

KLINICKÁ ONKOLOGIE

SBORNÍK ABSTRAKT
PROCEEDINGS BOOK

XL. brněnské onkologické dny
a XXX. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky
27.–29. 4. 2016, Brno



Imunoonkologie mění vyhlídky v léčbě nádorů

OPDIVO[®]

(nivolumab)

Opdivo prodlužuje život

- předlčeným pacientům s pokročilým skvamózním NSCLC³
- pacientům s pokročilým maligním melanomem bez mutace BRAF^{1,2}

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:*** **Melanom:** jako monoterapie k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického skvamózního nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) po předchozí chemoterapii u dospělých. **Dávkování:** dávka 3 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 60 minut každé dva týdny. Léčba by měla pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. Způsob podání: Pouze k intravenóznímu podání, jako intravenózní infuze po dobu 60 minut. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti nežádoucího účinku má být nivolumab vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Jestliže je k jeho léčení použita imunosuprese kortikosteroidy, musí se po zlepšení dávka snižovat postupně po dobu nejméně 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků musí být nivolumab trvale vysazen. Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat nivolumab u pacientů se skóre základního onemocnění ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, případně u pacientů, kteří měli nežádoucí účinek 4. stupně související s předchozí anti CTLA 4 terapií, jen s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního rizika a prospěchu. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, není tedy metabolizován enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léky a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými přípravky bude mít dopad na farmakokinetiku nivolumabu. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamickou aktivitou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva lze nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků nivolumabu. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a také fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do lidského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu nivolumabem. **Nežádoucí účinky:*** **Velmi časté:** únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, snížená chuť k jídlu, zvýšení AST, ALT, celkového bilirubinu, alkalické fosfatázy, kreatininu, lymfopenie, trombocytopenie, anemie, hyperkalcemie, hypokalcemie, hyperkalemie; hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie; **Časté:** infekce horních cest dýchacích, reakce související s infuzí, hypertyreóza, hypotyreóza, hyperglykémie, hyponatremie, periferní neuropatie, bolest hlavy, závrať, hypertenze, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, stomatitida, zvracení, bolest břicha, zácpa, sucho v ústech, vitiligo, suchá kůže, erytém, alopecie, muskuloskeletální bolest, artralgie, horečka, otok, zvýšení hladiny lipázy, amylázy, neutropenie, snížený absolutní počet neutrofilů, hypermagnezemie, hypernatremie. Podrobnosti k imunitně podmíněným nežádoucím účinkům, viz SPC. **Předávkování:** V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a musí se okamžitě zahájit vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentráty v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem (potaženým butylovou gumou) a tmavě modrým, resp. šedým odklápěcím uzávěrem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Bristol-Myers-Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** prosinec 2015.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz.

Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

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

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

Generální sponzor:



Hlavní sponzor:



Sponzoři:



Partneři:



Mediální partner:



Partner sborníku:



pre-chemo
indikace

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



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

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

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

svědění. K epileptickému záchvatu došlo u 0,4% pacientů léčených enzalutamidem a u 0,1% pacientů léčených placebem. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/13/846/001. **Zvláštní opatření pro uchování:** Žádné zvláštní podmínky. Doba použitelnosti 3 roky. **Poslední revize textu:** 11/2015. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, podmínky viz www.sukl.cz. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku dostupné na www.ema.europa.eu nebo na adrese Astellas Pharma s.r.o., Meteor Centre Office Park, Sokolovská 100/94, 186 00 Praha 8, ČR.

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

SBORNÍK ABSTRAKT

PROCEEDINGS BOOK

XL. brněnské onkologické dny

a

XXX. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

XL. Brno Oncology Days

and

XXX. Conference for Non-medical Healthcare Professionals

Brno

27.–29. 4. 2016

Editorial

Vážená kolegyně, vážený kolego,

držíte v ruce Sborník abstrakt XL. brněnských onkologických dnů a XXX. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. 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 prezentováno celkem 375 příspěvků, z toho 310 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.**

I v letošním roce je sborník sestaven z abstrakt, která byla připravena v souladu s předepsanou strukturou a rozsahem. Pokud ve sborníku nemůžete některá abstrakta nalézt, znamená to, že je autoři nedodali do stanoveného termínu, nebo nesplnili požadavky na rozsah či kvalitu. **Udržet kvalitu sborníku** je pro nás důležitou prioritou. Je to dáno nejenom skutečností, že Sborník abstrakt BOD a KNZP je řádným supplementem časopisu Klinická onkologie, a současně se tak stává indexovaným sborníkem v mezinárodní bibliografické databázi SCOPUS, ale i snahou pokračovat a rozvíjet tradici započatou před 40 lety. Počínaje rokem 2016 přijímáme k publikování i odborné články. Ve sborníku vznikla rubrika „**Články ve sborníku/Conference Papers**“, do které bude možné zasílat publikace spojené s přednáškou nebo posterem přihlášeným a přijatým k prezentaci na BOD. Od příštího roku bude, kromě dodržení maximálního rozsahu textu, stanoven i minimální požadavek na počet slov v abstraktech. Stejně tak vyzýváme autory, aby více doplňovali texty obrazovými přílohami, grafy a tabulkami.

Celý sborník abstrakt je možné si kdykoliv 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 „chytřích“ mobilních telefonech a tabletech v aplikaci „SmartCongress BOD 2016“, 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:
Novák J, Mužik J, Malúšková D. Zhoubné nádory prostaty v datech národního onkologického registru ČR. Sborník abstrakt XL. brněnských onkologických dnů a XXX. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Klin Onkol 2016; 29 (Suppl 2): 2540.

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



doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
předseda organizačního a programového výboru BOD
náměstek pro vědu, výzkum a výuku MOÚ



doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
vědecký tajemník MOÚ



První fixní kombinace

Zásah dvou CINV mechanismů jedinou dávkou
Zajištění účinné pětidenní prevence CINV

Jedna tobolka Dvojitý účinek 5 dní prevence¹⁻⁵

Akynzeo[®]

300 mg/0,5 mg
netupitant/palonosetron

PREVENTION MADE SIMPLE

CINV - chemoterapií vyvolaná nauzea a zvracení

Literatura: 1. Aapro M et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1328-33. 2. Hesketh et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-46. 3. Gralla RJ et al, Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1333-39. 4. Rojas C et al. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5;722:26-37. 5. Aktuální souhrn údajů o přípravku.

AKYNZEO 300 MG/0,5 MG: ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **S:** Netupitantum 300 mg a palonosetroni hydrochloridum ekvivalentní 0,5 mg palonosetronum v 1 tobolce. **I:** Přípravek Akynzeo je indikován u dospělých k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na cisplatině a k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. **D:** Jedna tobolka přibližně jednu hodinu před zahájením každého cyklu chemoterapie. Tobolku spolknout celou, s jídlem nebo bez jídla. Doporučenou p.o. dávku dexamethasonu při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit přibližně o 50 %. Podávání pacientům v konečném stadiu renálního onemocnění vyžadujícím hemodialýzu se nedoporučuje. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. **ZU:** Sledovat pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce, výskyt příznaků podobných serotoninovému syndromu. Je třeba dbát opatrnosti při souběžném používání léčivých přípravků prodlužujících QT interval nebo u pacientů, kteří mají prodloužený QT interval. Akynzeo obsahuje sorbitol a sacharózu, může obsahovat stopy sójového lecitinu. **IT:** Souběžné užití přípravku a induktoru CYP3A4 může vést ke snížení účinnosti. Akynzeo může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, metabolizovaných CYP3A4. Při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit dávku dexamethasonu, expozice docetaxelu a etoposidu je zvýšena. Je třeba zohlednit potenciální účinky zvýšených plazmatických koncentrací benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4. Podání se silnými inhibitory CYP3A4 (ketokonazol) s opatrností, se silnými induktory CYP3A4 (rifampicin) je třeba se vyhnout. Podání se substrátem UGT2B7 (zidovudin, kys. valproová, morfin) a substráty P-gp (dabigatran, kolchicin, digoxin) s opatrností. **TL:** Ženy ve fertilním věku nesmí být těhotné ani nesmí otěhotnět během léčby přípravkem. U všech žen před menopauzou je nutné před léčbou provést těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přerušeno. **NÚ:** Časté: bolest hlavy, zácpa, únava. **B:** Tobolka 1 x 300mg/0,5 mg. **Držitel registračního rozhodnutí:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Irsko. **Datum poslední revize textu SPC:** 27. 5. 2015. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Onko-otázky, které přežily 40 let

V dubnu 1976, už po 40 letech své předchozí činnosti, získal onkologický ústav na Žlutém kopci v Brně statut zařízení s celostátní působností a byl přejmenován na Výzkumný ústav klinické a experimentální onkologie (VÚKEO). Právě v té době jsem začal jako medik pravidelně fiškusovat na chirurgickém oddělení tohoto ústavu. To již po bazální zkušenosti s nádory na I. patologii ve FN u Svaté Anny, kterou vedl prof. MUDr. Jaroslav Švejda, DrSc. a který se posléze jako nový ředitel VÚKEO zásadně zasloužil o pozdvižení ústavu z podřízenosti Krajskému ústavu národního zdraví.

Vizí, úkolů, nadšení a nadšenců bylo v ústavu dostatek a k jejich sdílení byl vlídně vtažen i tápající naivní medik. K vizím tehdejšího týmu kvalifikovaných osobností kolem prof. Švejdy jako byli pánové Mechl, Kovařík, Kolář, Kotas, Konečný, Malíř, Tačev, Kabela, Strnad, Pačovský, Kučera, Vermousek či kolegyně Ptáčková, Kudličková, Svobodová, Hlávková, Sakalová a další patřila také snaha pořádat v Brně každoročně v jarních měsících pravidelné konference československých onkologů. To vše koordinované i se slovenskými kolegy vedenými prof. Thurzem, kteří organizovali podobná setkání zase na podzim. Česko-slovenské vztahy měly tehdy zcela jiný rozměr, šlo v té době ostatně o jeden stát. Ke specialitám patřily i meziregionální vazby, jako třeba iniciativa Brko (Brno-Košice), ale i další, na úrovni výzkumné i klinické.

Potěšilo mě, když jsem byl jako pouhý medik přizván či připuštěn, abych se zúčastnil první přípravné konference Brněnských onkologických dnů (BOD), tehdy jen jednodenního sympozia. Připravoval jsem se nadšeně a důkladně pročítáním dostupných studijních materiálů, jako byly Patologie novotvarů prof. Škorpila z roku 1951, útlá brněnská skripta Klinická onkologie a radioterapie Ilji Dubinina z roku 1972 a vlastní poznámky ze Švejdivých přednášek z patologické anatomie, z nichž vždycky tak či onak prosakovala jeho oblíbená onko-

logická problematika. Ať už jako téma hlavní nebo jen jako paralela při vysvětlování témat jiných. Vše konec konců bylo (a stále je) o buněčné proliferaci, diferenciaci, klonální selekci a chování buněčných ekosystémů, ačkoli tušeny byly už i onkogeny jako derivát onkovirů. Byla to vzrušující doba plná naděje, že už brzy onen pravý Objev přijde.

Živě si vzpomínám, že jsem v přípravě zakoupil v papírnictví nový růžový školní sešitek formátu A5 za 50 haléřů, abych si z první „žlutokopecské“ konference všechno řádně zapsal. Byla to tak moje první investice do oboru. Pak už jsme do sebe s onkologií vzájemně investovali po celých 40 let, což trvá dosud. Vlastně to byla moje první odborná konference vůbec. Konala se v tehdejší ústavním kinosále za účasti významných osobností jak z Prahy (Dienstbier, Koutecký, Kubec, Bek, Klener), tak z Bratislavy (Thurzo, Koza) a Košic (Matula). Vědění, věda a moudrost tam přímo visely ve vzduchu, náklady byly minimální, možná blízké nule. Myšlenek a nápadů však bylo hojně.

Některé tehdy řešené otázky jsem v sešitku za 50 haléřů uchoval a nejsem si jist, že na ně umíme po 40 letech dobře odpovědět. Možná si už prosté otázky ani neklademe. Máme přece jasné detailní odpovědi v guidelines, návodech, zahraničních randomizovaných studiích a firemních materiálech „firemníků“ i firemních přednáškách odborníků. Svět je už přece plný všech informací o všem. Zdá se, že myslet a vymýšlet tolik netřeba a kriticky už vůbec. Stačí „zasurfovat“ na webu, „googlovat“ a „vygooglované“ přenést pomocí kláves Ctrl+C/Ctrl+V pro zítřejší sdělení, pozítří už zapomenuté. Máme soumrak filozofů a romantiků, je čas pragmatiků a mediátorů. Žijeme v době onkologie založené na průkazné evidenci, na víře v evidenci nevlastní, na víře v publikované, tedy nezřídka v mlžné konfidenci spoluvěrců.

Onkologie byla před 40 lety jistě jiná, spíše poháněna párou, ale více párou vlastní mysli a osobní zkušenosti. Klinická onkologie před érou počítačů,

flexibilních endoskopů, sonografů, digitálních radiografií, CT, MRI, PET, laboratorních analyzátorů všech typů, jednotek intenzivní péče, staplerové, laparoskopické a robotické operativy, se jen s několika cytostatiky, rentgenovým a kobaltovým ozařovačem provozovala hůře, více osudově, hodně srdcem.

Jak jsme tedy pokročili v odpovědích na některé otázky položené a zaznamenané z prvního jednání brněnských onkologických dní BOD před 40 lety? Vybírám sedm z nich. Snad pro údajně šťastné číslo 7, že tak budou se štěstím po dalším čtyřicetiletí třeba už trvale zodpovězeny.

1) Dokážeme zachytit nádorové onemocnění pouhým vyšetřením z krve?

V nadšení z tehdy 10 let starého objevu CEA *Goldieho s Coldmanem (1965)* se zdánlivě otevírala nová lákavá cesta snadné detekce a monitoringu nádorových onemocnění. Zatím jsme stále na cestě asi s dvacítkou markerů pro monitoring a s pochybami o plošném přínosu zatím jediného časného markeru v séru, tedy PSA. Ovšem i s novými sny o tzv. tekutých (*liquid*) biopsiích, kde snad zachytíme potřebné z potrhaných fragmentů nukleových kyselin, nepochybně s problémy.

2) Dokážeme v praxi synchronizovat cyklus nádorových buněk, a zajistit tak účinnost léčby vhodnými kombinacemi fázově specifických cytostatik?

Běžně to u solidních nádorů *in vivo* nedokážeme a už se o to ani moc nesnažíme. Jako nejvhodnější režim volíme statisticky nejúspěšnější kombinaci z randomizovaných klinických studií, tedy přímo z klinických pokusů, neboť je to tak praktičtější a pro plošnou komercializaci produktu rychlejší. Statisticky je to správné, eticky ošetřené souhlasem, na individuální efekt se však u každého případu čeká vždy s napětím i v době tzv. personalizované medicíny, kterou si dosud jen namlouváme. Po všech těch jednáních o chemoterapii založené na kinetice nádorového růstu i repopulační *Nortonově*

teorii a řadě jiných nám zůstalo pro mezigenerační povědomí pro praxi pramálo. Říkáme si, že to nevádí, protože klíčové v progresi jsou stejně jen kmenové buňky či progenitory, ale s těmi si zase nijak pohrávat neumíme. A k tomu dlí většina buněk stejně mimo cyklus, takzvaně dřímá nebo sní jako *dreaming cells*.

3) Jaký je pro klinickou praxi rozdíl mezi účinkem cytostatickým a cytotoxickým?

Už to ani moc nedělíme. Už nerozlišujeme mezi nepochybným zabitím nádorové buňky a dočasnou bloádou její proliferace na receptoru nebo v jedné signální dráze. A to v naději, že aby přežil, si nádor nenalezne dráhu jinou, že se s dočasnou bloádou nevyrovná jinak. Místo termínu *receptorově specifická* spíše volíme marketingový a mlhavější název *biologická* léčba. A tu si teď „vygoogluje“ a žádá každý. Proč má dočasná bloáda jednoho receptoru či jedné signální dráhy nádorovou buňku skutečně zabít, se nijak zvlášť nevysvětluje. Třeba se buňka cítí zásahem nějak dotčena a spáchá smutnou sebevraždu apoptózou. O té už naopak víme mnohé, co jsme kdysi netušili, ale navodí ji nezřídka leccos, ostatně i sám čas.

4) Je částicová radioterapie vhodnější a účinnější než fotonová?

Otcové zakladatelé by se pokroku v radioterapii divili a někteří se ještě diví. Fotonově jsme se významně vyvinuli od rentgenu přes kobalt, cesium a betatron k lineárním urychlovačům s tvarově konformními, dávkově modulovanými, pohybovými a 4D technikami a výhradně počítačovým plánováním. Přechodně jsme si před lety v MOÚ zaexperimentovali s brachyterapií neutrony z kalifornia a zůstali fotonům věrni. Urychlené protony v metropoli umíme zaplatit až několikánásobně, aniž tak úplně víme proč, ale jsou teď sexy a soukromou hyperinvesticí je nutno společným úsilím čestně splatit. Jak a za kolik však dodat do nádoru onu ničivou energii dosud diskutujeme, zejména mezi neodborníky a v médiích.

5) Je lépe nádor operovat primárně nebo až po předoperační léčbě zářením a cytostatiky?

Zdánlivě je jasno. Neoadjuvance čili předoperační onkoterapie u řady solidních nádorů frčí. Někdy až tak, že necháváme řadu měsíců růst nádor léčbou nepříliš dotčený, případně ho trochu i přiživíme perturbacemi diverzity a klonální selekcí toho horšího v něm. Ve slušné společnosti se však dávají na odív jen pozitivní příklady, o negativních gentlemani nemluví. Podporujeme možnost *in vivo* testovat, jak ona terapie na měřitelném nádoru předoperačně funguje, a odhadnout, jak to asi bude při progresi v budoucnu. Prý to lépe vyřeší až personalizovaná medicína. Medicína však, hlavně v chirurgii, od nepaměti ani jiná než personalizovaná nebyla, lišily se jen náhledy a prostředky. Každý vždy vlastně byl a je sólo případ.

6) Má při klinicky nepřítomném nádoru smysl adjuvantní léčba a kde se vlastně ono subklinické nádorové reziduum skrývá?

U některých solidních nádorů je adjuvance současným užitečným standardem, u jiných doporučena není. Proč některé adjuvantně léčit a jiné nikoli nezávisí tolik na biologickém pochopení, ale na výsledcích kontrolovaných klinických studií. Metaanalýzy publikovaných studií pak něco potvrdí, jiné nikoli. Pouhé populační studie ze života však kontrolovanou studii nevyvrátí, neboť jsou prý nevědecké. Život však běží dosti populačně, bez randomizace, často populisticky. Život sám je zjevně nevědecký, protože je multifaktoriální, pacientem a doktorem počínaje, podnebím, náladou, zdravotním systémem a platbami pojištěn za léčbu konče. O subklinicky perzistujících nádorových buňkách toho víme zatím pramálo. Kdesi klidově dřímajícím buňkám (*dreaming cells*) je chemoterapie asi lhostejná. Myslíme si, že ona rezidua nádoru umíme nalézt v krvi či kostní dřeni, ale kdo ví, kde jsou ukryty ve skutečnosti. Objeví se nakonec stejně tam, kde se jim daří nejlépe. Často třeba v játrech a plicích, naopak nikdy v led-

vinách i přes jejich mocný minutový průtok.

Inu *Ewingova seed and soil* hypotéza je odedávna platná, stále tajemná a bez kontroly. Subklinickou diseminaci cíleně hledáme, jen když dostaneme výzkumný grant a pro publikační impakt. Pro impakt do klinické praxe se s tím nijak netlačíme. Adjuvanci tak při daném typu nádoru a stadiu dostanou buď všichni, nebo nikdo. Je to společensky spravedlivé, individuálně už méně. Komu adjuvanci nenabízet, nám prý brzy napoví první vlašťovky komerčních prediktivních testů – nejsou nijak levné a budou tudíž velmi žádané. Nicméně, moc jsme se s tím věděním o reziduálních nádorových buňkách zatím neposunuli, jen je tušíme a klinicky zjevná recidiva časem nejistotu sama vyřeší.

7) Jak nejlépe zajistit registraci, analýzu a využívání onkologických dat?

Národní onkologický registr založený v roce 1977 jsme se ctí naplňovali, kultivovali i chránili v zájmu nemocných před mocnými. Proto také umíme už 38 let popsat to, co mnohé státy či obory zatím neumějí. Není úplně pochopitelné, proč je stále nutný takový boj ve snaze mít přehled o datech a výkazy o práci. Třeba bankéři nebo myslivci by problém nechápali, bez obojího se neobejdou. A tak dosud bojujeme, abychom veškeré údaje – každodenně dodávané zdravotním pojišťovnám o onkologicky nemocných z nemocnic a ambulancí – mohli také ve prospěch onkologicky nemocných v nemocnicích a ambulancích používat. Říkáme tomu novela zákona 372 o zdravotních službách. Ukáže se na ní, zda to, co o onkologii vědět můžeme, také vědět chceme, o což již usilovali otcové-zakladatelé před 40 lety.

Vlastně na všech podobných reminiscenčních povídkách na téma *bylo-nebylo* vždy je a bude důležité jen to, co nakonec *zbylo*. Zbyly i výše uvedené otázky.

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Organizační a programový výbor BOD a KNZP v roce 2016

Programový výbor Brněnských onkologických dnů

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

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D.

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

MUDr. Helena Bartoňková

doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.

MUDr. Renata Červená

MUDr. Petr Čoupek

doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

MUDr. Zdeněk Eber

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.

MUDr. Vojtech Chrenko, CSc.

prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.

MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

MUDr. Jana Kleinová

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.

PharmDr. Šárka Kozáková, MBA

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

MUDr. Radka Obermannová

MUDr. Markéta Palácová

MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.

MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

MUDr. Milana Šachlová, CSc. et Ph.D.

doc. MUDr. Roman Šefr, Ph.D.

prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA

doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D.

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Programový výbor Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

PhDr. Jana Koucourková, MBA
předsedkyně výboru

Věra Andrášková

Jana Badurová

Ing. Jiří Bártl

Tatiana Ciprová

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

Mgr. Jaromíra Mojžíšová

Bc. Hana Píšová

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Milana Šachlová, CSc. et Ph.D.

SIEMENS



Somatom Definition AS Open

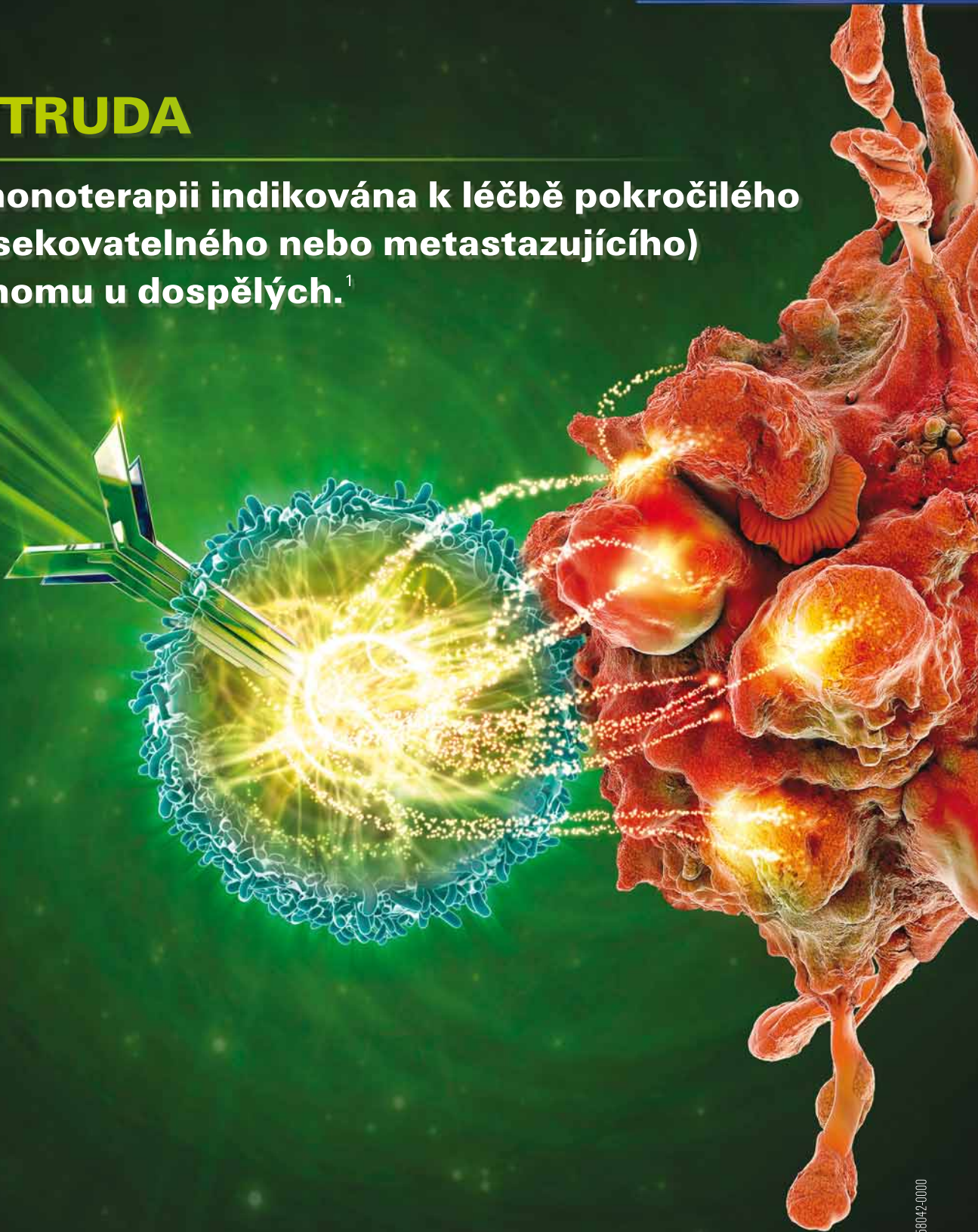
[siemens.cz/healthcare](https://www.siemens.cz/healthcare)

- Jeden z nejvýkonnějších přístrojů ve své třídě pro počítačovou tomografii vytváří dokonalé rekonstrukce i 3D náhledy nitra těla pacienta.
- Poskytuje informace o funkci mozku i dalších orgánů lidského těla, jako jsou například játra či plíce, vyhledává duplicitní tumory i metastázy. Zobrazuje například krvácení do dutin, reálné obrazy tříštivých fraktur či žilních poranění.
- Jeho využití spočívá nejen v rutinním diagnostické zobrazování, ale i v radioterapii a při intervenčních zákrocích.
- Díky iterativní rekonstrukci snižuje radiační zátěž pro pacienty.
- Poskytuje vysokou rychlost vyšetření, neboť přístroj s akvizicí až 64 vrstev dokáže během 20 sekund pořídít snímky v rozsahu dvou metrů, tedy v délce ležícího dospělého člověka.
- Gantry o průměru 80 cm přináší vyšší komfort pacientovi i obsluhujícímu personálu.
- Nosnost patientského stolu až 307 kg umožňuje provést vyšetření také u obézních pacientů, kterých v současné době neustále přibývá.

KEYTRUDA[®]
(pembrolizumab)

KEYTRUDA

je v monoterapii indikována k léčbě pokročilého
(neresekovatelného nebo metastazujícího)
melanomu u dospělých.¹



MSD Oncology

Zkrácená informace o léčivém přípravku.

KEYTRUDA 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Léková forma: Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:***Léčivá látka:* Pembrolizumabum. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu histidinu. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. **Dávkování a způsob podání:**

Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA je 2 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresse nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity. Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienty s počátečními známkami progresse nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresse nepotvrdí. Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit: při toxicitě stupně 4 kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty substitučními hormony; pokud během 12 týdnů nelze snížit dávku kortikosteroidů na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den; pokud se toxicita související s léčbou během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA nesníží na stupeň 0 – 1; pokud se podruhé objeví jakákoli příhoda závažnosti stupně ≥ 3 ; při pneumonitidě stupně 3 nebo 4, nebo recidivující stupně 2; kolitidě stupně 4; nefritidě stupně ≥ 3 s kreatininem ≥ 3 násobku ULN; hepatitidě s AST nebo ALT > 5 násobek ULN nebo celkovým bilirubinem > 3 násobek ULN (stupeň ≥ 3); v případě jaterních metastáz se zvýšením AST nebo ALT stupně 2 při zahájení léčby, hepatitidě s AST nebo ALT stoupane o $\geq 50\%$ a trvá ≥ 1 týden; reakci spojené s infuzí stupně 3 nebo 4. Přípravek KEYTRUDA je nutno dočasně vysadit (než se nežádoucí účinky zlepší na stupeň 0 – 1); při: pneumonitidě stupně 2; kolitidě stupně 2 nebo 3; nefritidě stupně 2 s kreatininem $> 1,5$ až 3násobek horní hranice normálu (ULN); symptomatické hypofyzitidě; hepatitidě s aspartátaminotransferázou (AST) nebo alaninaminotransferázou (ALT) > 3 až 5násobek ULN nebo celkový bilirubin $> 1,5$ až 3násobek ULN (stupeň 2). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků.

Těhotenství, kojení: Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku mají během léčby pembrolizumabem a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): průjem, nauzea, vyrážka, pruritus, artralgie, únava. Časté ($\geq 1/100$ až $1/10$): anémie, trombocytopenie, hypofyzitida, hypertyreóza, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, dehydratace, bolest hlavy, dysgeuzie, periferní neuropatie, závrať, parestezie, suché oko, vertigo, nával horka, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, břišní bolest, zácpa, suchá ústa, břišní distenze, těžké kožní reakce, vitiligo, suchá kůže, erytém, ekzém, hyperhidróza, hypopigmentace kůže, alopecie, myalgie, svalová slabost, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, bolest zad, artritida, svalové spasmy, muskuloskeletální ztuhlost, astenie, pyrexie, zánět sliznice, periferní edém, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza, snížená hmotnost, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, reakce spojené s infuzí. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Uchovávání:** V chladničce (2 °C – 8 °C). **Balení:** 15ml injekční lahvička á 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 17/07/2015.

Způsob výdeje: Vázán na lékařský předpis. Způsob úhrady: Úhrada zatím nebyla stanovena.**Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.****Reference: 1.** SPC přípravku Keytruda, 2015.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Merck Sharp & Dohme s.r.o.Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, Fax: +420 233 010 133
E-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz



Inlyta[®]

axitinib

Přebírá štafetu v 2. linii*

INLYTA[®] patří k přípravkům s nejvyšším doporučením pro podání v 2. linii léčby mRCC dle guidelines ESMO i České onkologické společnosti^{1,2}

* Přípravek INLYTA[®] je indikován a **trvale hrazen** pro léčbu pacientů s pokročilým renálním karcinomem (RCC) po selhání předchozí léčby sunitinibem nebo cytokyiny.^{3,4}

Zkrácená informace o přípravku. INLYTA[®] 1 mg, 5 mg, 7 mg potahované tablety.

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

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8.

Složení - léčivá látka: Axitinibum 1 mg, 5 mg nebo 7 mg v jedné tabletě. **Pomocné látky se známým účinkem:** monohydrát laktózy 33,6 mg, 58,8 mg nebo 82,3 mg; a další pomocné látky. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem po selhání předchozí léčby sunitinibem nebo cytokyiny. **Dávkování a způsob podávání:** zahajovací dávka 5 mg 2x denně perorálně, po 2 týdnech lze zvýšit na 7 mg 2x denně pokud krevní tlak pacienta není > 150/90 mmHg. Po dalších 2 týdnech lze zvýšit na maximální dávku 10 mg 2x denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocné látky. **Zvláštní upozornění:** hlášeny srdeční příhody, hypertenze – doporučena monitorace krevního tlaku, hlášeny dysfunkce štítné žlázy – nutno monitorovat, doporučena opatrnost u pacientů s arteriálními a venózními tromboembolickými příhodami v anamnéze. Hlášeno zvýšení hodnot hemoglobinu a hematokritu, krvácivé příhody, gastrointestinální perforace, tvorba píštělí, komplikace při hojení ran, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie, proteinurie, zvýšení ALT, AST a bilirubinu. Léčivý přípravek obsahuje laktózu. **Interakce:** S inhibitory či induktory CYP3A4/5, CYP 1A2 a CYP2C19. **Těhotenství a kojení:** Studie neprováděny, nedoporučeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Malý vliv. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější: průjem, hypertenze, únava, dysfonie, nauzea, snížená chuť k jídlu, syndrom palmární-plantární erytrodysestézie. **Předávkování:** Neexistuje specifická léčba. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** 26 nebo 56 tablet v Al/Al blistru, 60 nebo 180 tablet v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/12/777/001-006, 010-012. **Datum poslední revize textu:** 24.6.2015. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek je hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku.

LITERATURA: 1. Escudier B. et al. Ann Oncol 2014;25(suppl 3):iii49–56. 2. Modrá kniha České onkologické společnosti, © Masarykův onkologický ústav 2015. ISBN 978-80-86793-38-2:135-143. 3. Inlyta[®] – Souhrn údajů o přípravku (SPC). 4. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194331&tab=prices>.

Souhrnné údaje o přípravku jsou také k dispozici na adrese:

Pfizer PFE, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, tel.: +420 283 004 111, www.pfizer.cz

INL-2016.01.004

Pfizer Oncology

Redakce časopisu Klinická onkologie a nakladatelství Ambit Media, a.s. vypisuje

SOUTĚŽ NA PODPORU AUTORSKÝCH TÝMŮ PUBLIKUJÍCÍCH V ZAHRANIČNÍCH ODBORNÝCH TITULECH

Odměna pro vítěze: 10 000 Kč

Cíl soutěže:

Podpořit renomé a prestiž časopisu Klinická onkologie – oficiálního časopisu ČOS ČLS JEP – u domácích i zahraničních autorů, lékařů a akademických pracovníků.

Podmínky soutěže:

1. Soutěž je určena autorským týmům, které publikují v zahraničních odborných titulech.
2. Do soutěže budou zařazeny práce publikované v zahraničních titulech od ledna do prosince 2016.
3. Ve svých článcích zaslaných k publikaci do zahraničního periodika budou autoři citovat práci, která byla otištěna v časopise Klinická onkologie (k vyhledání lze použít databáze www.pubmed.org nebo www.linkos.cz).
4. Do soutěže nebudou zařazeny autocitace.
5. Ze všech prací, které splní podmínky soutěže, bude redakční radou vylosována jedna, jejíž autorský tým bude oceněn částkou 10 000 Kč.

**KLINICKÁ
ONKOLOGIE**


ambit media®



- Odborné zpravodajství z domova a zahraničí.
- Ve spolupráci s časopisem Klinická onkologie a Odbornou knihovnou MOÚ.
- Přístupy k původním fulltextům z českých a světových periodik v pdf.
- Každý týden souhrnné zpravodajství do mobilního telefonu.

Sledujte v aplikaci
SmartCongress BOD
bod.smartcongress.cz

Provozovatel:

C4P s.r.o.

Náměstí Práce 2412
762 70 Zlín

Kontakt:

onconews@c4p.cz

606 785 398



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 2016.
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* 1/2017.

Nejlepší práce z každé kategorie 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*?

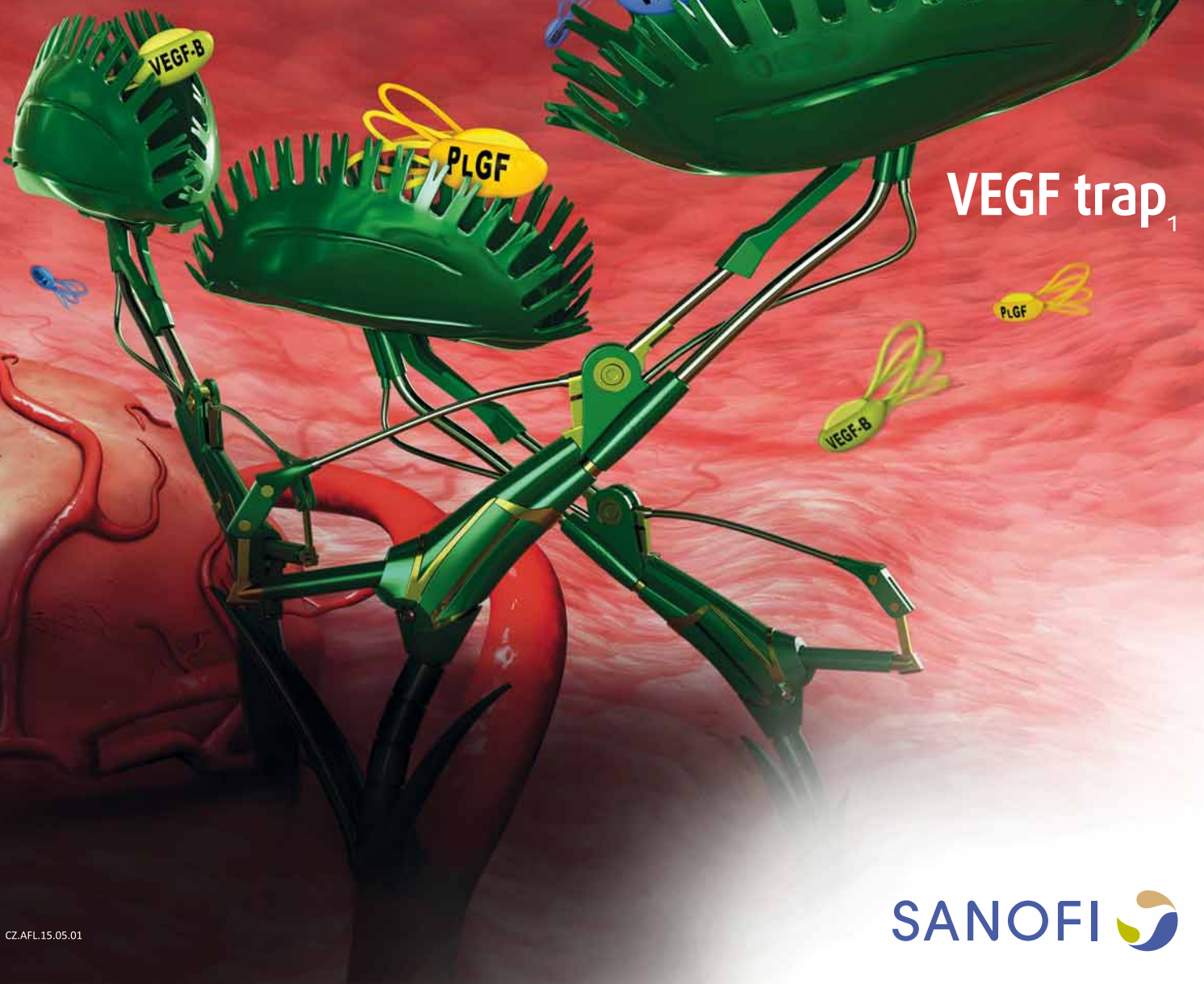
Vaše práce budou dohledatelné ve 4 renomovaných světových bibliografických databázích MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, Index Copernicus a tuzemské databázi Bibliographia medica čechoslovaca.

