR, grantem 16-31314A. Všechna práva vyhrazena.

This work was supported by Czech Ministry of Health, grant No. 16-31314A. All rights reserved.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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

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



prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
CEITEC – Středoevropský technologický institut
Masarykova univerzita
Kamenice 753/5
625 00 Brno
e-mail: on.slaby@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 8. 3. 2019

Přijato/Accepted: 9. 3. 2019

Summary

Background: Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most common malignancy of pancreas, characterized by extremely poor prognosis largely due to problem with early diagnosis and lack of progress in personalization of therapy. Of all available treatment strategies, radical surgical resection of the tumour in its early stage remains the only possibility how to reach long-term survival. However, even a technically perfect surgical resection may still not provide a survival benefit for all PDAC patients. Appropriate selection of patients for surgical resection is one the important medical needs in management of PDAC patients. **Material and methods:** To this study we enrolled 24 PDAC patients who underwent surgical resection and preoperatively collected their blood plasma specimens. Patients were divided into two prognostic groups according to their overall survival – 12 patients with poor prognosis (median overall survival 10 months) and 12 patients with good prognosis (median overall survival 25 months). Small RNA sequencing technology was applied to screen for microRNAs (miRNA) with differential levels between both PDAC patient's group. cDNA libraries were prepared using QIAseq miRNA Library Kit (Qiagen) and sequencing by NextSeq500 instrument (Illumina). **Results:** When miRNA expression profiles of the PDAC patients from good and poor prognostic groups were compared, 61 miRNAs were identified to have significantly different plasma levels between the two groups ($p < 0.05$). A total of 21 miRNAs showed increased expression and 40 miRNAs showed decreased expression in a group of patients with poor prognosis compared to patients with good prognosis. **Conclusion:** This study demonstrated differences in miRNA expression profiles in preoperative plasma specimens of PDAC patients with short and long overall survival. Our observations indicate that after independent validations plasma miRNAs might become useful biomarkers for identification of PDAC patients having clinical benefit from surgical resection of the tumour.

Key words

pancreatic ductal adenocarcinoma – circulating microRNA – prognostic biomarker

Východiska

Duktální adenokarcinom pankreatu (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC) vzniká z duktálního epitelu a představuje nejběžnější histologický typ malignit slinivky břišní [1]. PDAC se v celosvětovém měřítku stal čtvrtou hlavní příčinou úmrtí souvisejících s nádory. Vysoká úmrtnost PDAC je důsledkem agresivní biologické povahy nádoru, která je spojena s jeho rychlou progresí vedoucí často k pozdní diagnostice v pokročilých nerezekovatelných stádiích. Z těchto důvodů je PDAC charakteristické jedním z nejhorších přežití vůbec – pouze 5–7 % pacientů žije déle než 5 let od stanovení diagnózy [2,3]. Radikální resekce nádoru je preferovanou léčebnou metodou, která může poskytnout nejlepší přínos pro přežití u pacientů považovaných za technicky rezekovatelné v časném stadiu onemocnění. Nicméně část pacientů, kteří podstoupili radikální resekci, vykazuje časnou recidivu v důsledku přítomnosti nedetekovatelných mikrometastáz přispívajících ke špatnému přežití a resekce jako taková pro ně nepředstavuje klinický benefit [4]. V důsledku toho tito pacienti nedosahují přínosu pro přežití ve srovnání s pacienty v pokročilých stádiích nemoci, kteří jsou léčeni pouze systémovou chemoterapií. Proto je velmi žádoucí vyvinout biomarkery, které by umožnily pomocí předoperačního vyšetření iden-

tifikovat pacienty, kteří nebudou získávat zjevný klinický benefit z radikální resekce, a ušetřit je zatěžujícího chirurgického výkonu. MikroRNA (miRNA) jsou molekuly o délce přibližně 18–25 nukleotidů, které působí jako regulátory genové exprese na posttranskripční úrovni a umožňují regulaci > 50 % všech kódujících genů [5,6]. MiRNA byly spojeny s iniciací, progresí a promócí PDAC [7]. Vzhledem k tomu, že hladiny miRNA mohou reflektovat přítomnost řady patologických procesů vč. PDAC a jsou přítomny v tělních tekutinách [8], jako je krevní plazma, představují tyto molekuly potenciálně velice slibné biomarkery také ve výzkumu PDAC.

Materiál a metody

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Brno. Pacienti byli zařazeni do studie po podpisu informovaného souhlasu a předoperačně jim byl odebrán vzorek 5 ml periferní krve, který byl použit pro přípravu krevní plazmy. Pro účely této studie byla následně použita takto získaná krevní plazma od celkem 24 pacientů s histologicky potvrzeným PDAC, kteří podstoupili chirurgickou resekci. Na základě doby přežití byli pacienti rozděleni do dvou prognostických skupin – 12 pacientů s PDAC se špatnou prognózou (medián celkového přežití 10 měsíců), 12 pacientů s PDAC s dobrou prognó-

zou (medián celkového přežití 25 měsíců). Celková RNA obohacená o krátké RNA byla extrahována z 200 μl krevní plazmy a dále použita k přípravě sekvenčních knihoven pro sekvenování krátkých RNA. Směs knihoven obsahujících ekvimolární množství každé knihovny byla sekvenována s použitím sekvenátoru NextSeq 500 (Illumina). Hodnoty exprese miRNA byly získány nástrojem Chimera. Získané sekvence byly mapovány proti miRBase, umožňujícím až dva nesoulady v sekvenci. Další analýzy byly provedeny s použitím balíčků R/Bioconductor. MiRNA s < 20 ready byly vynechány z analýzy. Počty readů byly předem normalizovány přidáním normalizačních faktorů v rámci balíčku edgeR a DESeq2 a dále mezi vzorky normalizované funkcí voom v balíčku LIMMA. Po stanovení hladin normalizované exprese byly miRNA porovnány mezi PDAC pacienty se špatnou prognózou a PDAC pacienty s dobrou prognózou a testovány pomocí lineárního regresního modelu. Získané hodnoty p byly adjustovány korekcí na mnohočetné testování hypotéz metodou Benjamini-Hochberg.

Výsledky

V analyzovaných vzorcích bylo identifikováno celkem 1 626 různých miRNA; 635 miRNA mělo > 20 čtení na jeden vzorek a bylo zahrnuto do následné analýzy.

Z nich bylo identifikováno 61 miRNA, které měly významně odlišné plazmatické hladiny mezi dvěma prognostickými skupinami ($p < 0,005$). Z těchto miRNA bylo zjištěno, že 21 vykazuje významně vyšší hladiny v plazmě pacientů se špatnou prognózou a 40 miRNA mají nižší hladinu ve srovnání s těmi s dobrou prognózou.