Vaše práce budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habitační a profesorské řízení.

Vaše práce budou čteny. Časopis *Klinická onkologie* patří k nejčtenějším onkologickým časopisům!

Partner:





VEGF trap₁



CZ.AFL.15.05.01

Zkrácená informace o léčivém přípravku, ZALTRAP 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

Název přípravku: ZALTRAP 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje aflibercept 25 mg. **Indikace:** ZALTRAP v kombinaci s chemoterapií irinotekanem/5-fluorouracylem/kyselina folinová (FOLFIRI) je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC), který je rezistentní nebo progredoval po léčbě režimem obsahujícím oxaliplatinu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku ZALTRAP, podávaného formou nitrožilní infuze po dobu 1 hodiny, je 4 mg/kg tělesné hmotnosti, s následnou terapií režimem FOLFIRI. Tato léčba je považována za jeden léčebný cyklus. Léčebný cyklus se opakuje každé 2 týdny. V léčbě přípravkem ZALTRAP se má pokračovat až do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity. Doporučené úpravy dávkování či oddálení léčby viz platné SPC. V případě nutnosti musí být léčba buď dočasně pozastavena, nebo trvale ukončena. ZALTRAP se musí podávat formou intravenózní infuze po dobu 1 hodiny. ZALTRAP se nesmí podávat jako neleděný koncentrát přípravku ZALTRAP, technickou i.v. push nebo formou nitrožilního bolusu. ZALTRAP se nesmí podávat formou intravitrealní injekce. Každá injekční lahvička s koncentrátem pro přípravu infuzního roztoku je určena pouze pro jednorázové použití a následné roztoky přípravku je třeba podávat pomocí infuzních setů obsahujících 0,2 µm polyethersulfonový filtr. Materiály pro infuzní sety viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na aflibercept nebo na kteroukoli pomocnou látku. Oftalmologické/intravitrealní podání kvůli hypertenzním vlastnostem přípravku ZALTRAP. Kontraindikace týkající se jednotlivých komponent režimu FOLFIRI (irinotekan, 5-FU a kyselina folinová) jsou uvedeny v příslušných souhrnech údajů o přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření: Klinicky významná varování:** U pacientů léčených afliberceptem bylo popsáno zvýšené riziko krvácení, včetně závažných a fatálních krvácivých příhod. Je třeba sledovat známky a příznaky GI krvácení a dalších závažných krvácení. Pacientům se závažným krvácením se nemá připravovat ZALTRAP. Vzhledem k možnosti vzniku trombocytopenie se doporučuje monitorovat kompletní krevní obraz (KO) včetně počtu trombocytů, na počátku léčby, před zahájením každého cyklu léčby afliberceptem a dle klinické potřeby. Podání režimu ZALTRAP/FOLFIRI je třeba odložit, dokud počet trombocytů nedosáhne $\geq 75 \times 10^9/l$. Dále byly hlášeny případy GI perforace, včetně fatální GI perforace. Je třeba sledovat známky a příznaky GI perforace a v případě jejího vzniku se má léčba afliberceptem vysadit. Byl hlášen vznik píštěle s posílením GI traktu i mimo GIT, v případě jejího vzniku se má léčba přípravkem ukončit. Bylo pozorováno zvýšené riziko hypertenze 3. - 4. stupně. Před zahájením léčby afliberceptem je nutno zajistit adekvátní kontrolu preexistující hypertenze. Nelze-li hypertenzi adekvátně kontrolovat, léčba afliberceptem se nemá zahajovat. Během léčby se doporučuje monitorovat krevní tlak každé dva týdny, včetně změn krevního tlaku před každým podáním nebo dle klinické potřeby. Pokud se hypertenze objeví v průběhu léčby afliberceptem, je třeba zajistit kontrolu krevního tlaku příslušnou antihypertenzní terapií a pravidelně monitorovat krevní tlak. V případě rekurentní medicínsky významné nebo závažné hypertenze i přes optimální léčbu, je třeba aflibercept vysadit, dokud nebude dosaženo kontroly krevního tlaku a snížit dávku afliberceptu v následných cyklech na 2 mg/kg. Nelze-li dosáhnout adekvátní kontroly hypertenze použitím náležité antihypertenzní terapie nebo snížením dávky afliberceptu, nebo dojde-li k výskytu hypertenzní krize nebo hypertenzní encefalopatie, je třeba léčbu afliberceptem trvale ukončit. Je třeba zvýšit opatnosti u pacientů, kteří mají v anamnézě klinicky významné kardiovaskulární onemocnění (IACS či měštnavé srdce selhání). Pacienti s NYHA III nebo IV nemají být přípravkem ZALTRAP léčeni. Při léčbě byly pozorovány ATE, včetně tranzitorní ischemické atcie, cévní mozkové příhody, anginy pectoris, intrakardiálního trombu, infarktu myokardu, arteriální embolie a ischemické kolidity. Při výskytu ATE, se má léčba afliberceptem ukončit. Rovněž byly hlášeny případy VTE, včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (zřídka fatální). V případě VTE stupně 4, včetně žilní embolie, se má léčba přípravkem ZALTRAP ukončit. Pacientům s hlubokou žilní trombózou stupně 3 je třeba podávat antikoagulační dle klinické potřeby a léčba afliberceptem by u nich měla pokračovat. V případě recidivy i přes náležitou antikoagulační léčbu se má léčba afliberceptem ukončit. U pacientů s tromboembolickými příhodami třetího nebo nižšího stupně je zapotřebí důkladného sledování. U pacientů léčených afliberceptem byla pozorována závažná proteinurie, nefrotický syndrom a trombocytická mikroangiopatie (TMA). U těchto pacientů je třeba sledovat rozvoj nebo zhoršení proteinurie a provést analýzu moči před každým podáním afliberceptu. Pacienti s hodnotou $\geq 2+$ při stanovení bílkovin pomocí proužku nebo s hodnotou UPCR > 1 by měli podstoupit 24hodinový sběr moči. Podávání afliberceptu se má dočasně přerušit, pokud proteinurie dosáhne hodnoty $\geq 2 g/24$ hodin, a obnovit při poklesu proteinurie na $< 2 g/24$ hodin. Při recidivě je třeba přerušit léčbu až do poklesu proteinurie na $< 2 g/24$ hodin a poté snížit dávku na 2 mg/kg. U pacientů, u nichž dojde k rozvoji nefrotického syndromu nebo TMA, se má léčba afliberceptem ukončit. U pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI byl pozorován zvýšený výskyt neutropenických komplikací (febrilní neutropenie a neutropenické infekce). Na počátku léčby a před zahájením každého cyklu afliberceptu se doporučuje sledování kompletního krevního obrazu (KO) včetně diferenciálního rozpotu. Podání režimu ZALTRAP/FOLFIRI je třeba odložit, dokud počet neutrofilů nedosáhne $\geq 1,5 \times 10^9/l$. U pacientů, kteří mohou mít zvýšené riziko neutropenických komplikací, je třeba před zahájením léčby afliberceptem provést vhodná terapeutická opatření. Při pozorování výskytu zvýšeného příjmu je třeba provést úpravu dávkování a režimu FOLFIRI a zahájit léčbu protipříjmovými léčivými přípravky a zajistit hydrataci dle potřeby. Byla hlášena závažná hypersenzitivní reakce (včetně bronchospasmu, dušnosti, angioedému a anafylaxe), při jejím výskytu se musí léčba afliberceptem ukončit a provést vhodná terapeutická opatření. V případě mírné až středně závažné hypersenzitivní reakce na ZALTRAP (včetně zčervenání v oblasti, kožní vyrážky, kopřivky a svědění) se musí léčba afliberceptem dočasně přerušit až do odeznění reakce. V klinicky indikovaných případech lze zahájit léčbu kortikosteroidy a/nebo antihistaminiky V následných cyklech lze zavést předléčení kortikosteroidy a/nebo antihistaminiky. Při opakované léčbě pacientů s předchozím výskyt hypersenzitivní reakce je třeba dbát zvýšené opatnosti. Aflibercept může zhoršit hojení ran. Léčba afliberceptem se má dočasně přerušit na dobu alespoň 4 týdnů před elektivní operací a 1 týdnů po rozsáhlejší operaci a dokud nedojde k úplnému zhojení operční rány. U menších chirurgických výkonů, jako jsou zavedení centrálního žilního přístupu nebo portu, biopsie a extrakce zubu, lze léčbu afliberceptem zahájit nebo obnovit ihned po úplném zhojení rány. Léčbu afliberceptem je nutno ukončit u pacientů se zhoršeným hojením ran, u nichž je zapotřebí lékařská intervence. Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES) nebyl v pilotní studii fáze III zahrnující pacienty s mCRC hlášen. V jiných studiích byl výskyt PRES hlášen u pacientů léčených afliberceptem v monoterapii a v kombinaci s jinými chemoterapiemi. Diagnózu PRES je třeba potvrdit vyšetřením moči magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u nichž dojde k rozvoji PRES, se má aflibercept vysadit. Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater. Doposud nebyly provedeny žádné cílené studie s přípravkem ZALTRAP u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Klinické údaje naznačují, že u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater není zapotřebí změna počáteční dávky. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici jen velmi omezené údaje, proto je třeba léčit tyto pacienty s opatností. Údaje týkající se podání afliberceptu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici. **Pediatrická populace:** Neexistuje žádné relevantní použití přípravku ZALTRAP u pediatrické populace v indikaci metastatického kolorektálního karcinomu. **Starší pacienti:** U starších pacientů ve věku ≥ 65 let bylo zvýšené riziko příjmu, závratí, astenie, úbytku tělesné hmotnosti a dehydratace. Tyto pacienty se doporučuje pečlivě monitorovat. U starších osob není zapotřebí úprava dávkování přípravku ZALTRAP. **Těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se podávání afliberceptu těhotným ženám. ZALTRAP smí být použit pouze, pokud potenciální přínos odvoďující potenciální riziko v těhotenství. V případě otěhotnění během používání přípravku ZALTRAP, musí být pacientka informována o potenciálním nebezpečí pro vyvíjející se plod. Při rozhodování o tom, zda přerušit kojení nebo vysadit/rezahat léčbu přípravkem ZALTRAP, je nutno vzít v potaz prospěšnost kojení pro dítě a přínos terapie pro ženu. Ženy ve fertilním věku a plodní musí při používání účinné antikoncepce v průběhu léčby a minimálně 6 měsíců po poslední dávce léku. Na základě studií je pravděpodobné, že během léčby afliberceptem dojde k poškození plodnosti mužů i žen. **Interakce:** Populární farmakokinetická analýza a srovnání mezi studiemí neadhektivní lékové interakce mezi afliberceptem a režimem FOLFIRI. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vyskytnou-li se u pacientů symptomy ovlivňující jejich zrak, koncentraci či jejich reakční schopnosti, je třeba pacientům doporučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje. **Nedáždoucí účinky:** leukopenie, průjem, neutropenie, proteinurie, zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), stomatitida, únava, astenie, trombocytopenie, zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), hypertenze, cévní poruchy, plicní embolie, infekce, pokles tělesné hmotnosti, snížená chuť k jídlu, epizata, bolest břicha, dehydratace, dysfonie, zvýšení sérového kreatininu a bolest hlavy. Komplexní přehled NÚ viz SPC. **Předávkování:** Specifické antidotum neexistuje. Případy předávkování je třeba léčit vhodnými podpůrnými prostředky, zejména z hlediska monitorování a léčby hypertenze a proteinurie. Pacient musí zůstat pod pečlivým dohledem a musí být sledován výskyt příznaků předávkování účinků. **Doba použitelnosti a podmínky uchování:** 3 roky. Uchovávejte v chladničce ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$), v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** jedno balení obsahuje 4 (8) ml koncentrátu v 5 (10) ml injekční lahvičce z čírného borosilikátového skla (typ I) uzavřené zátkou a odšťavňacím (filp-off) víčkem s vnitřní potažovanou těsnicí pákou. Velikost balení 1 nebo 3 lahvičky. **Dřitel registračního rozhodnutí:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F-75008, Paříž, Francie. **Registrační číslo:** EU/112184/001-003. **Datum revize textu:** 18. 12. 2013

Před použitím přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku. Jen na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, <http://www.ema.europa.eu/>. Učeno pro odbornou veřejnost

Reference:

1. SPC přípravku ZALTRAP, datum revize textu 18. 12. 2013

SANOFI, Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Tel.: 233 086 111, Fax: 233 086 222, www.sanofi.cz

Obsah

I. Onkologická prevence a screening

- I/145. VLIV CÍLENÉHO ADRESNÉHO ZVANÍ NA VÝSLEDKY ONKOLOGICKÝCH SCREENINGOVÝCH PROGRAMŮ V ČESKÉ REPUBLICĚ** 2531
DUŠEK L., SEIFERT B., SKOVAJSOVÁ M., SUCHÁNEK Š., ZAVORAL M., MÁJEK O., NGO O., DANEŠ J., DUŠKOVÁ J., DVOŘÁK V.
- I/146. EFEKTIVITA POPULAČNÍHO SCREENINGOVÉHO PROGRAMU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU V ČESKÉ REPUBLICĚ** 2531
SUCHÁNEK Š., GREGA T., NGO O., MÁJEK O., SEIFERT B., DUŠEK L., ZAVORAL M.
- I/148. SOUČASNÝ STAV SCREENINGU KARCINOMU PRSU V ČR** 2531
SKOVAJSOVÁ M.
- I/150. SCREENING PLICNÍHO KARCINOMU** 2532
MAREL M.
- I/151. SCREENING KARCINOMU PROSTATY** 2532
BABJUK M.
- I/327. EVROPSKÝ KODEX PROTI RAKOVINĚ (2014) – NOVINKY V DOPORUČENÍ PRO ZDRAVĚJŠÍ ŽIVOTNÍ STYL** 2532
BŘEZKOVÁ V., BARTOŠOVÁ Z., HRNČIŘÍKOVÁ I., TRENZOVÁ N.
- I/328. SCREENING ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČR A VÝSLEDKY ADRESNÉHO ZVANÍ** 2533
MÁJEK O., NGO O., DANEŠ J., SKOVAJSOVÁ M., ZAVORAL M., SUCHÁNEK Š., DUŠKOVÁ J., DVOŘÁK V., SEIFERT B., DUŠEK L.
- I/343. NÁDORY PENISU – VÝSKYT, ETIOLOGIE A MOŽNOSTI PREVENCE** 2534
PROŠVIC P.
- I/375. MERITUM VAKCINACE PROTI LIDSKÉMU PAPILOMAVIRU** 2534
MOUKOVÁ L.
- I/376. PREVENCE RAKOVINY PRSU A SAMOVYŠETŘENÍ PRSU** 2534
STEHLÍKOVÁ J., VYKOUKALOVÁ E.

II. Organizace a financování zdravotní péče

- II/5. PROBLÉMY TRANSICE Z DĚTSKÉ ONKOLOGIE DO ONKOLOGIE DOSPĚLÉHO VĚKU** 2535
BAJČIOVÁ V.

- II/124. VYUŽITÍ DAT NOR PŘI HODNOCENÍ NÁKLADOVOSTI AKUTNÍ LŮŽKOVÉ PÉČE V ČR** 2535
PAVLÍK T., BORTLÍČEK Z., KOVALČÍKOVÁ P., KLIKA P., MUŽÍK J., DUŠEK L.

- II/125. VÝZNAM NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU V HODNOCENÍ SCREENINGOVÝCH PROGRAMŮ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ V ČR** 2535
NGO O., MÁJEK O., MUŽÍK J., DUŠEK L., DANEŠ J., ZAVORAL M., SUCHÁNEK Š., DVOŘÁK V., DUŠKOVÁ J.

- II/331. TRENDY VE STRUKTUŘE ONKOLOGICKÉHO PACIENTA – V PRAXI A SPOLUPRÁCE S PL** 2537
ŽALOUDÍK J.

III. Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika

- III/121. AKTUÁLNÍ STAV NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČR** 2538
ABRAHÁMOVÁ J., MUŽÍK J., DUŠEK L.

- III/122. HISTORIE, SOUČASNOST A BUDOUCNOST ZAJIŠTĚNÍ SBĚRU DAT NOR** 2538
MUŽÍK J., NOVÁK J., ZVOLSKÝ M., SCHMIDT I.

- III/123. DLOUHODOBÉ TRENDY EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NOVOTVARŮ V ČR** 2538
MUŽÍK J., NOVÁK J.

- III/126. NÁRODNÍ DATOVÁ ZÁKLADNA PALIATIVNÍ PÉČE. CO LZE ZJISTIT O ZÁVĚRU ŽIVOTA ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ?** 2540
SLÁMA O., ŠVANCARA J., DUŠEK L.

- III/127. ZHOUBNÉ NÁDORY PROSTATY V DATECH NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČR** 2540
NOVÁK J., MUŽÍK J., MALŮŠKOVÁ D.

- III/128. TRENDY V MORFOLOGII NÁDORŮ PLIC V DATECH NOR A SOUVISLOST SE SLOŽENÍM CIGARETOVÉHO KOUŘE** 2541
ZVOLSKÝ M., KRÁLÍKOVÁ E., STŘITECKÝ J.

- III/129. K OTÁZCE PROFESNÍ ETIOLOGIE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ V ČR** 2541
PETROVÁ M., BRHEL P., FENCLOVÁ Z.

- III/147. ZVYŠUJE METABOLICKÝ SYNDROM RIZIKO VZNIKU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU?** 2541
GREGA T., NGO O., VOJTĚCHOVÁ G., MÁJEK O., ZAVORAL M., SUCHÁNEK Š.

- III/179. MERKELŮV KARCINOM KŮŽE – EPIDEMIOLOGICKÁ DATA Z NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČR** 2542
BAJČIOVÁ V., BARKMANOVÁ J., ZVOLSKÝ M., SEDLÁČKOVÁ E.

- III/336. ROLE VITAMINU D – MÁ BÝT MONITORACE HLADIN 25-OHD SOUČÁSTÍ LÉČBY PACIENTA S NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM?** 2542
OBERMANNOVÁ R.

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

IV/152. PŘEDATESTAČNÍ PŘÍPRAVA LÉKAŘŮ V KLINICKÉ A RADIČNÍ ONKOLOGII 2543
ŠEDO J.

IV/233. PREVENCE ZÁMĚNY PACIENTŮ V RADIOTERAPII – VYUŽITÍ RFID ČIPŮ 2543
KROTKÁ M., ROMANČINOVÁ J.

IV/366. ASERTIVITA PŘI PRÁCI ZDRAVOTNÍ SESTRY, LÉKAŘE A DALŠÍ PRACOVNÍKY 2543
TICHOTOVÁ L., KUNERTOVÁ O., ŠONOVÁ B., PETROŠOVÁ B., DUFKOVÁ V., JANAČIKOVÁ NOVÁKOVÁ T.

IV/370. PŘEDSTAVUJE HEMOTERAPIE ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ U POSKYTOVATELŮ ZDRAVOTNÍCH SLUŽEB V ČR STANDARD SROVNATELNÝ S OSTATNÍMI STÁTY EVROPY? 2543
TESAŘOVÁ E., BOHONĚK M., LEJDAROVÁ H.

V. Diagnostické metody v onkologii

V/18. VYUŽITÍ POKROČILÝCH MRI METOD PRO ZVÝŠENÍ DIAGNOSTICKÉ PŘESNOSTI U RECIDIVY GLIOBLASTOMU – FINÁLNÍ VÝSLEDKY PROSPEKTIVNÍ STUDIE 2545
JANČÁLEK R., KAZDA T., BULÍK M., SMRČKA M., ŠLAMPA P.

V/53. ZOBRAZOVACÍ METODY V MAMÁRNÍ ONKOCHIRURGII 2545
HOUSERKOVÁ D., SPÁČILOVÁ K., MELICHAR B., ZLÁMALOVÁ N., EHRMANN J.

V/78. VÝZNAM STANOVENÍ 1CTP V DIAGNOSTICE A SLEDOVÁNÍ KOSTNÍHO POSTIŽENÍ U PACIENTŮ S KARCINOMEM PROSTATY 2545
MATOUŠKOVÁ M., HANUŠ M., DUDKOVÁ V., KRÁLOVÁ V.

V/104. KLINICKÉ VÝZVY PŘI IDENTIFIKACI BIOMARKERŮ ODPOVĚDI NA IMUNOTERAPII – POHLED PATOLOGA 2546
NENUTIL R.

V/113. ONCOTYPE DX V ČR – FINÁLNÍ ANALÝZA COST-BENEFIT DAT 2546
BIELČIKOVÁ Z., PETRÁKOVÁ K., PETRUŽELKA L., HOLÁNEK M., SVOBODA T., PALÁCOVÁ M., KOLÁŘOVÁ I., ZBOŽÍNKOVÁ Z.

V/172. DETEKCE SEKUNDÁRNÍCH MUTACÍ ZODPOVĚDNÝCH ZA REZISTENCI K CÍLENÉ TERAPII U PACIENTŮ S GIST METODOU SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACE 2546
LOCHMANOVÁ J., BERKOVCOVÁ J., KREJČÍ E., HORKÝ O., RATHOUZSKÁ Š., KOČÁKOVÁ I.

V/250. ÚLOHA FDG-PET/CT V PŘEDPOVĚDI HISTOPATOLOGICKÉ REGRESE PO NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII U ADENOKARCINOMŮ JÍCNU A GASTROEZOFAGEÁLNÍ JUNKCE 2546
ZEMANOVÁ M., HARUŠTIAK T., HORNOFOVÁ L., FENCL P., PAZDRO A., ŠNAJDAUF M., PECHAČOVÁ Z.

V/293. MOLEKULÁRNÍ BIOMARKERY NÁDORŮ GIT 2547
FABIAN P.

V/325. ULTRAZVUKEM KONTROLOVANÁ VIDEOTORAKOSKOPIE V DIAGNOSTICE PLEURÁLNÍCH VÝPOTKŮ 2547
HUDÁČ A.

V/371. HLADINA NÁDOROVÉHO MARKERU HE4 JE VÝZNAMNĚ OVLIVNĚNA FUNKCÍ LEDVIN. ALGORITMUS HE4REN: ADJUSTACE HE4 NA ODHAD GLOMERULÁRNÍ FILTRACE EGFREPI 2548
ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ L., SELINGEROVÁ I., CHOVANEC J., GREPLOVÁ K., VALÍK D.

V/114. NAŠE ZKUŠENOSTI S PREDIKCÍ RIZIKA REKURENCE KARCINOMU PRSU POMOCÍ MULTIGENOVÉHO TESTU ENDOPREDICT 2548
SVOBODA M., SROVNAL J., PALÁCOVÁ M.

VI. Onkochirurgie (obecná)

VI/275. CYTOREDUKTIVNÍ CHIRURGIE A HYPERTERMICKÁ INTRAPERITONEÁLNÍ PEROPERACNÍ CHEMOTERAPIE (CRS + HIPEC) – PATŘÍ UŽ NYNÍ DO LÉČEBNÝCH STANDARDŮ? 2549
ANTOŠ F., VÍTEK P., MARX J., KOPIC J., SKÁLA M.

VI/312. PICC PORT JAKO DLOUHODOBÝ CÉVNÍ VSTUP – PRVNÍ ZKUŠENOSTI V ČR 2549
SIROTEK L., JELÍNEK P., ŽÁK D., DVORSKÝ J., ZAPLETAL O.

VI/316. VIZUALIZACE PROKRVENÍ ANASTOMÓZ GIT SYSTÉMEM HYPEREYE – PRVNÍ ZKUŠENOSTI 2549
ONDRÁK M., ŠEFR R., SIROTEK L.

VI/332. VYŠETŘENÍ PŘED ZÁKROKEM V CELKOVÉ ANESTEZII 2550
JELÍNEK P., VYSKOČIL J., SIROTEK L., RUSÍN Š., FRGALOVÁ J., PAVLÍKOVÁ J.

VII. Radioterapeutické metody

VII/29. PROTONOVÁ REIRADIACE DĚTSKÝCH PACIENTŮ PRO RECIDIVUJÍCÍ NEBO SEKUNDÁRNÍ GLIOBLASTOMA MULTIFORME 2551
ONDROVÁ B., VINAKURAU S., SUMERAUER D., NAVRÁTIL M., KUBEŠ J., MACHÁČEK J.

VII/224. VÝZNAM A POSTAVENÍ BRACHYTERAPIE V LÉČBĚ NÁDORŮ ORL OBLASTI 2551
NEUMANOVÁ R.

VIII. Nežádoucí účinky protinádorové léčby

VIII/1. KARDIOTOXICITA PO LÉČBE NÁDOROV – ČO VIEME, ČO NEVIEME, ČO OČAKÁVAME 2S53
MLADOSIEVIČOVÁ B.

VIII/2. ONKOFERTILITA V KLINICKÉ PRAXI 2S53
HUSER M.

VIII/94. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČBY METASTATICKÉHO RENÁLNIHO KARCINOMU 2S53
POPRACH A., LAKOMÝ R.

VIII/213. KANDIDÓZA DUTINY ÚSTNÍ A ANTIMYKOTICKÁ LÉČBA – PROFIL NA ORAK FN PLZEŇ 2S53
VOKURKA S., JANOUŠKOVCOVÁ H., DVOŘÁK J., FÍNEK J., VOTAVOVÁ M., KULHÁNKOVÁ J., KORUNKOVÁ H., KALIŠOVÁ K., BERGEROVÁ T.

VIII/245. JAK ZVLÁDNOUT KOŽNÍ TOXICITU CÍLENÉ, PROTINÁDOROVÉ LÉČBY – DOPORUČENÉ POSTUPY VE SROVNÁNÍ S KLINICKOU PRAXÍ ONKOLOGA 2S54
HOLUBEC L., ŘÍČAŘ J., FÍNEK J., LIŠKA V., CETKOVSKÁ P., LISNEROVÁ L., ŠAFANDA M.

VIII/329. SEKUNDÁRNÍ MALIGNITY 2S54
HOLÁNEK M.

VIII/337. PRŮJEM U ONKOLOGICKÉHO PACIENTA 2S54
KROUPA R.

VIII/340. EXTRAPYRAMIDOVÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ANTIEMETIK 2S55
GONĚC R., KOZÁKOVÁ Š.

VIII/372. KARDIOVASKULÁRNÍ KOMPLIKACE (DŮSLEDKY) ZHOUBNÝCH NÁDORŮ A JEJICH LÉČBY 2S55
VYSKOČIL J., JELÍNEK P., PETRÁKOVÁ K.

IX. Paliativní péče, podpurná a symptomatická léčba

IX/97. ADVANCE CARE PLANNING – PRÁCE S PACIENTEM NA PLÁNU PALIATIVNÍ PÉČE 2S56
LOUČKA M.

IX/264. ČASNÁ INTEGRACE PALIATIVNÍ PÉČE DO LÉČEBNÉHO PROTOKOLU PACIENTEK S POKROČILÝM KARCINOMEM OVARIA 2S56
NÁLEŽINSKÁ M., SLÁMA O., CHOVANEC J.

IX/326. PLEURODESIS 2S56
HORVÁTH T., HORVÁTHOVÁ M., ŠAVOLT J., SOBOTKA M., KRÍKAVA I., ŠPELDA S., MACKOVÁ D., PRÁŠEK M., KANTOROVÁ I., HAVLÍČKOVÁ J., RŮŽIČKA F.

X. Nutriční podpora v onkologii

X/249. PORUCHY POLYKÁNÍ U PACIENTŮ S OROFARYNGEÁLNÍMI TUMORY 2S58
DUBOVÁ M., ŠTEFFL M., PEJČOCH R., LASOTOVÁ N.

X/341. DOMÁCÍ PARENTERÁLNÍ VÝŽIVA A HYDRATACE 2S58
ŠENKYŘÍK M., DASTYCH M.

X/342. JE ALTERNATIVNÍ VÝŽIVA VHODNÁ PRO ONKOLOGICKÉHO PACIENTA? 2S58
ŠACHLOVÁ M.

XI. Integrativní přístupy v onkologii

XI/82. INTEGRATIVNÍ MEDICÍNA V ONKOLOGII 2S59
HALÁMKOVÁ J.

XI/83. ÚVOD DO INTEGRATIVNÍ MEDICÍNY 2S59
POKLADNÍKOVÁ J.

XI/84. EFEKTIVITA, RIZIKA, INTERAKCE NEJČASTĚJI UŽÍVANÝCH FYTOFARMAK, POTRAVNÍCH DOPLŇKŮ A SLOŽEK STRAVY 2S59
TŮMOVÁ L.

XI/85. VYBRANÉ INTERAKCE PREPARÁTŮ UŽÍVANÝCH V ONKOLOGII S POTRAVINOVÝMI DOPLŇKY A FYTOFARMACY – POHLED ONKOLOGA 2S59
HALÁMKOVÁ J.

XI/86. IMUNOSTIMULAČNÍ LÁTKY U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH 2S60
JÍLEK P.

XI/87. MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ NEJČASTĚJŠÍCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ ONKOLOGICKÉ LÉČBY FYTOTERAPIÍ A POTRAVINOVÝMI DOPLŇKY 2S60
RUDÁ J.

XI/88. AKUPUNKTURA U ONKOLOGICKÉHO PACIENTA NEJEN V LÉČBĚ BOLESTI 2S61
DYMÁČKOVÁ R., SLÁMA O.

XII. Psychosociální péče

XII/143. MOŽNOSTI A ÚSKALÍ KOMUNIKACE S PACIENTEM S VELMI POKROČILÝM ONEMOCNĚNÍM 2S62
SLÁMA O., ALEXANDROVÁ R.

XII/178. VALIDATION OF THE CZECH VERSION OF THE FACT-B SCALE FOR MEASURING QUALITY OF LIFE IN BREAST CANCER PATIENTS 2S62
JARKOVSKÝ J., SKŘIVANOVÁ K., BENEŠOVÁ K., NEDVĚD J., BRANČÍKOVÁ D., PETERKOVÁ H., SVĚRÁK T., ANDERKOVÁ L., ELFMARKOVÁ N., DUŠEK L.

XII/231. KOGNITIVNÍ TRÉNINK ONKOLOGICKY LÉČENÝCH PACIENTŮ V MOU KRYŠKOVÁ L., ROMANÁKOVÁ M.	2562	XV/55. NOVINKY V DETEKCI SENTINELOVÝCH UZLIN U KARCINOMU PRSU COUFAL O.	2568
XII/232. PEER PROGRAM PSYCHOSOCIÁLNÍ PODPORY ZDRAVOTNICKÝM PRACOVNÍKŮM KOCOURKOVÁ J., MALÁ T., AUDYOVÁ M., CIPROVÁ T.	2563	XV/106. LOBULÁRNÍ KARCINOM PRSU PETRÁKOVÁ K.	2568
XII/313. PRAKTICKÁ DOPORUČENÍ PRO OŠETŘUJÍCÍ LÉKAŘE – KDY, U KOHO A PROČ INDIKOVAT PSYCHOLOGA V KONTEXTU RIZIKA PORUCHY PRACOVNÍ ADAPTAČE U PACIENTEK S RAKOVINOU PRSU ŠUTOROVÁ V., ROMANÁKOVÁ M.	2563	XV/108. REZIDUÁLNÍ CHOROBA PO NEADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII – VÍME, JAK DÁL? PALÁCOVÁ M.	2569
XII/373. ODBORNÁ SUPERVIZE V BALINTOVSKÉ SKUPINĚ „ASERTIVNÍ TECHNIKY“ ŠUTOROVÁ V.	2564	XV/110. POSTAVENÍ CHEMOTERAPIE A HORMONOTERAPIE V LÉČBĚ ER POZITIVNÍHO POKROČILÉHO KARCINOMU PRSU KRÁSENSKÁ M.	2569
XIII. Pacientské organizace a spolupráce s veřejností		XV/169. POSTAVENÍ BIOPSIE SENTINELOVÉ UZLINY V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU PO NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII KRŠIČKA P., FAIT V., GABRIELOVÁ L., VRTĚLOVÁ P., ZAPLETAL O., FABIAN P., SCHNEIDEROVÁ M., CHRENKO V.	2570
XIII/365. PÉČE O NOVÉHO PACIENTA SE STOMIÍ, POMOC V LÉČBĚ ŘEDINOVÁ M., TYRPEKL K.	2565	XV/187. CORRELATION OF PIK3CA MUTATIONS WITH CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES IN BREAST CANCER KUBOVÁ B., ŠIMOVÁ J., UVÍROVÁ M., ŽMOLÍKOVÁ J., PITRONOVÁ S., BRAVENCOVÁ Z., TOMÁŠKOVÁ H., ONDRUŠEK R., DVOŘÁČKOVÁ N., DVOŘÁČKOVÁ J.	2570
XIV. Hereditární nádorové syndromy		XV/200. CARCINOMA EN CUIRASSE – KAZUISTIKA RYBKOVÁ D., POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.	2571
XIV/217. REKONSTRUKČNÍ OPERACE PRSU U PACIENTEK S BRCA MUTACÍ KIMLEOVÁ K., STAŇKOVÁ Š., ULRYCH J., FRÝBA V., KOŽELSKÝ P.	2566	XV/202. KARCINOM PRSU – CHRONICKÉ ONEMOCNĚNÍ? ANTI HER2 TERAPIE POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.	2571
XIV/308. KARCINOM PRSU U MLADÝCH ŽEN – KORELACE NOVĚ ZJIŠTĚNÝCH GENETICKÝCH MUTACÍ S ODHADOVANÝM INDIVIDUÁLNÍM RIZIKEM A RADIOLOGICKÝMI DIAGNOSTICKÝMI METODAMI ZIMOVJANOVÁ M., STEYEROVÁ P., KLEIBLOVÁ P., ŽÍŽALOVÁ J., SKOVAJSOVÁ M., DANEŠ J., PETRUŽELKA L.	2566	XV/222. AVASTIN V LÉČBĚ METASTATICKÉHO ČI REKURENTNÍHO KARCINOMU PRSU V KOC PLZEŇ KORUNKOVÁ H., FÍNEK J., FISCHEROVÁ T.	2572
XV. Nádory prsu		XV/307. INFLAMATÓRNÝ KARCINÓM PRSNÍKA WÁGNEROVÁ M.	2572
XV/51. VÝVOJ CHIRURGICKÝCH VÝKONŮ V AXILE GATĚK J.	2567	XV/309. GRAVIDITA PO ODLÉČENÉM KARCINOMU PRSU – SITUACE V ČR PALÁCOVÁ M., ZIMOVJANOVÁ M.	2573
XV/52. HISTOPATOLOGIE MAMÁRNÍCH RESEKÁTŮ PO NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII NENUTIL R.	2567	XV/311. TRIPLE NEGATIVNÍ KARCINOM PRSU V POPULACI ŽEN VE VĚKU 70 A VÍCE LET – ANALÝZA VLASTNÍCH DAT SVOBODA M., NAVRÁTIL J., PALÁCOVÁ M., KRÁSENSKÁ M., FABIAN P., SELINGEROVÁ I., NAVRÁTILOVÁ M.	2573
XV/54. ROLE PLASTICKÉHO CHIRURGA V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU ZÁRUBOVÁ L., GURLICH R., SUKOP A.	2567	XVI. Nádory kůže a maligní melanom	
		XVI/59. MALIGNÍ MELANOM PATY – NAŠE ZKUŠENOSTI S CHIRURGICKOU LÉČBOU MERGANCOVÁ J., MERGANCOVÁ J., HÁCOVÁ M., STUHLÍK D.	2574

XVI/96. MANAGEMENT NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ CÍLENÉ LÉČBY U MALIGNÍHO MELANOMU LAKOMÝ R., POPRACH A.	2574	XVII/297. JE „STATE OF THE ART“ RADIOTERAPIE SOUČÁSTÍ KURATIVNÍ LÉČBY KARCINOMU ŽALUDKU? PROTI ZEMANOVÁ M.	2580
XVI/182. LÉČBA MALIGNÍHO MELANOMU PŘED ÉROU BIOLOGICKÉ LÉČBY – KAZUISTIKA KROŠLÁKOVÁ K., POSPÍŠKOVÁ M.	2574	XVII/298. JE „STATE OF THE ART“ RADIOTERAPIE SOUČÁSTÍ KURATIVNÍ LÉČBY KARCINOMU ŽALUDKU? PROTI VOŠMIK M.	2581
XVI/212. METASTATICKÝ A INOPERABILNÍ BAZOCELULÁRNÍ KARCINOM LÉČENÝ VISMODEGIBEM ŠULC D., ŠMEJKALOVÁ D.	2574	XVII/299. MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE NÁDORŮ ŽALUDKU A JEJÍ VÝZNAM PRO KLINICKOU PRAXI OBERMANNOVÁ R.	2581
XVI/218. DLOUHODOBÁ ODPOVĚĎ NA LÉČBU VEMURAFENIBEM – KAZUISTIKA KISLANOVÁ A., ZÁBOJNÍKOVÁ M., POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.	2575	XVII/314. VÝSLEDKY MINIINVAZIVNÍCH RESEKČÍ PRO ADENOKARCINOM JÍCNU PROCHÁZKA V., KALA Z., GROUCH T., PAVLOVSKÝ Z.	2581
XVI/253. LÉČBA GENERALIZOVANÉHO MALIGNÍHO MELANOMU V REÁLNÉM SVĚTĚ ANEB NAŠE ZKUŠENOSTI S MODERNÍ LÉČBOU KOPECKÝ J., KUBEČEK O., TROJANOVÁ P., MOLNÁROVÁ V., KUBALA E.	2575		
XVI/351. HISTORIE MELANOMU V ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU MECHL Z.	2576		
XVI/352. EPIDEMIOLOGIE U MALIGNÍHO MELANOMU DUŠEK L., MUŽÍK J., MALÚŠKOVÁ D., GREGOR J.	2576		
XVI/355. PREVENCE Z HLEDISKA DERMATOLOGA DAŇOVÁ B.	2576		
XVI/358. RADIOTERAPIE MALIGNÍHO MELANOMU ČERVENÁ R., POSPÍŠIL P., ŠLAMPÁ P.	2577		
XVI/359. CHIRURGICKÉ ŘEŠENÍ MALIGNÍHO MELANOMU FAIT V.	2577		
XVI/361. MODERNÍ LÉČBA POKROČILÉHO MALIGNÍHO MELANOMU LAKOMÝ R., POPRACH A., KOUKALOVÁ R.	2578		
XVI/362. SHRNUTÍ PROBLEMATIKY MALIGNÍHO MELANOMU LAKOMÝ R., POPRACH A.	2578		
		XVIII. Nádory tlustého střeva a konečníku	
		XVIII/93. KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM KOCÁKOVÁ I., KOCÁK I.	2582
		XVIII/185. NAŠE ZKUŠENOSTI S ROZSAHEM REGRESE TUMORU REKTA PO NEOADJUVANTNÍ LÉČBĚ KOŽELSKÝ P., FRÝBA V., ULRYCH J., SKÁLOVÁ H., KIMLEOVÁ K.	2582
		XVIII/223. ANALÝZA MUTAČNÍHO STAVU ČLENŮ EGFR SIGNÁLNÍ DRÁHY U PACIENTŮ S METASTATICKÝM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM LÉČENÝCH CETUXIMABEM S VYUŽITÍM METODY SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACE NĚMEČEK R., BERKOVCOVÁ J., MLOČOCHOVÁ J., VYCHYTILOVÁ-FALTEJSKOVÁ P., SLABÝ O., SVOBODA M.	2582
		XVIII/239. RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA PACIENTŮ LÉČENÝCH PRO METASTAZUJÍCÍ KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM (MKRK) S DIVOKÝM TYPEM KRAS – ZKUŠENOSTI JEDNOHO CENTRA PETRUŽELKA L., VOČKA M., KRŠKA Z., HOSKOVEC D., RYSKA M., PUDIL J., SKÁLOVÁ H.	2583
		XVIII/240. CETUXIMAB VS. PANITIMUMAB V 1. LINII LÉČBY METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU – PRVNÍ ANALÝZA DAT KOMPLEXNÍHO ONKOLOGICKÉHO CENTRA V PLZNI MATĚJKA V., FÍNEK J., KALIŠOVÁ K., FIALA O., HOŠEK P.	2583
		XVIII/241. REGORAFENIB – VÝSLEDKY LÉČBY V KLINICKÉ PRAXI VE SROVNÁNÍ S VÝSLEDKY REGISTRAČNÍCH STUDIÍ A REGISTRU CORECT KUBALA E.	2583
		XVIII/242. JAKÁ JE V SOUČASNOSTI OPTIMÁLNÍ SEKVENCE SYSTÉMOVÉ TERAPIE U METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU? ZEZULOVÁ M., MELICHAR B., BARTOUŠKOVÁ M.	2584
XVII. Nádory jícnu a žaludku			
XVII/251. KARCINOM ŽALUDEČNÍHO PAHÝLU JÍNEK T., ADAMČÍK L., DUDA M., ŠKROVINA M.	2579		
XVII/295. ENDOSKOPICKÁ LÉČBA ČASNÉHO KARCINOMU ŽALUDKU URBAN O., FOJTÍK P.	2580		
XVII/296. POKROČILÝ KARCINOM ŽALUDKU – ROZSAH VÝKONU A LYMFADENEKTOMIE ŠIMŠA J., NĚMEČEK D.	2580		

XVIII/252. MÁ PROTONOVÁ RADIOTERAPIE VÝZNAM V LÉČBĚ SPINOCELULÁRNÍHO CA ANU?	2584	XIX/165. ÚLOHA SESTRY V PÉČI O PACIENTY S NÁDORY SLINIVKY, JATER A PODJATERNÍ KRAJINY	2588
VÍTEK P., KUBEŠ J., VINAKURAU S., ONDROVÁ B., VONDRÁČEK V.		HANÁKOVÁ L.	
XVIII/279. VÝSLEDKY TRANSANÁLNÍ TOTÁLNÍ MEZOREKTÁLNÍ EXCIZE	2584	XIX/166. KARCINOM PANKREATU – KAZUISTIKA	2588
GROLICH T., KALA Z., PROCHÁZKA V., KYCLOVÁ J.		BRANČÍKOVÁ D.	
XVIII/280. KOMPLETNÍ MEZOKOLICKÁ EXCIZE U NÁDORŮ TRAČNÍKU	2585	XIX/203. FOLFIRINOX – NAŠE ZKUŠENOSTI	2589
PROCHÁZKA V., KALA Z., ZETELOVÁ A., FROLA L.		ZYCHÁČKOVÁ K., POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.	
XVIII/292. NENÍ KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM JAKO KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM	2585	XIX/216. CHEMOTERAPIE FOLFOXIRI U NEMOCNÝCH S POKROČILÝM KARCINOMEM PANKREATU	2589
NĚMEČEK R., SVOBODA M.		ŽITŇANSKÁ L., LAJBL VEČEŘOVÁ K., KUPEC M., DVOŘÁK J., ABRAHÁMOVÁ J., BÜCHLER T.	
XVIII/294. INDIVIDUALIZACE LÉČBY METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU	2585	XIX/243. POTENCIÁLNĚ RESEKABILNÍ JATERNÍ METASTÁZY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU – ROLE MULTIDISCIPLINÁRNÍHO TÝMU. ANALÝZA DAT MULTICENTRICKÉ STUDIE	2589
KISS I.		PUDIL J., RYSKA M., BATKO S., SVOBODOVÁ I., BLAHA M., JARKOVSKÝ J.	
XVIII/318. NOVÉ MOŽNOSTI POOPERAČNÍHO SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ PO RESEKCI JATERNÍCH METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU POMOCÍ CÍRKULUJÍCÍ TUMOROVÉ DNA – ZAJÍMAVÉ KAZUISTIKY Z MULTICENTRICKÉ STUDIE	2586	XIX/282. PRIMÁRNÍ NÁDORY JATER A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA LOŽISKOVÝCH JATERNÍCH LÉZÍ Z POHLEDU PATOLOGA	2590
BENEŠOVÁ L., BELŠÁNOVÁ B., HÁLKOVÁ T., PUDIL J., RYSKA M., FERKO A., TŘEŠKA V., KALA Z., DUŠEK L., MINÁRIK M.		ŽAMPACHOVÁ V.	
XVIII/321. SYNCHRONNÍ ABDOMINOPERINEÁLNÍ AMPUTACE REKTA A RESEKCE JATERNÍCH METASTÁZ ROBOTICKÝM SYSTÉMEM DA VINCI	2586	XIX/286. ROZVAHA ONKOLOGA U NEMOCNÉHO S MALIGNÍM PRIMÁRNÍM NÁDOREM JATER	2590
EBER Z., ŠEFR R., ONDRÁK M., SIROTEK L., TVARŮŽEK J.		KISS I.	
XVIII/377. KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM U PACIENTŮ OPEROVANÝCH PRO IBD	2586	XIX/317. PŘEDOPERAČNÍ POSOUZENÍ RESEKABILITY JATERNÍCH METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU	2590
MAREK F., KALA Z., PROCHÁZKA V., TRENZ A., OSTŘÍŽKOVÁ L., ZBOŘIL V.		KYSELA P., KALA Z., PENKA I., ANDRAŠINA T.	
XIX. Nádory slinivky, jater a žlučových cest		XIX/319. LOKÁLNÍ RADIKALITA RESEKČNÍHO VÝKONU KARCINOMU PANKREATU Z POHLEDU LEEDSKÉHO PROTOKOLU	2591
XIX/118. DLOUHODOBÁ PARCIÁLNÍ REMISE METASTATICKÉHO INFLAMATORNÍHO MYOFIBROBLASTICKÉHO TUMORU PANKREATU PO CHEMOTERAPII – KAZUISTIKA PACIENTA	2587	HLAVSA J., KALA Z., PROCHÁZKA V., MAZANEC J., PENKA I.	
PODHOREC J., TOMÁŠEK J., ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D., TUČEK Š., FABIAN P., VAŠINA J., KISS I.		XIX/320. KONFOKÁLNÍ MIKROSKOPIE PŘI OPERACÍCH KARCINOMU PANKREATU	2591
XIX/161. NÁDORY PANKREATU A HEPATOBILIÁRNÍ OBLASTI – PŘEHLED	2587	MORAVČÍK P., HLAVSA J.	
NOVOTNÝ I., ŠACHLOVÁ M.		XX. Neuroendokrinní a endokrinní tumory	
XIX/162. NÁDORY SLINIVKY BŘIŠNÍ – SOUHRN	2587	XX/120. GOBLET CELL KARCINOID/KARCINOM – ZKUŠENOSTI Z MOŮ, KAZUISTIKY	2592
OSTŘÍŽKOVÁ L., HLAVSA J., BRANČÍKOVÁ D., MECHL Z., BEDNAŘÍK O.		RUMANOVÁ K., BENCSIKOVÁ B., JUREČKOVÁ A.	
XIX/164. MOŽNOSTI CHIRURGICKÉ LÉČBY NÁDORŮ PANKREATU	2588	XX/244. ANTIPROLIFERATIVNÍ EFEKT SOMATOSTATINOVÝCH ANALOG V LÉČBĚ STŘEDNĚ A NÍZCE DIFERENCIOVANÝCH NEUROENDOKRINNÍCH KARCINOMŮ – SOUBOR KAZUISTIK	2592
PENKA I., KALA Z., HLAVSA J., PROCHÁZKA V., MAREK F., ANDRAŠINA T., OSTŘÍŽKOVÁ L.		HOLUBEC L., LISNEROVÁ L., ŠAFANDA M.	

XXI. Nádory skeletu a sarkomy

XXI/57. DESMOID V OBLASTI PRSU 2S93
ZAPLETAL O., COUFAL O., FAIT V., GABRIELOVÁ L.

XXI/58. PROTUBERUJÍCÍ DERMATOFIBROSARKOM LEVÉHO PRSU – KAZUISTIKA 2S93
KOCÁKOVÁ I., ZAPLETAL O., KOCÁK I., BAŽOUT M., CHRENKO V., FABIAN P.

XXI/117. EXTRAABDOMINÁLNÍ DESMOIDNÍ FIBROMATÓZA U MUŽE S KARCINOMEM KONEČNÍKU 2S93
KOCÁKOVÁ I., KOCÁK I., BAŽOUT M., ZAPLETAL O., HLOBÍLKOVÁ A., SLAVÍK M., PACAL M.

XXI/197. MALIGNÍ NÁDORY SRDCE – RARITNÍ ONEMOCNĚNÍ V OBRAZOVÝCH KAUZISTIKÁCH 2S94
VAŠINA J., POPRACH A., ŘEHÁK Z.

XXI/266. DIAGNOSTIKA NÁDOROVÝCH LÉZÍ VE SKELETU PÁTEŘE – ZÁKLADNÍ PŘEHLED 2S94
MECHL M., ŠPRLÁKOVÁ-PUKOVÁ A., KEŘKOVSKÝ M., ŠTOURAČOVÁ A.

XXI/267. KLASIFIKAČNÍ SCHÉMATA PŘI INDIKACÍCH OPERAČNÍHO ŘEŠENÍ NÁDOROVÉHO A METASTATICKÉHO POSTIŽENÍ PÁTEŘE 2S94
REPKO M.

XXI/268. AGRESIVNÍ HEMANGIOM PÁTEŘE 2S94
FILIPOVIČ M., REPKO M., ŠPRLÁKOVÁ-PUKOVÁ A., CIENCIALA J., GROSMAN R.

XXI/269. CHIRURGICKÁ LÉČBA PRIMÁRNÍCH NÁDORŮ A METASTATICKÉHO ONEMOCNĚNÍ PÁTEŘE 2S94
CIENCIALA J.

XXI/270. MOŽNOSTI OPERAČNÍ LÉČBY METASTATICKÉHO POSTIŽENÍ PÁTEŘE 2S95
GROSMAN R., CIENCIALA J., REPKO M.

XXI/271. RADIOTERAPIE V LÉČBĚ METASTATICKÉHO POSTIŽENÍ PÁTEŘE 2S95
SLÁVIK M., HYNKOVÁ L., BURKOŇ P., KAZDA T., NAVRÁTILOVÁ P., ŠLAMP A.

XXII. Nádory hlavy a krku

XXII/204. TRANSNASAL ENDOSCOPICALL APPROACH TO THE MIDLINE TUMOURS OFF THE SKULL BASE 2S96
ŠTEFFL M., MÁCA K., PEJČOCH R., DUBOVÁ M.

XXII/247. METASTATICKÝ NÁDOR SLINNÉ ŽLÁZY 2S96
BRANČÍKOVÁ D., MECHL Z., PEJČOCH R.

XXII/248. LÉČBA SINONAZÁLNÍHO KARCINOMU POOPERAČNÍ A DEFINITIVNÍ RADIOTERAPIÍ. DLOUHODOBÉ VÝSLEDKY ÚRO 2S96
PÁLA M., NOVÁKOVÁ P., TŘEBICKÝ F., VESELÁ L., HOLEČKOVÁ P., SUKOVÁ J., VRÁNA A., PODLEŠÁK T.

XXIII. Nádory plic, průdušek a pleury

XXIII/6. BRONCHOSKOPIE V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ KARCINOMU PLIC 2S97
KOLEK V.

XXIII/7. CHIRURGIE V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ KARCINOMU PLIC 2S97
PEŠTÁL A., ČAPOV I., CHOVANEC Z., BENEJ M.

XXIII/8. POSTAVENÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU 2S97
ČOUPEK P., BURKOŇ P., DYMÁČKOVÁ R., KUDLÁČEK A., ČOUPOKOVÁ I., VRZAL M.

XXIII/9. ZÁKLADNÍ PRINCIPY LÉČBY MALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC 2S98
PEŠEK M.

XXIII/10. ZÁKLADNÍ PRINCIPY LÉČBY NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC 2S98
SKŘIČKOVÁ J.

XXIII/95. NEMALOBUNĚČNÝ PLÍČNÍ KARCINOM 2S98
ŠPELDOVÁ J., ŠPELDA S.

XXIII/138. METYLÁCIA SHOX2 GÉNU AKO DIAGNOSTICKÝ MARKER KARCINÓMU PLŮC 2S99
KONEČNÝ M., WACZULÍKOVÁ I., DOLEŠOVÁ L., MAJER I., NOVOSADOVÁ H., MARKUS J.

XXIII/175. THE POTENTIAL ROLE OF CIRCULATING TUMOR CELLS/DISSEMINATED TUMOR CELLS DETECTED BY EGFR GENE EXPRESSION IN RESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS 2S99
CHASOVSKYKH A., PROKOPOVA A., VAHALIKOVA M., KLEIN J., CHUDACEK J., SZKORUPA M., GRYGARKOVA I., VRBKOVA J., SROVNAL J., HAJDUCH M.

XXIII/176. POTENCIÁLNÍ PREDIKTIVNÍ A PROGNOSTICKÉ BIOMARKERY U PACIENTŮ S NEMALOBUNĚČNÝM KARCINOMEM PLIC 2S100
POTOČKOVÁ J., TROJANEC R., DRÁBEK J., KOUDELÁKOVÁ V., VRBKOVÁ J., GRYGÁRKOVÁ I., KOLEK V., ŠPORIKOVÁ Z., MLČOCHOVÁ S., HAJDÚCH M.

XXIII/219. POROVNANIE PRÍTOMNOSTI MARKERA METYLÁCIE SHOX2 VO VZORKÁCH BRONCHIÁLNEJ LAVÁŽE A PERIFÉRNEJ KRVI A KORELÁCIA S PRÍTOMNOSŤOU MALIGNITY PLŮC 2S100
DOLEŠOVÁ L., KONEČNÝ M., WACZULÍKOVÁ I., MAJER I., MARKUS J., NOVOSADOVÁ H.

XXIII/322. INHIBITORY TYROZINKINÁZY V LÉČBĚ NSCLC 2S100
ROUBEC J.

XXIII/323. CHIRURGIE NEMALOBUNĚČNÉ PLÍČNÍ RAKOVINY OD VIDEOTORAKOSKOPIE PO ROZŠÍŘENÉ PLÍČNÍ RESEKCE 2S101
KLEIN J., ŠIŠKOVÁ L., DUŠA J., ANDEL J., ŘIHÁK V., ŽUFFA P.

XXIII/324. AKTUÁLNÍ INDIKACE ANATOMICKÝCH SEGMENTEKTOMII PLIC V ONKOCHIRURGII

BENEJ M., ČAPOV I., PÉSTÁL A., CHOVANEC Z., ČOUPKOVÁ H., BÍLEK O.

2S101

XXIV. Gynekologická onkologie

XXIV/116. GERMINÁLNÍ TUMOR OVARIA MANIFESTOVANÝ ŽIVOT OHROŽUJÍCÍM NEUROPSYCHIATRICKÝM SYNDROMEM

BEDNAŘÍKOVÁ M., KLVAČOVÁ L., FREIBERGEROVÁ M., PAŘÍZKOVÁ R., ŠTOURAČ P., MINÁŘ L., JANDÁKOVÁ E., BOHATÁ Š., BEDNAŘÍK O., BRANČÍKOVÁ D.

2S102

XXIV/134. PREDIKCE PRIMÁRNÍ CHEMOREZISTENCE U PACIENTEK S KARCINOMEM OVARIA

SEDLÁKOVÁ I., LACO J., ČERVINKA M., CALTOVÁ K., NEKVINDOVÁ J., BUBANCOVÁ I., PALIČKA V., TOŠNER J., ŠPAČEK J.

2S102

XXIV/191. ONKOLOGICKÁ KVADRUPLICITA S PODÍLEM HPV ASOCIOVANÉ ETIOLOGIE U IMUNOSUPRIMOVANÉ PACIENTKY

MOUKOVÁ L., LZIČAŘOVÁ E., ŠLAMPÁ P., PETRÁKOVÁ K., ŘEHÁK Z., BARTOŇKOVÁ H., FABIAN P., PEJČOCH R., CHOVANEC J., KOLÁŘOVÁ H.

2S103

XXIV/207. BEVACIZUMAB V LÉČBĚ KARCINOMU OVARIA

RICHTER I., DVOŘÁK J., BARTOŠ J.

2S103

XXIV/255. GYNEKOLOGICKÉ NÁDORY VYŠŠÍHO VĚKU

ZVARÍKOVÁ M.

2S103

XXIV/260. EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIKA A SCREENING OVARIÁLNÍHO KARCINOMU

CHOVANEC J.

2S104

XXIV/261. CHIRURGICKÁ LÉČBA OVARIÁLNÍHO KARCINOMU

FERANEC R.

2S104

XXIV/262. SYSTÉMOVÁ LÉČBA OVARIÁLNÍHO KARCINOMU

SVOBODA T.

2S104

XXIV/263. GENETICKÁ DISPOZICE K OVARIÁLNÍMU KARCINOMU

ZIKÁN M.

2S105

XXV. Uroonkologie

XXV/63. RŮZNÉ HISTOLOGICKÉ TYPY NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE A JEJICH MOŽNOSTI LÉČBY VE FÁZI METASTATICKÉHO ONEMOCNĚNÍ

KATOLICKÁ J.

2S106

XXV/64. ENDOSKOPICKÁ DIAGNOSTIKA A SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ S NEINVAZIVNÍMI NÁDORY MĚCHÝŘE – VYUŽITÍ NBI V ENDOSKOPICKÉ DIAGNOSTICE

MATOUŠKOVÁ M., HANUŠ M., VERNER P., KIACOVÁ H.

2S106

XXV/65. NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE U INVAZIVNÍCH UROTELIÁLNÍCH NÁDORŮ MĚCHÝŘE – KORELACE LÉČEBNÉ ODPOVĚDI A PŘEŽITÍ PACIENTŮ

STANÍK M., POPRACH A., MACÍK D., ČAPÁK I., JARKOVSKÝ J., MALÚŠKOVÁ D., MAREČKOVÁ N., DOLEŽEL J.

2S107

XXV/66. PAZOPANIB V 1. LINII METASTATICKÉHO RENÁLNÍHO KARCINOMU

POPRACH A., LAKOMÝ R., BORTLÍČEK Z., BÜCHLER T., MELICHAR B., VYZULA R.

2S107

XXV/67. ÚČINNOST SEKVENČNÍCH REŽIMŮ CÍLENÉ LÉČBY POKROČILÉHO A METASTATICKÉHO RENÁLNÍHO KARCINOMU NA PODKLADĚ DAT Z REGISTRU RENIS

FÍNEK J., KOLEK M., PŘIBYLOVÁ L., BORTLÍČEK Z., HEJDUK K., DOLEČKOVÁ J., DUBA J.

2S107

XXV/68. KOMPLETNÍ REGRESE NÁDORU BĚHEM CÍLENÉ LÉČBY RENÁLNÍHO KARCINOMU

BÜCHLER T., BORTLÍČEK Z., POPRACH A., PAVLÍK T., ZEMANOVÁ M., FIALA O., KUBÁČKOVÁ K., MELICHAR B.

2S108

XXV/71. VÝSLEDKY OTEVŘENÉ A ROBOTICKÉ RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE V LÉČBĚ LOKALIZOVANÉHO A LOKÁLNĚ POKROČILÉHO KARCINOMU PROSTATY. SOUBOR 1 500 PACIENTŮ

DOLEŽEL J., VAGUNDOVÁ M., MICHAL S., CHAMZIN A., ČAPÁK I., LZIČAŘOVÁ E., VAGUNDA V., JARKOVSKÝ J., ČERNÁ R., ŘÍHOVÁ B.

2S108

XXV/72. STRATIFIKAČNÍ MODEL PRO RIZIKOVÉ PACIENTY PO RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMII ZALOŽENÝ NA ČASNÝCH HODNOTÁCH POOPERAČNÍHO ULTRASENZITIVNÍHO PSA

BABJUK M., VESELÝ Š., JAROLÍM L., DUŠKOVÁ K.

2S110

XXV/73. ENZALUTAMID V PRIMÁRNÍ LÉČBĚ METASTATICKÉHO CRPC

MATOUŠKOVÁ M., HANUŠ+ M., KATOLICKÁ J., DONÁTOVÁ Z., KRÁLOVÁ V.

2S110

XXV/74. ABIRATERON ACETÁT V SEKVENČNÍ LÉČBĚ KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

KOCÁK I., KOCÁKOVÁ I.

2S110

XXV/75. ENZALUTAMID A ABIRATERON V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KASTRAČNĚ REFRAKTERNÍHO KARCINOMU PROSTATY PO PŘEDCHOZÍ CHEMOTERAPII

RICHTER I., DVOŘÁK J., HEJZLAROVÁ V., BARTOŠ J., BÜCHLER T.

2S111

XXV/76. VLASTNÍ ZKUŠENOST S LÉČBOU XOFIGO® (RADIUM-223 DICHLORID) U NEMOCNÝCH S KASTRAČNĚ REZISTENTNÍM PROSTATICKÝM KARCINOMEM	2S111		
FÍNEK J., KORUNKOVÁ H., VOJTÍŠEK R., FERDA J.			
XXV/77. DOKÁŽEME V SOUČASNÉ CHVÍLI SPRÁVNĚ ZHODNOTIT EFEKT LÉČBY KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY?	2S111		
KATOLICKÁ J.			
XXV/170. POSTAVENÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ GENERALIZOVANÉHO KARCINOMU PROSTATY	2S112		
GUŇKA A., POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.			
XXV/173. ENZALUTAMID V LÉČBĚ KARCINOMU PROSTATY PO PŘEDCHOZÍ LÉČBĚ CHEMOTERAPII	2S112		
RICHTER I., DVOŘÁK J., BARTOŠ J.			
XXV/174. IDENTIFIKACE MOČOVÝCH MIRNA PRO DETEKCI UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE	2S112		
PELTANOVÁ B., JURÁČEK J., MLČOCHOVÁ H., STANÍK M., DOLEŽEL J., FEDORKO M., PACÍK D., SLABÝ O.			
XXV/335. PREVENCE KOSTNÍHO POSTIŽENÍ PŘI MALIGNÍ OSTEOLÝZE V UROONKOLOGII	2S113		
MATOUŠKOVÁ M.			
XXVI. Nádory nervového systému			
XXVI/22. MUTACE GENŮ IDH1/2, PROMOTOROVÉ METYLACE MGMT A DALŠÍ NOVĚ IDENTIFIKOVANÉ MARKERY PŘEŽITÍ PACIENTŮ S MOZKOVÝMI GLIOMY	2S114		
HÁLKOVÁ T., BENEŠOVÁ L., SEMYAKINA A., BELŠÁNOVÁ B., KRAMÁŘ F., BENEŠ V., NETUKA D., MINÁRIK M.			
XXVI/24. PROBLEMATIKA MNOHOČETNÝCH GLIOMŮ MOZKU	2S114		
VYBÍHAL V., NEUMAN E., SOVA M., FADRUS P., ŠPRLÁKOVÁ-PUKOVÁ A., KŘEN L., SLABÝ O., LAKOMÝ R.			
XXVI/25. RADIOTERAPIE RECIDIV MOZKOVÝCH NÁDORŮ PO PŘEDCHOZÍ LÉČBĚ ZÁŘENÍM	2S114		
ČWIERTKA K., VRÁNA D., KALITA O., GREMLICA D., MATZENAUER M., VLACHOVÁ Z.			
XXVI/70. METASTÁZY MOZKU – DIAGNOSTIKA A NEUROCHIRURGICKÁ LÉČBA	2S115		
HANOUN G., VYBÍHAL V., SMRČKA M.			
XXVI/205. INTRAVENTRIKULÁRNÍ PAPILÁRNÍ MENINGEOM U PACIENTA S MALIGNÍM MELANOMEM – KAZUISTIKA	2S115		
VYBÍHAL V., DUBA M., HANOUN G., FADRUS P., LAKOMÝ R., KEŘKOVSKÝ M., KŘEN L., ŠÁNA J.			
XXVI/210. PROGNOSTICKÉ A PREDIKTIVNÍ MARKERY U GLIOBLASTOMU MULTIFORME	2S116		
ŠPORIKOVÁ Z., MEGOVÁ M., ŠTAFFOVÁ K., SROVNAL J., RABČANOVÁ M., VRBKOVÁ J., POTOČKOVÁ J., TROJANEC R., TUČKOVÁ L., HAJDÚCH M.			
XXVII. Hematoonkologie			
XXVII/142. SROVNÁNÍ SÉROVÝCH HLADIN CYTOKINŮ A ADHEZNÍCH MOLEKUL S PROGNOSTICKÝMI FAKTORY U PACIENTŮ S NOVĚ DIAGNOSTIKOVANOU AKUTNÍ LYMFOLASTICKOU LEUKEMIÍ	2S117		
HORÁČEK J. M., KUPSA T., VANĚK J., JEBAVÝ L., ŽÁK P.			
XXVII/177. STUDIUM SELEKCE NEPŘÍZNVÝCH GENOMICKÝCH ABNORMALIT V RELAPSU CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE	2S117		
PLEVOVA K., MALČÍKOVÁ J., BRÁZDILOVÁ K., TRBUŠEK M., DIVÍŠKOVÁ E., PAVLOVÁ Š., ŠMARDOVÁ J., BRYCHTOVÁ Y., DOUBEK M., POSPÍŠILOVÁ Š.			
XXVII/180. DLOUHÉ NEKÓDUJÍCÍ RNA U MNOHOČETNÉHO MYELOMU	2S118		
SEDLAŘÍKOVÁ L., GROMESOVÁ B., KUBACZKOVÁ V., RADOVÁ L., ALMÁŠI M., PENKA M., ADAM Z., POUR L., KREJČÍ M., ŠEVČÍKOVÁ S.			
XXVII/183. STUDIUM KLONÁLNÍ KOMPOZICE CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE S VÍCEČETNÝMI IMUNOGLOBULINOVÝMI PŘESTAVBAMI NA ÚROVNI JEDNOTLIVÝCH BUNĚK	2S118		
BRÁZDILOVÁ K., PLEVOVÁ K., SKUHROVÁ FRANCOVÁ H., BORSKÝ M., KOČKOVÁ H., KANTOROVÁ B., TICHÝ B., BRYCHTOVÁ Y., DOUBEK M., POSPÍŠILOVÁ Š.			
XXVII/186. SROVNÁNÍ NEJČASTĚJI VYUŽÍVANÝCH METOD DETEKCE HOT SPOT MUTACE GENU NOTCH1 U PACIENTŮ S CHRONICKOU LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIÍ	2S118		
VÁVROVÁ E., KANTOROVÁ B., VONKOVÁ B., KABÁTHOVÁ J., KOTAŠKOVÁ J., MALČÍKOVÁ J., PLEVOVÁ K., DOUBEK M., MAYER J., POSPÍŠILOVÁ Š.			
XXVII/206. AKTIVACE BUNĚK ENDOTELU A SÉROVÉ HLADINY CYTOKINŮ A SOLUBILNÍCH ADHEZNÍCH MOLEKUL U AKTIVNÍ AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE A V KOMPLETNÍ REMISI	2S119		
KUPSA T., VANĚK J., JEBAVÝ L., ŽÁK P., HORÁČEK J. M.			
XXVII/211. VLIV LÉČBY PREDNISOLONEM NA TRANSKRIPTOMOVÉ PROFILY U DĚTÍ S AKUTNÍ LYMFOLASTICKOU LEUKEMIÍ	2S119		
SLAVÍK H., MIHÁL V., VOJTA P., VOLEJNÍKOVÁ J., SROVNAL J., ŠPENEROVÁ M., DŽUBÁK P., HAJDÚCH M.			
XXVII/214. STUDIUM FUNKCE SESTRÍHOVÝCH VARIANT AKTIVACÍ INDUKOVANÉ DEAMINÁZY U B BUNĚČNÝCH MALIGNIT	2S120		
ZÁPRAŽNÁ K., MALČÍKOVÁ J., TOM N., RADOVÁ L., RÉBLOVÁ K., ATCHISON M., POSPÍŠILOVÁ Š.			
XXVII/378. ANALÝZA VYUŽITÍ RADIOTERAPIE U PACIENTŮ S HEMATOLOGICKÝMI MALIGNITAMI V PRŮBĚHU PĚTI LET PROVOZU MODERNIZOVANÉHO ONKOLOGICKÉHO CENTRA ORAK FN PLZEŇ	2S120		
VOKURKA S., FÍNEK J., SVOBODA T., VOTAVOVÁ M., HAVRÁNEK K., ŠINDELÁŘOVÁ B., SALVĚT J., VOJTÍŠEK R., VASILEV K.			

XXVII/379. SÉROVÝ PROFIL CYTOKINŮ, CYTOKINOVÝCH RECEPTORŮ A ADHEZNÍCH MOLEKUL U PACIENTŮ S NOVĚ DIAGNOSTIKOVANOU AKUTNÍ LYMFBLASTICKOU LEUKEMIÍ A U ZDRAVÝCH JEDINCŮ 2S120
HORÁČEK J. M., KUPSA T., VANĚK J., JEBAVÝ L., ŽÁK P.

XXVIII. Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých

XXVIII/3. 192 SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ PO LÉČBĚ SOLIDNÍCH NÁDORŮ V DĚTSTVÍ – ZKUŠENOSTI AMBULANCE POZDNÍCH NÁSLEDKŮ KDHO 2S122
KRUSEOVÁ J., ZICHOVÁ A., ČEPELOVÁ M., GANEVOVÁ M., DVOŘÁKOVÁ M., KODET R., LISCHKE R., STARÝ J.

XXVIII/330. ANALÝZA PŘÍČIN POZDNÍ DIAGNOSTIKY NÁDORŮ U ADOLESCENTŮ A MLADÝCH Dospělých – JAKÁ JE ROLE LÉKAŘE PRIMÁRNÍHO KONTAKTU? 2S122
BAJČIOVÁ V.

XXIX. Jiné malignity (ostatní, jinde nezařaditelné malignity)

XXIX/315. RESEKCE MALIGNÍCH NÁDORŮ TENKÉHO STŘEVA 2S123
NĚMEC L., FABIAN P.

XXX. Varia (ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)

XXX/119. NE KAŽDÁ METASTÁZE JE METASTÁZOU 2S124
DOBIAŠOVÁ B., PETRÁKOVÁ K., ZVARÍKOVÁ M.

XXX/348. ANTIKOAGULAČNÍ MEDIKACE A SYNDROM HORNÍ DUTÉ ŽÍLY 2S124
KUDĚLOVÁ J.

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

XXXI/246. KLINICKY RELEVANTNÍ LÉKOVÉ INTERAKCE CÍLENÉ BIOLOGICKÉ LÉČBY V ONKOLOGII 2S125
SOUČKOVÁ L., PAVELKA Z., ŠTĚRBA J.

XXXI/339. NEJČASTĚJŠÍ LÉKOVÉ INTERAKCE V ONKOLOGII 2S125
KOZÁKOVÁ Š., GONĚC R.

XXXI/363. KLINICKÉ STUDIE ČASNÝCH FÁZÍ – JEJICH SPECIFIKA V PRAXI A KOMUNIKACE S PACIENTEM 2S125
HANÁKOVÁ M., HOROVÁ R., VAVROUCHOVÁ K., DEMLOVÁ R.

XXXII. Základní a aplikovaný výzkum v onkologii

XXXII/20. ANALÝZA MECHANIZMŮ PŘENOSU SIGNÁLU A OPRAVY POŠKOZENÍ DNA U GLIOBLASTOMU A HLEDÁNÍ MOLEKULÁRNĚ CÍLENÉ LÉČBY V KOMBINACI S LÉČBOU KLASICKOU 2S126
HAMERLÍK P., KALITA O., BOUCHAL J., EHRMANN J., BÁRTEK J.

XXXII/69. DETECTION OF ALTERED MIRNA AND PIRNA EXPRESSION LEVELS IN RENAL CELL CARCINOMA BY NGS 2S126
ILIEV R., FALTEJSKOVÁ-VYCHYTILOVÁ P., OŽANOVÁ Z., RYBECKÁ S., RADOVÁ R., STANÍK M., DOLEŽEL J., FEDORKO M., PACÍK D., SLABÝ O.

XXXII/131. NÁDOROVÁ IMUNOTERAPIE ZALOŽENÁ NA MECHANIZMECH VROZENÉ IMUNITY 2S126
ŽENKA J., CAISOVÁ V.

XXXII/132. ANALÝZA A MORFOLOGICKÁ CHARAKTERIZACE BUNĚČNÝCH PROCESŮ VEDOUČÍCH K NÁRŮSTU AGRESIVITY NÁDOROVÝCH BUNĚK – REAKCE NA TERAPII 2S127
BALVAN J., RAUDENSKÁ M., GUMULEC J., KRÍŽOVÁ A., MASARIK M.

XXXII/133. THIAZOLIDINDIONY A TYROZINKINÁZOVÉ INHIBITORY OVLIVŇUJÍ ÚROVEŇ EXPRESE ABC TRANSPORTÉRŮ MNOHOČETNÉ LÉKOVÉ REZISTENCE NA BUŇKÁCH KARCINOMU PLIC 2S128
KONIECZNA A., KLABUSAY M., NOVÁKOVÁ V.