Diskuze a závěr

Radikální resekce nádoru zůstává jedinou léčbou, která nabízí šanci na dlouhodobé přežití pacientů s PDAC. Vzhledem k vysoké morbiditě spojené s radikálními chirurgickými výkony PDAC je však prioritou identifikovat nové prognostické markery, které mohou být předoperačně použity k identifikaci pacientů, u nichž je nepravděpodobné, že budou mít klinický benefit z chirurgické re-

sekce. Pokroky v translačním onkologickém výzkumu rozšířily spektrum nových biomarkerů pocházejících z krve, jako jsou miRNA, které mají velký potenciál stát se novým nástrojem pro prognostikaci pacientů s PDAC nezávisle nebo v kombinaci s nástroji, které jsou v současnosti k dispozici. Výsledky uvedené v této pilotní studii potvrdily, že sekvenování nové generace je velice vhodnou technologií pro screening potenciálních miRNA biomarkerů, které by mohly být použity pro další klinické testování. Současně tato studie odhalila rozdíly v preoperačních plazmatických hladinách miRNA mezi pacienty s PDAC majícími kratší a delší celkové přežívání. Tyto výsledky naznačují slibný potenciál plazmatických miRNA jako možného nástroje pro racionální indikaci léčby u pacientů s PDAC.

Literatura

1. Vincent A, Herman J, Schulick R. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378(9791): 607–620. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
4. Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell* 2012; 148(1–2): 349–361. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.025.
5. Gu S, Jin L, Zhang F. Biological basis for restriction of microRNA targets to the 3' untranslated region in mammalian mRNAs. *Nat Struct Mol Biol* 2009; 16(2): 144–150. doi: 10.1038/nsmb.1552.
6. Schanen BC, Li X. Transcriptional regulation of mammalian miRNA genes. *Genomics* 2011; 97(1): 1–6. doi: 10.1016/j.ygeno.2010.10.005.
7. Vorvis C, Koutsoumpa M, Iliopoulos D. Developments in miRNA gene signaling pathways in pancreatic cancer. *Future Oncol* 2016; 12(9): 1135–1150. doi: 10.2217/fo-2015-0050.
8. Galatenko VV, Galatenko AV, Samatov TR. Comprehensive network of miRNA-induced intergenic interactions and a biological role of its core in cancer. *Sci Rep* 2018; 8(1): 2418. doi: 10.1038/s41598-018-20215-5.

Jmenný rejstřík

A		
Abrantes A.	XXXI/319	
Adam Z.	XXVII/344	
Adamcová S.	XXVIII/280	
Adamkov M.	XXXI/240, XXXI/246, XXXI/354	
Adámková Krákorová D.	XX/232, XX/233	
Adámková P.	III/373	
Adamová Z.	VII/310	
Alexandrová R.	XII/169, XIII/366, XIII/367	
Almáši M.	XXVII/346	
Andrášková V.	XI/266	
Andrašina T.	XIX/198, XXXI/305	
Andrlík M.	VIII/347	
B		
Bábelová A.	XXXI/330	
Babjuk M.	XXIV/66, XXIV/80	
Bajčiová V.	XXVIII/229, XXVIII/235	
Bajerová M.	XXVIII/287	
Balaštíková L.	XXI/183	
Bálenová S.	XXXI/240, XXXI/354	
Balík V.	XXVI/242, XXVI/284	
Bár T.	VII/310	
Barkmanová J.	VII/72, XX/309	
Bartoš J.	XVI/201, XXIV/328	
Bartoš R.	VIII/23, XXVI/24	
Bartošík M.	XXXI/252	
Bartůňková M.	II/123	
Bařinová M.	XXII/313	
Batko S.	VII/72	
Baxa J.	VI/62, XXII/312	
Bednaříková M.	VI/106, XXXI/249	
Bednářová V.	XXII/312	
Bednářová Z.	III/368	
Belanová R.	XXVI/13, XXVI/18, XXVI/289	
Belhajová J.	XXXI/241	
Belšánová B.	XVIII/302	
Bencsíková B.	XVIII/258	
Bendičková K.	XXVIII/236	
Benešová L.	XVIII/302, XXXI/243	
Benešová M.	XXX/61	
Berkovcová J.	XXII/259	
Beržinec P.	XXII/315	
Bezděková R.	XXVII/344	
Bielčíková Z.	XIV/217, XIV/218, XV/220, XV/383	
Bílek O.	XXII/259	
Bittšanský M.	XXXI/240	
Bízík J.	XXXI/353	
Bláha L.	V/160, V/161	
Blahák J.	IX/147	
Blaháková I.	XIV/326	
Bláhová L.	V/160, V/161	
Blažek R.	XXXI/352	
Bobot L.	XXIII/324	
Bocková K.	XXXI/321	
Boldrup L.	XXXI/297	
Bollsa-Ferruz M.	XXXI/350	
Borský M.	XXXI/247	
Bortlíček Z.	II/123	
Bořilová S.	VI/329, IX/203, XVIII/238	
Botelho M.	XXXI/319	
Boublíková L.	XXIV/205	
Boudný M.	XXXI/247	
Bouchal J.	XXXI/244, XXXI/306	
Brančíková D.	VI/106, XXI/296, XXV/187, XXIX/330	
Brejcha M.	XXVII/342	
Brisuda A.	XXIV/80	
Brogyuk N.	XXXI/243	
Brychtová V.	XXXI/297	
Bryja V.	XXXI/249	
Bučková B.	I/39	
Budínská E.	XVIII/144	
Budinský M.	VI/59, VI/349, XXIX/350, XXIX/351	
Büchler T.	X/89, XVIII/192, XXIV/79, XXIV/82, XXIV/202, XXIV/209, XXIV/331	
Bulík O.	IX/147	
Bunganič B.	XIX/77	
Buríková M.	XXXI/353	
Bušilová P.	XXVIII/236	
Bútová R.	XXVII/344, XXVII/346	
Bystrý V.	XXVII/341, XXXI/352	
Bytešnicková Z.	XXXI/320, XXXI/363	
C		
Cacková H.	XIII/171, XIII/366, XIII/367	
Caisová V.	XXXI/245	
Ciganek M.	XXXI/306	
Coates P.	XXXI/297	
Coufal O.	XIV/225, XV/98	
Crha I.	XXXI/249	
Cvek J.	XXVI/283	
Č		
Čan V.	XVIII/73, XIX/110	
Čapák I.	XXIV/332	
Čechová B.	XIX/198, XXXI/305	
Čermáková Z.	XXVI/382	
Černá J.	XXXI/247	
Černotová K.	XV/97, XXIX/223	
Čípková M.	VI/349	
Čížek M.	XXXI/292, XXXI/333, XXXI/358, XXXI/362	
Čoupková H.	XXXI/378	
Čtvrtlík F.	XXV/336	
Čureček R.	VII/310	
D		
Daňa P.	VII/310	
Darzentas N.	XXVII/339, XXVII/340, XXVII/341	
Daum O.	XXXI/304	
Dědečková K.	XXIV/85	
Demlová R.	XXX/253	
Dobrovolný J.	XXVI/291	
Dočekalová M.	XXXI/292, XXXI/333, XXXI/334, XXXI/335, XXXI/358, XXXI/362, XXXI/364	
Doležalová L.	V/160, V/161	
Doležel J.	VII/69, VII/70, XXIV/332	
Doležel M.	VIII/212, XXI/181, XXIV/86	
Doleželová H.	XXIII/324	
Dosedělová L.	XV/317	
Dostálová S.	XXXI/282, XXXI/319, XXXI/320, XXXI/360, XXXI/361, XXXI/363	
Doubek M.	XXVII/338, XXVII/342, XXVII/343	
Drábková K.	XXVIII/229	
Dražan L.	VII/219	
Drexlerová J.	III/276	
Duben J.	XV/99	
Duda M.	VII/133	
Dudešek B.	XV/99	
Ďulíková Z.	XXIX/350	
Dundr P.	XVIII/191, XXII/313	
Ďurech M.	XXXI/356	
Dušek L.	I/39, II/123, IV/11, IV/65, IV/114, IV/122, IV/124, IV/125, IV/126, XX/232, XXIV/66	
Dušková D.	XXXI/250	
Dvorský J.	VI/255, X/269	
Dvořáčková J.	XXVI/283	
Dvořák J.	XVI/201, XVIII/192, XXIV/202, XXIV/328	
Dvořák Z.	XXI/185, XXI/186	
Dvořáková E.	VIII/210	
Dvořáková L.	XXIX/167	
Dyková I.	XXXI/352	
Dytrych P.	VII/387	
E		
Eckschlager T.	XXXI/241, XXXI/320	
Ehrmann J.	XXVI/284	