XXXII/135. ANTINEOPLASTICKÉ ÚČINKY OREGANA V MODELI EXPERIMENTÁLNĚHO KARCINÓMU PRSNÍKA – MECHANIZMUS ÚČINKU 2S128
KUBATKA P., VÝBOHOVÁ D., KAJO K., KELLO M., MOJŽIŠ J., PÉČ M., ADAMKOV M.

XXXII/136. PROGNOTICKÝ VÝZNAM REGULÁTORŮ BUNĚČNÉHO CYKLU CCND1 A CDKN1B PRO PACIENTY S KARCINOMEM ŽALUDKU 2S128
MINÁRIK M., MINÁRIKOVÁ P., HÁLKOVÁ T., BELŠANOVÁ B., TUČKOVÁ I., BĚLINA F., DUŠEK L., ZAVORAL M., BENEŠOVÁ L.

XXXII/137. PROGNOTICKÝ VÝZNAM PRIMÁRNÍCH ŘASINEK ADENOKARCINOMU TENKÉHO STŘEVA A KOLOREKTA 2S129
DVOŘÁK J., HADŽI NIKOLOV D., DUŠEK L., FILIPOVÁ A., RICHTER I., BUKA D., RYŠKA A., MELICHAR B., BÜCHLER T., ABRAHÁMOVÁ J.

XXXII/139. IDENTIFIKACE CIRKULUJÍCÍCH MIKRORNA S DIAGNOSTICKÝM A PROGNOTICKÝM POTENCIÁLEM U PACIENTŮ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM S VYUŽITÍM SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACE 2S129
VYCHYTILOVÁ-FALTEJSKOVÁ P., ŠACHLOVÁ M., RADOVÁ L., KOSAŘOVÁ Z., SLABÁ K., GROLICH T., KALA Z., SVOBODA M., VYZULA R., SLABÝ O.

<p>XXXII/140. ZVÝŠENÁ ENZYMOVÁ AKTIVITA DIPEPTIDYLPEPTIDÁZY-IV V PLAZMĚ A NÁDOROVÉ TKÁNI U PACIENTŮ S DUKTÁLNÍM ADENOKARCINOMEM PANKREATU</p> <p>BUŠEK P., VANÍČKOVÁ Z., HRABAL P., FRIČ P., ZAVORAL M., ŠKRHA J., KMOCHOVÁ K., LACLAV M., BUNGANIČ B., ŠEDO A.</p>	2S129	<p>XXXII/194. ZMĚNY EXPRESE NÁDOROVĚ SUPRESIVNÍCH MIRNA JAKO DIAGNOSTICKÝ A PROGNOSTICKÝ MARKER U SPINOCELULÁRNÍCH KARCINOMŮ V OBLASTI HLAVY A KRKU</p> <p>HUDCOVÁ K., GUMULEC J., RAUDENSKÁ M., BINKOVÁ H., HORÁKOVÁ Z., KOSTŘICA R., BABULA P., MASARIK M.</p>	2S133
<p>XXXII/141. ZÁSADNÍ VÝZNAM STADIA ONEMOCNĚNÍ A VYŠETŘOVANÉ MUTACE PRO ZÁCHYT CIRKULUJÍCÍ TUMOROVÉ DNA U PĚTI TYPŮ SOLIDNÍCH NÁDORŮ</p> <p>BENEŠOVÁ L., BELŠÁNOVÁ B., HÁLKOVÁ T., RYSKA M., ZAVORAL M., PETRUŽELKA L., PEŠEK M., HOCH J., GÁL B., MINÁRIK M.</p>	2S130	<p>XXXII/195. CIELENÉ PROTEOMICKÉ PŘÍSTUPY PRE ANALÝZU LUDSKÉHO NÁDOROVÉHO TKANIVA</p> <p>FAKTOR J., SUCHÁ R., PROCHÁZKOVÁ I., PERNIKÁŘOVÁ V., BOUCHAL P.</p>	2S134
<p>XXXII/171. FEROCENY A JEJICH POTENCIONÁLNÍ PROTINÁDOROVÝ ÚČINEK</p> <p>SKOUPILOVÁ H., KAFKOVÁ L., KARBAN J., PINKAS J., BARTOŠÍK M., VAŠINOVÁ GALIOVÁ M., VOJTĚŠEK B., HRSTKA R.</p>	2S130	<p>XXXII/196. NANONOSIČE JAKO PROSTŘEDEK REDUKCE DOXORUBICINEM INDUKOVANÉ KARDIOTOXICITY</p> <p>FOJTŮ M., STRAČINA T., BALVAN J., GUMULEC J., RAUDENSKÁ M., DOSTÁLOVÁ S., NOVÁKOVÁ M., VACULOVICHOVÁ M., ADAM V., MASARIK M.</p>	2S134
<p>XXXII/181. GLOBÁLNÍ EXPRESNÍ ANALÝZA MIKRORNA U SOX-2 POZITIVNÍCH A NEGATIVNÍCH GLIOBLASTOMOVÝCH BUNĚK</p> <p>ŠÁNA J., BUŠEK P., VEČEŘA M., BŮTOVÁ R., BEŠŠE A., FADRUS P., KŘEN L., LAKOMÝ R., ŠEDO A., SLABÝ O.</p>	2S131	<p>XXXII/198. ELEKTRÓDOVÉ BIOČIPY NA DETEKCIU DNA Z LUDSKÝCH PAPILOMAVÍRUSOV</p> <p>ĎURÍKOVÁ H., HRSTKA R., VOJTĚŠEK B., BARTOŠÍK M.</p>	2S134
<p>XXXII/184. MIR-215 JAKO POTENCIÁLNÍ TERAPEUTICKÝ CÍL – PILOTNÍ STUDIE SYSTÉMOVÉHO PODÁNÍ MIRNA-MIMICS V ANIMÁLNÍM MODELU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU</p> <p>MERHAUTOVÁ J., VYCHYTILOVÁ P., DEMLOVÁ R., SLABÝ O.</p>	2S131	<p>XXXII/199. DUÁLNÍ ROLE PROTEINU PDLIM2 VE VÝVOJI NÁDORU PRSU</p> <p>GALOCZOVÁ M., MARYÁŠ J., FAKTOR J., BOUCHAL P.</p>	2S135
<p>XXXII/188. BUDOU GLYKANOVÉ STRUKTURY POMÁHAT V PROGNOSTICE LÉČBY NÁDORU VAJEČNÍKŮ?</p> <p>ZAHRADNÍKOVÁ M., NENUTIL R., VOJTĚŠEK B., NOVOTNÝ M., HERNYCHOVÁ L.</p>	2S131	<p>XXXII/201. STRUKTURNÍ ANALÝZA MOLEKULÁRNÍCH CHAPERONŮ HSP70 A HSP90</p> <p>TRČKA F., ĎURECH M., PASTOREK M., MULLER P., VOJTĚŠEK B.</p>	2S135
<p>XXXII/189. ANALÝZA STRUKTURNÍCH ZMĚN PROTEINU REPTIN PO INTERAKCI S ATP METODOU VODÍK/DEUTERIOVÉ VÝMĚNY VE SPOJENÍ S HMOTNOSTNÍ SPEKTROMETRIÍ</p> <p>COUFALOVÁ D., ĎURECH M., RŮČKOVÁ E., HUPP T., VOJTĚŠEK B., HERNYCHOVÁ L.</p>	2S132	<p>XXXII/208. IN VITRO STANOVENÍ RADIOSENZITIVITY NÁDORŮ HLAVY A KRKU</p> <p>HORÁKOVÁ Z., BINKOVÁ H., FALK M., MASARIK M., FALKOVÁ I., DEPEŠ D., GUMULEC J., BAČÍKOVÁ A., PAGÁČOVÁ E., KOSTŘICA R.</p>	2S135
<p>XXXII/190. ŠTŮDIUM MODULÁCIE CHAPERONU HSP90 V NÁDOROVEJ BUNKE</p> <p>PASTOREK M., MÜLLER P., ĎURECH M., TRČKA F., VOJTĚŠEK B.</p>	2S132	<p>XXXII/209. PROGNOSTICKÝ VÝZNAM HUSTOTY CD3 TUMOR INFILTRUJÍCÍCH LYMFOCYTŮ U PACIENTŮ LÉČENÝCH POOPERAČNÍ ADJUVANTNÍ RADIOTERAPIÍ PRO ADENOKARCINOM REKTA</p> <p>DVOŘÁK J., BUKA D., SITOROVÁ V., RICHTER I., SIRÁK I., HÁTLOVÁ J., RYŠKA A., PETERA J.</p>	2S136
<p>XXXII/192. CHARAKTERIZACE MIGRAČNÍ KAPACITY A BUNĚČNÉ SMRTI U BUNĚK SPINOCELULÁRNÍHO KARCINOMU V SOUVISLOSTI S CD ZNAKY, KTERÉ TYTO BUŇKY EXPRIMUJÍ</p> <p>SVOBODOVÁ M., RAUDENSKÁ M., HOLUBOVÁ M., FOJTŮ M., POLANSKÁ H., BALVAN J., GUMULEC J., BINKOVÁ H., KOSTŘICA R., MASARIK M.</p>	2S132	<p>XXXII/215. ROZSAH DELECE 18Q A JEJÍ VÝZNAM PRO PACIENTY S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM</p> <p>LOUBALOVÁ Z., TROJANEC R., ŠPORIKOVÁ Z., HUDCOVÁ M., VRBKOVÁ J., MLČOCHOVÁ S., MELICHAR B., HAJDÚCH M.</p>	2S136
<p>XXXII/193. SENZITIVITA VŮČI PŘÍRODNÍM A SYNTETICKÝM RETINOIDŮM VE VZTAHU K EXPRESI VYBRANÝCH PROTEINOVÝCH MARKERŮ U NEUROBLASTOMOVÝCH BUNĚČNÝCH LINIÍ</p> <p>CHLAPEK P., SLÁVIKOVÁ V., ŠTĚRBA J., VESELSKÁ R.</p>	2S133	<p>XXXII/220. DIFFERENCES IN THE OPIOID RECEPTORS EXPRESSION IN COLORECTAL AND PANCREATIC CANCER</p> <p>VAHALIKOVA M., SROVNAL J., PROKOPOVA A., GURSKA S., CHASOVSKYKH A., VRBKOVA J., HAJDUCH M.</p>	2S136
		<p>XXXII/221. EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION-ASSOCIATED MICRORNA/MRNA SIGNATURE IS LINKED TO METASTASIS AND PROGNOSIS IN CLEAR-CELL RENAL CELL CARCINOMA</p> <p>MLCCHOVA H., SLABÝ O., MACHACKOVA T., RABIEN A., RADOVA L., FABIAN P., SLABA K., POPRACH A., KILIC E., JUNG K.</p>	2S137

Články ve sborníku

PO STOPÁCH OLIGOKLONALITY U CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE BRÁZDILOVÁ K., PLEVOVÁ K., BIKOS V., POSPÍŠILOVÁ Š.	2S138
STUDIUM SELEKCE GENOMICKÝCH ABNORMALIT V PRŮBĚHU CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE PLEVOVÁ K., MALČÍKOVÁ J., RADOVÁ L., PÁL K., BRÁZDILOVÁ K., POSPÍŠILOVÁ Š.	2S140
STUDIUM FUNKČNÍCH VLASTNOSTÍ SEŠŤIHOVÝCH VARIANT AKTIVACÍ INDUKOVANÉ DEAMINÁZY ZÁPRAŽNÁ K., MALČÍKOVÁ J., TOM N., RADOVÁ L., RÉBLOVÁ K., ATCHISON M., POSPÍŠILOVÁ Š.	2S142
ERRATUM	2S144
JMENNÝ REJSTŘÍK	2S148
POKYNY PRO AUTORY KLINICKÉ ONKOLOGIE	2S153

Pozn.: Arabské číslice odpovídají číslu příspěvku v programu.

I. Onkologická prevence a screening

I/145. VLIV CÍLENÉHO ADRESNÉHO ZVANÍ NA VÝSLEDKY ONKOLOGICKÝCH SCREENINGOVÝCH PROGRAMŮ V ČESKÉ REPUBLICE

DUŠEK L.^{1,2}, SEIFERT B.³, SKOVAJSOVÁ M.⁴, SUCHÁNEK Š.⁵, ZAVORAL M.⁵, MÁJEK O.^{1,2}, NGO O.^{1,2}, DANĚŠ J.⁶, DUŠKOVÁ J.⁷, DVOŘÁK V.⁸

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

⁴ Breast Unit Prague, Mamma centrum Háje, Praha, ⁵ Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha, ⁶ Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze,

⁷ Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze, ⁸ Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP, Brno

Východiska: V ČR probíhají organizované screeningové programy karcinomu prsu (mamografické vyšetření pro ženy nad 45 let věku každé 2 roky), kolorektálního karcinomu (test na okultní krvácení do stolice pro osoby nad 50 let věku každé 1–2 roky, případně screeningová kolonoskopie) a děložního hrdla (každoroční cervikovaginální cytologie pro dospělé ženy). V lednu 2014 bylo zahájeno adresné zvaní občanů do těchto screeningových programů. Cílem tohoto sdělení je popsat metodiku zavedeného systému a první výsledky projektu. **Metodika:** Pozvánky zasílají svým klientům zdravotní pojišťovny, pilotní projekt byl koordinován Ministerstvem zdravotnictví ČR ve spolupráci se zástupci dotčených odborných společností, zdravotních pojišťoven a dalšími odborníky. Zvaní jsou občané, kteří se těchto organizovaných programů časného zachytu dlouhodobě neúčastní. Údaje o vývoji zátěže české populace zhoubnými nádory poskytuje Národní onkologický registr ČR, databáze definovaná zákonem a sbírající komplexní údaje o nemocných zhoubnými nádory již od roku 1977. Údaje o adresném zvaní a pokrytí populace screeningem lze získat z údajů plátců zdravotní péče. **Výsledky:** Přes dlouhodobě příznivé trendy mortality stále každoročně na zhoubné nádory prsu, kolorekta a děložního hrdla umírá přibližně 1 800, 3 700, resp. 400 osob. Od ledna 2014 do června 2015 bylo rozesláno téměř 3,5 milionu pozvánek, přes 2,6 milionu na screening kolorektálního karcinomu, přes 1 milion na screening karcinomu děložního hrdla a přes 900 tisíc pozvánek na screening karcinomu prsu (systém je nastaven tak, že jedna pozvánka může zahrnovat více programů). Z jedinců poprvé pozvaných do screeningu kolorektálního karcinomu v roce 2014 se pak vyšetření zúčastnilo 17,3 %, míra účasti žen činila 16,1 % ve screeningu karcinomu prsu a 11,2 % ve screeningu karcinomu děložního hrdla. Nejvýraznějšího nárůstu v pokrytí populace došlo u screeningu kolorektálního karcinomu – v roce 2013 program pokrýval 26,5 % populace, v roce 2014 již 30,8 % populace. K nárůstu v pokrytí došlo i u screeningu karcinomu prsu. **Závěr:** V rámci pilotního projektu byla ověřena funkčnost navrženého systému adresného zvaní a jeho monitoringu. Ke znatelnému navýšení pokrytí došlo zejména u screeningu kolorektálního karcinomu, u kterého se dlouhodobě nedařilo zajistit dostatečnou spontánní návštěvnost populace bez organizovaného adresného zvaní.

I/146. EFEKTIVITA POPULAČNÍHO SCREENINGOVÉHO PROGRAMU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU V ČESKÉ REPUBLICE

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

¹ Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha, ² Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno, ³ Ústav všeobecného lékařství, 1. LF UK v Praze,

Úvod: Národní program screeningu kolorektálního karcinomu (KRK) v ČR byl zahájen v roce 2000. Jednalo se o organizovaný, oportunní screeningový program, který byl zaměřen na asymptomatické jedince ve věku ≥ 50 let. V lednu 2014 došlo k přechodu oportunního screeningového programu na populační program zavedením adresného zvaní cílové populace ke screeningu KRK. **Cíl:** Zhodnocení efektu populačního screeningového programu po prvním roce. Porovnání nárůstu pokrytí cílové populace, počtu preventivních kolonoskopií (FIT + kolonoskopie, screeningové kolonoskopie) a detekce kolorektální neoplazie. **Metodika:** Adresné zvaní bylo centrálně organizované s využitím databáze zdravotních pojišťoven. Týkalo se asymptomatických jedinců (ve věku 50–70 let), kteří se chronicky neúčastní screeningového programu (nepřítomnost kolonoskopie v posledních pěti letech, nebo testu na okultní krvácení (FIT) v posledních třech letech; negativní KRK v osobní anamnéze). Jedinci splňující tyto kritéria byli zvaní k provedení FIT nebo screeningové kolonoskopie. V případě pozitivitu FIT, byla provedena kolonoskopie. Při absenci odpovědi na pozvání do šesti měsíců, bylo adresné zvaní zopakováno. **Výsledky:** V roce 2014 bylo pozváno celkem 1 500 897 jedinců (53 % celkové screeningové populace v ČR) ke screeningovému vyšetření s 17,3% odpovědí. Opakovací adresné pozvání bylo odesláno 95 097 jedincům v období od července do prosince 2014 s 11,8% odpovědí. Díky adresnému zvaní došlo k nárůstu pokrytí cílové populace v roce 2014 na 30,3 % (nárůst o 4,3 % v porovnání s rokem 2013). Tento trend byl následován navýšením počtu preventivních kolonoskopií a nárůstem detekce kolorektální neoplazie. **Závěr:** Zavedení organizovaného populačního screeningového programu KRK v ČR bylo efektivní. Došlo ke zvýšení účasti cílové populace na screeningu KRK a k nárůstu detekce kolorektální neoplazie.

I/148. SOUČASNÝ STAV SCREENINGU KARCINOMU PRSU V ČR

SKOVAJSOVÁ M.

Breast Unit Prague, Mamma centrum Háje, Praha

Screening nádorů prsu je jedinou ověřenou metodou snižování úmrtnosti na karcinomu prsu. V ČR existuje celoplošný auditovaný screening od ledna 2003. Do konce roku 2014 bylo v ČR mamograficky vyšetřeno 5 546 037 žen, za celé období byl u 28 813 participantek odhalen zhoubný nádor, ve většině případů v časných stádiích s velmi úspěšnou léčbou a dobrou prognózou. V prvních kolech screeningu je ve všech věkových kategoriích zachyt karcinomu vyšší, než v dalších kolech. Od roku 2003 do konce roku 2009 měly na pravidelné a bezplatné vyšetření jednou za dva roky nárok ženy ve věkové skupině 45–69 let. Od roku 2010 mají do screeningu přístup všechny ženy starší 45 let bez omezení horní věkové hranice. Návštěvnost žen po 70. roku věku ve screeningu

postupně roste. Účast žen ve screeningu přestoupila již v roce 2008 přes hranici 50 %, v roce 2014 dosáhla 62,8 %. Náběr 45letých žen do screeningového programu se od roku 2008 nemění, pohybuje se od 110 000 do 140 000, přibývá vyšetření v dalších kolech screeningu. V roce 2014 bylo vyšetřeno celkem 683 259 žen. Efektivita screeningu: nárůst proporce časných stadií a redukce úmrtnosti na karcinom prsu jsou od roku 2003 pravidelně auditovány a vyhodnocovány z dat sbíraných ze všech 70 screeningových center stejně jako indikátory kvality, které jsou předávány centřům k potřebné sebeevaluaci.

I/150. SCREENING PLICNÍHO KARCINOMU

MAREL M.

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

V ČR zemřelo na plicní karcinom (BCA) v roce 2013 3 688 mužů a 1 592 žen (celkem 5 280), celková mortalita byla 50/100 000 osob. V současnosti u nás diagnostikujeme v časných TNM stadiích (I a II) méně než 20 % všech nemocných. Pět let přežije z nemocných u nás cca 11 %, v USA 16,8 %. Na BCA na světě zemře 1,37 milionů osob ročně, což představuje 18 % úmrtí na všechny malignity. Z uvedených dat je zřejmé, že rychlost diagnostiky, úspěšnost léčby i prognóza BCA není dobrá a je třeba situaci změnit. Screening BCA je jednou z možností, jak diagnostikovat více nemocných s kurabilním stadiem nemoci. V přednášce budou uvedeny výhody i rizika screeningu (lead-time, length-time bias a overdiagnosis bias). Posluchači budou seznámeni s výsledky klinických zkoušek screeningu BCA pomocí skiagramu hrudníku z nichž žádná (vč. Czechoslovak study) neprokázala, že by tento screening vedl ke snížení úmrtnosti. V posledních cca 15 letech se začaly realizovat screeningové studie s uplatněním low-dose CT (LDCT). Rizikové skupiny podstoupily opakovaná vyšetření LDCT, kontrolní skupiny byly buď bez screeningu nebo se skiagramem hrudníku. Nejznámější studie je americká National Lung cancer Screening Trial (NLST), ve kterém bylo v rámci s LDCT poprvé prokázáno snížení mortality na BCA o 20 %. Tyto pozitivní výsledky měly za následek, že v USA se zahájil screening touto metodou u rizikové populace. V Evropě se čeká na výsledky studie NELSON, které by měly být známé letos. Zatím jsou v EU platná doporučení detekce BCA, jak jsou doporučeny v ESR/ERS White paper on lung cancer screening.

DOI: 10.1183/09031936.00033015 Published 30 April 2015.

I/151. SCREENING KARCINOMU PROSTATY

BABJUK M.

Urologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Zavedení prostatického specifického antigenu (PSA) do rutinní praxe vedlo během posledních tří desetiletí k zásadní změně přístupu k diagnostice karcinomu prostaty a ve svém důsledku k prudkému vzestupu počtu zachycených případů. V ČR stoupla incidence z 32/100 000 mužů v roce 1990, přes 57/100 000 mužů v roce 2000, až na 136/100 000 mužů v roce 2011. Karcinom prostaty se tak stává nejčastěji diagnostikovaným nádorem u mužů, pomíneme-li méně závažné kožní malignity. Přes existenci PSA, který je oprávněně považován za nejlepší marker u solidních nádorů, a možnost jeho využití k primární detekci, představuje otázka screeningu karcinomu prostaty jednu z velmi kontroverzních otázek. Randomizované studie na jednu stranu prokázaly, že PSA screening přináší snížení stadia onemocnění v době diagnózy, resp. snížení mortality na rakovinu prostaty ve screenované populaci. Jedná se o jednoznačné závěry studie ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) a Göteborgské randomizované studie (Goteborg randomized population-based screening trial). Argumentem pro aktivní přístup minimálně u vybrané části populace je i relativně častý záchyt rakoviny prostaty u mladých mužů (incidence ve věku do 60 let činila v roce 2011 téměř 25/100 000 mužů) a neklesající množství agresivnějších tumorů, tedy obecně nádorů, které ohrožují pacienta a vyžadují aktivní přístup. Proti tomu však stojí obava ze zbytečných biopsií u pacientů s nesprávnou PSA pozitivitou, záchyt nesignifikantních nádorů a komplikace spojené s diagnostickými a terapeutickými intervencemi. Výsledkem protichůdných faktorů jsou i určité rozdíly v postojích a doporučeních jednotlivých odborných společností. Evropská urologická společnost (EAU) v současné době nedoporučuje plošný screening, podporuje však časnou detekci rakoviny prostaty u dobře informovaného muže. Tento aktivní přístup by měl být navržen mužům s 10letým předpokladem dalšího života. Vstupní hodnota PSA by v optimálním případě měla být zhodnocena již ve věku 40–45 let, frekvence dalších odběrů je pak individuální v závislosti na konkrétní hodnotě PSA, případně dalších faktorech. Od budoucnosti očekáváme příchod dalších markerů, které nám umožní přesněji odhadnout průběh onemocnění již v době primární diagnózy.

I/327. EVROPSKÝ KODEX PROTI RAKOVINĚ (2014) – NOVINKY V DOPORUČENÍ PRO ZDRAVĚJŠÍ ŽIVOTNÍ STYL

BŘEZKOVÁ V.^{1,2}, BARTOŠOVÁ Z.^{1,2}, HRNČÍŘIKOVÁ I.^{1,2}, TRENZOVÁ N.¹

¹ MOÚ, Brno, ² Liga proti rakovině, Brno

V říjnu 2014 informovala Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC) o vydání 4. revize Evropského kodexu proti rakovině. Nová verze obsahuje celkem 12 doporučení pro zdravější životní styl, která by měla podpořit prevenci nádorových onemocnění napříč Evropou. Kodex klade důraz na vyvarování se tabáku (aktivní a pasivní kouření), užívání alkoholu či nadměrné slunění. Podporuje aktivní životní styl, výběr kvalitní stravy s dostatkem vlákniny a umírněnost v konzumaci zpracovaných masných výrobků. Nově mimo jiné také v rámci prevence zdůrazňuje podporu kojení. V neposlední řadě neopomíjí potřebu účastnit se organizovaných programů screeningu kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu a karcinomu hrdla děložního. Kodex je od roku 1987 součástí dlouhodobého úsilí o zavádění a zlepšování onkologických programů. Jednotlivá doporučení jsou aktualizována v souladu s vědeckým a lékařským pokrokem a zasluhují si pozornost a důraz.

I/328. SCREENING ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČR A VÝSLEDKY ADRESNÉHO ZVANÍ

MÁJEK O.¹, NGO O.¹, DANEŠ J.², SKOVAJSOVÁ M.³, ZAVORAL M.⁴, SUCHÁNEK Š.⁴, DUŠKOVÁ J.⁵, DVOŘÁK V.⁶, SEIFERT B.⁷, DUŠEK L.¹¹ Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno, ² Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ³ Breast Unit Prague, Mamma centrum Háje, Praha,⁴ Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha, ⁵ Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze, ⁶ Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP, Brno,⁷ Ústav všeobecného lékařství, 1. LF UK v Praze

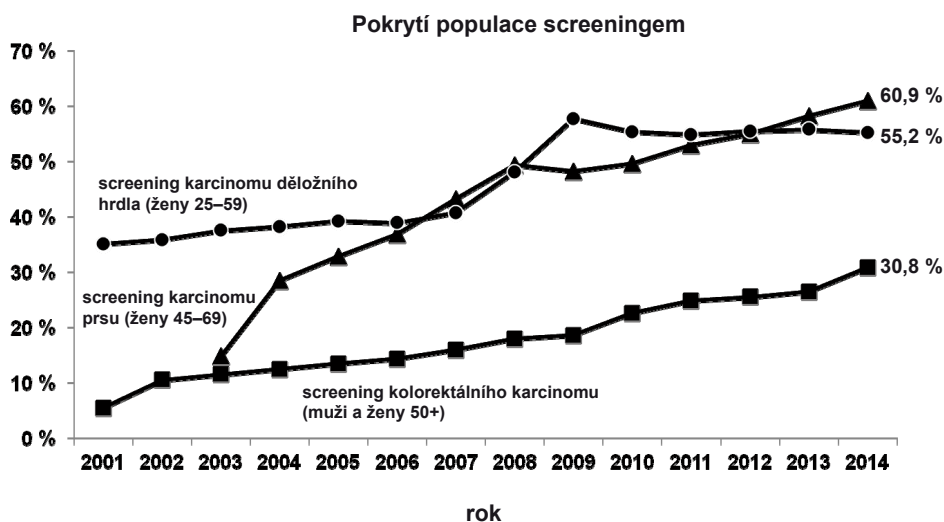
Východiska: Programy screeningu zhoubných nádorů mají prokázáný potenciál snižovat mortalitu nebo incidenci těchto onemocnění. Organizované programy screeningu kolorektálního karcinomu, prsu a děložního hrdla byly v ČR postupně zaváděny v letech 2000, 2002 a 2008. Centralizované adresné zvaní občanů k těmto programům bylo spuštěno v lednu 2014. Cílem tohoto sdělení je představení výsledků screeningových programů a zejména dopadu prvních kol projektu adresného zvaní. **Metodika:** Údaje o vývoji zátěže české populace zhoubnými nádory poskytuje Národní onkologický registr ČR, databáze definovaná zákonem a sbírající komplexní údaje o nemocných zhoubnými nádory již od roku 1977. Údaje o adresném zvaní a pokrytí populace screeningem lze získat z údajů plátců zdravotní péče. Pro účely zajištění kvality jsou organizované screeningové programy v ČR rovněž vybaveny informačními systémy – národními registry screeningových programů. Pro monitoring screeningových programů se uplatňují zejména indikátory kvality specifikované v dokumentech European Guidelines adaptované pro český program. Pozvánky zasílají svým klientům zdravotní pojišťovny, pilotní projekt byl koordinován Ministerstvem

zdravotnictví ČR ve spolupráci se zástupci dotčených odborných společností, zdravotních pojišťoven a dalšími odborníky. Zvaní jsou občané, kteří se těchto organizovaných programů časného záchytu dlouhodobě neúčastní. **Výsledky:** Od ledna 2014 do června 2015 bylo rozesláno téměř 3,5 milionu pozvánek, nejvíce (přes 2,6 milionu) na screening kolorektálního karcinomu (tab. 1). Z jedinců poprvé pozvaných do screeningu kolorektálního karcinomu v roce 2014 se pak vyšetření zúčastnilo 17,3 %, míra účasti žen činila 16,1 % ve screeningu karcinomu prsu a 11,2 % ve screeningu karcinomu děložního hrdla. Nejvýraznějšího nárůstu v pokrytí populace došlo u screeningu kolorektálního karcinomu: v roce 2013 program pokrýval 26,5 % populace, v roce 2014 již 30,8 % populace (graf 1). **Závěr:** První výsledky projektu adresného zvaní potvrzují funkčnost zavedeného systému a potenciál pro navýšení pokrytí screeningem v následujících letech. Nedílnou součástí dalšího rozvoje screeningových programů v ČR bude zaměření na přetrvávající populační skupiny s nedostatečným pokrytím, udržitelný systém zajištění kvality screeningových programů a rozvoj datové základny pro vyhodnocení dopadu screeningu na populační úrovni, vč. integrace a dalšího rozvoje Národního zdravotnického informačního systému.

Tab. 1. Počet pozvánek a míra účasti dle jednotlivých variant dopisu.

Varianta dopisu	Pozvánka na screening zhoubného nádoru		
	děložního hrdla	prsu	kolorekta
1 Skupina muži – schází K			1 380 165
2 Skupina ženy – schází C	394 309		
3 Skupina ženy – schází M		227 465	
4 Skupina ženy – schází C + M	211 239	211 239	
5 Skupina ženy – schází K			675 370
6 Skupina ženy – schází C + K	81 436		81 436
7 Skupina ženy – schází M + K		112 018	112 018
8 Skupina ženy – schází C + M + K	395 663	395 663	395 663
Celkem poslaných pozvánek	1 082 647	946 385	2 644 652
Míra účasti po prvním pozvání (2014)	11,2 %	16,1 %	17,3 %

K – screening kolorekta, C – screening děložního hrdla, M – screening prsu
Celkový počet pozvaných není součtem pozvaných k jednotlivým programům, neboť pojištěnci jsou zvaní k více programům současně.



Graf 1. Časový vývoj pokrytí populace screeningovými programy.

I/343. NÁDORY PENISU – VÝSKYT, ETIOLOGIE A MOŽNOSTI PREVENCEPROŠVIC P.¹¹ Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Náchod

Východiska: Nádory penisu patří v ČR mezi vzácná nádorová onemocnění. Nádory penisu tvoří asi jen 0,2 % všech zhoubných nádorů. Asi 1/3 pacientů na karcinom penisu umírá. Nádory penisu jsou významné především pro své sociální a psychologické důsledky i u vyléčených pacientů. **Cíl:** Karcinom penisu je z významné části preventabilní, neboť jsou známy kauzální příčiny, které k jeho vzniku mohou vést. Autor uvádí review nejnovější literatury a guidelines českých, evropských a amerických onkologických a urologických společností týkající se výskytu, příčin vzniku a možností prevence vzniku nádorů penisu. **Závěr:** Nádorová onemocnění jsou nejčastějšími onemocněními s často závažnými důsledky. Přesto v oblasti prevence jsou v ČR rezervy. Nové i známé možnosti prevence nádorů penisu přináší naše review.

I/375. MERITUM VAKCINACE PROTI LIDSKÉMU PAPILOMAVIRU

MOUKOVÁ L.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno; Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno

Úvod: Lidské papillomaviry (human papillomavirus – HPV) dělíme dle onkogenního potenciálu na high-risk (typy 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) a low-risk (typy 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 70, 72, 74, 81). K přenosu dochází zejména při pohlavním styku. HPV infekce získává ideální podmínky pro zabudování do organismu v místě mikrotraumat. Naše soudobé špatné civilizační návyky (permanentní stres, přecházení viróz, zvýšený výskyt alergiků v populaci, přehnaná hygienická péče o zevní genitál) a koincidence dalších sexuálně přenosných infekcí vyvolávají skvělé podmínky pro zabudování HPV do buněčného genomu jedince. Cílená léčba proti HPV infekci neexistuje. Promořenost populace je 80 %. Profylaktická vakcinace je jedinou možností v rámci primární prevence, kterou se můžeme efektivně chránit. Rok 2006 byl ve znamení pochybností a spekulací o přínosu vakcinace proti HPV asociovaným nemocem. Rok 2016 vyvolává dilema, kterou vakcínu vybrat. V současné době máme na trhu tři vakcíny: kvadrivalentní vakcínu Silgard (proti HPV typu 6, 11, 16, 18), bivalentní vakcínu Cervarix (proti HPV typu 16, 18) a nově nanovalentní vakcínu Gardasil 9 (proti HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Zatímco se bivalentní vakcína zaměřuje pouze na ženy v prevenci premaligních lézí děložního hrdla, zevního genitálu a pochvy a v prevenci karcinomu děložního hrdla, kvadrivalentní a nanovalentní vakcíny zahrnují v indikaci chlapce i dívky, ženy do 45 let, muže do 26 let. Tyto polyvalentní vakcíny vykazují širší spektrum účinku v ochraně premaligních lézí a cervikálních, vulválních, vaginálních a análních karcinomů, způsobených HPV typy obsaženými v očkovací látce a v prevenci sexuálně přenosných genitálních bradavic. **Závěr:** Zařazením vakcinace proti HPV do celoplošného očkování v kombinaci s organizovaným cervikálním screeningem v ČR můžeme očekávat pokles incidence karcinomu děložního hrdla. Dle mého názoru Gardasil 9 představuje v současné době vrchol profylaktické vakcinace. Terapeutické a profylakticko-terapeutické vakcíny jsou tč. ve fázi výzkumů. Díky probíhajícím studiím na high-risk HPV asociované nádory předpokládáme rozšíření spektra účinků vakcinací. Nelze opomenout význam vakcinace u mužů, jejichž benefit je zjevný nejen v eradikaci nosičství HPV latentní infekce, tak i v prevenci sexuálně přenosných bradavic a rozvoje análního karcinomu. Troufám si říci, že přijde doba, kdy ženy budou vyžadovat pouze „bezpečné“ muže.

I/376. PREVENCE RAKOVINY PRSU A SAMOVYŠETŘENÍ PRSU

STEHLÍKOVÁ J., VYKOUKALOVÁ E.

MOÚ, Brno

Zhoubný nádor prsu je nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním žen v ČR a jeho výskyt stále stoupá! Ročně u nás onemocní více než 6 000 žen. Screeningová mamografie a samovyšetření prsu přispívají ke včasné diagnostice tohoto onemocnění. Většina žen, u nichž je nádor odhalen včas, má díky současným léčebným postupům šanci na úplné vyléčení. V rámci screeningového programu ČR mají ženy od 45 let věku nárok jednou za dva roky na preventivní mamografické vyšetření mléčné žlázy zdarma. V roce 2014 navštívilo Masarykův onkologický ústav celkem 18 180 žen v rámci screeningového mamografického vyšetření. Počet žen s diagnózou zhoubného nádoru bylo 104, což činí 0,57 %. Všechny ženy po 20. roku života by si měly samovyšetřovat prsa každý měsíc! Nejvhodnější doba pro samovyšetření je období těsně po menstruaci, kdy prsy nejsou citlivé a na pohmat jsou měkčí nežli před menstruací. Takto lze objevit nádor od velikosti zhruba 15 mm. Mezi nejčastější varovné příznaky nádorového onemocnění prsu patří změna vzhledu prsou a barvy kůže, bolestivost prsou, otok prsu, bulka, změny na bradavce, výtok z bradavky a změny v podpaží. Prsa vyšetřujte vždy třemi prsty současně – ukazováčkem, prostředníčkem a prsteníčkem. Používejte kruhivý pohyb, dělejte vždy tři kroužky. Nejdříve zakružte jen lehce. Postupně zvyšujte intenzitu tlaku, abyste prohmatala různé vrstvy prsu. Prsa vyšetřujte v poloze vleže, střídavě na pravém a levém boku. Nezapomeňte na oblast podpaží a klíčních kostí. Pro vyšetření střední části prsu v okolí bradavky si lehnete na záda. Dojde k tzv. efektu „rozlité prsa“ a prs bude lépe vyšetřitelný. Samovyšetření prsu nemůže mamografií zcela nahradit. Vyhrávají ty ženy, které se naučí samovyšetřovat a ještě k tomu chodí na preventivní mamografii.

II. Organizace a financování zdravotní péče

II/5. PROBLÉMY TRANSICE Z DĚTSKÉ ONKOLOGIE DO ONKOLOGIE DOSPĚLÉHO VĚKU

BAJČIOVÁ V.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Východiska: Počet dlouhodobě přežívajících dětských onkologických pacientů v populaci neustále narůstá. Pro riziko rozvoje závažných pozdních následků léčby, chronických zdravotních problémů a rizika předčasného úmrtí je u nich doporučeno systematické celoživotní zdravotní sledování. **Cíl:** Definice transice zdravotní péče je přechod z dětské centralizované péče do péče medicíny dospělého věku. Všeobecně je proces transice standardním postupem pro všechny pacienty s chronickými zdravotními problémy, které začaly v dětském věku. Obsahem transice je systematický tzv. risk-adapted monitoring, časná detekce a management pozdních následků, preventivní strategie a zdravotní edukace pacienta. Ve světě existuje několik modelů transice: 1) model centralizované péče (péče je poskytována v centrech dětské onkologie v kooperaci s dospělým onkologem), 2) model všeobecné péče (pacient je sledován u svého obvodního lékaře), 3) model smíšené péče (péče je v rukou obvodního lékaře ve spolupráci s onkologickým centrem, které plní roli koordinátora). Každý model má své výhody a nevýhody. Ve Velké Británii je následná péče na základě definované míry rizika rozdělena do třech úrovní: 1. úroveň – sledování pouze formou telefonickou nebo e-mailem; 2. úroveň – sledování obvodním lékařem; 3. úroveň – sledování ve specializovaných onkologických centrech. Realizaci úspěšného procesu transice brání několik bariér – ze strany pacienta a/nebo jeho rodiny, ze strany lékařů dospělé medicíny a ze strany systému zdravotní péče. Procesu transice je věnována mimořádná pozornost na mezinárodní úrovni, je snaha o vytvoření tzv. pasu bývalého dětského onkologického pacienta (passport of childhood cancer survivor) se všemi potřebnými informacemi o léčbě, rizicích a doporučení následné péče. **Závěr:** Transice zdravotní péče o bývalé dětské onkologické pacienty je dlouhodobý proces vyžadující multidisciplinární spolupráci, znalost problematiky, vhodné zdroje a organizaci vyhovující nejen zdravotníkům, ale především pacientovi. Při existenci různých modelů následné péče ve světě je obtížné definovat optimální model. Vzhledem k počtu pacientů a systému zdravotní péče v ČR preferujeme model centralizované péče se dvěma centry následné péče – Praha a Brno, který ale není rigidní a respektuje přání pacienta.

II/124. VYUŽITÍ DAT NOR PŘI HODNOCENÍ NÁKLADOVOSTI AKUTNÍ LŮŽKOVÉ PÉČE V ČR

PAVLÍK T., BORTLÍČEK Z., KOVALČÍKOVÁ P., KLIKA P., MUŽÍK J., DUŠEK L.

Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno

Úvod: Stávající český systém úhrad akutní lůžkové péče IR-DRG není s ohledem na jeho ekonomickou prediktivní sílu a klinickou srozumitelnost v dobré kondici. Jedním z důvodů je i nedostatečný parametrický popis základní jednotky systému, tedy hospitalizačního případu, kdy absence klíčových klinických údajů, např. stadia onemocnění u onkologických pacientů, znemožňuje adekvátní analýzu a kultivaci systému. Cílem tohoto příspěvku je demonstrovat možnosti využití anonymizovaných dat zdravotnických zařízení (ZZ) a Národního onkologického registru ČR (NOR) při hodnocení nákladových dat akutní lůžkové péče v ČR. **Pacienti a metody:** Byla analyzována anonymizovaná administrativní data a data NOR 15 ZZ, zapojených do projektu ESF č. CZ.1.07/2.4.00/31.0020 „Edukační a informační platforma onkologických center pro podporu a modernizaci vzdělávání v lékařských a příbuzných medicínských oborech“. Pro účely analýzy byly identifikovány všechny hospitalizace z let 2010 a 2011 s hlavní diagnózou C18–C20 potvrzenou v datech NOR, kdy zároveň bylo v datech NOR známo klinické stadium primárního onemocnění a navíc se jednalo o pacienta s primární protinádorovou léčbou v jednom z vybraných ZZ. Celkem bylo do analýzy zahrnuto $n = 12\ 644$ hospitalizačních případů. Primární proměnnou byly náklady kalkulované jako body (výkonové položky) + koruny (zvlášť účtované materiálové položky). **Výsledky:** S ohledem na dostupnost pouze klinického stadia primárního onemocnění bylo z celkového počtu 12 644 případů s C18–C20 dále analyzováno $n = 2\ 628$ (21 %) hospitalizačních případů zahájených do jednoho měsíce od diagnózy. Zastoupení jednotlivých stadií v rámci těchto případů je následující: 18 % stadium I, 27 % stadium II, 27 % stadium III a 28 % stadium IV. Více než 70 % případů do jednoho měsíce od diagnózy zahrnovalo terapeutický operační výkon na tlustém střevu a konečniku ($n = 1\ 846$). V rámci těchto chirurgických případů lze napříč stadii pozorovat rozdíl v celkových nákladech ve výši 16 % (133 000–159 000 bodů + Kč), pokud se omezíme pouze na nejčtenější případy se standardním resekcí výkonem (kód výkonu 51539), pak je to rozdílově obdobné, jmenovitě 15 % (134 000–158 000 bodů + Kč). **Závěr:** Klíčové klinické údaje, např. stadium primárního onemocnění dostupné v datech NOR u onkologických pacientů, umožňují vysvětlit nezanedbatelnou část variability nákladových dat o hospitalizovaných pacientech. Pro zvýšení využitelnosti administrativních dat ZZ proto navrhuje rozšířit spektrum charakteristik, které jsou sbírány a využívány v rámci vyúčtování zdravotní péče plátcům.

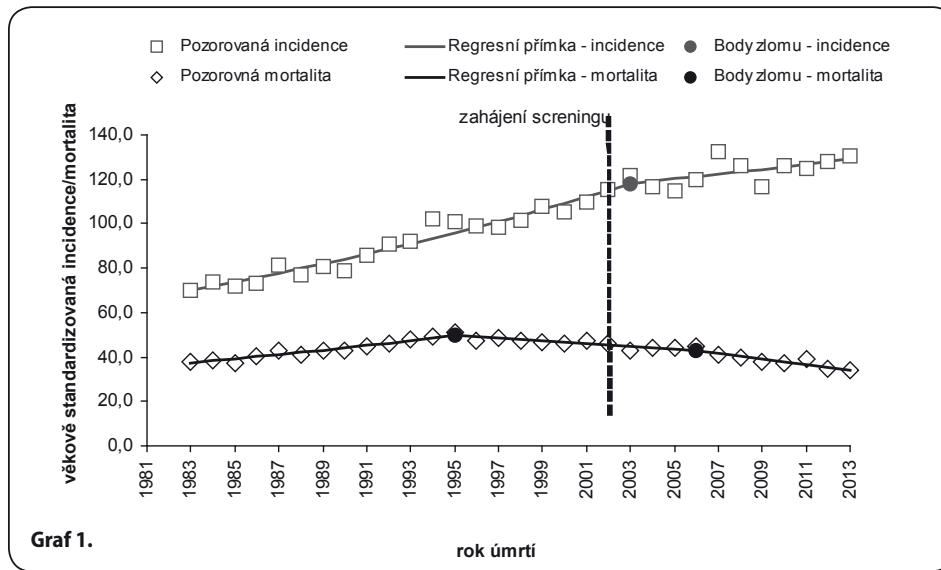
II/125. VÝZNAM NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU V HODNOCENÍ SCREENINGOVÝCH PROGRAMŮ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ V ČR

NGO O.¹, MÁJEK O.¹, MUŽÍK J.¹, DUŠEK L.¹, DANEŠ J.², ZAVORAL M.³, SUCHÁNEK Š.³, DVOŘÁK V.⁴, DUŠKOVÁ J.⁵

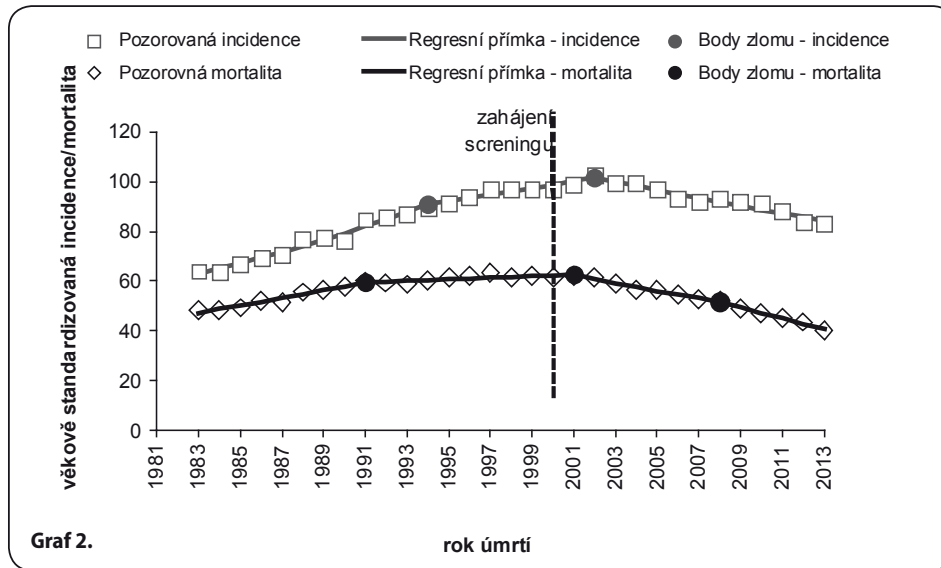
¹ Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno, ² Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ³ Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha,

⁴ Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP, Brno, ⁵ Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

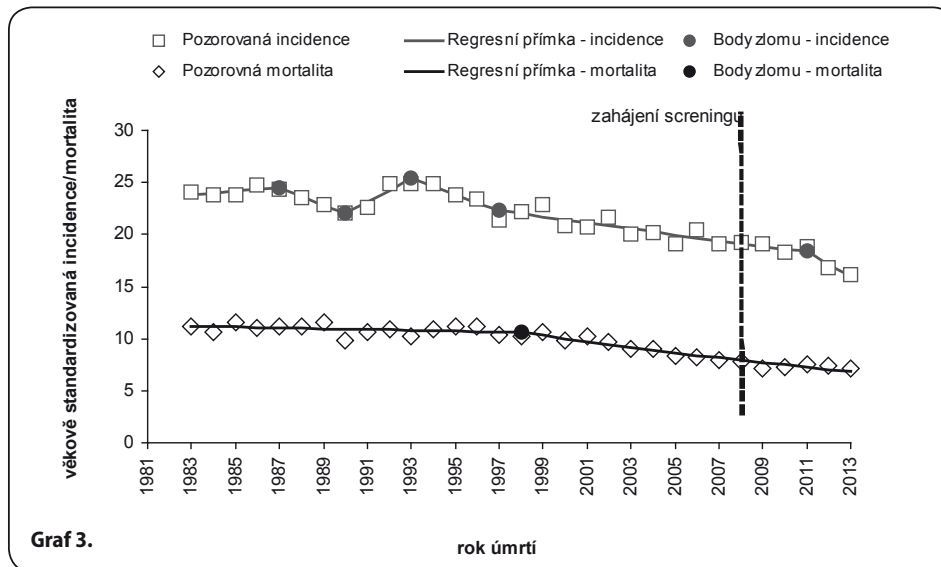
Východiska: V ČR jsou zavedeny dle doporučení Rady EU screeningové programy nádorových onemocnění – jmenovitě mamografický, kolorektální a cervikální screening. Programy jsou plně organizované a od začátku roku 2014, kdy započalo centrální zvaní cílové populace ke screeningu, lze tyto programy



Graf 1.



Graf 2.



Graf 3.

považovat za populační. Primárním účelem těchto programů je zajistit snížení populační zátěže těmito nádorovými onemocněními a je nezbytné průběžné monitorování plnění tohoto cíle. **Materiál a metody:** Důležitou roli v hodnocení českých preventivních programů nádorových onemocnění má Národní onkologický registr ČR (NOR ČR). Jeho prostřednictvím lze vyhodnocovat dopad screeningových programů na vývoj zátěže populace těmito onemocněními. Vývoje trendů incidence a mortality (tyto ukazatele byly věkově standardizovány evropskou standardní populací) byly popsány pomocí tzv. Joinpoint regrese. **Výsledky:** Tabulka 1 znázorňuje změny ve vývoji základních epidemiologických charakteristik mezi obdobími 1995 a 1999, kdy nebyl v ČR zaveden žádný screeningový program, a recentním obdobím 2009–2013. Spolu s hrubými hodnotami míry incidence a mortality jsou prezentovány také míry věkově standardizované. Byl pozorován znatelný nárůst incidence u rakoviny prsu o 40 % (23 % ve standardizované míře) a zároveň pokles mortality o 11 % (24 % ve standardizované míře). Při hodnocení vývoje trendů lze v poslední době pozorovat snižování mortality u všech tří diagnóz. I přes dlouhodobý rostoucí trend incidence rakoviny prsu je viditelný pokles mortality. Od roku 1995 docházelo k poklesu mortality o 1,3 % ročně a od roku 2006 k ještě výraznějšímu snižování o 3,2 % ročně (graf 1). U kolorektálního karcinomu je možné sledovat pokles incidence od roku 2002 o 1,7 % ročně a pokles mortality o 2,7 % ročně od roku 2001. Výraznější redukce mortality byla zaznamenána od roku 2008 o 4,6 % ročně (graf 2). U cervikálního karcinomu dlouhodobě mírně klesá incidence i mortalita (graf 3). **Závěr:** NOR ČR představuje nepostradatelný zdroj, jehož prostřednictvím lze ověřit dopad screeningových programů zhoubných nádorů na populační zátěž. U všech tří diagnóz lze sledovat v poslední době snižování mortality. Od zavedení screeningových programů roste i detekce karcinomů in situ. V rámci zastoupení klinických stadií má screening dopad především na mamografický screening. U kolorektálního screeningu lze tento stav vysvětlit malou účastí. Podrobnější epidemiologické hodnocení dopadu screeningu umožní připravovaná reforma právního zázemí Národního zdravotnického informačního systému.

Tab. 1. Srovnání předscreeningového období 1995–1999 s recentním obdobím 2009–2013 v základních epidemiologických charakteristikách. Zdroj dat: NOR ČR.

	Období	ZN prsu (C50)	ZN tlustého střeva a konečníku (C18–C20)	ZN děložního hrdla (C53)
incidence (na 100 000)	1995–1999	89,4	69,1	21,1
	2009–2013	125,4	76,8	18,2
	změna	+40 %	+11 %	–14 %
standardizovaná incidence ASR(E)	1995–1999	101,7	95,2	22,7
	2009–2013	125,3	87,6	17,8
	změna	+23 %	–8 %	–22 %
mortalita (na 100 000)	1995–1999	39,9	42,5	9,4
	2009–2013	35,7	37,4	7,3
	změna	–11 %	–12 %	–23 %
standardizovaná mortalita ASR(E)	1995–1999	48,2	62,1	10,7
	2009–2013	36,6	45,0	7,3
	změna	–24 %	–28 %	–32 %
podíl pokročilých onemocnění ¹	1995–1999	31 %	55 %	35 %
	2009–2013	22 %	51 %	38 %
	rozdíl	–9 %	–4 %	3 %

ASR(E) – přímá věková standardizace se zvolenou evropskou standardní populací publikovanou v roce 2013

¹ podíl stadií III, IV a neurčených z objektivních důvodů (chybně neúplné záznamy nejsou uvažovány)**II/331. TRENDY VE STRUKTUŘE ONKOLOGICKÉHO PACIENTA – V PRAXI A SPOLUPRÁCE S PL**

ŽALOUĐÍK J.

MOÚ, Brno

Z praktického hlediska nás ve struktuře onkologických pacientů musejí zajímat hlavně trendy vývoje klinických stadií solidních zhoubných nádorů, zejména pak podíl stadií I., snáze i levněji léčitelných. S tím souvisí také vývoj úmrtnosti a podíl pacientů, kteří přežívají po léčbě, ale je nutno dále je sledovat jako rizikové, ať už z hlediska možného návratu původního onemocnění nebo vzniku jiného nového nádoru, metachronní duplicity nebo i triplicity. Hlavním trendem je nyní nárůst prevalence nemocných s onkologickou diagnózou, ať již právě léčených nebo dlouhodobě sledovaných po léčbě, recidivujících nebo pravděpodobně už trvale vyléčených. V roce 2014 žilo v ČR s onkologickou diagnózou 518 000 takových občanů a jejich počet každoročně narůstá. Podíl se na tom časnější záchyt některých nádorů a účinnější léčba, ovšem i celkové prodloužení průměrné délky života a stárnutí populace. Z 15 hlavních onkologických diagnóz (main cancer killers) je za posledních 20 let markantní nárůst I. stadií až na trojnásobek u karcinomu prsu (C50), významný je také u nádoru ledvin (C64), močového měchýře (C67) a varlat (C62). Poněkud měnlivý byl vývoj stadií karcinomu prostaty (C61) se vzestupem I. stadií až v posledních letech. Je naopak znepokojivé, že podíl I. stadií zůstává prakticky stejný u všech zhoubných nádorů trávicího traktu (C15, C16, C18–C20, C22–C25), a to i přes funkční kolorektální screening a technologicky dokonalejší diagnostiku trávící trubice, jater i pankreatu. Podíl I. stadií je zde nanejvýš čtvrtinový, spíše však ještě o dost menší. Totéž platí pro nádory plic (C34). U gynekologických nádorů je podíl I. stadií nádorů dělohy (C53, C54) sice vyšší, 50–70 %, ale dlouhodobě již neroste ani přes deklarovanou dobrou onkogynekologickou prevenci a u nádorů vaječníků (C56) dokonce dosti klesá. Trendu nižší úmrtnosti při rostoucí incidenci zhoubných nádorů je tedy organizovaným screeningem dosahováno pouze u nádorů prsu (C51), méně organizovaně u urologických nádorů (C61, C62, C64, C67), ale u ostatních malignit se na redukcii úmrtnosti podílí asi jen účinnější léčba. Je zřejmé, že trvalý deficit levnější prevence a časné diagnostiky pracně doháníme složitou a nákladnou léčbou pokročilejších stadií. I k té však bude stále více potřeba zlepšit organizaci dalšího sledování těchto pacientů po léčbě, a to nejen z hlediska již léčené diagnózy, ale také se zaměřením na časnější záchyt dalších duplicitních nádorů. Tomu je potřeba přizpůsobit ambulantní kapacity a trpělivě odstraňovat rezervy, které máme v časném záchytu nádorů, což nepůjde bez efektivnější spolupráce s praktiky a posílení onkopreventivních prohlídek. Pro toto sdělení byla užita data NOR ČR 1994–2013 v systému SVOD – www.svod.cz.

III. Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika

III/121. AKTUÁLNÍ STAV NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČR

ABRAHÁMOVÁ J.¹, MUŽÍK J.², DUŠEK L.³

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

³ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Úvod: Národní onkologický registr ČR (NOR) je klíčovou databází pro sledování výskytu novotvarů v české populaci. Hlášení nádorových onemocnění do registru je dle platné legislativy povinné a za období 1976–2013 obsahuje NOR již více než 2,1 milionu záznamů. Svým celopopulačním charakterem i dostupným časovým obdobím se NOR řadí mezi několik málo unikátních databází nejen v evropském, ale i celosvětovém měřítku, a umožňuje hodnotit epidemiologii, diagnostiku i výsledky léčby nádorových onemocnění v dlouhodobém horizontu na národní i regionální úrovni. **Výsledky:** Incidence nádorových onemocnění v ČR dlouhodobě roste, což je dáno několika faktory, zejména stárnutím populace a též zlepšující se diagnostikou. Velkou roli hraje i úspěšnější léčba českých onkologických pacientů, což na jedné straně stabilizuje či dokonce snižuje mortalitu na zhoubné nádory, na straně druhé ale v populaci zvyšuje počty osob s již dříve diagnostikovaným nádorovým onemocněním, u nich existuje vyšší pravděpodobnost vzniku dalších novotvarů. Kromě jiných kožních nádorů (C44) byly podle absolutních počtů v české populaci v letech 2009–2013 nejčastějšími novotvary kolorektální karcinomy, následované karcinomem prostaty, karcinomem prsu u žen a zhoubnými novotvary průdušky, průdušnice a plic. U uvedených hlavních diagnóz stále pozorujeme velké rozdíly v podílu jednotlivých klinických stadií při diagnóze. Zatímco u karcinomu prsu a prostaty je téměř 80 % nádorů zachyceno ve stadiu I a II, u nádorů kolorekta je to méně než polovina a u nádorů plic jen necelých 20 %. Většina pacientů je zde tedy diagnostikována s pokročilým onemocněním, které znamená vyšší náklady a nižší naději na úspěšnou léčbu. Data NOR jsou využívána nejen k hodnocení aktuální situace a výsledků léčby, ale také k predikování dalšího vývoje epidemiologie zhoubných novotvarů a počtu léčených onkologických pacientů a to i pro jednotlivé konkrétní preparáty. I díky těmto údajům se následně daří zajišťovat finanční prostředky na léčbu onkologických pacientů v dostatečné výši. **Závěr:** Data NOR představují klíčový zdroj informací pro českou onkologii. Samotný sběr dat NOR je realizován prostřednictvím sítě regionálních pracovišť NOR, jejichž provoz vyžaduje systémovou finanční podporu, kterou se díky spolupráci s vedením rezortu ministerstva zdravotnictví daří v posledních letech zajišťovat. Je nanejvýš žádoucí tuto situaci udržet a zajistit tak kontinuitu v úplnosti a kvalitě sběru dat NOR, který zcela právem můžeme považovat za „rodinné stříbro“ české onkologie.

III/122. HISTORIE, SOUČASNOST A BUDOUCNOST ZAJIŠTĚNÍ SBĚRU DAT NOR

MUŽÍK J.¹, NOVÁK J.², ZVOLSKÝ M.¹, SCHMIDT I.³

¹ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha, ² Úsek Národního onkologického registru, MOÚ, Brno, ³ ICZ a.s., Brno

Úvod: Ucelený populační sběr údajů o novotvarech byl v ČR zahájen v roce 1976 založením Národního onkologického registru ČR (NOR). Od svého založení až do roku 2013 obsahuje databáze NOR více než 2,1 milionu záznamů o nově zjištěných onemocněních novotvarů v české populaci. Existence takto rozsáhlé, ucelené a plnohodnotné databáze by nebyla možná bez kontinuálního vývoje technického, metodického a organizačního zajištění sběru dat NOR. **Metodika a výsledky:** Základním kamenem v organizaci sběru dat NOR je síť územních (okresních a krajských) pracovišť NOR, jejichž pracovníci zodpovídají za kompletaci, validaci a vkládání údajů do databáze NOR. Jednotlivá hlášení incidence a léčby novotvaru jsou zdravotnickými zařízeními předávána v listinné podobě (aktuálně je používána již 6. verze formuláře). Diagnostické údaje o novotvarech byly a jsou zaznamenávány podle mezinárodních klasifikačních systémů: Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN: 8., 9. a nyní 10. revize), Mezinárodní klasifikace nemocí v onkologii (MKN-O: 1., 2. a 3. vydání), TNM klasifikace zhoubných novotvarů (2.–7. vydání). Pro zajištění maximální homogenity dat byl proveden převod údajů na aktuální verze klasifikačních systémů tam, kde to bylo možné (zejména MKN a MKN-O). Technické řešení pořizování dat NOR bylo nejdříve zajištěno pomocí vlastního software na územních pracovištích ÚZIS a některých územních pracovištích NOR. V roce 1995 byly pro pořizování dat zavedeny lokální instalace software AMIS*^R na územních pracovištích NOR a od roku 2002 jsou záznamy NOR uloženy v centrální databázi. Významným přínosem pro úplnost a kvalitu dat bylo zavedení kontrolních a validačních vazeb podle TNM a MKN-O v roce 2005. Od června roku 2014 bylo pořizování záznamů převedeno do jednotného technologického prostředí pro sběr dat v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS), jehož základem je centrální úložiště se vzdáleným přístupem z pracovišť NOR které zůstávají základním místem kompletace, validace a pořizování záznamů. **Závěr:** NOR během celé své historie představuje unikátní a rozsáhlou databázi záznamů o onkologických onemocněních v české populaci. Další změny lze do budoucna očekávat především ve způsobu pořizování a předávání dat, kdy předpokládáme postupný přechod na předávání údajů ze zdravotnických informačních systémů v elektronické podobě a významné využití dalších datových zdrojů dostupných v rámci rezortu zdravotnictví. Žádná z těchto očekávaných změn by však neměla narušit úplnost, validitu a kontinuitu sběru dat NOR.

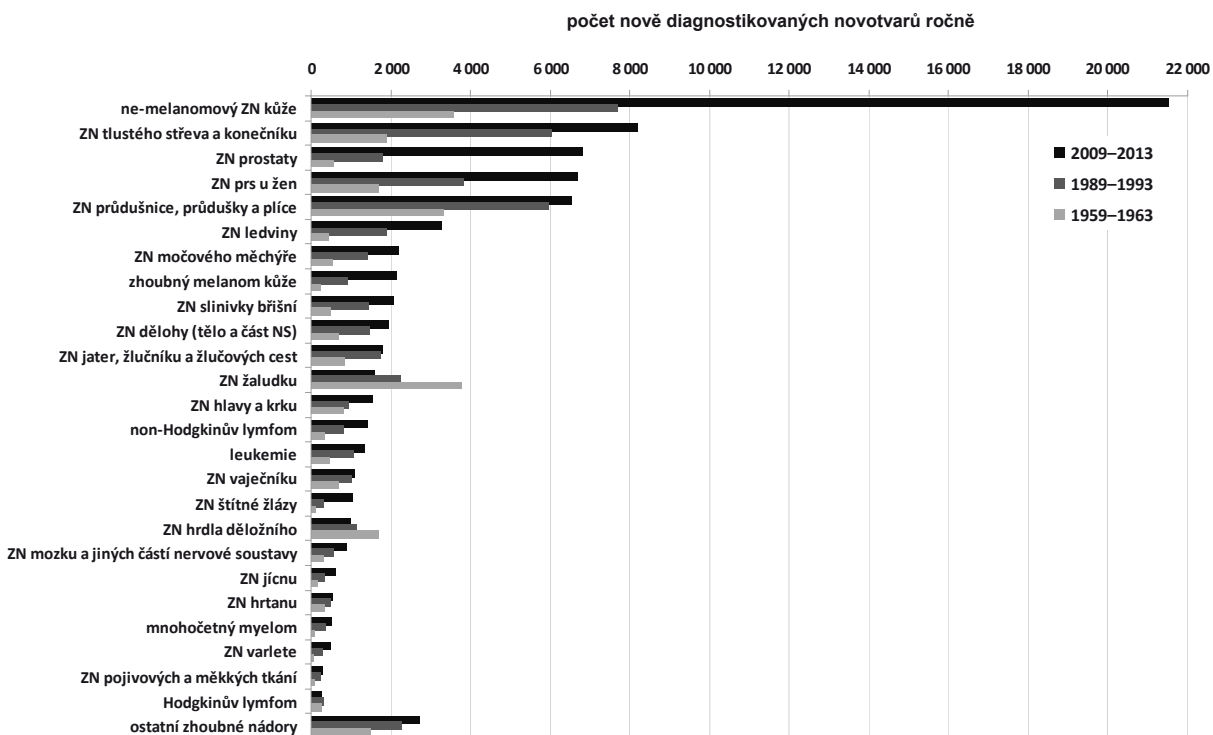
III/123. DLOUHODOBÉ TRENDY EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NOVOTVARŮ V ČR

MUŽÍK J.¹, NOVÁK J.²

¹ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha, ² Úsek Národního onkologického registru, MOÚ, Brno

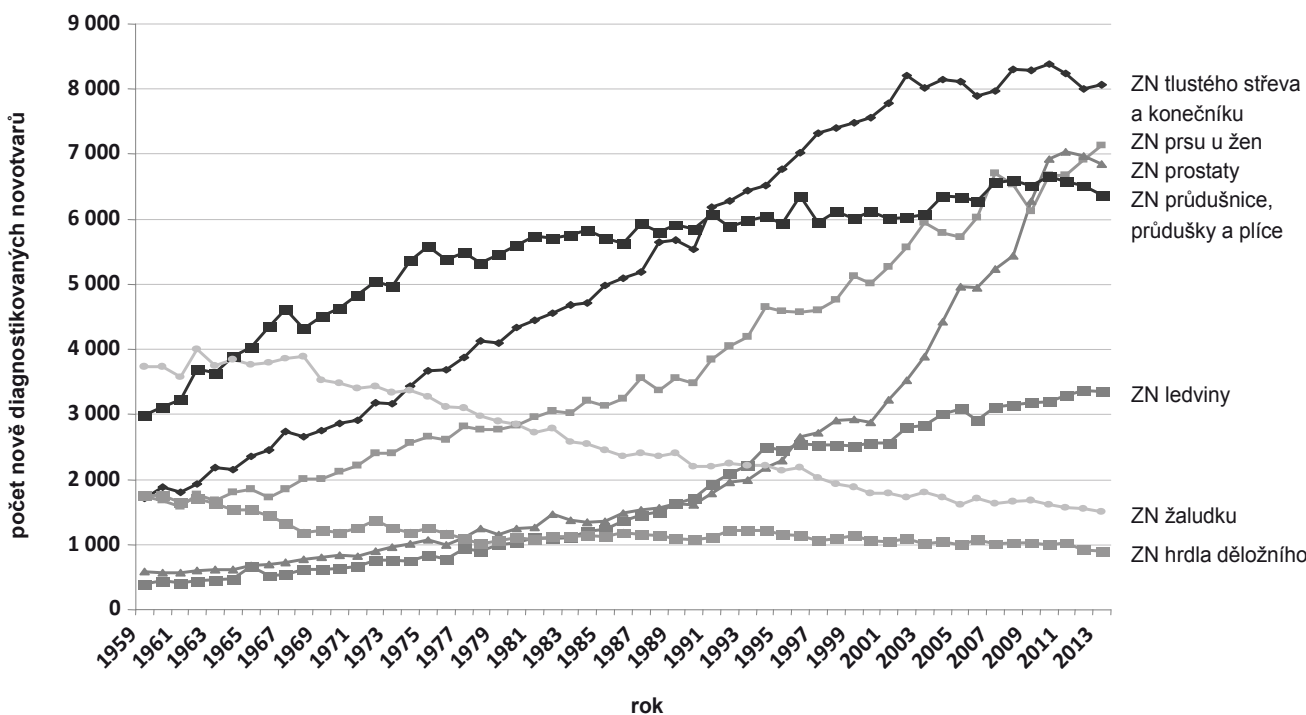
Úvod a metodika: Historie evidence zhoubných novotvarů v ČR sahá do 20. let minulého století. V roce 1976 byla založena databázová podoba Národního onkologického registru ČR (NOR), ve kterém jsou metodicky jednotně sledována všechna zjištěná a hlášená onemocnění novotvarů v české populaci.

Graf 1. Incidence diagnóz zhoubných novotvarů v populaci ČR v letech 1959–2013.



Zdroj: Národní onkologický registr a publikace Novotvary, ÚZIS ČR.

Graf 2. Vývoj incidence nejčastějších zhoubných novotvarů v populaci ČR.



Zdroj: Národní onkologický registr a publikace Novotvary, ÚZIS ČR.

Populační epidemiologická data jsou k dispozici na individuální úrovni jednotlivých záznamů novotvarů uceleně od roku 1977. Souhrnné populační statistické údaje o epidemiologii zhoubných novotvarů jsou však publikovány již od roku 1959 v periodické řadě Novotvary vydávané Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR). **Výsledky:** Od konce 50. let do současnosti došlo v epidemiologii zhoubných novotvarů (diagnózy podle Mezinárodní klasifikace nemocí – 10. revize: C00–C97) v české populaci k poměrně zásadním změnám. Celkový počet nově diagnostikovaných onemocnění vzrostl více než trojnásobně – z cca 25 000 případů ročně v letech 1959–1963 na cca 80 000 případů ročně v letech 2009–2013. Nejčastějšími zhoubnými nádory (ZN) s incidencí více než 2 000 případů ročně byly v letech 1959–1963 novotvary žaludku, ne-melanomové kožní nádory a nádory plic; v letech 1989–1993 ne-melanomové nádory kůže, nádory tlustého střeva a konečníku, prsu u žen a žaludku. V letech 2009–2013 byly nejčastějšími ZN s více než 3 000 novými případy ročně ne-melanomové nádory kůže, nádory tlustého střeva a konečníku, prostaty, prsu žen, plic a ledviny (graf 1 a 2). **Diskuze a závěr:** Na změnách v incidenci zhoubných novotvarů se podílí řada faktorů. Mezi nejvýznamnější lze uvést demografické změny (stárnutí populace), zlepšení zdravotního stavu populace v důsledku zkvalitňující se zdravotní péči (rozvoj diagnostických metod), jakož i změny v životním stylu obyvatel. Uvedený rozsah populačních epidemiologických dat je k dispozici pouze v málo zemích na světě. Dlouhodobé trendy od konce 50. let do současnosti jsou publikovány pouze pro Dánsko, Finsko, Norsko, Švédsko a Island.

III/126. NÁRODNÍ DATOVÁ ZÁKLADNA PALIATIVNÍ PÉČE. CO LZE ZJISTIT O ZÁVĚRU ŽIVOTA ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ?

SLÁMA O.¹, ŠVANCARA J.², DUŠEK L.^{2,3}

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

³ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Úvod: Pro hodnocení potřeby a dostupnosti paliativní péče je významné, kde onkologičtí pacienti prožívají poslední 3 měsíce života a kde umírají. **Metoda:** Analýza dat z Národní datové základny paliativní péče (NDZPP) za rok 2013. NDZPP je projekt postavený na analytickém zhodnocení dat NZIS za účelem popisu a hodnocení zdravotních služeb u pacientů v závěru života. Místo úmrtí: V ČR umírá každoročně v důsledku nádorového onemocnění (dg. C00–C99) více než 27 000 pacientů. V lůžkových zdravotnických zařízeních (ZZ) akutní péče zemřelo 14 697 (54 %) pacientů: z toho ve fakultních nemocnicích 3 082 (celkem 11 %), v ostatních nemocnicích 11 615 (celkem 43 %), na JIP/ARO 904 (celkem 3 %), v ZZ, jejíž součástí jsou komplexní onkologická centra (KOC), 7 229 (celkem 26 %) pacientů. V ZZ následně a dlouhodobě péče zemřelo 6 601 (24 %) pacientů. V domácím prostředí zemřelo 4 935 (18 %) pacientů, v zařízení sociální péče 425 (2 %) pacientů. Úmrtí za hospitalizace: 78 % úmrtí na onkologické onemocnění nastává v lůžkovém zdravotnickém zařízení. Střední délka poslední hospitalizace ukončené pacientovou smrtí je obvykle velmi krátká: nemocnice akutní péče 6 dnů, fakultní nemocnice 5 dnů, LDN 14 dnů. Úmrtí v hospici: V hospicích zemřelo 2 296 (celkem 8,4 %) onkologických pacientů. Střední délka pobytu v hospici je 9 dnů, 12 % pacientů umírá do 24 hod od přijetí. Úmrtí v domácím prostředí: 18 % úmrtí na onkologické onemocnění nastává v domácím prostředí. Medián času od propuštění z poslední hospitalizace je 21 dnů, 34 % pacientů umírá do 7 dnů po propuštění. 39 % pacientů, kteří zemřeli doma, nebylo v posledních 3 měsících života ani jednou hospitalizováno. Počet hospitalizací v závěru života a počet hospitalizačních dnů: Počet hospitalizací v posledních 3 měsících života je 2 (medián); 11 % pacientů v tomto období nebylo hospitalizováno ani jednou, 25 % mělo v uvedeném období ≥ 3 hospitalizace. Medián počtu dnů hospitalizace je 14, u 22 % pacientů ≥ 30 dnů, u 5 % ≥ 60 dnů. **Diskuze:** Data z NDZPP umožňují popsat strukturu čerpání zdravotní péče a pohyb pacientů systémem. Neumožňují ale zhodnotit, zda byla poskytovaná péče adekvátní potřebám pacientů. Onkologičtí pacienti v závěru života potřebují komplexní paliativní péči. Lůžkové hospice zajišťují v ČR specializovanou paliativní péči u méně než 10 % onkologických pacientů a to navíc pouze v posledních dnech života. V rámci snahy o zlepšení dostupnosti specializované paliativní péče je třeba koncepčně rozvíjet další formy paliativní péče – ambulance, konziliární týmy a zařízení mobilní (domácí) paliativní péče.