Eid M.	XXI/296	Hadži Nikolov D.	XXIV/202	Hříbek P.	XIX/197
Emmerová R.	XXVIII/21	Hafuda A.	XXIV/86	Hulová M.	XXIV/332
Engelová J.	XXVIII/21	Hajdúch M.	VI/308, XXIII/322, XXVI/242, XXVI/284	Hurdálková K.	XXII/313
F		Hájek R.	XXVII/344	Hvíždalová A.	XXXI/362
Fabian P.	XXIII/323, XXIV/331, XXXI/297	Hajtmanová E.	XXXI/240	Hynková L.	XXVI/13, XXVI/18
Fadrus P.	XXVI/13, XXVI/18, XXVI/291, XXVI/382, XXXI/286	Halámková J.	V/148, IX/127, XII/149, XX/233	Hynšt J.	XXVII/337, XXVII/340
Faktor J.	VI/329	Hálková T.	XVIII/302, XXXI/243	CH	
Falk M.	XXXI/298	Halouzka R.	XXXI/260	Chakravati A.	XXVI/15
Ďedorová L.	VI/256, XXII/259, XXIX/140	Hálová A.	XXXI/260	Chamzin A.	VII/70
Feltl D.	XIX/77	Hanák J.	XXI/299	Charousová M.	XXXI/320, XXXI/361
Feranec R.	VII/69, XXIII/379	Hanáková E.	X/374	Chlapek P.	XXXI/281
Ferda J.	VI/62	Hanslianová M.	XIX/78	Chlíbek R.	V/38
Ferdová E.	VI/62	Hanzíková V.	XXXI/250	Chloupková R.	I/39, XXII/200, XXIV/202
Ferenčáková M.	XXXI/350	Hašková L.	XII/267, XII/268	Chodúr T.	XIII/366, XIII/367
Fernandez C.	XXXI/362	Hausnerová J.	VI/106, XXXI/249	Chorváth M.	XXVI/17
Fiala L.	VII/69, XXXI/303	Házová J.	XIV/226	Chovanec J.	XIV/228, XXIII/248, XXIII/379
Fiala O.	XXIV/79, XXIV/331	Heger Z.	XXXI/241, XXXI/282, XXXI/318, XXXI/320, XXXI/360, XXXI/361, XXXI/363	Chovanec M.	XXIV/81
Fialová J.	X/374	Heinz P.	XXI/186	Chovanová S.	XXXI/281
Filip M.	XXXI/14	Hendrych M.	XXVI/290	Chowanecová G.	XXII/315
Filipenský P.	XXIV/83	Hermanová M.	XXVI/290, XXXI/14, XXXI/352	Chrápavá M.	XXII/313, XXVII/338
Filipová A.	XXIV/202	Hernychová L.	XV/317, XXXI/355	Chudáček J.	XXII/32
Fínek J.	XXIV/79	Hes O.	XXII/327, XXVI/285	I	
Foltán R.	XXI/182, XXI/184	Hianik T.	XXXI/353	Ihnát P.	XVIII/71
Foretová L.	XIV/226, XIV/228, XIV/230	Hlávka A.	XXI/181, XXIV/86	Ihnatová I.	XV/317
Frgalová J.	IX/163	Hlavsa J.	XIX/385	J	
Frič J.	XXVIII/236	Hnilicová P.	XXXI/240	Jakubíková L.	IX/92
Fryšák Z.	XXV/336	Hobzová H.	XIII/366, XIII/367	Jančálek R.	XXVI/13, XXVI/18, XXVI/290, XXXI/14
Furdek M.	XI/166	Hodek P.	XXXI/364	Jandáková E.	VI/106, XXXI/249, XXXI/250
G		Hodolič M.	XXVI/12	Jandurová L.	XIX/198
Gablo N.	XIX/385, XXVII/346	Hofmanová J.	XXXI/306	Jánská V.	XII/294
Gachechiladze M.	XXV/336	Hoch J.	XVIII/302	Janů E.	XXVI/289
Gál B.	XXI/299	Holakovský J.	XXI/180, XXI/182	Jasenčák M.	VIII/16
Gargulák M.	XXXI/292, XXXI/333, XXXI/334, XXXI/335, XXXI/358, XXXI/362	Holánek M.	XXII/259	Jasík M.	XXXI/352
Gatěk J.	VII/133, XV/99	Holečková P.	XI/213	Jašek K.	XXXI/246
Glendová K.	XXI/295	Holík P.	XV/99	Jawarek H.	XXIII/322
Goldberg N.	XXXI/305	Holubec L.	XVIII/190, XIX/307, XXVI/285, XXXI/304	Jebamani J.	XXXI/244
Goliášová Z.	XXXI/318	Horáček J.	XXII/311	Jedlička V.	VII/118, XIV/230
Gregorová J.	XXVII/344, XXVII/346	Horký O.	XXII/259, XXVIII/287	Jelínek P.	IX/163, IX/164, X/269
Grell P.	VI/329, XIV/230, XVIII/192	Hornychová H.	XXII/313	Jelínková A.	XII/294
Grell R.	XIV/230	Horváthová B.	XX/233	Jelínková H.	XXVII/340, XXVII/343
Greplová K.	XXXI/260	Hořínek A.	XXXI/250	Ježíšková I.	XXVIII/287
Grioni A.	XXVII/341	Hoskovec D.	VII/387, XIX/77	Ježová M.	XXVIII/235
Grolich T.	VII/75, XXXI/303	Hosnedlová B.	XXXI/292, XXXI/358	Jirák Z.	XXII/311
Gumulec J.	XXXI/298	Hošek P.	XXXI/304	Jirásek T.	XVI/201
Gürlich R.	XXI/295	Houdová Megová M.	XXVI/284	Johanides O.	VII/68
Gurský J.	XXXI/345	Houska A.	X/132	John S.	XVIII/192
H		Hovorka E.	XXVI/291	Juráček J.	XXIV/331, XXXI/286, XXXI/305
Haas A.	XXIV/85, XXVIII/21	Hraběta J.	XXXI/241	Jurčeková A.	XX/233
Hácová M.	XV/97, XVI/222, XXIX/223	Hrabovský Š.	XXVII/343	Jurišová Z.	VIII/172
Haddad Y.	XXXI/282	Hrčková Drozdková D.	XXXI/345	Juřica J.	X/129, XXX/253
		Hrnčířová-Zimová I.	XVI/222	Justan I.	XIV/225
		Hrstka R.	XXXI/252, XXXI/357		
		Hrušková J.	XXVI/290		

K			M			
Kabelka L.	X/374	Koubková L.	XXII/200	Máca P.	VIII/347	
Kajo K.	XXXI/246	Koudeláková V.	XXIII/322	Macánová T.	XXXI/304	
Kala Z.	VII/75, XIX/110, XIX/385, XXXI/303	Koukalová R.	XXVI/289, XXXI/378	Macík D.	XXIV/332	
Kalenská D.	XXXI/240	Koutná I.	XXX/146	Mahdian N.	XXI/182, XXI/184	
Kamelander J.	XXVII/139	Kováčková J.	XXIV/331	Macháčková E.	XIV/226	
Kaňa J.	VI/257	Kozáková Š.	V/160, V/161, XXX/41, XXX/153	Macháčková T.	XXXI/303	
Karasová M.	XXXI/306	Krajsová I.	IX/94, XXXI/378	Machala M.	XXXI/306	
Karban J.	XXXI/252	Král M.	XXXI/244	Májek O.	I/39, IV/11, IV/124	
Katolická J.	IX/293, XXIV/83	Král Z.	XXIX/330	Maleček R.	VII/68	
Kazda T.	VIII/210, IX/91, XVI/199, XXVI/10, XXVI/13, XXVI/18, XXVI/289	Králová J.	XX/233	Malečková A.	XXXI/304	
Kello M.	XXXI/246	Krechler T.	XIX/77	Máilková K.	XXIV/86	
Kepák T.	XXVIII/236	Krejčí A.	XXVII/341, XXXI/355	Máilková M.	XII/294	
Kepinská M.	XXXI/358, XXXI/362	Krejčí D.	IV/65, IV/114, IV/125	Malucelli A.	VIII/23, XXVI/24	
Keřkovský M.	XXVI/291	Krejčí M.	XXVII/344	Man P.	XXXI/356	
Kharaishvili G.	XXXI/244	Krchniaková M.	XXXI/281	Maňásek V.	IX/271, XI/215	
Khirsariya P.	XXXI/247	Krška Z.	XIX/77	Mánik M.	XXVI/17	
Kiss I.	XVIII/192, XIX/108, XIX/385, XX/233	Křen L.	XXVI/291, XXXI/14	Marečková A.	XXVII/340	
Kissová J.	XXVII/139	Křenová Z.	XXVIII/236	Mareková M.	XXXI/350	
Kizek R.	XXXI/292, XXXI/321, XXXI/333, XXXI/334, XXXI/335, XXXI/358, XXXI/362, XXXI/364	Křístek J.	VI/37, X/380, XXVI/289	Martinková V.	XXXI/356	
Klánová J.	XXXI/260	Křížová L.	XXVIII/191	Masařík M.	XXXI/298	
Kleibl Z.	XIV/226	Kubala E.	XIX/197, XXIX/193	Matafome P.	XXXI/319	
Klimeš D.	IV/126	Kubatka P.	XXXI/246	Matěj R.	XXII/313	
Klos D.	XXII/32	Kubeček O.	IX/93	Matkulčík P.	XIX/198	
Knappová E.	III/373	Kubek T.	VII/219, XXI/185	Matoušková M.	IX/381, XXIV/82	
Knofličková D.	XXVIII/280	Kubeš J.	XVII/300, XXIV/85, XXVIII/21	Matula P.	VIII/16	
Knybel L.	VIII/347	Kubíčková K.	XIX/197	Matulová P.	VI/257	
Kocák I.	XXIV/84, XXIV/377	Kubíčková M.	XXIII/324	Mazalová B.	XVIII/144	
Kohoutová M.	XXXI/250	Kubričanová Žaliová M.	XXVII/343	Mazánek P.	XXVIII/235	
Koláček M.	VIII/347	Kuglík P.	XXIII/251	Mazur R.	XXIX/330	
Kolář Z.	XXII/327, XXXI/244, XXXI/306, XXXI/345	Kunderlík M.	X/272	Mego M.	XXIV/81	
Kolářová H.	XXIII/323	Kunovský L.	XIX/43, XIX/110	Měch R.	XXVI/283	
Kolářová I.	XXI/181, XXIV/86	Kurzyukova A.	VIII/288	Melichar B.	IX/95, XXII/200, XXII/327, XXIV/79, XXIV/202	
Kolečková M.	XXII/327	Kuta J.	V/160	Menclová K.	VII/72	
Kolek V.	XXII/31, XXII/32, XXII/200, XXII/313, XXII/327	Kýr M.	XXVI/20	Mendes F.	XXXI/319	
Kolombo I.	VII/70	Kysela P.	XVIII/73	Mergancová J.	XV/97, XVI/222, XXIX/223	
Koloušková I.	XXVI/289	L			Merlos Rodrigo MA.	XXXI/241
Končík J.	VIII/16	Lakomý R.	IX/34, IX/91, IX/96, IX/203, XVI/199, XXIV/84, XXIV/231, XXIV/375, XXVI/10, XXVI/13, XXVI/18, XXXI/378	Michálek P.	XXXI/363	
Kondeková M.	XXXI/354	Lancová J.	IX/384	Michálková H.	XXXI/360	
Kopecký J.	IX/93, XXIV/79, XXIV/331	Langmeierová L.	XXXI/250	Míchalová J.	XIII/366, XIII/367	
Kopečková K.	XXIV/79, XXV/187	Laštovička D.	XXVI/20	Michl P.	XXI/186	
Kopková A.	XXXI/286	Lattová E.	XV/317	Mikulíčková M.	XXII/365	
Korcowska E.	V/159	Lehotský J.	XXXI/240	Minárik M.	XVIII/302, XXXI/243	
Koriťáková E.	XXVII/338	Lemstrová R.	IX/95	Minář L.	XXXI/249, XXXI/250	
Kósa F.	XXVII/338	Lesný P.	XXVII/145	Minařík J.	XXVII/346	
Kosáč P.	XV/99	Levková M.	XXXI/306	Miovský M.	XIII/155, XIII/156	
Kostolanská K.	XXX/253	Levý M.	XVIII/302	Miškovičová M.	XIV/217, XIV/218	
Kotačková A.	VIII/172	Lipina R.	XXVI/283, XXXI/14	Mitáš P.	XX/309	
Kotrbová A.	XXXI/249	Lisnerová L.	XIX/307	Mohammadová L.	XXVII/342	
		Liška V.	XXXI/304	Mojžíš J.	XXXI/246	
		Loučka M.	X/132	Mokrý M.	XXXI/361	
		Lukáčová I.	VI/257	Molenda L.	VIII/347	
		Lukasová P.	XII/162	Molitor M.	XXI/182	
		Lukášová M.	XXXI/378	Moravčík P.	IX/384	
				Moravík J.	VIII/68, VII/74	
				Mottlová V.	XXVII/139	