III/127. ZHOUBNÉ NÁDORY PROSTATY V DATECH NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČR

NOVÁK J.¹, MUŽÍK J.², MALÚŠKOVÁ D.²

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

Úvod: Pomineme-li ne-melanomové nádory kůže, pak z pohledu nádorové epidemiologie zaujímají zhoubné nádory (ZN) prostaty v populaci ČR druhé místo za nádory tlustého střeva a konečníku a staly se nejčastější malignitou u mužů. **Metodika:** Z anonymizované databáze Národního onkologického registru ČR (NOR) za roky 1977–2013 (celkem 2 018 540 záznamů) byly zpracovány záznamy se ZN prostaty (dg. C61) – za období 1977, resp. 1984–2013 (tj. 113 391, resp. 104 518 záznamů). Z údajů NOR byl zpracován vývoj incidence a mortality (absolutní hodnoty, hrubá incidence/mortalita, věkově standardizovaná incidence/mortalita – ASR[w]) a věkově specifická incidence. Byl analyzován rovněž trend zastoupení klinických stadií v pětiletých časových intervalech – v celém souboru a v jednotlivých věkových kategoriích. Mezinárodní porovnání incidence a mortality bylo převzato z odhadů IACR (International Association of Cancer Registries) – Globocan 2012. **Výsledky:** Pokud nepočítáme ZN kůže, pak ZN prostaty představují v období 2009–2013 cca 12 % všech nádorových onemocnění a na mortalitě související se zhoubnými nádory se v téměř období podílejí necelými 6 %. Zatímco trend zvyšující se incidence vykazuje po roce 2000 strmý nárůst, mortalita stoupá v celém sledovaném období jen velmi mírně (graf 1). Onemocnění je diagnostikováno převážně v 6. a 7. decenniu. Průměr i medián věku se v průběhu sledovaného období postupně snižují (průměr v období 1984–1988: 72 let vs. průměr v období 2009–2013: 69 let; medián v období 1984–1988: 73 let vs. medián v období 2009–2013: 68 let). Zjevně se zvyšuje podíl pacientů ve věku pod 70 let (v období 1984–1988: 34,2 % vs. období 2009–2013: 55,8 %). V průběhu sledovaných desetiletí se výrazně mění i rozložení klinických stadií v době stanovení diagnózy. Zatímco v 70.–90. letech 20. století tvořil podíl nižších stadií (I–II) zhruba 1/3 všech onemocnění, po roce 2005 představuje tento podíl 60–70 %. Převládající podíl nižších stadií v posledním desetiletí pozorujeme pak především u věkových skupin do 65 let. V celosvětovém i celoevropském srovnání se věkově standardizovaná incidence ZN prostaty v ČR pohybuje v pásmu vyššího průměru. Hodnoty věkově standardizované mortality jsou v mezinárodním srovnání spíše nižší. **Závěr:** Na příkladu významné nádorové topiky jsou demonstrovány možnosti využití NOR, jehož zpracované údaje představují jedinečné a validní informace o onkologické epidemiologii a mohou být i cenným podkladem pro hodnocení onkologické zdravotní péče (vliv zavedení a rozšíření PSA, odhad potenciálně nadbytečné diagnostiky apod.).

III/128. TRENDY V MORFOLOGII NÁDORŮ PLIC V DATECH NOR A SOUVISLOST SE SLOŽENÍM CIGARETOVÉHO KOUŘE

ZVOLSKÝ M.¹, KRÁLÍKOVÁ E.², STRÍTECKÝ J.³

¹ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha, ² Centrum pro závislé na tabáku, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze,

³ Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

Východiska: Národní onkologický registr ČR (NOR) je celopopulační informační systém ze zákona shromažďující hlášení o všech zhoubných novotvarech na území ČR od roku 1977. Jsou do něj hlášeny také zhoubné novotvary průdušnice, průdušky a plíce (diagnózy C33–C34 dle Mezinárodní klasifikace nemocí MKN-10), které je možné členit i podrobněji podle histopatologického obrazu (morfologické kódy Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii – MKN-O). Zahraniční studie uvádějí rozdílné epidemiologické trendy u mužů a u žen a to zejména v souvislosti s měnícím se složením tabákového kouře: klesající obsah dehtů souvisí s klesajícím výskytem dlaždicobuněčných karcinomů, zatímco zvyšující se obsah nitrosaminů se stále častějšími adenokarcinomy. **Metodika:** Z NOR byli vybráni pacienti dle diagnózy MKN-10 a to od roku 1984 (kdy byl zahájen sběr dat o morfologii novotvaru dle MKN-O) do roku 2013 (poslední aktuálně zkompletovaný rok sběru) a rozdělení podle klasifikace plicních novotvarů WHO do skupin: malobuněčný karcinom, dlaždicobuněčný karcinom, velkobuněčný karcinom, adenokarcinom a skupina ostatních nebo neurčených případů. **Výsledky:** Celkem bylo v NOR v letech 1984–2013 identifikováno 183 979 případů C33–C34 (143 964 u mužů, 40 015 u žen). Malobuněčné karcinomy v roce 2013 představovaly 14 % případů u mužů a 15 % u žen s pozvolným nárůstem (8 % u obou pohlaví v roce 1984) a velkobuněčné karcinomy u obou pohlaví představovaly přibližně 3 % z celkového počtu. Nejčastějším histologickým subtypem je u mužů dlouhodobě dlaždicobuněčný karcinom (33 % případů v roce 1984), výrazně však roste počet případů adenokarcinomu (23 % v roce 2013 vs. 5 % v roce 1984). U žen je s 30 % nejčastějším subtypem adenokarcinom (již od roku 2004; 15 % v roce 1984), zatímco dlaždicobuněčný karcinom představoval v roce 2013 pouze 20 % případů. **Závěr:** Celková incidence ZN průdušnice, průdušky a plíce v roce 2013 představovala 84 případů na 100 000 mužů, resp. 34 případů na 100 000 žen. Nejčastějším histologickým subtypem byl dlaždicobuněčný karcinom u mužů a adenokarcinom u žen. Trend hlavních histologických skupin odpovídá nárůstu výskytu adenokarcinomu ve vyspělých zemích a preferenci kouření cigaret s vyšším obsahem nitrosaminů (např. „slim“, „dříve „light“) u žen.

III/129. K OTÁZCE PROFESNÍ ETIOLOGIE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ V ČR

PETROVÁ M.¹, BRHEL P.², FENCLOVÁ Z.³

¹ Ambulance pracovních lékařských služeb, MOÚ, Brno, ² Klinika pracovního lékařství LF MU a FN u sv. Anny v Brně,

³ Klinika pracovního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Profesní expozice se na vzniku nádorových onemocnění v průmyslově vyspělých zemích podílí zhruba 5–10 %. Na možnost uznání tumoru za nemoc z povolání má kromě aktuálního stavu lékařských poznatků o karcinogenitě konkrétních chemických látek, fyzikálních faktorů nebo pracovních procesů, zásadní vliv legislativa, zejména národní seznamy nemocí z povolání. Autoři provedli analýzu všech případů profesních zhoubných novotvarů, které byly v ČR v letech 1991–2014 ohlášeny Národnímu registru nemocí z povolání. Za nemoc z povolání bylo uznáno 1 195 případů nádorových onemocnění, v 94,7 % byli postiženi muži. V době stanovení diagnózy byl střední věk (medián) postižených osob 68 let při věkovém rozmezí od 33 do 91 let. Délka expozice profesní etiologické noxe kolísala od 1 měsíce do 53 let, medián 12 let. Stran lokalizace mají 78,6 % naprosto dominantní podíl profesní novotvary průdušek a plic. S výrazným odstupem následují postižení pleury (9,4 %), kůže (5,9 %) a močového měchýře (3,3 %). Z analýzy podle etiologických nox vyplynulo, že nejčastější příčinou bylo podílem 74,5 % ionizující záření, dále 14,6 % azbest, 4,2 % skupina polycyklických aromatických uhlovodíků a koksárenských plynů, 2,6 % aromatické amino a nitrosoučeniny a 2,6 % krystalický oxid křemičitý. Rozborem klasifikace ekonomických činností autoři zjistili, že postižení pracovali nejčastěji při těžbě a dobývání rud (74,1 %), při výrobě ostatních nekovových minerálních výrobků (11,2 %), chemických látek a přípravků (3,3 %) a při výrobě základních kovů, jejich hutním zpracování a slévárenství (2,8 %). Komplexní prohloubení prevence u pracujících vystavených riziku karcinogenů je klíčovým úkolem do budoucna.

Podpořeno z programového projektu AZV MZ ČR s reg. č. P09-15-33968A.

III/147. ZVYŠUJE METABOLICKÝ SYNDROM RIZIKO VZNIKU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU?

GREGA T.¹, NGO O.², VOJTĚCHOVÁ G.¹, MÁJEK O.², ZAVORAL M.¹, SUCHÁNEK Š.¹

¹ Oddělení gastrointestinální endoskopie, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha, ² Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno

Úvod: Epidemiologické studie poskytují důkazy o signifikantní asociaci mezi metabolickým syndromem a rizikem kolorektálního karcinomu (KRK). Nicméně chybí jasné informace o vztahu mezi výskytem metabolického syndromu a kolorektálního adenomu. Tento vztah je velice důležitý zejména ve screeningu KRK, kdy časná identifikace adenomu a jeho odstranění vede k redukcí incidence sporadického KRK. **Cíl:** Porovnat výskyt kolorektální neoplazie (adenom, pokročilý adenom, karcinom) mezi jedinci s vysokým metabolickým rizikem (přítomnost diabetes mellitus 2. typu (DM2)), a/nebo kardiovaskulárního rizika (SCORE ≥ 10 %) a jedinci bez metabolického rizika. **Metodika:** Multicentrická prospektivní studie probíhala od ledna 2012 do prosince 2015. Všichni jedinci (ve věku 45–75 let) splňovali podmínku „screeningové“ populace (asymptomatictí, bez rodinné či osobní anamnézy kolorektální neoplazie) a byli vyšetřeni kolonoskopicky (screeningová nebo TOKS pozitivní kolonoskopie) v rámci Národního screeningového programu. Všichni účastníci podstoupili krevní biochemické testy a vyplnili dotazník týkající se životního stylu. **Výsledky:** Do studie bylo zařazeno celkem 2 071 jedinců (průměrný věk 60 let; muži 57 %). Kompletní data byla zpracována a postoupena do další analýzy u 1 500 jedinců; 726 jedinců (494 mužů, 68 %) bylo zařazeno do cílové skupiny (vysoké metabolické riziko) a 774 jedinců (353 mužů, 46 %) do kontrolní skupiny (bez metabolického rizika). V cílové skupině byla vyšší prevalence adenomů (48 %; 95% CI 44–51 %) oproti kontrolní skupině (35 %; 95% CI 32–38 %); OR 1,2; p = 0,179. U pokročilých adenomů byla zachycena statisticky významně vyšší prevalence v cílové skupině (18 %; 95% CI 15–21 %) v porovnání s kontrolní skupinou (9 %; 95% CI 7–11 %); OR 1,8; p = 0,002. Nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly v prevalenci karcinomů. Nejvyšší prevalence pokročilých adenomů byla ve skupině pacientů, u kterých bylo pouze vyšší SCORE ≥ 10 % (22 %) oproti dalším skupinám (pouze DM2, 11 %; DM2 a SCORE ≥ 10 %, 16 %) – byl zaznamenán statisticky signifikantní rozdíl pouze ve

srovnání se skupinou DM2 ($p = 0,036$). Nejvyšší výskyt pokročilých adenomů byl ve věkové skupině 65–75 let. Dle těchto výsledků je nejvíce riziková skupina jedinců ve věku 65–75 let se SCORE ≥ 10 %. **Závěr:** U osob s vyšším metabolickým rizikem bylo prokázáno signifikantně vyšší riziko vzniku pokročilých adenomů. Individualizovaný screening by měl být cílen na jedince ve věku 65–75 let se SCORE ≥ 10 %. Ideálně ve formě jednostupňového screeningu založeném na screeningové kolonoskopii jako jediné metodě.

III/179. MERKELŮV KARCINOM KŮŽE – EPIDEMIOLOGICKÁ DATA Z NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČR

BAJČIOVÁ V.¹, BARKMANOVÁ J.², ZVOLSKÝ M.³, SEDLÁČKOVÁ E.²

¹ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, ² Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ³ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Úvod: Merkelův karcinom (MCC) je vzácný a agresivní kožní neuroendokrinní nádor. Jeho incidence celosvětově narůstá nejspíše díky stárnutí populace (zejména v západní Evropě), vyšší míře sluneční expozice, imunosupresi a dalším, ne dost dobře definovaným, epigenetickým změnám. **Cíle:** Retrospektivně analyzovat situaci u MCC v ČR. Na základě analýzy výsledků plánovat centralizovanou péči a mezinárodní spolupráci. **Materiál a metody:** Jedná se o retrospektivní analýzu epidemiologických dat z Národního onkologického registru ČR (NOR) během devítileté periody (1994–2012). Byla provedena analýza incidence, věkové distribuce, pohlaví, lokalizace MCC, rozsahu onemocnění, typu léčby a absolutní mortality. **Výsledky:** V NOR bylo registrováno 283 případů MCC. To reprezentuje 0,04 % všech malignit diagnostikovaných v uvedeném období. Odhadovaná roční incidence je 1,44/1 milion a je jasně patrná evidence vzestupného trendu (od 0,19/1 milion v roce 1994 na 2,28/1 milion v roce 2012). Poměr mužů k ženám je 1 : 1,88. Nejvyšší výskyt je u starších nemocných (přes 70 let). Nejčastější lokalizací byl obličej (30 %) a končetiny (44 %). 53,4 % MCC bylo diagnostikováno jako lokalizované onemocnění a 9 % s počínajícím metastatickým šířením. 183 pacientů (64,7 %) na MCC zemřelo. **Závěr:** Naše data korespondují s literárními údaji s výjimkou predominance u žen. Epidemiologická analýza a centralizovaná péče jsou nezbytné pro příští management MCC.

III/336. ROLE VITAMINU D – MÁ BÝT MONITORACE HLADIN 25-OHD SOUČÁSTÍ LÉČBY PACIENTA S NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM?

OBERMANNOVÁ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Nedostatek vitamínu D je jev vyskytující se s vysokou sezónní prevalencí i u zcela zdravých osob. Vztah hladiny vitamínu D k riziku vzniku nádoru, ale i horší prognóze, je popsán u diagnóz s vysokou incidencí, jako je karcinom prsu, tračnicku, pankreatu, prostaty, plic, ale také u agresivních lymfomů a nádoru žaludku. Nejkonzistentnější data dokladující souvislost mezi vitamínem D a vyšším výskytem, horším klinickým průběhem a rizikem úmrtí byla publikována u nádoru tračnicku. Dosud však chybí randomizovaná studie, která by zhodnotila význam suplementace vitamínem D u kolorektálního karcinomu (KRK) a vliv dosažení „optimálních hladin“ na celkové přežití pacientů s lokálně pokročilým či metastatickým onemocněním. Měření pre- a post-diagnostických hladin u metastatického KRK (mKRK) naznačuje vztah mezi vyšší hladinou a delším přežitím pacientů s diseminovaným onemocněním. **Cíl:** Analýza epidemiologické situace byla provedena na základě dat získaných z Národního onkologického registru (NOR), kde byl hodnocen výskyt KRK v závislosti na ročním období. Sezónní vliv hladin 25-OHD byl popsán na referenční populaci. Primárním cílem naší analýzy u diagnózy mKRK byla doba do příznaku onemocnění (PFS) a celkové přežití (OS). Do souboru pacientů s mKRK bylo zařazeno celkem 84 nemocných léčených od května 2010 do prosince 2013 1. linií paliativní chemo- ± bioterapie. **Závěr:** Na souboru z NOR byla zaznamenána významná sezónní závislost výskytu KRK a vzhledem k reprezentativnosti dat lze pravděpodobně tento nález generalizovat na podmínky ČR. Nejvyšší incidence KRK byla zjištěna v zimních a časných jarních měsících konzistentně napříč klinickými stadii. V referenční populaci bylo rovněž detekovatelné výrazné sezónní kolísání hladin 25-OHD. V souboru pacientů léčených pro mKRK byl medián PFS a OS 15,4 a 41,2 měsíce. Prokázali jsme, že pacienti mající aspoň jednu hodnotu 25-OHD nad 40 nmol/l se liší prognózou od těch, kteří této hladiny nedosáhnou. Časová řada cirkulujících hladin 25-OHD se jeví jako nezávislý prognostický parametr. *Práce podpořena projekty MH CZ – DRO (MMCI, 00209805), European Regional Development Fund (RECAMO; CZ.1.05/2.1.00/03.0101).*

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

IV/152. PŘEDATESTAČNÍ PŘÍPRAVA LÉKAŘŮ V KLINICKÉ A RADIČNÍ ONKOLOGII

ŠEDO J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Specializační vzdělávání lékařů čekají významné změny v návaznosti na novelu patřičného zákona. Účastníci workshopu budou nejdříve seznámeni s aktuálním stavem legislativy, současnou podobou předatestační přípravy a se zvažovanými změnami vzdělávacích programů obou zmiňovaných specializací. Dále budou představeny výsledky dotazníkového šetření mezi mladými lékaři a také zkušenosti s tréninkem specialistů ze zahraničí. Cílem workshopu je vyvolat diskusi nad koncepcí a reálnou náplní předatestační přípravy mladých onkologů v ČR s ohledem na výzvy, které přináší rychlý vývoj v těchto velmi dynamických oborech.

IV/233. PREVENCE ZÁMĚNY PACIENTŮ V RADIOTERAPII – VYUŽITÍ RFID ČIPŮ

KROTKÁ M., ROMANČINOVÁ J.

Krajská nemocnice Liberec

Tato práce řeší problematiku záměny pacientů během radioléčby a možnosti jejich předcházení. Záměna pacienta za jiného je jedním z nežádoucích pochybení v oblasti medicíny a v rámci radioterapie jde o radiologickou událost. Nejčastější příčinou záměny pacientů je nepozornost radiologických asistentů. K záměnám při ozáření nedochází sice často avšak ani tak „vzácně“ a nemocnice tato pochybení zpravidla nepřiznávají. Zveřejnění takového pochybení snižuje prestiž zdravotnického zařízení a chyba jednotlivce se jistě promítne i na ostatní zdravotníky. Jedním ze základních požadavků v procesu zajištění kvalitní péče o pacienta je bezpečná identifikace pacienta. Práce se zaměřuje na prevenci záměny pacientů v radioterapii a rozebírá možné metody identifikace pacientů. V rámci práce byl využit dotazníkový průzkum z roku 2015 (zpracovávaný v rámci diplomové práce jedné z autorek), který se věnuje právě této problematice. Nejčastější metodou identifikace pacientů ve zdravotnictví je identifikace využívající identifikační náramky. Mezi nejmodernější metody patří identifikace pomocí radiofrekvenčních (RFID) vln. Právě této metodě se v práci blíže věnujeme. RFID technologie je v současnosti považována za nástupce čárových kódů. Užívání identifikačních čipů je ve špičkových zahraničních nemocnicích samozřejmostí, ale v ČR není tak běžná. V práci uvádíme výhody i nevýhody této metody identifikace. Všechny poznatky čerpáme z vlastní praxe s náramky s RFID čipy. Náramky jednoznačně přispívají k prevenci záměny pacientů a jejich používání 100% zabraňuje možné záměně. Měly by ulehčit práci zdravotníkům a zvýšit také jejich bezpečí na pracovišti. Ovšem s jejich využíváním je spojena i řada nevýhod. Jednou z nich je vysoká nefunkčnost náramku a jejich slabá baterie. Tím spíše práce radiologických asistentů narůstá. Přínosem této práce je možnost nahlédnout do problematiky využívání technologie RFID čipů jako identifikace pacientů v radioterapii a příležitost zhodnotit její výhody i nevýhody.

IV/366. ASERTIVITA PŘI PRÁCI ZDRAVOTNÍ SESTRY, LÉKAŘE A DALŠÍ PRACOVNÍKY

TICHOTOVÁ L.^{1,2}, KUNERTOVÁ O.¹, ŠONOVÁ B.¹, PETROŠOVÁ B.¹, DUFKOVÁ V.¹, JANAČÍKOVÁ NOVÁKOVÁ T.³

¹Gaudia proti rakovině, Praha, ²Oddělení klinické psychologie, Katedra psychologie, FF UK v Praze, ³Gaudia proti rakovině, Brno

Příspěvek představuje, jak využít asertivitu při práci ve zdravotnickém zařízení. Asertivita je dovednost, která nám umožňuje prosazovat vlastní zájmy, stanoviska nebo názory neagresivním způsobem. Jinak řečeno, asertivita nám může pomoci hlídat si vlastní hranice, aniž bychom byli ke druhým nepřiměřeně tvrdí či nepřijemní. Při práci s onkologicky nemocnými a jejich příbuznými, ale i při organizaci péče na pracovišti je asertivní přístup neocenitelný. Základním principem je posílení zdravé sebedůvěry a vytvoření prostoru pro uvědomění si priorit, práv, kompetencí. Jednáme-li asertivně, znamená to, že spontánně reagujeme, přiměřeně projevujeme emoce a umíme si stát za svým, ale nejsme manipulativní ani nepřijemní. Umíme je také rozpoznat a zastavit manipulativní chování, které vůči nám někdo v našem okolí uplatňuje.

IV/370. PŘEDSTAVUJE HEMOTERAPIE ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ U POSKYTOVATELŮ ZDRAVOTNÍCH SLUŽEB V ČR STANDARD SROVNATELNÝ S OSTATNÍMI STÁTY EVROPY?

TESAŘOVÁ E.¹, BOHONĚK M.², LEJDAROVÁ H.¹

¹Transfúzní a tkáňové oddělení, FN Brno, ²Oddělení hematologie a krevní transfuze, ÚVN Praha

Východiska: Hemoterapie představuje významnou část péče o onkologické pacienty. Vzhledem k tomu, že transfúzní přípravky nelze pro zachování jejich léčebného účinku upravit výrobními postupy tak, aby se známá rizika zcela eliminovala, je žádoucí snížit pomocí dostupných technologií, způsobem organizace zdravotních služeb a jejich maximální možnou standardizací míru rizik na minimum. **Materiál a metodika:** Autoři prezentují rozdíly při implementaci dostupných technologií ve výrobě transfúzních přípravků v zařízeních transfúzní služby, v organizaci transfúzní služby a v kvalitě a standardizaci

transfuzních přípravků v ČR a v ostatních státech Evropy, a to zejména s ohledem na úroveň hemoterapie. **Výsledky:** V ČR je transfuzní služba značně diverzifikována (85 subjektů různých zřizovatelů s rozdílnými spektry a úrovní poskytovaných služeb k datu 31. 1. 2016). Taková organizace neumožňuje standardizaci produkce a procesů zásobování, efektivní zavádění nových postupů a technologií nebo pružnou reakci na aktuální epidemiologickou situaci. V ČR není prováděn benchmarking, není zajištěna finanční efektivita výroby transfuzních přípravků a nejsou racionálně využívány jednotlivé registry dárců krve. U poskytovatelů s KOC (komplexní onkologické centrum) jsou registry dárců krve využívány maximálně, zatímco dárce krve mimo centra jsou odmítáni. Ve většině států Evropy je transfuzní služba řízena centrálně a/nebo regionálně s akcentem na spolupráci jednotlivých subjektů. Takové uspořádání přináší finanční úspory a zvyšuje bezpečnost hemoterapie díky postupům, kterými jsou: univerzální deleukotizace transfuzních přípravků, politika pro redukci výskytu TRALI (transfusion related acute lung injury), skladování destičkových koncentrátů v náhradních roztocích a detekce jejich případné bakteriální kontaminace, používání patogen redukčních technologií a zejména rutinní screening krve dárců pro definované infekce (HIV, HBV, HCV, ale i jiné) pomocí metod NAT (nucleic acid testing). **Závěr:** Autoři akcentují aktuální nezbytnost rozšířit v ČR rutinní screening krve dárců o metody NAT, a to s ohledem na kalkulovaná rizika přenosu HBV a HCV (1 : 300 000) a HIV (1 : 500 000), která jsou v ČR vyšší než v ostatních zemích Evropy, ve kterých je NAT screening zaveden a také s ohledem na tři případy přenosu HCV transfuzí na onkologické pacienty v roce 2015. Pokud by krev dárce byla vyšetřena metodami NAT, HCV by byl v jeho krvi detekován a k přenosům na pacienty by nedošlo. Nižší úrovní hemoterapie jsou v ČR ohroženi nejvíce onkologičtí pacienti jako frekventní příjemci transfuzí.

V. Diagnostické metody v onkologii

V/18. VYUŽITÍ POKROČILÝCH MRI METOD PRO ZVÝŠENÍ DIAGNOSTICKÉ PŘESNOSTI U RECIDIVY GLIOBLASTOMU – FINÁLNÍ VÝSLEDKY PROSPEKTIVNÍ STUDIE

JANČÁLEK R.¹, KAZDA T.², BULÍK M.³, SMRČKA M.⁴, ŠLAMPA P.²

¹ Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ² Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno,

³ Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ⁴ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno

Časné odlišení recidivy glioblastomu od změn poléčebných zůstává stále problematické vzhledem k podobnému charakteru nálezu na MRI. Cílem naší prospektivní studie bylo stanovení a validace prahových koncentrací hlavních metabolitů zjištěných MR spektroskopii (MRS) a ADC (apparent diffusion coefficient) hodnot při odlišení recidivy glioblastomu od pseudoprogrese. Do studie bylo zařazeno celkem 39 pacientů po standardní léčbě glioblastomu, u kterých bylo vysloveno podezření na recidivu. Tito pacienti podstoupili rozšířené vyšetření zahrnující MRS a difuzně vážený obraz vyjádřený jako ADC. Medián času do progrese byl 6,7 měsíce. Výsledky ukazují, že nejvýznamnější senzitivity a specifity pro potvrzení recidivy glioblastomu bylo dosaženo u poměru koncentrací celkového cholinu (tCho) ku celkovému N-acetylaspartátu (tNAA) s prahovou hodnotou $\geq 1,3$ (senzitivita 100,0 % a specifita 94,7 %). Průměrná ADC hodnota vyšší než $1\,313 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ byla pojena s pseudoprogresí (senzitivita 98,3 %, specifita 100,0 %). Kombinace MR spektroskopie zaměřené na metabolický poměr tCho/tNAA a ADC hodnota představují zobrazovací metody dobře využitelné k časnému neinvazivnímu odlišení recidivy glioblastomu a pseudoprogrese. Nicméně je nutné upozornit na vhodnost institucionální validace prahových hodnot těchto vyšetření, aby bylo možné jejich využití v běžné klinické praxi.

Projekt byl podpořen granty IGA MZČR NT/14120 a NT/14600 a European Regional Development Fund Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

V/53. ZOBRAZOVACÍ METODY V MAMÁRNÍ ONKOCHIRURGII

HOUSERKOVÁ D.¹, SPÁČILOVÁ K.¹, MELICHAR B.², ZLÁMALOVÁ N.³, EHRMANN J.⁴

¹ Mammacentrum Olomouc, ² Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ³ Chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc,

⁴ Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

Autoři ve svém příspěvku referují o senzitivě a specifitě mamografie, sonografického vyšetření a MR mamografie v lokálním stagingu karcinomu prsu vč. diagnostiky axily. Hodnotí význam jednotlivých zobrazovacích metod pro určení rozsahu duktálních a lobulárních karcinomů a extenzivní intraduktální komponenty nádorů, pro detekci multifokality, multicentricity a bilaterality karcinomů. Je uvedeno spektrum intervenčních metod, které jsou používány pro předléčebnou histologickou verifikaci malignit prsu. Je zdůrazněna nutnost histologické verifikace ložisek při podezření na multicentricitu karcinomu stejně jako suspektních axilárních lymfatických uzlin. V případě plánování záchranného výkonu po neadjuvantní chemoterapii jsou uvedeny možnosti označení nádoru. Jsou prezentovány změny karcinomů v průběhu podávání neadjuvantní chemoterapie na mamografii a ultrazvuku a rovněž v případě sledování časné odezvy na podání neadjuvantní chemoterapie při vyšetření MRI. Autoři také poukazují na nejčastější chyby radiologa v předléčebném stagingu maligních nádorů prsu.

V/78. VÝZNAM STANOVENÍ 1CTP V DIAGNOSTICE A SLEDOVÁNÍ KOSTNÍHO POSTIŽENÍ U PACIENTŮ S KARCINOMEM PROSTATY

MATOUŠKOVÁ M.¹, HANUŠ M.¹, DUDKOVÁ V.², KRÁLOVÁ V.¹

¹ Urocentrum Praha, ² Oddělení nukleární medicíny a PET centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Metastatické kostní postižení s vysokou prevalencí provází pokročilá nádorová onemocnění. U metastatického karcinomu prostaty je postižení kostí až v 90 %. Charakteristickou pro kostní postižení je zvýšená resorpce s poruchou remodelace kosti a metabolizmu kalcia. Klinickému obrazu předchází a provází jej laboratorně detekovatelné odchylky a změny na zobrazovacích metodách. Hodnotíme využití kontinuálního sledování markerů osteoresorpce (pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen – 1CTP) u nemocných se zhoubným onemocněním prostaty. Od roku 2002 jsme zařadili sledování 1CTP do standardního algoritmu sledování pacientů se zhoubnými nádory. Do současné chvíle máme k dispozici 16 034 vyšetření u 987 nemocných s karcinodem prostaty v různých stadiích onemocnění. Sledujeme korelaci mezi hladinami PSA, resp. sPSA, klinickým stadiem onemocnění, ALP a 1CTP. Při stanovení diagnózy CaP u všech nemocných zhodnotíme staging onemocnění (scintigrafii skeletu a event. další zobrazovací metody – RTG, CT či MRI) a hladiny laboratorních markerů. U pacientů s dlouhodobou hormonální supresí doplňujeme vyšetření DEXA (denzitometrii). Pacientům s klinickými obtížemi nebo při „pouhé“ zvýšení 1CTP kontrolujeme znovu stav kostního aparátu scintigraficky. Průměrné hodnoty 1CTP jsou rozdílné pro různá stadia onemocnění. U pacientů bez kostního postižení je průměrná hodnota 1CTP 5,31 $\mu\text{g/l}$ (medián 4,55), u M1b pacientů 28,52 $\mu\text{g/l}$ (medián 6,8). Zvýšení 1CTP provází i delší imobilizaci pacienta na lůžku, kostní traumata (i benigní) nebo ortopedické výkony. Před zahájením dalšího vyšetřovacího postupu při elevaci 1CTP je proto nezbytné se pacienta cíleně dotázat na možná artificiální ovlivnění. Hladina 1CTP citlivě reaguje na léčbu ovlivňující kostní metabolismus (bisfosfonátů nebo denosumabu). Zařazení vyšetření kostních markerů do algoritmu dispenzarizace nemocných vede k opuštění pravidelných scintigrafických kontrol u pacientů s karcinodem prostaty, naopak umožňuje mnohem časnější detekci kostního postižení u nemocných s nízkými hladinami PSA.

V/104. KLINICKÉ VÝZVY PŘI IDENTIFIKACI BIOMARKERŮ ODPOVĚDI NA IMUNOTERAPII – POHLED PATOLOGA

NENUTIL R.

Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

Protinádorová léčba cílená na kontrolní mechanismy buněčné imunity představuje novou perspektivu ke zvládnutí dosud terapeuticky rezistentních nádorů. Z výsledků klinických testů je nicméně zřejmé, že ne všichni pacienti na ni odpovídají a je tedy nutno hledat prediktory léčebné odpovědi. Na příkladu osy PD-1/PD-L1 lze dokumentovat, že to není triviální. Samotná exprese PD-L1 nádorovými buňkami je s určitými výjimkami (např. amplifikace genu u Hodgkinova lymfomu, aktivace JAK/STAT tranzitorní, dynamická a indukovaná atakujícími T lymfocyty cestou interferonu gamma. Z toho plyne heterogenita exprese v nádorech, heterogenita mezi nádorem a jeho metastázou a heterogenita v čase. Negativita PD-L1 tedy odpověď na cílenou léčbu nevylučuje. O něco spolehlivější by mohla být přítomnost tumor infiltrujících lymfocytů, zejména CD8, případně přímo PD-1 pozitivní populace, dle experimentálních dat však ne všechny PD-1 pozitivní lymfocyty odpovídají na blokádu PD-1 aktivací. Velký prediktivní význam má nestabilita nádorového genomu, zjišťovaná nepřímo (kolorektální karcinomy s defektem mismatch repair proteinů), případně celogenomovou sekvenací. Mezi další kandidáty patří BCL-2-interacting mediator of cell death-Bim, povrchový marker T lymfocytů exprimovaný při aktivaci osy PD-1/PD-L1, případně přímo interferon gamma a jím indukované geny. Celá tato oblast je recentně velmi dynamická a představuje velkou výzvu a možnosti pro aplikovaný výzkum.

V/113. ONCOTYPE DX V ČR – FINÁLNÍ ANALÝZA COST-BENEFIT DATBIELČIKOVÁ Z.¹, PETRÁKOVÁ K.², PETRUŽELKA L.¹, HOLÁNEK M.², SVOBODA T.³, PALÁCOVÁ M.², KOLÁŘOVÁ I.⁴, ZBOŽÍNKOVÁ Z.⁵

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ³ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ⁴ Oddělení klinické a radiační onkologie, Nemocnice Pardubického kraje, ⁵ Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno

Úvod: Multigenový test Oncotype DX je v ČR dostupný od roku 2014. Finální analýza dat 200 pacientek hodnotí vliv testu na frekvenci indikace adjuvantní chemoterapie vs. hormonální terapie a náklady s léčbou spojené. **Metody:** Strategie adjuvantní terapie byla navržena před znalostí výsledku testu Oncotype DX a přehodnocena po vyhodnocení RS. Ve studii byl zhodnocen vliv výsledků testu na změnu léčebného rozhodnutí a dopad testování na rozpočet pojišťoven. **Indikační kritéria** pro užití testu: test lze indikovat u pacientek s hormonálně dependentním, HER2 negativním časným karcinomem prsu, grade 2 s jedním či více rizikovými faktory definovanými jako: vysoká růstová aktivita tumoru vyjádřená hodnotou Ki-67, mikrometastatické onemocnění sentinelové uzliny a/nebo nízká či negativní exprese progesteronového receptoru. **Výsledky:** Studie zahrnovala 200 pacientek z 13 center, u 196 z nich byla dostupná data o výsledku Recurrence Score. Celkově došlo po obdržení výsledků testu ke změně v 63,7 % léčebných doporučení. Další výsledky budou prezentovány podrobněji v ústním sdělení.

V/172. DETEKCE SEKUNDÁRNÍCH MUTACÍ ZODPOVĚDNÝCH ZA REZISTENCI K CÍLENÉ TERAPII U PACIENTŮ S GIST METODOU SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACELOCHMANOVÁ J.¹, BERKOVCOVÁ J.¹, KREJČÍ E.², HORKÝ O.¹, RATHOUZSKÁ Š.¹, KOCÁKOVÁ I.³

¹ MOÚ, Brno, ² Úsek diagnostické biotické patologie, MOÚ, Brno, ³ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Úvod: Gastrointestinální stromální tumory (GIST) jsou mezenchymální nádory gastrointestinálního traktu. Patogeneze je spojována nejčastěji s aktivačními mutacemi protoonkogenů KIT nebo PDGFRA kódujících receptorové tyrozinkinázy. Jejich aktivitu blokuje nízkomolekulární inhibitor tyrozinkináz (TKI) imatinib mesylát (Glivec), který je využíván k cílené léčbě pokročilých a metastazujících GIST. U pacientů s primární odpovědí na terapii imatinibem může dojít ke vzniku rezistence v důsledku sekundární mutace v genu KIT nebo PDGFRA. **Metody a výsledky:** Na našem pracovišti vyšetřujeme od roku 2012 mutační stav genů KIT (exony 9, 11, 13, 17) a PDGFRA (exony 10, 12, 14, 18) z DNA izolované ze vzorků nádorové tkáně z parafinových bločků přímou sekvenací PCR produktů Sangerovou metodou. Sekundární mutaci jsme detekovali u 5/57 (9 %) pacientů. Od 01/2016 analyzujeme mutační stav KIT a PDGFRA metodou sekvenování nové generace (NGS) na platformě MiSeq (Illumina) pomocí diagnostického kitu EliGene GIST NGS (Elisabeth Pharmacon). Metoda je založena na amplikonovém sekvenování. Pro přípravu sekvenační knihovny jsou ve dvou multiplex PCR reakcích amplifikovány exony 9, 11, 13, 14, 15, 16, 17 genu KIT a exony 8, 10, 12, 14, 18 genu PDGFRA. Následně jsou k PCR produktům ligovány sekvenační adaptory nesoucí MID sekvence. Purifikované knihovny jsou kvantifikovány pomocí real-time PCR za využití KAPA Library Quantification Kitu (KAPA Biosystems), ředěny a poolovány dle zastoupení nádorových buněk ve vzorcích. Vlastní sekvenace fragmentů o průměrné délce 311 bp (KIT) a 300 bp (PDGFRA) probíhá na přístroji MiSeq. Výsledky jsou hodnoceny pomocí softwarů NextGENe (Softgenetics) a IGV (Integrative Genomics Viewer, Illumina). V příspěvku uvádíme záchyt sekundární mutace Y823D v exonu 17 genu KIT u dvou pacientů s metastazujícím GIST (po 82 a 84 měsících léčby imatinibem), vyšetřovaných metodou NGS za přítomnosti primárních aktivačních mutací v exonu 11 genu KIT. **Závěr:** Pokroky v cílené terapii TK inhibitory v souvislosti s poznáním aktivačních mutací uvedených kináz u GIST vedly k významnému zlepšení onkologické péče o tyto pacienty. Odpověď na léčbu souvisí s molekulárním subtypem nádoru. Metoda NGS nám v rámci diferenciálně diagnostického i prediktivního vyšetřování umožňuje precizně analyzovat množství cílových sekvencí rychleji, levněji a s vyšší citlivostí.

V/250. ÚLOHA FDG-PET/CT V PŘEDPOVĚDI HISTOPATOLOGICKÉ REGRESE PO NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII U ADENOKARCINOMŮ JÍČNU A GASTROEZOFAGEÁLNÍ JUNKCEZEMANOVÁ M.¹, HARUŠTIK T.², HORNOFOVÁ L.³, FENCL P.⁴, PAZDRO A.², ŠNAJDAUF M.³, PECHAČOVÁ Z.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ² III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN v Motole, Praha, ³ Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN v Motole, Praha, ⁴ Oddělení nukleární medicíny a PET centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha,

Úvod: Byly publikovány práce prokazující, že vyšetření 18-FDG-PET/CT provedené časně po začátku neoadjuvantní chemoterapie (neoCT) u nemocných s karcinomem jícnu a gastroezofageální junkce může sloužit k identifikaci nemocných, kteří mají významnou histopatologickou regresí (HPR) tumoru, což by

mohlo být vodítkem pro individualizaci léčby. Cílem této studie bylo zjistit, zda koreluje pokles metabolické aktivity tumoru na FDG-PET/CT po 1. cyklu neoCT s mírou HPR v definitivním histologickém preparátu po operaci. V případě prokázané korelace bylo cílem stanovit prahovou hodnotu poklesu metabolické aktivity (podle PERCIST1.0 kritérií), která by s dostatečnou spolehlivostí odlišila respondery od non-responderů. **Metody:** Prováděli jsme vyšetření FDG-PET/CT podle PERCIST1.0 protokolu před zahájením NeoCT (PET1), 14–21 dní po začátku 1. cyklu (PET2) a 4 týdny po podání 3. cyklu (PET3) standardní NeoCT (epirubicin, cisplatina, 5-fluorouracil nebo kapecitabin). Ke sledování změn metabolických parametrů v průběhu NeoCT byl použit SUL (Standardized Uptake Value, korigovaný na Lean Body Mass). Hodnota SUL_{peak} na PET1 vyšetření a relativní změny SUL_{peak} a parametru total lesion glycolysis (TLG) při PET2 ($\Delta 2$) a PET3 ($\Delta 3$) byly korelovány s HPR. HPR byla definována jako méně než 50 % viabilních buněk v resekátu nádoru po radikální operaci. Pro výpočet cut-off hodnot SUL_{peak} a TLG, které měly nejvyšší kombinaci senzitivity a specifity pro předpověď HPR, byla užitá ROC (receiver operating characteristic) analýza. **Výsledky:** Bylo zařazeno 96 nemocných, z toho 8 žen, průměrný věk 58 let. Všichni měli histologicky ověřený adenokarcinom distálního jícnu nebo kardie (Sievert I–III), indikovaný k standardní perioperační chemoterapii. Po resekci všech těchto nemocných bylo zjištěno 28 (29 %) pacientů s HPR dle definice. Byla pozorována statisticky významná korelace mezi metabolickou aktivitou na PET1 a HPR a také mezi poklesem metabolické aktivity na PET3 a HPR, ale nebyla zjištěna závislost časného poklesu metabolické aktivity na PET2 a HPR (tabulka). Senzitivita a specifita predikce HPR byla 67,9 a 67,6 % pro PET1 (cut-off SUL 6,7), 81,5 a 57,4 % pro PET3 (cut-off SUL $\Delta 3$ –37,7 %), 59,3 a 79,4 % pro PET3 (cut-off TLG $\Delta 3$ –95,7 %). **Závěry:** Neprokázali jsme, že FDG-PET/CT prováděné časně v průběhu NeoCT může předpovědět HPR po radikální resekci. Předpověď HPR založená na metabolické aktivitě FDG-PET/CT před a po NeoCT byla statisticky významná, ale diagnostická přesnost predikce je poměrně slabá pro použití v klinické praxi.

Podpořeno EudraCT 2011-001856-12; IGA MZ ČR NT 12331-5/2011.

V/293. MOLEKULÁRNÍ BIOMARKERY NÁDORŮ GIT

FABIAN P.

Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

Vyšetření molekulárních markerů slouží zejména individualizaci léčby. Některé z nich nesou prediktivní informaci stran efektu cílené biologické léčby nebo efektu „klasické“ chemoterapie, jiné nesou informaci prognostickou, některé znaky pak mohou nést informace obě. Základními prediktivními markery biologické léčby, které jsou u nádorů GIT vyšetřovány, jsou Her-2 exprese/amplifikace u karcinomu žaludku, exprese c-kit a mutace c-kit i PDGFRA genů u GISTů, mutace KRAS a NRAS u kolorektálních karcinomů. Prediktory odpovědi k chemoterapii jsou zejména proteiny účastníci se oprav DNA: ERCC1, MMR proteiny či proteiny BRCA1/2. Prognostickými znaky jsou BRAF a MSI (MMR) u kolorektálních karcinomů. Metodicky nejjednodušší, dramaticky nejlevnější a časově nejméně náročné je vyšetření imunohistochemické. Vyšetření mutací v „hot-spots“ genů KRAS, NRAS či BRAF je podstatně personálně i přístrojově náročnější, při velkých objemech vyšetřovaných vzorků však relativně rychlé a finančně přijatelné. Nejvíce komplikovaná a drahá jsou vyšetření, kdy je nutno sekvenovat celé geny, nikoliv jen „hot-spots“ a kde je i interpretace výsledků velmi složitá (např. BRCA). Na trhu je celá řada metodik a možností vyšetřování onkogenů, tumor supresorových genů, „DNA repair“ genů a jiných znaků jsou téměř neomezené. Indikace těchto vyšetření je třeba bedlivě zvažovat s ohledem na bezprostřední využitelnost získaných informací.

V/325. ULTRAZVUKEM KONTROLOVANÁ VIDEOTORAKOSKOPIE V DIAGNOSTICE PLEURÁLNÍCH VÝPOTKŮ

HUDÁČ A.

Fachkrankenhaus Coswig, Německo

Východiska: Videotorakoskopie v lokální anestezii je efektivní a bezpečnou metodou v diagnostice pleurálních procesů. Na zavedených pracovištích prakticky nemá indikační omezení a pro pacienta představuje minimální zátěž při vysoké diagnostické výtěžnosti s možností terapeutického využití v jedné době. Ultrazvukové vyšetření prováděné operátorem přímo na operačním sále zlepšuje technické možnosti torakoskopie, zejména u komplikovanějších nálezů, případně u opakovaně prováděných výkonů. **Soubor pacientů a metody:** V rozmezí tří let od ledna 2013 do prosince 2015 bylo ve Specializovaném centru pro nemocni plicní a hrudní chirurgie v Coswigu provedeno 223 diagnostických videotorakoskopií u 221 pacientů s nejasným pleurálním výpotkem. Všechny operace byly prováděny v lokální anestezii v kombinaci s intravenózní analgezií. Každé operaci předcházelo vyšetření pacienta ultrazvukem na operačním sále s označením optimálního místa pro zavedení trokaru pro 5 mm šikmou optiku kombinovanou s bioptickými kleštěmi. Výkon byl ukončen zavedením drénu napojeného na aktivní sání. **Výsledky:** Průměrný operační čas vč. ultrazvukového vyšetření byl 46 min. V celém souboru byla mortalita 0 % (nulová mortalita). Až na jednu torakotomii pro krvácení se nevyskytly žádné vážnější komplikace. Diagnostická výtěžnost videotorakoskopie v sledovaném souboru byla 98 %. **Závěr:** Retrospektivní analýza videotorakoskopického souboru povrdila bezpečnost a vysokou spolehlivost této miniinvazivní diagnostické metody. Ultrazvukové vyšetření v rámci výkonu zvyšuje pocit jistoty operátora, zlepšuje jeho rozhodovací schopnosti, u komplikovanějších nálezů umožňuje bezpečnější provádění výkonu.

V/371. HLADINA NÁDOROVÉHO MARKERU HE4 JE VÝZNAMNĚ OVLIVNĚNA FUNKCÍ LEDVIN. ALGORITMUS HE4REN: ADJUSTACE HE4 NA ODHAD GLOMERULÁRNÍ FILTRACE EGFREPI

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

¹ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ, Brno, ² RECAMO, MOÚ, Brno, ³ MOÚ, Brno, ⁴ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Overexpres HE4 (Human epididymis protein 4 – HE4) byla popsána u karcinomu vaječniku a v menší míře u karcinomu endometria, karcinomu plic a nepravidelně se objevuje i u jiných nádorů. V současné době je nejvíce využívanou klinickou aplikací stanovení sérové hladiny HE4: 1) diferenciální diagnostika nálezu v oblasti malé pánve, kde se zpravidla využívá kombinovaná informace s markerem CA125; 2) monitoring léčby a návratu choroby ovariálního karcinomu, opět v kombinaci s CA125; 3) nově vstupuje marker HE4 do oblasti sledování pacientek s karcinomem endometria a 4) jako prognostický faktor u plicního adenokarcinomu. V současné době neexistuje napříč pracovišti konsenzus o používaných hladinách cut-off ve vztahu k uvedeným diagnostickým aplikacím. Ve vztahu k diferenciální diagnostice ovariálního karcinomu se nejčastěji používají rozhodovací hladiny 50–150 pmol/l. Tento velký rozptyl je dán částečně věkovou závislostí sérových hladin HE4, což se v klinické praxi zpravidla řeší specifickou hladinou cut-off pro premenopauzální a postmenopauzální

ženy. Nicméně dalším velmi významným faktorem zvyšujícím sérovou hladinu HE4 je snížená funkce ledvin. Naše výsledky ukazují, že sérové hladiny HE4 jsou zvýšeny u jedinců bez maligního onemocnění při poklesu eGFR_{epi} (odhad glomerulární filtrace vypočtený z aktuální hladiny kreatininu v séru/plazmě) již pod 1,5 ml/s. Na základě analýzy dat jsme připravili algoritmus HE4ren výpočtu sérové hladiny HE4 korigované na sníženou funkci ledvin. Parametry, které vstupují do kalkule, jsou měřené HE4 a kreatinin a dále pro výpočet eGFR pohlaví a věk. Doporučujeme posuzovat hladiny HE4 vždy s ohledem na funkci ledvin. Adjustace HE4 na renální funkce v podobě algoritmu HE4ren poskytuje odhad skutečné produkce HE4 maligní tkání i u jedinců se sníženou glomerulární filtrací. Tento postup je relevantní především s ohledem na sledování pacientek léčených pro ovariální karcinom nefrotoxickou chemoterapií platinovými deriváty. Podpořeno BMMRI, projektem LM2015089.

XV/114. NAŠE ZKUŠENOSTI S PREDIKCÍ RIZIKA REKURENCE KARCINOMU PRSU POMOCÍ MULTIGENOVÉHO TESTU ENDOPREDICT

SVOBODA M.¹, SROVNAL J.², PALÁCOVÁ M.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Laboratoř experimentální medicíny, Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci

Úvod: Nejvyšší prevalence mezi pacientkami s karcinomem prsu dosahují lumenální/Her-2 negativní karcinomy. V populaci českých pacientek tvoří 65–70 %. Jsou sice obecně prognosticky příznivější, nicméně i mezi nimi existuje značná heterogenita ve vývoji onemocnění, a mají vyšší riziko pozdních relapsů (po 5 letech). K jejich prognostické stratifikaci se používají různé klasické a molekulární prognostické biomarkery, jako jsou: věk, velikost tumoru, postižení lymfatických uzlin, grading, exprese ER-alfa a PR, Ki-67 a další. Pacientky ve zvýšeném riziku relapsu pak podstupují intenzivnější adjuvantní systémovou léčbu, a to v podobě sekvenční a/nebo prodloužené hormonoterapie nebo aplikace chemoterapie. Významným pomocníkem v určení prognózy těchto pacientek se staly komplexní molekulární prognostické systémy. Jejich použití u indikované skupiny pacientek vede ke změně postupu léčby v rozmezí 27–74 % případů, s převahou těch, kdy jsou pacientky adjuvantní chemoterapie ušetřeny (20–60 %). EndoPredict je multigenový prognostický systém druhé generace, určený k predikci individuálního rizika rekurence a benefitu adjuvantní chemoterapie u pacientek s lumenálním/Her-2 negativním karcinomem prsu, u kterých na základě stávajících klinicko-patologických kritérií není jednoznačná indikace k podání adjuvantní chemoterapie. Jedná se o test s vysokou mírou spolehlivosti (CE-IVD certifikovaný), který je proto možné analyzovat v lokální laboratoři, a to za nižších finančních nákladů. V predikci 5leté i pozdní rekurence onemocnění a benefitu chemoterapie dosahuje Epcin skóre, generované tímto testem na základě vyšetření exprese 12 genů a při současném zadání velikosti primárního tumoru a počtu postižených uzlin, velmi dobrých výsledků. V případě pozdní rekurence má na srovnatelných skupinách pacientek lepší výsledky než Oncotype DX. EndoPredict byl v roce 2015 zařazen do všech významných doporučených postupů garantovaných odbornými skupinami nebo společnostmi: St. Gallen, ESMO, ASCO, AGO. **Metody:** Od května 2015 do ledna 2016 bylo v Laboratoři experimentální medicíny (LEM) v Olomouci vyšetřeno 14 pacientek testem EndoPredict, který byl v naprosté většině případů zakoupen z prostředků LEM, případně byl proplacen zdravotní pojišťovnou. Ve 4 případech byl dodatečně proveden u pacientek, u kterých byl k dispozici nejednoznačný nebo atypický výsledek testu Oncotype DX. Charakteristika souboru viz tabulka. **Výsledky:** Ze 14 pacientek dosáhlo Epcin skóre hodnoty $\geq 3,33$, a tedy vysokého rizika rekurence onemocnění, 5 nemocných (35,7 %). V souboru byl medián Ki-67 37 % a velikosti tumoru 20 mm (pT), 3 pacientky měly nádor G3 a 2 byly pN1. U 3 pacientek hodnocených Oncotype DX jako „intermediate risk“ (RS skóre 18–30), EndoPredict ve 2 případech stanovil nízké riziko relapsu a v 1 případě vysoké riziko. U 1 pacientky s RS skóre 0 EndoPredict rovněž potvrdil nízké riziko relapsu (Epcin 2,0). **Závěr:** Použití EndoPredictu bylo pro onkologa užitečným pomocníkem v indikaci adjuvantní chemoterapie. Zejména lze ocenit jednoznačnou kategorizaci výsledku, buď nízké nebo vysoké riziko, a dostupnost česky psané zprávy do 3–5 pracovních dnů od doručení vzorku laboratoři.

	Věk	Histol.	G	pT (mm)	pN	ER	PR	AR	Ki-67	EPclin/ /riziko	DiR risk 10 let	RS skóre	DiR risk 10 let	HT	Chmt
1	54	MucCa	2	1c (15)	0	100	40	100	25	2,4/LR	4 %	25/IR	16 %	Tx/sw	ne
2	64	IC-NST	2	2 (30)	0	100	5	80	27	4,0/HR	19 %	30/IR	20 %	Tx/sw	ano
3	61	IC-NST	2	1c (17)	0	100	100	100	41	2,0/LR	3 %	0/LR	3 %	Tx/sw	ne
4	61	IC-NST	2	2 (21)	0	100	100	100	38	3,25/LR	9 %	26/IR	17 %	Tx/sw	ano
5	49	ILC	2	2 (25)	1	90	95	(?)	15	3,7/HR	14 %	ne	–	(?)	(?)
6	40	IC-NST	3	1c (19)	0	100	90	90	84	5,2/HR	46 %	ne	–	IA + Z	ano
7	67	MucCa	2	2 (22)	0	100	100	100	36	3,2/LR	8 %	ne	–	Tx/sw	ne
8	71	IC-NST	3	1b (8)	0	100	0	50	72	3,33/HR	10 %	ne	–	Tx/sw	ano
9	66	IC-NST	2	1c (15)	0	100	100	100	51	1,8/LR	2 %	ne	–	Tx/sw	ne
10	59	ILC	3	2 (30)	1	100	20	0	40	3,9/HR	18 %	ne	–	(?)	(?)
11	51	ILC	2	1c (13)	0	100	100	100	28	2,75/LR	6 %	ne	–	Tx/sw	ne
12	36	ITLC	2	1c (15)	0	100	40	(?)	10	1,7/LR	2 %	ne	–	(?)	(?)
13	75	IC-NST	2	2 (23)	0	100	100	100	35	3,3/LR	9,9 %	ne	–	Tx/sw	ne
14	67	IC-NST	2	2 (23)	0	100	100	100	42	3,25/LR	9 %	ne	–	Tx/sw	ne

ILC – invazivní lobulární karcinom, ITLC – invazivní tubulolobulární karcinom, MucCa – mucinózní karcinom, IC-NST – invazivní karcinom NST, DiRisk 10 let – riziko vzdáleného relapsu v průběhu 10 let od diagnózy za předpokladu 5leté léčby hormonoterapií (HT), Tx/sw – tamoxifen s předpokládanou změnou na inhibitor aromatázy po 2–3 letech, IA – inhibitor aromatázy, Z – Zoladex, Chmt – chemoterapie

VI. Onkochirurgie (obecná)

VI/275. CYTOREDUKTIVNÍ CHIRURGIE A HYPERTERMICKÁ INTRAPERITONEÁLNÍ PEROPERAČNÍ CHEMOTERAPIE (CRS + HIPEC) – PATŘÍ UŽ NYNÍ DO LÉČEBNÝCH STANDARDŮ?

ANTOŠ F.¹, VÍTEK P.², MARX J.¹, KOPIC J.¹, SKÁLA M.¹

¹Chirurgická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha, ²Proton Therapy Center Czech, Praha

Úvod: Peritoneální karcinomatóza je v našich zemích stále ještě obvykle považována za finální fázi onkologického onemocnění, bez možnosti uplatnění radikálního chirurgického výkonu. Metody cyto redukční chirurgie (CRS) a hypertermické intraperitoneální peroperační chemoterapie (HIPEC) se staly součástí armamentária léčby karcinomatózy a v rozvinutých zemích jsou využívány jako standardní terapie. Metoda je již 15 let dostupná i v ČR, na jednom pracovišti, mimo standardní výkony. Metodika chirurgického výkonu byla průběžně rozvíjena. Dlouhodobým sledováním lze hodnotit benefit u jednotlivých diagnóz a určit, zda mohou přinést i kurativní efekt. **Výsledky:** V období 1999–2014 bylo provedeno 260 výkonů u 210 nemocných s peritoneální diseminací u ca kolorekta (CRCA) (51), pseudomyxoma peritonei (PMP) (45), ca ovaria (33), peritoneálního mezoteliomu (24), primárního peritoneálního karcinomu (PPCA) (20), ca žaludku (15) a dalších (22). U PMP a peritoneálního mezoteliomu bylo dosaženo dlouhodobé přežívání o mediánu 3 roky, resp. 6 let. U části nemocných je patrný kurativní efekt. Ve skupině ca ovaria, CRCA a PPCA se dosahuje výrazného prodloužení přežívání s mediánem 36, resp. 27, resp. 28 měsíců. U nádorů žaludku není prodloužení přežívání patrné (medián 3 měsíce). Při stratifikaci výsledků je jednoznačný signifikantní vliv rozsahu chirurgického výkonu na délku přežívání nemocných, zejména u PMP a ca ovaria. Naproti tomu u PMP a peritoneálního mezoteliomu není přežívání ovlivněno aplikací systémové chemoterapie. Léčba je dobře tolerována – perioperační mortalita je nízká: 10 úmrtí v příčinné souvislosti s chirurgickým výkonem i chemoterapií. Morbidita výrazně klesá (ze 76 na 17 %) v závislosti na learningcurve. **Diskuze/závěr:** CRS a HIPEC poskytují benefit v léčbě peritoneální karcinomatózy u nejméně pěti primárních diagnóz. Přináší kurativní efekt, a to u pomalu rostoucích malignit typu PMP a mezoteliomu peritonea. U těchto diagnóz mají výlučné postavení v léčebné strategii – zlatý standard. U nádorů ovaria je prodloužení přežívání významné, zejména z hlediska často diskutovaného postavení chirurgického výkonu vs. chemoterapie. Výsledky maximální cyto redukci podporují. Současný stupeň rozvoje CRS + HIPEC vyžaduje zařazení této (především chirurgicky) náročné metodiky do léčebných standardů u vybraných typů peritoneální karcinomatózy. Jsou nutné další investice a rozvoj nových kapacit.

VI/312. PICC PORT JAKO DLOUHODOBÝ CÉVNÍ VSTUP – PRVNÍ ZKUŠENOSTI V ČR

SIROTEK L.¹, JELÍNEK P.², ŽÁK D.², DVORSKÝ J.³, ZAPLETAL O.¹

¹Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ²Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno, ³MOÚ, Brno

Východiska: Dlouhodobé cévní vstupy mají své pevné místo v algoritmech systémové onkologické terapie. Z aktuálně dostupných implantátů volíme nejčastěji mezi podkožními žilními porty a PICC katetry. Každý z dostupných cévních vstupů má svá indikační kritéria, ale i svá rizika a nevýhody. Nový zástupce dlouhodobých cévních vstupů typu PICC port vyplňuje mezeru mezi podkožními žilními porty a PICC katetry. **Cíl:** Masarykův onkologický ústav je prvním zdravotnickým zařízením v ČR, které začalo používat PICC porty jako formu dlouhodobého cévního vstupu. Od února 2016 byly zavedeny PICC porty 20 pacientům, kteří stáli při volbě vhodného dlouhodobého cévního vstupu indikačně mezi obvyklým podkožním žilním portem a PICC katetrem. Cílem práce je zhodnocení prvních zkušeností s PICC porty. **Závěr:** Naše iniciální zkušenosti ukazují, že PICC porty jsou použitelnou alternativou při volbě dlouhodobého cévního vstupu. Implantáty spojují nízkou četnost periprocedurálních komplikací při implantaci PICC katetrů s výbornými dlouhodobými výsledky podkožních žilních portů. Pro důkladnější posouzení místa PICC portů mezi dlouhodobými cévními vstupy budou zapotřebí další zkušenosti s použitým typem implantátu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

VI/316. VIZUALIZACE PROKRVENÍ ANASTOMÓZ GIT SYSTÉMEM HYPEREYE – PRVNÍ ZKUŠENOSTI

ONDRÁK M.^{1,2}, ŠEFR R.¹, SIROTEK L.¹

¹Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ²Gastroenterologické oddělení, MOÚ, Brno

Úvod: Nezhojení anastomózy představuje pro pacienty po resekčních výkonech na zaživacím traktu vážné pooperační komplikace, které mohou vést v některých případech k fatálním následkům. Klíčové pro nekomplikované zhojení anastomózy je dostatečné prokrvení konců anastomózovaných tkání. I technicky správně konstruovaná anastomóza nemá šanci se v terénu nedostatečného prokrvení nekomplikovaně zhojit. Dostatečnost prokrvení okrajových částí střevních spojení je v současné době většinou subjektivně hodnocena pouze podle zbarvení okrajů tkání a jejich krvácivosti. **Materiál:** Technologie HyperEye umožňuje vizualizaci cévního zásobení a tím přináší možnost, jak lépe intraoperačně hodnotit a dokumentovat dostatečné prokrvení marginálních částí anastomóz během a/nebo po konstrukci spojení. Pilotní studie detekce fluorescence intravenózně podané indocyaninové zeleně v cévním a kapilárním řečišti v oblasti anastomóz gastrointestinálního traktu by měla ověřit použitelnost této metody a její přínos v predikci komplikací především rizikových anastomóz zaživacího traktu. **Výsledky:** Pomocí HyperEye technologie jsme provedli kontrolu prokrvení anastomózy gastro-efozageální s kontrolou prokrvení tubulizovaného žaludku, pankreatiko-jejunální, gastro-enterální, entero-enterální, ileo-transverzální a sigmoideo-rektální. Ve všech případech bylo prokrvení oblasti anastomózy pomocí fluorescence v tzv. near-infrared světle dobře detekovatelné. **Závěr:** Z dosavadních zkušeností považujeme novou technologii HyperEye v oblasti konstrukce digestivních anastomóz za perspektivní. Její další zhodnocení bude předmětem prospektivní studie.

VI/332. VYŠETŘENÍ PŘED ZÁKROKEM V CELKOVÉ ANESTEZIIJELÍNEK P.¹, VYSKOČIL J.¹, SIROTEK L.², RUSÍN Š.¹, FRGALOVÁ J.¹, PAVLÍKOVÁ J.¹¹ Anesteziologicko-resuscitační oddělení, MOÚ, Brno, ² Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno

Účelem předoperačního vyšetření je zhodnocení rizika ve vztahu k operačnímu výkonu a stanovení nejbezpečnějšího anesteziologického postupu. Cíl je minimalizace rizik. Na předoperačním vyšetření se podílí praktický lékař nebo internista, na jejich závěrech stává anesteziolog. Operatér již primárně zohlední postup s ohledem na stav pacienta. Základ je anamnéza a fyzikální vyšetření. Následují laboratorní, rozšiřující a specializovaná vyšetření dle komorbidit pacienta a také s ohledem na charakter operačního výkonu. Specifikem pacientů operovaných v MOÚ je, že většina z nich je již předoperačně předléčena neoadjuvantní chemo- či radioterapií. Musíme brát v úvahu kardiotoxický vliv prodělané léčby a sklon k trombofilii. Tím pádem na ně i při negativní anamnéze nelze nahlížet jako na „zdravé“ pacienty ASA 1. Pacient je operatérem objednan do anesteziologické ambulance. Ideálně s předstihem cca týden. Je vybaven doporučením pro praktického lékaře stran předoperačního vyšetření, které obsahuje souhrn vyšetření, které má vyšetření obsahovat. Laboratorní vyšetření: Cílem je zjistit závažnost onemocnění zvyšujících riziko anestezie. Rozlišujeme mezi rutinně prováděnými a cíleně ordinovanými vyšetřeními. Cílená vycházejí z přidružených onemocnění, základní diagnózy, nebo reagují na výsledky rutinních. Standardní požadavek v MOÚ: KO, Na, K, Cl, bilirubin, ALT, AST, GMT, glykemie, urea, kreatinin, FW, CRP, aPTT, INR, fibrinogen, TČ, AT III, albumin, celková bílkovina, HbsAg, krevní skupina, moč + sed. EKG: Slouží k odhalení případného dosud neznámého srdečního onemocnění a k pooperačnímu srovnání. Dle ČSARIM je EKG doporučeno bez kardiální anamnézy od 40 let. S ohledem na kardiotoxický vliv neadjuvantní chemoterapie požadujeme EKG u všech. U pacientů s kardiální anamnézou nebo věkem nad 40 let požadujeme i popis křivky. RTG hrudníku: rutinně nad 50 let. Mladší u velkých výkonů, kuřáků a s plicní anamnézou. Rozšiřující vyšetření: V souvislosti s komorbiditami nebo na základě aktuálních zjištění jsou doplněna o další vyšetření. S cílem specifikovat závažnost. Kardiovaskulární onemocnění: ECHO srdce. Respirační onemocnění: spirometrie, bronchoskopie. Onemocnění ledvin: mikrobiologické vyšetření moči, ABR. Specializovaná vyšetření: Dle konkrétních chorob je zhodnocení odborníkem v daném oboru a doporučení úpravy medikace (psychiatr, neurolog, endokrinolog). Ideálně je indikuje internista, který pacienta připravuje a pacient s těmito vyšetřeními přichází do anesteziologické ambulance. Tímto je zamezeno zbytečnému odkládání výkonu.

VII. Radioterapeutické metody

VII/29. PROTONOVÁ REIRADIACE DĚTSKÝCH PACIENTŮ PRO RECIDIVUJÍCÍ NEBO SEKUNDÁRNÍ GLIOBLASTOMA MULTIFORME

ONDROVÁ B.¹, VINAKURAU S.¹, SUMERAUER D.², NAVRÁTIL M.¹, KUBEŠ J.¹

¹ Proton Therapy Center Czech, Praha, ² Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Východiska: Cílem prezentace je ukázat proveditelnost, akutní a pozdní toxicitu a léčebné výsledky dětských pacientů indikovaných pro recidivující nebo sekundární glioblastoma multiforme k protonové reiradiaci. **Soubor pacientů a metody:** V době od 3/2014 do 12/2015 byli v PTC léčeni tři dětské pacienti indikovaní k reiradiaci pro recidivující nebo sekundární glioblastoma multiforme. Medián věku byl 15 let (range 6–15 let), dva muži (66 %), jedna žena (33 %). Medián odstupu od primární radioterapie byl 13 měsíců (range 11–38 měsíců). Dva pacienti podstoupili chirurgický výkon v době relapsu, u jedné pacientky operace provedena nebyla (inoperabilní nález). Radioterapie byla provedena protonovým svazkem technikou IMPT. Předepsaná dávka byla vyjádřena v Gy (relativní biologická účinnost – RBE) s užitým konverzním faktorem 1,1 zohledňujícím rozdílnou biologickou efektivitu protonů ve srovnání s fotony. Střední předepsaná dávka byla 45 Gy (range 45–54 Gy (RBE)), s jednotlivou denní dávkou na frakci 1,8 nebo 2,0 Gy (RBE). Předepsaná dávka i rozsah cílového objemu byly individuálně stanoveny po zohlednění dávky a objemu ozářeného v rámci primární radioterapie. Klinická kontrola pacienta (celkový stav, toxicita radioterapie) byla prováděna 1krát týdně ve spolupráci s dětským onkologem. Po ukončení léčby byli pacienti předáni do péče dětského onkologa. Toxicita akutní i pozdní byla hodnocena dle RTOG. **Výsledky:** Všichni pacienti dokončili radioterapii a obdrželi předepsanou dávku. U žádného pacienta nedošlo k přerušení léčby na základě nežádoucích událostí souvisejících s léčbou. Akutní toxicita byla nízká, max. G2 dle RTOG. U dvou pacientů došlo v krátké době k progresi onemocnění, odlišeni (časné) pozdní toxicity od symptomů způsobených progresí tumoru je tedy nemožné. Třetí pacient je 24 měsíců od ukončení radioterapie bez známek progresu onemocnění s dobrou kvalitou života. **Závěr:** Protonová reiradiace technikou IMPT je pro tuto skupinu nemocných technicky proveditelná s nízkou mírou akutní toxicity a je tak jednou z možných léčebných alternativ v rámci komplexní onkologické léčby.

VII/48. Z HISTORIE RADIOTERAPIE – ČESKÉ RADIČNÍ ONKOLOGIE

MACHÁČEK J.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Při zrodu radioterapie hrály rozhodující roli rentgenové záření a přirozená radioaktivita. Objevy konce 19. století byly rychle uváděny do medicínské praxe. Vědecký převrat měl řadu negativ. Přístrojová technika byla nedokonalá, dávkování nepřesné. Radiobiologické znalosti chabé, proto docházelo k častým vážným poškozením pacientů a personálu. Česká medicína rychle využívá záření. Zakladatelem rentgenologie-radioterapie/RT je prof. Jedlička. Už v roce 1902 používá záření v léčbě a diagnostice. V roce 1923 založen Statní radiologický ústav v Praze, 1933–1936 Ústav radiační onkologie Bulovka, 1935 Masarykův ústav Brno, 1948 Radiologická klinika Hradec Králové a další oddělení RT. Důležitý je vznik České radiologické společnosti s onkologickou sekcí (1951) a oddělování RT. V dalších letech RT vstupuje mezi lékařské obory, s atestací I. stupně – radioterapie, II. stupně – onkologie. V roce 1967 je RT přeorganizována na I. a II. stupeň. Onkologie je nástavbou. V roce 1969 iniciována Česká onkologická společnost a RT tehdy představuje základ onkologie, také předsedové České onkologické společnosti jsou radioterapeuti (prof. Stašek, prim. Rubeš, doc. Kubec). V roce 1975 zřizuje MZ nástavbu – Klinikou onkologii. Základem je RT, připojují se i další obory. S rozvojem přístrojové techniky radiobiologie roste i personální úroveň. Budováním onkologicko-radioterapeutických klinik, organizováním KOC se mění RT na radiační onkologii – významnou součást České onkologické společnosti. Je ve Vědecké radě ČLK, má akreditační komisi, systém postgraduálního specializačního vzdělávání. Obor je přednášen medikům v bakalářských, magisterských programech. Existují oborové komise pro Ph.D., habilitace. RT, jedna ze základních modalit léčby ZN, prodělala obrovský vývoj. Vidíme velký pokrok v ozařovací technice, v radiobiologii, radiofyzice, dozimetrii, plánování. RT je indikována u více jak 50 % nemocných se ZN. K velkému posunu došlo ve vzdělávání, znalostech a v dovednostech u lékařů, fyziků, radiologických asistentů a sester. To přispělo k lepším výsledkům i snášenlivosti radiační zátěže, k menším vedlejším účinkům. Budoucnost radiační onkologie očekáváme nejen ve zdokonalení všech podkladů moderní terapie a ochrany, ale i v nových objevech citlivosti nádorové a normální tkáně, v biogenetice. Potřeba RT zcela nepochybně přetrvá a význam ionizujícího záření se v komplexní terapii udrží, ba vystupňuje. Pacienti to budou velmi potřebovat.

VII/224. VÝZNAM A POSTAVENÍ BRACHYTERAPIE V LÉČBĚ NÁDORŮ ORL OBLASTI

NEUMANOVÁ R.

Oddělení radiační a klinické onkologie, Nemocnice Znojmo

Léčba nádorů hlavy a krku je léčbou multimodální. Podílí se na ní jednak chirurgie, dále radioterapie, systémová léčba, nutriční podpora a symptomatická terapie. Brachyterapie má v léčbě nádorů hlavy a krku svoje pevné, ale v ČR stále nedocenené místo. Počátky jejího použití spadají do začátku 20. století, přesto je v praxi prováděna pouze na několika pracovištích. Chirurgické výkony v ORL oblasti jsou ve většině případů značně mutilující. Jedná se o hledisko jak kosmetické, tak funkční. V řadě případů lze tyto výkony s výhodou nahradit kurativní radioterapií. Moderní RT nádorů ORL oblasti dnes využívá zejména IMRT techniky (radioterapii s modulovanou intenzitou svazku záření), další možností je použití brachyterapie, jejíž největší výhodou je možnost aplikovat vysoké dávky záření do nádoru se současným šetřením okolních zdravých tkání. Brachyterapie může být v léčbě nádorů ORL oblasti použita jako léčba první volby (samostatně nebo v kombinaci se zevní radioterapií) nebo pro reiradiaci u lokálních recidiv tumorů. Výběr vhodné techniky ozaření závisí zejména na velikosti tumoru, jeho lokalizaci, stavu regionálních uzlin, přítomnosti event. vzdálených ložisek (tj. stadiu onemocnění), celkovém stavu nemocného, kvalitě života a též jeho preferencích. Vhodnou indikací k použití brachyterapie jsou např. nádory spodiny dutiny ústní, pokud jejich rozsah nepřesahuje 3 cm a nejsou

v těsné blízkosti kostěných struktur. Další indikací jsou lokalizované tumory rtu a předních dvou třetin jazyka. Ve vlastní práci bude popsána a obrazově zdokumentována technika provedení a prezentován vlastní soubor pacientů indikovaných k HDR brachyterapii v oblasti ORL. **Závěr:** Intersticiální HDR brachyterapie nádorů hlavy a krku poskytuje velice dobrou lokální kontrolu lokalizovaných forem onemocnění a současně zajišťuje velmi dobré kosmetické i funkční výsledky. Na rozdíl od jiných evropských zemí, kde je brachyterapie u ORL nádorů poměrně rutinní záležitostí, není v ČR její význam doceněn, což je námět k zamyšlení a nápravě. Příčinou jsou zejména nedostatečné zkušenosti s touto invazivní technikou, v důsledku čehož se na tuto léčebnou modalitu též často nemyslí.

VIII. Nežádoucí účinky protinádorové léčby

VIII/1. KARDIOTOXICITA PO LÉČBE NÁDOROV – ČO VIEME, ČO NEVIEME, ČO OČAKÁVAME

MLADOSIEVIČOVÁ B.