Motyka O.	XXVI/283	Opalek M.	XXVI/17	Popelková M.	V/369
Mouková L.	XXIII/251, XXIII/323, XXIII/324, XXIII/386	Opletal P.	XXIII/324	Popov P.	XIII/155, XIII/156
Mraček J.	XXVI/22	Oppelt J.	XXXI/14	Poprach A.	IX/91, IX/96, IX/203, XXIV/84, XVI/199, XXIV/79, XXIV/331, XXIV/375, XXVI/10
Mraček Z.	XXVI/22	Ostřížková L.	VII/75, XVIII/51, XVIII/73	Porcel E.	XXXI/350
Mráz M.	XXXI/247	Osvaldová V.	III/368	Pospíchal M.	XIII/151
Mrkvicová M.	XXXI/260	Otáhal P.	XXVII/145, XXX/146	Pospíchalová V.	XXXI/249
Múdry P.	XXVIII/235	Ovesná P.	XXXI/249	Pospíšil P.	VIII/210, XXVI/10, XXVI/13, XXVI/18
Müller P.	VI/329, XXXI/355, XXXI/356	P		Pospíšilová Š.	XIV/326, XXVII/337, XXVII/339, XXVII/340, XXVII/341, XXVII/343
Muriň P.	XXXI/240	Pacák K.	XXXI/245	Poturnayová A.	XXXI/353
Musilová B.	XXVI/290	Pacasová R.	IX/147	Pour L.	XXVII/344, XXVII/346
Mužík J.	IV/11, IV/65, IV/114, IV/125, IV/126, XX/232	Pál K.	XXVII/340	Prausová J.	II/120, IV/126, XXV/187
Mynařík J.	XXIV/86	Pála M.	XXI/183	Procházka V.	VII/75, XVIII/73, XIX/78, XIX/385, XXXI/303, XXXI/378
N		Palacka P.	XXIV/81	Procházková M.	VI/36, XV/100
Nádeníčková T.	XXXI/321	Palácová M.	XIV/227, XV/101	Protivánková M.	XXI/296
Náležinská M.	XIV/228, XXIII/248	Paruch K.	XXXI/247	Příbáň V.	XXVI/22, XXVI/285
Navrátil J.	XXIV/84, IX/34	Pavelka Z.	XXVI/20, XXVIII/235, XXVIII/280, XXVIII/287	Příbyl J.	XXXI/320
Navrátil M.	XXIV/85	Pavlíček M.	VIII/212	Ptáčková R.	XVIII/302, XXXI/243
Navrátilová M.	XIV/226, XIV/230	Pavlík T.	II/123, IV/125, IV/126, XXIII/248	Pudil J.	VII/72, XVIII/302
Navrátilová P.	XII/165	Pavlíková G.	XXI/184	Pumera M.	XXXI/360
Navrkalová V.	XXVII/340	Pazdírek F.	XVIII/302	R	
Nečasová T.	XXVII/338	Pazdro A.	XVII/300	Radová L.	XXIV/331, XXVII/346, XXVIII/280
Nekulová M.	XXVI/291	Péč M.	XXXI/246	Rak V.	XXXI/252
Němec L.	XIV/230	Pejchalová A.	XXIX/142	Ratajský M.	XV/99
Němčejcová K.	XVIII/191	Pekařík V.	XXXI/359, XXXI/361	Reif M.	XVII/370
Nenutil R.	XV/317, XXIII/323, XXXI/260	Peltanová B.	XXXI/298	Reigl T.	XXVII/341
Neoral Č.	XV/316, XXII/32	Peš O.	XXX/253	Reichard M.	XXXI/352
Neradil J.	XXXI/281	Pešek M.	XXII/200, XXII/313	Rejholec J.	VII/68, VII/74
Nešpor K.	XIII/157	Pešková M.	XXXI/359	Rejleková K.	XXIV/81
Netíková U.	IX/130	Pešta M.	XXVI/285, XXXI/304	Ressnerová A.	XXXI/360
Nevrlka J.	IX/141	Pešťál A.	XVII/301, XXII/27	Rešetárová A.	XXXI/354
Ngo O.	I/39, IV/124	Petera J.	VIII/16	Rezehnalová K.	XXIII/251
Níkov A.	XIX/77	Petráková K.	I/33, XV/102	Richardson D.	XXXI/281
Nocarová L.	XV/224	Petruželka L.	VII/72, VII/387, XV/220, XVIII/191, XVIII/192, XIX/77, XIX/113	Richter I.	XVI/201, XXIV/202, XXIV/328
Nosková H.	XXVIII/229, XXVIII/235, XXVIII/280, XXVIII/287	Pilátová K.	XXVII/138	Richtera L.,	XXXI/363
Nováčková M.	XXVII/338	Pilka R.	VII/67	Rodrigo M.	XXXI/298
Novák P.	VII/219	Pinka R.	XXI/186	Rodrigues T.	XXXI/319
Nováková N.	III/368	Pinkas M.	XXXI/252	Rohan T.	XIX/198
Nováková P.	IV/40, XXI/183	Pires A.	XXXI/319	Rosová B.	XXIV/202
Novotný F.	XXXI/360	Pitauerová H.	XVIII/192	Roubec J.	VI/257, XXII/29
Novotný I.	XIV/230, XIX/43	Pitronová S.	XXVI/283	Rousek M.	VII/72
Novotný M.	XV/317	Pitule P.	XXVI/285	Rovný I.	IX/384
Nylander K.	XXXI/297	Pivovarčíková K.	XXVI/285	Rozsypalová A.	XXIV/202
O		Plank L.	XXII/315	Rusín Š.	IX/163
Obermannová R.	XIV/230, XVII/117, XVIII/192	Plechátá I.	III/277, III/373	Rusová J.	XII/279
Obertová J.	XXIV/81	Plevová K.	XXVII/337, XXVII/339, XXVII/340, XXVII/341, XXVII/342	Ruttikay-Nedecký B.	XXXI/292, XXXI/321, XXXI/333, XXXI/358
Odložilíková A.	VIII/288	Pluháčková D.	XII/165	Růžička J.	XXXI/334, XXXI/335, XXXI/364
Odrážka K.	XXI/181, XXIV/86	Pobijaková M.	VIII/211	Rybničková S.	VI/36
Ondra V.	V/42, IX/154	Podhorec J.	XXII/259	Rychlíčková J.	XXX/131
Ondráčková M.	VI/106	Podlešák T.	XXI/183	Ryska M.	VII/72, XVIII/302
Ondrová B.	XXIV/85	Pochop L.	X/88, X/90, XX/233	Ryška A.	XXII/313, XXXI/378
Ondrová V.	XXVIII/21	Pokrivčák T.	XXIV/231		
Ondruš D.	XV/224, XXII/315, XXIV/206	Polačík M.	XXXI/352		
		Polívka J.	XVIII/190, XXVI/285, XXXI/304		

Ř		
Ředinová M.	III/371, III/372, XII/278	
Řehák Z.	VI/59	
Řehulková A.	VI/308	
Řiháček M.	VI/255, XXVII/138	
S		
Salajka F.	XXII/200	
Samec M.	XXXI/246	
Sameš M.	VIII/23, XXVI/24	
Sapožnikov O.	II/275	
Sedláčková E.	XX/309	
Sehnal K.	XXXI/292, XXXI/333	
Seifert B.	IV/124	
Selingerová I.	XXIV/84, XVIII/144, XXIX/140	
Semerád L.	XXIX/330	
Schneiderová M.	VI/36, VII/219, XV/100	
Sirotek L.	X/269	
Skalický P.	XXXI/306	
Skaličková S.	XXXI/362	
Skálová J.	XXIV/82	
Skanderová D.	XXII/314, XXV/336	
Skibová D.	XX/309	
Slavc I.	XXVI/20	
Skotáková J.	XXVI/20	
Skoupilová H.	XXXI/252	
Skříčková J.	XXII/30, XXII/200, XXII/313	
Skuhrová Francová H.	XXVII/342	
Slabý O.	XIX/385, XXIV/331, XXVI/13, XXVI/20, XXVI/22, XXVI/382, XXVII/346, XXVIII/280, XXXI/14, XXXI/286, XXXI/303, XXXI/305, XXXI/352	
Sláma O.	X/88	
Slavík H.	VI/308, XXVI/242	
Sláviková M.	XXVII/343	
Sláviková S.	XXIV/85	
Slavíková Š.	III/373	
Slopovský J.	XXIV/81	
Smešný Trtková K.	XXXI/345	
Smolej L.	XXVII/342	
Smrčka M.	XXVI/20, XXVI/291, XXVI/382, XXXI/14, XXXI/286	
Sochor M.	X/87, XXXI/292	
Sommerová L.	XXXI/357	
Součková K.	XXXI/352	
Součková L.	XXVIII/287	
Součková M.	XXIX/330	
Soukupová J.	XIV/226	
Soundararasha K.	XXXI/244	
Srovnal J.	VI/308, XIX/385, XXVI/242, XXVI/284	
Stáhlová Hrabincová E.	XIV/226	
Standara M.	XXVI/289	
Staněk L.	XXI/295	
Staník M.	XXIV/332	
Staňková M.	XIX/198, XXXI/292, XXXI/333, XXXI/334, XXXI/335, XXXI/358, XXXI/362, XXXI/364	
Stará V.	VI/256	
Stiborová Š.	VII/219, XXXI/320	
Stískalová K.	XV/100	
Stránská K.	XXVII/341, XXVII/342	
Streit L.	VII/219, XXI/185	
Suchánek Š.	IV/124, XXXI/243	
Suková J.	XXI/183	
Svatoň M.	XIX/78, XIII/264, XIII/265	
Svatoň R.	XXII/200	
Světlák M.	XIII/263	
Světláková L.	X/88, X/152, XIII/264, XX/233	
Svoboda M.	XXIV/84, XIV/226, XIV/230, XXIV/331	
Svobodová I.	IV/11, IV/65, IV/114, IV/125	
Svobodová S.	XVII/301	
Syčová-Milá Z.	XXIV/81	
Sychrová A.	IX/128, IX/150	
Sýkorová Z.	XII/170, XII/268	
Szkorupa M.	XXII/32	
Š		
Šafanda M.	XVIII/190, XIX/307	
Šachlová M.	XIV/230, XIX/43	
Šána J.	XXVI/382, XXXI/14, XXXI/286	
Šeda V.	XXXI/247	
Šedo A.	X/88	
Šefr R.	VII/69, VII/133	
Šelc M.	XXXI/330	
Šenkyřík J.	XXVIII/287	
Ševčíková S.	XXVII/344, XXVII/346	
Šiffelová K.	XIII/366, XIII/367	
Šimara P.	XXX/146	
Šimonová G.	XXVI/24	
Šimová J.	XXVI/283	
Šimůnek R.	XX/232	
Šipoš M.	XXI/180, XXI/182	
Šířová S.	XII/294	
Škarda J.	XXII/314, XXV/336	
Škodová M.	XXIX/351	
Škrovina M.	XXXI/303	
Škubalová Z.	XXXI/320	
Šlampa P.	VIII/210, XXVI/10, XXVI/13, XXVI/18, XXVI/20, XXVI/289	
Šmardová L.	XXIX/330	
Šmejkalová-Musilová D.	VIII/23, XXVI/24	
Šmidová V.	XXXI/318, XXXI/319	
Šnábllová E.	XV/97	
Šourková D.	IX/381	
Špaček J.	XVIII/191	
Špaček M.	XX/309, XXVII/338, XXVII/342	
Šplíchal Z.	XXXI/318, XXXI/361	
Šporíková Z.	XXVI/284	
Šprávková-Puková A.	XXVI/289, XXVI/382	
Šťastný M.	XXXI/378	
Štěpánková H.	XIV/325, XXXI/363	
Štěpka P.	XXXI/298	
Štěrba J.	XXVI/20, XXVIII/229, XXVIII/235, XXVIII/280, XXVIII/287, XXXI/281	
Števík M.	XXIX/254	
Štork M.	XXVII/344, XXVII/346	
Študent V jr.	VII/64	
Študent V.	VII/64	
Študentová H.	IX/95	
Štuk J.	XXI/181, XXIV/86	
Švancara J.	X/88	
Švébišová H.	XXV/187	
Švec P.	XXXI/363	
T		
Takács P.	XXVII/338	
Tauš P.	XXVII/339	
Tavandzis S.	VI/257	
Teixeira P.	XXXI/319	
Tesařová P.	XXI/295, XXXI/319	
Tichý P.	IX/221	
Tichý T.	XXII/314, XXII/327, XXV/336	
Tomášek J.	XIX/108, XIX/111, XX/233	
Tomášková H.	XXII/311	
Tonar Z.	XXVI/285, XXXI/304	
Tóthová Z.	XXXI/334, XXXI/335, XXXI/358, XXXI/364	
Traboulsi E.	XXXI/243	
Trbušek M.	XXXI/247	
Trčka F.	XXXI/356	
Treglerová J.	IX/147	
Trizuljak J.	XIV/326	
Trna J.	XIX/43	
Trnavská I.	XXVII/139	
Trnka J.	XX/309	
Trojanec R.	XXVI/284	
Třebický F.	VIII/23, XXVI/24	
Třeška V.	XIX/112	
Tuček Š.	IX/143, XI/214, XIX/111, XX/233	
Tučný B.	III/371	
Tüdös Z.	XXV/336	
Tůmová M.	III/277, III/373, XXX/376	
Turjap M.	XXX/253	
Turyňa R.	XXXI/250	
Tvrđý P.	XXI/186	
Tylichová Z.	XXXI/306	
U		
Überall I.	XXV/336	
Uher M.	II/123, XIX/198	
Uher O.	XXXI/245	
Uhlířová D.	XXXI/292, XXXI/333, XXXI/334, XXXI/335, XXXI/358, XXXI/362, XXXI/364	
Uhrík L.	XXXI/355	
Ullmann V.	VIII/63, VIII/347	
Ulrych V.	XXI/181, XXIV/86	
Uramová S.	XXXI/246	
Urbánková P.	XXI/299	

Urbanová R.	XXVII/342	Vojtěšek B.	XV/317, XXXI/297,	Zapletal O.	X/269
Urbanovská I.	XXVI/283		XXXI/355	Záruba P.	XIX/77
Uvířová M.	XXIII/322, XXVI/283	Vokurka S.	IX/194, XII/294,	Zatočil P.	XXIII/323
V			XXX/376	Závacká K.	XXVII/337
Vaculíková M.	XXIV/86	Volhejnová D.	XII/279	Zavadil J.	XIX/198, XXXI/305
Vagunda V.	VII/70	Vomáčková K.	XV/316	Záveský L.	XXXI/250
Vagundová M.	VII/70	Vondráček J.	XXVIII/21, XXXI/306	Zavoral M.	IV/124, XXXI/243
Válek V.	XIX/109, XIX/198	Vondráček V.	XXIV/85, XVII/300	Zdráhal Z.	XV/317
Valeková H.	XXVI/290	Vošmik M.	VIII/119, XXV/187	Zdražilová Dubská L.	VI/329, IX/141,
Valík D.	VI/255, VI/257, XV/317, XXXI/260	Vozdecká J.	XVIII/168		IX/143, XVIII/144, XXII/259, XXIII/248,
Vaňásek J.	XXI/181, XXIV/86	Vrabcová L.	XII/294		XXVII/138, XXVII/139, XXIX/254
Vaňková P.	XXXI/356	Vrábel D.	XXVII/344	Zelinka J.	IX/147
Vaňousová Z.	X/374	Vráblová E.	X/374	Zemánková P.	XIV/226
Vašičková P.	XIV/226	Vrána A.	XXI/183	Zemanová J.	XXXI/247
Vašina J.	VI/59	Vrána D.	XV/99, XXII/32	Zemanová M.	XXII/28, XXII/200,
Vážan P.	XV/99	Vrbková J.	XXVI/242		XXIV/79
Večeřa M.	XXVI/382, XXXI/14, XXXI/286	Vrzalová Z.	XIV/326, XXVII/343	Zetelová A.	IX/384
Vejmělková K.	XXVIII/280, XXVIII/287	Vybíhal V.	XXVI/13, XXVI/291,	Zezulová M.	XV/316
Verner J.	XXXI/247		XXXI/286	Zídková J.	XXXI/333
Verner P.	IX/381	Vydra J.	XXVII/145	Zimovjanová M.	XIV/217, XIV/218
Vertáková Krakovská B.	X/270	Vyskočil J.	IX/143, IX/163, IX/164, IX/203	Zitterbart K.	XXVIII/280
Veselá E.	IX/381	Vyšehradský R.	XXIX/254	Zitterbartová J.	XXVI/20
Veselá L.	XXI/183	Vyšinský P.	VI/349	Zlámalová N.	XV/316
Veselská R.	XXXI/281	Vytisková S.	XXVII/139	Zogala D.	VI/60
Veselý J.	VII/219, XXI/185	Vyzula R.	VI/329, X/88, XVIII/192	Zouharová E.	XIV/325
Veselý Š.	XXIV/80	W		Zolmanová P.	XII/162
Veverková L.	XXII/327	Wayhelová M.	XXIII/251	Zuchnická J.	XXVII/342
Vidlařová M.	VI/308	Weerasekera A.	XXXI/320	Ž	
Vínakurau Š.	XXIV/85, XXVIII/21	Weinberger V.	VI/106, XXXI/249,	Žák J.	XXXI/352
Vitásková D.	IX/95		XXXI/250	Žďárská H.	XI/266
Vitazoslav B.	XXVI/17	Winterová J.	XXX/376	Ženka J.	XXXI/245
Vítek P.	XVII/300, XXIV/85	Z		Žitňanská L.	XIX/197, XXIV/82
Vítková M.	XXI/181, XXIV/86	Zábojníková M.	XV/99	Živná V.	XII/294
Vlachopulos V.	XXI/180, XXI/182,	Zahradník L.	XXIV/86	Životská H.	XXXI/282
	XXI/184	Zahradníková M.	XV/317	Žmijáková A.	XXIX/330
Vočka M.	VII/387, XIV/217, XVIII/191,	Zámečník L.	VIII/347	Žmolíková J.	XXVI/283
	XVIII/192, XIX/77, XX/309			Žúbor P.	XXXI/246

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

Původní práce Přehled Kazuistika

Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce publikované v řádných číslech v roce 2019.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise Klinická onkologie 1/2020.

Nejlepší práce v každé kategorii bude oceněna částkou 10 000 Kč.

Instrukce pro autory naleznete na internetových stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP www.linkos.cz nebo na stránkách www.klinickaonkologie.cz.
Dotazy můžete zasílat na adresu klinickaonkologie@mou.cz a své příspěvky vkládat do redakčního systému časopisu Klinická onkologie <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>.

Proč publikovat v časopise Klinická onkologie?

Vaše práce budou dohledatelné ve 4 renomovaných světových bibliografických databázích MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, Index Copernicus a tuzemské databázi Bibliographia medica chechoslovaca.

Vaše práce budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habilitační a profesorské řízení.

Vaše práce budou čteny. Časopis Klinická onkologie patří k nejčtenějším onkologickým časopisům!

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
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. Igor Puzanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, Budapešť
prof. MUDr. Ludovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava

prof. MUDr. Jan Klusterský, Brusel
prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Kozá, DrSc., Bratislava

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2018

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz.

Časopis Klinická onkologie je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR.

Nakladatel: Ambit Media, a. s., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5-Smíchov, tel./fax: +420 222 352 573/572.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Barbora Ševčíková, e-mail: barbora.sevcikova@ambitmedia.cz.

Adresa redakce: Ambit Media, a. s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno.

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2019 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném a objednávky předplatitelů: www.centram.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Pavel Doležal, e-mail: pavel.dolezal@ambitmedia.cz, tel.: +420 602 632 349.

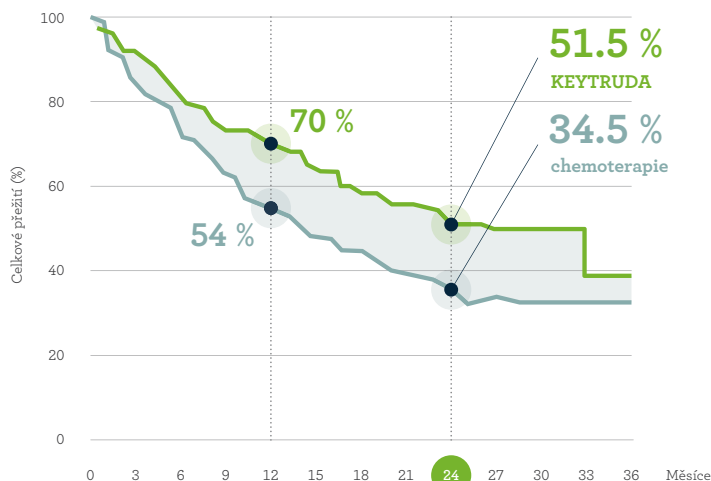
Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případně dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz
Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 10. 4. 2019

HR 0.63
(95 % CI: 0.47-0.86)
P=0.002

Medián OS
30.0 měs. (95 % CI: 18.3-NR)
14.2 měs. (95 % CI: 9.8-19.0)



Pacienti v riziku

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
KEYTRUDA 200 mg jednou za 3 týdny	154	136	121	112	106	96	89	83	52	22	5	0	
Chemoterapie	151	123	107	80	80	70	61	55	31	16	5	0	

Celkové přežití (OS - sekundární cíl): pembrolizumab 200 mg jednou za 3 týdny (n = 154) ve srovnání s chemoterapií (n = 151) u pacientů s metastatickým NSCLC a s expresí PD-L1 TPS ≥ 50 % (medián sledování 25.2 měs.)

SIGNIFIKANTNÍ BENEFIT OS

30 měsíců při léčbě léčivým přípravkem KEYTRUDA vs. 14.2 měsíců při léčbě chemoterapií³

Reference

1. SPC přípravku KEYTRUDA na www.sukl.cz
2. Reck, M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small cell lung cancer, N Engl J Med 2016; 375:1823-1833.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol. 2019 Jan 8;37:1800-1809. [Epub ahead of print].
4. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al.: Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Dec;18(12):1600-1609.

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 pembrolizumab 50 mg, po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátního pembrolizumabu 25 mg. Injekční lahvička se 4 ml koncentrátního pembrolizumabu 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) ≥ 50 % bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 4. V kombinaci s chemoterapií pemtrexedem 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 ≥ 1 %, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musejí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 7. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL), u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) a brentuximab vedotin (BV), nebo u kterých transplantace není vhodná a krku (HN5CC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 50 %, a kteří podstoupili nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA je 200 mg podávaná intravenózní infuzí po dobu 30 minut každé tři týdny. Pacienti je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresse nemoci nebo do vznikne nepřijatelné toxicity. Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresse nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresse nepotvrdí. **Zvláštní upozornění:** 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 kombinování léčby v porovnání s monoterapií pembrolizumabem. Pacienti v minulosti s neléčeným uroteliálním karcinomem nebo HN5CC musejí 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. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty substitučními hormony. Pembrolizumab může být znovu nasazen po

dvanácti týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud nežádoucí účinek zůstává na stupni ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s HL, postupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Neuskutečnily se žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno vyhnout se podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva lze však používat pro nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu u těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a nejméně čtyři měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno rozhodnout se, zda přerušit kojení, nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): anémie, hypotyreóza, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, únava, astenie, edém, pyrexie, muskuloskeletální bolest, artralgie; v kombinaci s chemoterapií dále neutropenie, trombocytopenie, dysgeuzie, zvýšení ALT. Časté (≥ 1/100 až < 1/10): pneumonie, reakce spojená s infuzí, hypertyreóza, hyponatremie, hypokalemie, hypokalcemie, závrať, periferní neuropatie, letargie, dysgeuzie, suché oko, hypertenze, pneumonitida, kolitida, suchá ústa, těžké kožní reakce, vitiligo, suchá kůže, erytém, alopecie, ekzém, akneiformní dermatitida, bolest v končetině, myozitida, artritida, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená AST, ALT, ALP, hyperkalcemie, zvýšený bilirubin a kreatinin v krvi. Pro podrobnější informace 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:** tři roky Keytruda 50 mg, dva roky Keytruda 25 mg/ml. **Uchovávání:** V chladničce (2 °C - 8 °C). Rekonstituovaný roztok má být použit okamžitě, nesmí být zmrazen. Fyzikální a chemická stabilita po otevření byla prokázána při teplotě 2-8 °C maximálně po dobu 24 hodin od naředění, z toho až šest hodin lze přípravek uchovávat při pokojové teplotě (≤ 25 °C). **Balení:** Jedna injekční lahvička 15 ml à 50 mg pembrolizumabu. Jedna injekční lahvička 10 ml se 4 ml koncentrátního pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. Kontaktní e-mail: dproc_czechslovak@merck.com. Registrační číslo: EU/1/15/1024/001, EU/1/15/1024/002. **Datum posledního revize textu:** 11. 3. 2019. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,3 - viz www.sukl.cz).

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

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

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



TECENTRIQ® ▼

atezolizumab

UDĚLEJTE PRO SVÉ PACIENTY VÍC



TECENTRIQ® je indikován pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastázujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) po předchozí chemoterapii. Pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK pozitivní mutací nádoru má být také podávána cílená léčba před podáním přípravku TECENTRIQ®.¹

Přípravek TECENTRIQ® je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastázujícím neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). U pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC je přípravek TECENTRIQ® v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby.¹

▼ **TECENTRIQ 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok • Zkrácená informace o přípravku • Účinná látka:** atezolizumab **Indikace:** Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů: **1)** s lokálně pokročilým nebo metastázujícím uroteliálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$; **2)** s lokálně pokročilým nebo metastázujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK pozitivní mutací nádoru má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu. **Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastázujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby.** * **Dávkování:** Monoterapie: Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg podávána i.v. každé tři týdny. Infuze nesmí být podávány jako intravenózní injekce nebo bolus. **V kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou:** Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje bevacizumab, paklitaxel, a pak karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1200 mg, a po něm bevacizumab. * **Způsob podání:** Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Léčba by měla trvat, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu nebo k nezvládnutelné toxicitě. Snižování dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti s dříve neléčeným UK mají být k léčbě vybráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** **Byly pozorovány imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.** Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podpůrné péče. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmíněných nežádoucích reakcí a doporučení pro léčbu naleznete v Souhrnu údajů o přípravku. Pacienti léčení atezolizumabem musí dostat kartu pacienta a být informováni o rizicích. **Klinicky významné interakce:** S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické lékové interakce. Protože se atezolizumab s cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 10%) monoterapie byly únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, kašel, dušnost, horečka, průjem, vyrážka, bolest zad, zvracení, astenie, artralgie, pruritus a infekce močových cest. **Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) atezolizumabu v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou, s bevacizumabem nebo bez bevacizumabu byly periferní neuropatie, nauzea, anémie, neutropenie, únava, vyrážka, zácpa, snížená chuť k jídlu, průjem, trombocytopenie a artralgie. * Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u < 5% pacientů, zahrnovaly: pneumonitida, kolitida, hepatitida*, hypertyreóza a hyperlytáza. U < 1% pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, hypofosfatémie, diabetes mellitus, meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida* a nefritida*. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu. **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzávěrem z butylovy pryže obsahující 20 ml roztoku **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chrňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/17/1220/001 **Poslední revize textu:** 5. 3. 2019 **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další podmínky viz www.sukl.cz.**

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.**

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

Reference: 1. SPC TECENTRIQ®, datum poslední revize 5. 3. 2019, www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek
2. Úřední věstník Evropské komise č. C367, české vydání, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8
3. Provdávčí rozhodnutí Evropské komise ze dne 5. 3. 2019, tel.: +420 220 382 111, www.roche.cz

CZ/TCN/0319/0024