Ústav patologickej fyziológie, LF UK v Bratislave, Slovensko

Neskorá kardiotoxicita indukovaná protinádorovou liečbou sa najčastejšie vyskytuje u pacientov po liečbe malignít v detskom veku, po terapii lymfómov a včasného karcinómu prsníka. Súvisí najmä s antracyklínmi a rádioterapiou zasahujúcou oblasť srdca. Aj keď táto toxicita býva indukovaná na úrovni subklinických abnormalít už počas liečby, jej riziko manifestácie narastá až s časovým odstupom aspoň jedného roka po ukončení terapie. Klinicky sa prejavuje napr. ako zlyhávanie srdca, akútny koronárny syndróm, poškodenie chlopní, náhla kardiálna smrť. Z patofyziologického hľadiska je pri objasňovaní neskorých kardiologických následkov u pacientov po liečbe nádorov potrebné okrem typu a intenzity terapie zohľadňovať aj interindividuálnu variabilitu v odpovedi na liečbu – hlavne genetické determinanty kardiotoxicity, rizikové faktory a komorbiditu prispievajúcu ku kardiotoxicite liečby. Pohľad na tieto následky a prístup k ich riešeniu sa v ostatnej dekáde významne zmenil vďaka najnovším výsledkom prospektívnych klinických štúdií s 20–30-ročným sledovaním pacientov po kuratívnej protinádorovej liečbe. Stále však nemáme dostatok informácií o incidencii a prevalencii neskorkej kardiotoxicity v reálnej klinickej praxi (s menej prísrou selekciou pacientov ako v trialoch – teda vo vyššom veku, s rizikovými faktormi a komorbiditami). Aj keď zatiaľ neexistuje dostatočná sila dôkazov pre vytvorenie odporúčaní pre monitorovanie potenciálnej neskorkej kardiotoxicity v rámci „evidence-based“ medicíny, užitočnú orientáciu poskytujú publikované odporúčania na báze konsenzu expertov mienkotvorných onkologických aj kardiologických spoločností. V prednáške budú prezentované niektoré nové poznatky týkajúce sa patogenézy a prevencie neskorkej kardiotoxicity, rizikovej stratifikácie pacientov ohrozených neskorými kardiovaskulárnymi následkami a tiež najnovšie odporúčania medzinárodných spoločností pre dlhodobé sledovanie asymptomatických pacientov ohrozených neskorou kardiotoxicitou.

VIII/2. ONKOFERTILITA V KLINICKEJ PRAXI

HUSER M.

Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

Účinná liečba nádorových onemocnění často spôsobuje trvalou ztrátu reprodukčných schopností pacienta. Nový smer reprodukčnej medicíny súhrnne nazývaný onkofertilita nabízí onkologickým pacientom nejen možnosť liečby, ale také účinnou prevenciu trvalého poškodenia reprodukčných orgánov a funkcií. V posledných rokoch sú vyvíjajúce účinné postupy vedúce k prevencii či zníženiu nežádoucích účinkov liečby rakoviny. Tieto prinášajú významné zvýšenie kvality života vyléčených onkologických pacientov. Poznanie procesu reprodukčného stárnutia človeka pomáha nájsť účinné metódy tejto prevencie. V príspevku budú predstavené metódy reprodukčnej ochrany u mužov a žien, zahrnujúce kryokonzervačné postupy i možnosti využitia liekov k ochrane a obnově gametogenezy. Dôraz bude kladen zejména na postupy reprodukčnej ochrany zavedené do bežnej klinickej praxe, zejména techniky kryokonzervace spermatu, embrií, oocytov, kryokonzervace ovariálnych tkanív a metódy ochrany ovariálnej funkcie aplikáciou analogu gonadoliberinu. V prezentácii budú rovněž formulovány praktické odporúčania pre konzultácie s pacientom v reprodukčnom veku pred onkologickou liečbou, ktorá významne ohrozuje jeho fertilitu. Na základe praktických zkušení budú navrhované indikácie pre zařazení do programu reprodukčnej ochrany a odporúčania ohľadne výberu vhodných metód ochrany reprodukčných funkcií v závislosti na primárnej onkologickej diagnóze.

VIII/94. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČBY METASTATICKÉHO RENÁLNEHO KARCINOMU

POPRAČ A., LAKOMÝ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

V súčasnej dobe máme pro pacienty s lokálne pokročilým inoperabilným či metastatickým renálnym karcinomom standardne k dispozicii sedm preparátov cilené terapie. V prvej skupine se jedná o preparáty cilené terapie interferujúce se signální dráhou vaskulárního růstového endotelového faktoru: axitinib, bevacizumab (s interferonem α), pazopanib, sorafenib a sunitinib. Do druhé skupiny pak patří mTOR inhibitory: everolimus a temsirolimus. Tyto preparáty změnily přežívání pacientů s metastatickým renálním karcinomem, došlo k prodloužení mediánu celkového přežívání, stále se však jedná o léčbu paliativní. Proto bychom měli kromě očekávaného benefitu bedlivě monitorovat a včas léčit nežádoucí účinky této léčby. Spektrum nežádoucích účinků se mezi oběma skupinami liší, ale i jednotlivými preparáty, více či méně liší. Jejich diagnostika a léčba jsou však podobné, velmi důležité je pacienta edukovat ohledně možnosti výskytu těchto nežádoucích událostí, vč. toho, jak se při nich chovat. V tomto sdělení se pokusíme uvést jak základní přehled nežádoucích účinků cilené léčby metastatického renálního karcinomu, tak ale i praktické zkušenosti s jejich řešením. S očekávaným nástupem imunoterapie do léčby renálního karcinomu je pak v budoucnosti nutné počítat s naprosto odlišným spektrem vedlejších účinků.

VIII/213. KANDIDÓZA DUTINY ÚSTNÍ A ANTIMYKOTICKÁ LÉČBA – PROFIL NA ORAK FN PLZEŇ

VOKURKA S.¹, JANOUŠKOVCOVÁ H.², DVOŘÁK J.³, FÍNEK J.¹, VOTAVOVÁ M.¹, KULHÁNKOVÁ J.¹, KORUNKOVÁ H.¹, KALIŠOVÁ K.¹, BERGEROVÁ T.²

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ² Ústav mikrobiologie, FN Plzeň, ³ Lékárna FN Plzeň

Úvod: Kolonie *Candida sp.* jsou detekovatelné až u 60 % populace a symptomatická slizniční postižení se rozvíjejí až při predispozici související s vyšším věkem, s oslabením lokálních mechanismů obranyschopnosti a s tíží komorbidit. U hospitalizovaných zahrnuje *C. albicans* 70–80 % izolátů, *C. glabrata*,

tropicalis a crusei okolo 5 %. Pacienti léčení chemoterapií nebo radioterapií hlavy a krku jsou rizikovou skupinou, ale profylaktická antimykotika nejsou obecně indikována, není-li předpoklad neutropenie sedm dní a více. Orofaryngeální kandidózy obvykle dobře odpovídají na lokální nystatin, clotrimazol a itraconazol, nebo systémový flukonazol a itraconazol. C. krusei je však rezistentní na flukonazol a sniženě citlivá na itraconazol. C. glabrata je rezistentní na flukonazol do 25 % případů. Nystatin a clotrimazol mají jen lokální účinek, aplikace musí být 4–5krát denně. U těžších případů se doporučuje flukonazol 100–200 mg/den nebo itraconazol 200 mg/den s lokálním a systémovým působením a léčbou 7–14 dní. Itraconazol zvyšuje hladinu simvastatinu a lovastatinu až 20krát, atorvastatinu 3krát s vyšším rizikem toxicity. **Cíl:** Analýza profilu zastoupení kmenů Candida při klinické diagnóze kandidózy dutiny ústní u pacientů ORAK FN Plzeň a profil spotřeby antimykotik s lokálním efektem: magistraliter receptura s nystatinem a HVLV s itraconazolem (Sporanox sol.). **Výsledek:** V 1–12/2015 provedeno mikrobiologické vyšetření stěrů dutiny ústní při klinické diagnóze kandidózy u 138 pacientů (58 % muži) s mediánem věku 65 (21–92) let. Zastoupení kolonií C. albicans bylo 86 %, C. crusei 8 %, C. glabrata 5 %, C. tropicalis 5 %, C. kefyr 4 %, C. lusitanae 4 %, C. inconspicua 1,5 %, C. parapsilosis 0,7 %, přičemž nález dvou nebo tří rozdílných kmenů současně v rámci jednoho vyšetření byl u 11 a 2 % pacientů. V daném období byla spotřeba 121 originálních balení itraconazolu (à 1 500 Kč) v celkové hodnotě 181 000 Kč a spotřeba 43,8 g nystatinu (à 34 Kč/g) u 73 magistraliter receptur (à 50 Kč/receptura) a v celkové hodnotě 1 489 Kč, resp. 3 650 Kč. **Závěr:** Kandidóza dutiny ústní našich pacientů není vzácná, nejčastějším původcem je stále C. albicans s předpokladem citlivosti na dostupná lokální antimykotika nystatin a itraconazol. Itraconazol sol. u těžších postižení dává možnost využít i systémový efekt po spolknutí, s rizikem interakcí u hypolipidemik a nižší citlivostí u C. glabrata. Z pohledu farmakoekonomiky je vhodné neopomíjet magistraliter nystatin.

VIII/245. JAK ZVLÁDNOUT KOŽNÍ TOXICITU CÍLENÉ, PROTINÁDOROVÉ LÉČBY – DOPORUČENÉ POSTUPY VE SROVNÁNÍ S KLINICKOU PRAXÍ ONKOLOGA

HOLUBEC L.^{1,2}, ŘÍČAŘ J.³, FÍNEK J.⁴, LIŠKA V.², CETKOVSKÁ P.³, LISNEROVÁ L.¹, ŠAFANDA M.¹

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

³ Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň, ⁴ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Východiska: S rozvojem nových léčebných postupů v terapii solidních nádorů se stále častěji setkáváme s kožní toxicitou těchto léků. K dispozici jsou sice doporučené postupy léčby kožních změn, většinou ale jen jako obecná doporučení, někdy zastaralá, ve kterých se klinický onkolog jen obtížně orientuje. Tyto guidelines nemusí reflektovat vývoj terapeutických možností a doporučené zevní armamentarium léků je často vázáno preskripčním omezením na odbornost dermatovenerologie. Obtíže s léčbou kožní toxicity v klinické praxi mohou vést k předčasnému ukončení protinádorové léčby či ke zbytečné redukci dávek. Může tak být ovlivněna jak léčebná odpověď, tak bezpříznakové či celkové přežití onkologických nemocných. Spolupráce klinického onkologa s dermatologem v léčbě kožní toxicity není zatím na řadě pracovišť v ČR dobře organizována. **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je seznámit posluchače s managementem kožní toxicity cílené léčby s ohledem na možnosti ambulantní preskripce klinického onkologa/radioterapeuta. Probrány budou zejména inhibitory signálních transdukčních drah (např. inhibitorů EGFR, mTOR, B-RAF, VEGF/r) a jejich vedlejší účinky na kůži. Bude upozorněno na nutnost preventivních opatření a vysvětleno, kdy a jak může lokální a systémovou léčbu těchto změn indikovat klinický onkolog a kdy je třeba zahájit intervenci ve spolupráci s dermatologem. **Závěr:** Spolupráce onkologa s dermatologem hraje v managementu kožní toxicity cílené a imunoonkologické léčby stále zásadní roli. Projevy nezávažné kožní toxicity ale může v rutinní klinické praxi úspěšně zaléčit i klinický onkolog/radioterapeut sám za předpokladu správné edukace. *Studie byla financována z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy.*

VIII/329. SEKUNDÁRNÍ MALIGNITY

HOLÁNEK M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Sekundární malignity jsou nádorová onemocnění, která se objevují několik let od léčby primárního onemocnění. Jsou spojována s onkologickou léčbou, konkrétně radioterapií, chemoterapií nebo jejich kombinací. Problematika sekundárních malignit je nejčastěji diskutována v rámci hematookologických onemocnění dětského i dospělého věku. V rámci solidních nádorů se sekundární malignity nejčastěji vyskytují u pacientů s nádory varlat a u pacientek po terapii pro karcinom prsu. Diagnostika a léčba sekundárních malignit je komplikována mnoha faktory – objevují se u pacientů typicky s delším časovým odstupem od primární léčby, kdy sledování pacientů již nemusí být tak důkladné jako bezprostředně po ukončení primární léčby. V rámci samotné léčby je pak limitací předchozí podaná cytostatická léčba (nemožnost opakovaného podání cytostatika např. z důvodu kumulativní dávky) nebo provedená radioterapie (nemožnost provedení radioterapie na oblast sekundárního tumoru, pokud se nachází v již ozářené oblasti). Co se odpovědi na terapii týče, tak jsou malignity indukované protinádorovou terapií často více chemo- i radiorezistentní. V rámci sdělení bude diskutována problematika diagnostiky, léčby a sledování pacientů se sekundárními malignitami.

VIII/337. PRŮJEM U ONKOLOGICKÉHO PACIENTA

KROUPA R.

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

Průjem je charakterizován výskytem častých (více jak tři) a řídkých stolic. Subjektivní vnímání potíží může být velmi rozdílné. Akutní průjem vzniká většinou ve vazbě na vyvolávající podnět. Protrahovaný průjem trvá týdny i déle a jeho podkladem může být chronické onemocnění. U onkologického pacienta kromě stejných příčin průjmu jako u ostatní populace přistupují specifické příčiny vztahující se k onkologickému onemocnění a jeho léčbě. Nejčastější příčinou akutního průjmu je infekce – virová nebo bakteriální. Specifické infekce provázejí průjem cestovatelský. Diferenciální diagnostika příčin průjmu je velmi široká. Důležité je uvažovat o vedlejších účinku některých léků, nadměrné požití osmoticky aktivních látek, postižení střevní stěny zánětem nebo ischemií,

narušení střevní motility a střevního mikrobiomu. Průjem může být projevem i dosud nepoznaného onemocnění nejen trávicího traktu. Hlavním rizikem průjmu je rozvoj minerálové dysbalance a dehydratace. Základním diagnostickým nástrojem je pečlivá anamnéza a základní somatické vyšetření. Cílený dotaz na epidemiologické souvislosti, výskyt horečky, bolestí břicha a vývoj tělesné hmotnosti a množství moči může být podstatný. Kultivační vyšetření stolice je vhodné při závažnějším průběhu provádět opakovaně. Narůstá výskyt průjmu asociovaného s infekcí *Clostridium difficile* (CDAD), zvláště při anamnéze antibiotik. Onkologické onemocnění je pro něj přidávným rizikovým faktorem. Léčba by měla být od počátku symptomatická. Příjem vhodných tekutin, optimálně kombinovat rehydratační roztoky s cukrem a solí. Dietní omezení a úprava současně užívané medikace závisí na závažnosti potíží. Pro zpomalení střevní motility lze využít loperamid či defenoxylát se znalostí kontraindikací. Ke snížení střevní sekrece je k dispozici racecadotril. Při předpokládané bakteriální příčině lze použít střevní dezinficiencia. Kombinace s adsorpčními léky s dimectidem nebo carbo adsorbens může být užitečná. Probiotika jsou vhodná jako doplněk terapie, zvláště při předpokládané dysmikrobii. Antibiotika jsou indikována výjimečně při předpokladu bakteriální infekce – cotrimoxazol, chinolony, metronidazol nebo makrolidy při cambylobacterií. Průjem jako následek onkologické léčby může vést k přerušení další terapie. Dietní opatření, dehydratace a použití loperamidu jsou základem léčby u lehkých forem. Závažnější průběh vyžaduje hospitalizaci, parenterální hydrataci a podrobnější vyšetření. Důležité je vyloučení infekce, vč. CDAD. Může být nezbytné podání antibiotik. Při nedostatečném efektu iniciační terapie lze podat somatostatin nebo s.c.

VIII/340. EXTRAPYRAMIDOVÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ANTIEMETIK

GONĚC R.^{1,2}, KOZÁKOVÁ Š.¹

¹ Ústavní lékárna, MOÚ, Brno, ² Úsek klinických hodnocení, MOÚ, Brno

Metoklopramid a thiethylperazin patří k méně účinným antiemetikům a jejich podávání představuje nezanedbatelné riziko extrapyramidových vedlejších účinků. Ty mohou pacientovi způsobit akutní nepříjemné potíže, které jsou relativně snadno léčitelné, pokud jsou správně diagnostikovány, ale také přinést doživotní neléčitelné následky. Mohou se objevit akutní dystonie, tardivní diskineze nebo akutní akatizie. Riziko se zvyšuje u některých podskupin pacientů v souvislosti s věkem a při souběžném podávání dalších dopaminergních látek, např. antipsychotik. Protože ekonomické důvody pro podávání metoklopramidu a thiethylperazinu už prakticky neexistují, měl by být v profylaxi průběžně nahrazován jinými alternativami, na prvním místě ondansetronem. Metoklopramid a thiethylperazin by měly být nadále používány jako alternativní rezervní léčiva u CINV, která nereaguje na setrony nebo k terapii průlomového zvracení.

VIII/372. KARDIOVASKULÁRNÍ KOMPLIKACE (DŮSLEDKY) ZHOUBNÝCH NÁDORŮ A JEJICH LÉČBY

VYSKOČIL J.¹, JELÍNEK P.¹, PETRÁKOVÁ K.²

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

Incidence zhoubných novotvarů narůstá a odhaduje se, že každý třetí rakovinou onemocní. S rostoucím věkem přibývá i malignit mezi seniory, což s sebou přináší nové výzvy zvláště s ohledem na vyšší incidence kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Zároveň se zlepšují léčebné možnosti a prodlužuje se přežívání a rakovina se stává chronickým onemocněním a to i tam, kde to před 10 lety nebylo myslitelné. Častěji se budeme setkávat s pacienty, u kterých v důsledku léčby dochází buď k rozvoji nového KVO (srdeční selhání, arteriální hypertenze atd.) nebo ke zhoršení stávajícího onemocnění. Mezi KV komplikace nádorů můžeme řadit lokální mechanické působení v mediastinu (útlak, výpotky), zvýšené riziko trombembolické nemoci (TEN) a rozvoj chronické postembolizační plicní hypertenze, arytmie (karcinom ledvin) či tzv. karcinoidové srdce. Komplexní onkologická léčba je náročná a v mnohých případech srdce negativně ovlivňuje. Nejedná se pouze o internistickou léčbu nádorů, vidíme akceleraci ICHS po ozáření hrudníku či rozvoji plicní hypertenze po resekcích výkonech. Kardiotoxicita medikamentózní léčby nádorů se projevuje velmi rozmanitě. Nejobávanějším projevem je rozvoj chronického srdečního selhání (CHSS), ať vlivem antracyklinů či cílené anti-HER2 terapie, což jsou typické příklady kardiotoxické medikace, nebo v důsledku jiných negativních vlivů terapie na KV aparát. Mezi významné rizikové faktory kardiotoxicity patří indukovaná či akcelerovaná arteriální hypertenze (AH). Mezi léky, které vedou k rozvoji/akceleraci AH, patří inhibitory angiogeneze i klasická cytostatika. Dále negativně působí kortikoidy a některá analgetika. Mezi další rizikové faktory CHSS patří fibrilace síní (AF) jako projev nejčastější arytmie. K rozvoji AF přispívá sekundární ischemie při anémii, metabolické odchylky způsobené vlastní nemocí či léčbou, TEN a uplatňuje se i přímé kardiotoxické působení cytostatik. V neposlední řadě se na rozvoji CHSS podílí i ICHS, která je závažnou pozdní komplikací u dlouhodobě přežívajících pacientů s nádory typickými pro mladší věk (nádory varlat, hematologické malignity) nebo i pacientek po léčbě karcinomu prsu. K rozvoji ICHS kromě lokálních vlivů (radioterapie) přispívá i rozvoj dyslipidemie u pacientek na terapii inhibitory aromatáz nebo cytostatiky navozená endotelová dysfunkce. Pacienti dlouhodobě přežívající onkologické onemocnění jsou významnou rizikovou skupinou pro rozvoj KVO. Je třeba myslet na to, že k rozvoji „typických“ KVO může docházet ve výrazně mladším věku ve srovnání s normální populací a je nutné KVO aktivně vyhledávat.

IX. Paliativní péče, podpůrná a symptomatická léčba

IX/97. ADVANCE CARE PLANNING – PRÁCE S PACIENTEM NA PLÁNU PALIATIVNÍ PÉČE

LOUČKA M.

Centrum paliativní péče, Praha

V pokročilé fázi onkologického onemocnění, zejména když nemoc dostatečně nereaguje na kurativní terapii, narůstá na významu plánování dalších kroků zdravotní péče. Před pacienta a jeho rodinu jsou předkládány možnosti buď se dále snažit odstranit příčinu onemocnění, nebo postupně převést pozornost na léčbu symptomů a kvalitu života. Toto rozhodování s sebou nese řadu obtížných momentů pro lékaře, pacienta i jeho příbuzné. Jedním z nástrojů pro facilitaci komunikace hodnot a preferencí pacienta, který se nově objevuje i v českém zdravotnictví, je institut dříve vyslovených přání. Tento dokument, který je upraven zákonem o zdravotních službách a také občanským zákoníkem, slouží primárně pro účely rozhodování v situaci, kdy se pacient z nějakého důvodu nemůže vyjádřit k zákroku, který je u něj zvažován. V ČR máme zatím minimum reálných klinických zkušeností s dříve vyslovenými přáními. V USA tento nástroj používají již několik desítek let a disponují také poměrně detailní evidencí o jeho efektivitě a limitech. Na základě zkušeností s používáním dříve vyslovených přání byl v USA vytvořen koncept komplexního plánování péče (advance care planning), který reaguje na nedostatky formuláře dříve vyslovených přání. Cílem příspěvku je představit principy komplexního plánování péče s pacientem a jeho rodinou, shrnout dostupnou evidenci o efektivitě dříve vyslovených přání a poskytnout vodítka pro zvládnutí komplikovaných situací při plánování péče v závěru života.

IX/264. ČASNÁ INTEGRACE PALIATIVNÍ PÉČE DO LÉČEBNÉHO PROTOKOLU PACIENTEK S POKROČILÝM KARCINOMEM OVARIA

NÁLEŽINSKÁ M.¹, SLÁMA O.², CHOVANEC J.¹

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

Bez ohledu na současnou úroveň vědeckého poznání v oblasti onkogeneze, v současné době dostupné chemo-bio-terapeutické preparáty, soudobé onkochirurgické postupy, se stále budeme setkávat s pacientkami, jejichž celkový stav v důsledku pokročilého maligního gynekologického onemocnění brání v zařazení agresivních onkologických intervencí. Díky časnému užití vybraných paliativních postupů se často daří zlepšit celkový stav pacientek tak, aby bylo možno indikovat paliativní onkologickou léčbu s očekávaným výsledkem: zlepšení kvality života a jeho prodloužení. Mezi námi užívané metody patří především úleva od obstrukčních příznaků v dutině břišní, které vznikají na vrub hromadící se ascitické tekutiny a nádorových hmot. Konkrétně je to zavedení drénu do dutiny břišní, který je možno ponechat tři měsíce in situ a frakcionovaně derivovat ascites, analogicky se provádí pleurodéz. Další metody zahrnují postupy intervenční radiologie: embolizace pánevních arterií, zavádění punkčních nefrostomií. Zásadní výhodou těchto metod je jejich nezávislost na vážném stavu pacientky na rozdíl od event. konstrukce stomie na trávicím traktu v případě jeho maligní obstrukce. Ovlivněním zejména obstrukčních symptomů často docílíme zlepšení nutrice pacientky, možnost rehabilitace, zlepšení psychické kondice a tedy celkového stavu nemocné ženy, který nyní vyhuje indikačním kritériím k podání paliativní onkologické léčby, vč. chirurgických postupů s očekávaným dobrým efektem na kvalitu života pacientky.

IX/326. PLEURODESIS

HORVÁTH T.^{1,2}, HORVÁTHOVÁ M.², ŠAVOLT J.³, SOBOTKA M.³, KŘÍKAVA I.⁴, ŠPELDA S.⁵, MACKOVÁ D.⁵, PRAŠEK M.⁶, KANTOROVÁ I.⁷, HAVLÍČKOVÁ J.⁷, RŮŽIČKA F.⁸

¹Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ²CBC Vznik, Brno, ³Chirurgické oddělení, Klinika traumatologie LF MU a Úrazová nemocnice v Brně,

⁴ARO, Úrazová nemocnice v Brně, ⁵Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ⁶Oddělení radiologie, MOÚ, Brno,

⁷Interní konziliární ambulance, Úrazová nemocnice v Brně, ⁸Mikrobiologický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Úvod: Cílem pleurodéz je zlepšit kvalitu života. Problematika spojuje klinické i paraklinické dovednosti. **Materiál a metody:** V období 2006–02/2016 jsme intervenovali u 49 pacientů (29 žen, 20 mužů), průměr věku 61,2 roku celkem 97krát. Po drenáži následovala aplikace: 1) glycylicyklinu (G) Tygacilu 100 mg/50ml FR (17 pacientů); anebo 2) bleomycinu (B) Bleomedac 30 000 UI/50ml FR (11 pacientů). Poté byl drén na 24 hod uzavřen, následně opět na 24 hod otevřen, pak extrahován. 3) Talkáz (T) byla realizována u 21 pacientů, buď VATS (15 pacientů) zaprášením pleury 5–10 g talku (T) s následnou hrud. drenáží 22–32 Ch, nebo podáváním T kaše skrze drén (6 pacientů), kterým byl předtím výpotek frakcionovaně evakuován. Talk byl podán v dávce od 5 do 15 g v 50ml FR. Po 24 hod zaskřípnutí drénu následovalo aktivní sání až k poklesu výdeje pod 100 ml/24 hod, poté byl drén odstraněn. 4) Biologickou pleurodézou aplikací inaktivované kultury *Propionibacterium acnes* (P) v dávce 5 mg/30ml FR jsme použili u 3 pacientů. Za plný úspěch jsme označili zákrok, jehož efektem bylo trvalé vymizení fluidothoraxu, za částečný úspěch jeho 4týdenní ústup, za neúspěch recidivu během 4 týdnů. **Výsledky:** 1 a 2) Plná úspěšnost G intervence 8/17, tj. 47 %; částečná 2/17, tj. 12 %, selhání 7/17, tj. 41 %. Výsledky léčby B jsou porovnatelné – plný úspěch u 6/11 (55 %), částečný úspěch 1/11, tj. 9 %, neúspěch u 4/11, tj. cca 36 % nemocných. Po podání G a B jsme pozorovali nepříznivé klinické účinky (bolest, kašel, nevolnost, horečka) u 5 z 28 pacientů (5/28, tj. 18 %). Poruchy laboratorních parametrů nebyly zaznamenány. 3) Jednorázová T byla úspěšná u 13 pacientů (60 %). Po neúčinném prvním podání T u 8 pacientů (40 %) následovala další aplikace (Skrát druhá; 2krát třetí; 1krát čtvrtá) ve vzestupných dávkách 5–10–15 g. Celkem jsme dosáhli 86% úspěšnosti,

tj. u 18 z 21 pacientů byl problém T vyřešen s průměrem 1,6 podání. S aplikací T je spojen a) vyšší výskyt lokálních nežádoucích účinků – bolestí a dráždivým kašlem trpělo 11 z 21 pacientů; b) celková odpověď – od nárazu horečky dohromady u 7 z 21 pacientů, až k SIRS u pacientů léčené nivolumabem. Intenzita těchto projevů kolísala značně individuálně. Důležitou roli v tom hrají pokročilost onemocnění, komorbidita a souběžná medikace. 4) Selhá-li T, je nutno zvážit aplikaci P. V naší sestavě byla pokaždé úspěšná a bez vedlejších účinků. **Závěr:** I. 1) G a B téměř nevyvolávají nepříznivé reakce. 2) Jsou méně účinné než T, který nežádoucí účinky působí. 3) Aplikace P se jeví jako účinný postup. II. Za úvahu stojí: 1) opakovaná aplikace G a B, 2) homogenizace T a 3) primární podání P.

X. Nutriční podpora v onkologii

X/249. PORUCHY POLYKÁNÍ U PACIENTŮ S OROFARYNGEÁLNÍMI TUMORY

DUBOVÁ M.¹, ŠTEFFL M.¹, PEJČOCH R.¹, LASOTOVÁ N.²

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

Úvod: Polykací potíže jsou jedny z prvních symptomů tumorů orofaryngu. Nejčastěji se v úvodu onemocnění jedná o odynofagii. Dalším projevem bývá orofaryngeální dysfagie, při které dochází k poruše posunu sousta z dutiny ústní do hltanu a následně do jícnu. Důsledkem těchto obtíží mohou být komplikace z důvodu aspirací, malnutrice a dehydratace pacientů. Všechny tyto potíže se mohou projevovat v celém průběhu onemocnění a léčby, tj. před i po chirurgickém výkonu, v průběhu i po aktinoterapii a chemoterapii, a to i s odstupem jednoho roku. V konečném důsledku může pacient trvale zůstat s trvale zavedenou perkutánní endoskopickou gastrostomií (PEG), a to i v případě plného vyléčení základního onemocnění. Přičemž metody diagnostiky a funkční terapie orofaryngeální dysfagie jsou v současné době dostupné. **Metody:** Na našem pracovišti provádíme objektivní vyšetření orofaryngeální dysfagie metodou FEES (flexible endoscopic evaluation of swallowing), pomocí které lze zjistit patologii posunu sousta v orofaryngeální oblasti, objektivizovat event. aspirace. V rámci terapeutické části vyšetření lze ověřit efektivitu terapeutických technik, jako jsou polykací manévry, náhradní polohy hlavy či úprava konzistence stravy a tekutin. V rámci vyšetření FEES spolupracujeme s klinickým logopedem. **Výsledky:** Součástí prezentace jsou videoukázky z vyšetření FEES u dvou pacientek s tumorem tonzily s šířením do okolních tkání mezofaryngu s meta na krku. Obě pacientky podstoupily chirurgickou léčbu, chemoterapii. Videoukázky prezentují schopnost polykání před zahájením terapie a zlepšení výkonu po funkční terapii polykání. První pacientka je v současné době již na plném perorálním příjmu, u druhé je v nejbližší době plánováno odstranění PEG. **Závěr:** Efektivita léčebného procesu pacientů s onkologickou diagnózou nespočívá jen ve vyléčení základního onemocnění, ale v co nejuspěšnějším návratu k plnohodnotnému životu. Diagnostika a terapie schopnosti orofaryngeální dysfagie by měla být nedílnou součástí komplexní péče. Úprava či zlepšení polykacích potíží je možná i s odstupem měsíců od ukončení onkologické terapie.

X/341. DOMÁCÍ PARENTERÁLNÍ VÝŽIVA A HYDRATACE

ŠENKYŘÍK M., DASTYCH M.

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

Domácí parenterální výživa (DPV) představuje dnes běžně dostupnou modalitu domácí nutriční péče s prevalencí 15/1 milion obyvatel. Je indikována při selhání výživové funkce střeva, způsobenou absolutní nebo relativní ztrátou resorpční plochy střeva. Nejčastější indikací jsou syndromy krátkého střeva a střevní obstrukce, u dospělých nejčastěji jako následek nádorového onemocnění. Podíl onkologických pacientů v registrech DPV se navzájem liší v jednotlivých evropských zemích. ČR s 40–50 % pacientů následuje evropský průměr. U části těchto pacientů se jedná o tzv. preterminální DPV, kde musí být pečlivě zvážena kritéria nasazení a musí dobře fungovat kooperace s pacientem, rodinou nebo agenturou domácí péče. Dostupnost DPV je zajišťována specializovanými centry po celé republice. Výživa může být podávána v modalitách úplné nebo doplňkové, resp. s nimi spojené či samostatné hydratace. K dispozici jsou preformované a individualizované míchané vaky, podávané cestou trvalých cévních přístupů do magistralních žil – tunelizovaný centrální žilní katetr, žilní port nebo přechodně inzerovaný periferní centrální katetr, které vyžadují speciální péči. U onkologických pacientů se jedná často o vstupy sdílené pro podávání protinádorové léčby.

X/342. JE ALTERNATIVNÍ VÝŽIVA VHODNÁ PRO ONKOLOGICKÉHO PACIENTA?

ŠACHLOVÁ M.

Gastroenterologické oddělení, MOÚ, Brno

Pro řadu pacientů a jejich příbuzných není problém sednout si k počítači a na internetu si vyhledat „zaručené diety a postupy“. Bohužel ne vždy ty správné, mnohdy pacient a jeho rodina nejsou schopni se orientovat. Dietní opatření patří k nejstarším snahám, jak vyléčit nádor. Příznivci „protirakovinných diet“ vychází z nejrůznějších představ, vyslovují tvrzení o mechanismech na základě spekulací, předkládají nedostatečně dokumentované zprávy o jednotlivých případech a falešně interpretují nálezy. Navzdory nepochybnému významu výživy neexistuje žádný důkaz, že by nějaká zvláštní dieta mohla vyléčit onkologické onemocnění. Gersonova teorie vychází z názoru, že růst nádoru je možné ovlivnit vysokým přívodem draslíku a nízkým přívodem sodíku. Další teorií je dieta dle Budwigové, která tvrdí, že se problém rakoviny dá vyřešit konzumací „správného“ tuku. Vegetariánství je poměrně zdraví prospěšná dieta. Makrobiotické diety jsou založeny na rituálních a náboženských principech Východu. Jde o diety zejména s příjmem nemletých zrnin, klíčků a zeleniny. Breussova dieta spočívá v extrémním snížení přívodu potravy. Hayova dieta vychází z principu vhodných a nevhodných kombinací jídel. Dieta manželu Diamondových je varianta Hayovy oddělované stravy a patří k dietám s nejnesmyslnějšími sliby. Syrová strava propaguje pouze stravu bez tepelného zpracování. Dieta podle krevních skupin tvrdí, že na základě krevních skupin ABO jsou různé vazebné proteiny na povrchu erytrocytů, které reagují se speciálními lektiny přijatými potravou. I když alternativní dietní postupy často obsahují jednotlivé prvky zdravé výživy, jako celek nesplňují požadavky kladené na plnohodnotnou výživu. Hubnutí provázené ztrátou bílkovinné hmoty zcela nepochybně zhoršuje celkový stav nemocného, zhoršuje jeho imunitu a schopnost hojení tkání a vede velmi často ke zhoršení celkového výsledku onkologické léčby. Nemocný, který není schopen přijímat dostatečné množství biologicky hodnotné stravy, je nucen využívat vlastní zásobní živiny, ale i vlastní stavební látky, jako je např. tkáň svalů. Malnutrice onkologických pacientů se zásadně liší od výživy při prostém hladovění. Její příčiny jsou komplexní, na jejím vzniku se podílejí následující mechanismy: anorexie, změna potřeby energie, zhoršené energetické využití substrátů, odlišná utilizace základních živin, vliv cytokinů, zvýšený obrát nutričních substrátů. Léčba nádorového onemocnění samotnou dietou je neadekvátní a může vést k rozhodujícímu oddálení skutečné protinádorové terapie.

XI. Integrativní přístupy v onkologii

XI/82. INTEGRATIVNÍ MEDICÍNA V ONKOLOGII

HALÁMKOVÁ J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

V současnosti se v medicíně celosvětově otevírá nový směr, kterým je integrace evidence-based alternativní a komplementární medicíny (KAM) do klasické tzv. západní medicíny. Jedná se o využití fytotherapeutik, potravinových doplňků, dietních opatření a dalších přístupů, které prokázaly ve standardních klinických zkouškách svůj efekt. V rámci tohoto rychle se rozvíjejícího směru jsou budována celá centra integrativní medicíny při uznávaných onkologických pracovištích. Během onkologické léčby totiž užívá komplementární a alternativní léčbu přes 50 % (některé studie udávají až 90 %) pacientů, z nichž kolem 70 % užívá potravinové doplňky a alternativní léčbu, aniž by o tom informovali svého ošetřujícího lékaře. Jako zdroj informací o KAM jim pak slouží internet, speciální (většinou neodborné) knihy, lékaři jiných oborů, příbuzní a známí. Bez ohledu na zdroj těchto informací plně důvěruje až 80 % pacientů. Drtivá většina z nich je pak přesvědčena, že metody KAM zvyšují účinnost standardní léčby a prodlouží jejich přežití. Je bohužel prokázáno, že téměř 30 % z těchto pacientů užívá potenciálně nebezpečné kombinace preparátů, z nichž některé nejen že zvyšují toxicitu, ale snižují i efektivitu ověřené onkologické léčby. Pojďme se společně podívat, zda skutečně, na podkladě evidence-based medicíny, neexistují ještě další možnosti, kterých běžná medicína nevyužívá dostatečně, a ze kterých by mohli pacienti profitovat. Mysleme i na rizika vznikající při souběžném užívání různých postupů, o kterých nám velmi často i ze strachu z nepochopení naši pacienti neříkají. Zabraňme farmakologickým kombinacím, které mohou nejen snižovat efektivitu konvenční terapie, ale zvyšovat toxicitu léčby. Budujme důvěru pacienta dostatečnou erudicí na témata pro nás sice méně zajímavá, pro naše pacienty však mnohdy významná.

XI/83. ÚVOD DO INTEGRATIVNÍ MEDICÍNY

POKLADNÍKOVÁ J.

Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Cílem přednášky bude seznámit účastníky konference se základními principy integrativní medicíny a s možnostmi jejího využití v léčbě onkologických pacientů. Zahraniční studie uvádějí, že pacienti s rakovinou mají větší pravděpodobnost, že si zakoupí doplněk stravy, bylinné čaje anebo navštíví terapeuta alternativní a komplementární medicíny (KAM). Zájem o KAM vzrůstá nejenom v zahraničí, ale také v ČR. ČR patří mezi evropské státy s nejvyšší prevalencí v užívání KAM. Pacienti velmi často z různých důvodů o jejím užívání neinformují svého lékaře či lékárníka a často si vybírají produkty či metody KAM na základě reklamy či doporučení přátel. Navíc KAM často kombinují s léky na recept. Rizika související s užíváním KAM tak mohou být značná, vč. neúčinnosti farmakoterapie, interakce a nežádoucích účinků. Lékaři i další členové zdravotnického týmu tak mohou hrát klíčovou roli při zajišťování účinnosti a bezpečnosti KAM. Bylo by proto vhodné, aby se s danou problematikou blíže seznámili a poznali jak možnosti, tak i limity KAM.

XI/84. EFEKTIVITA, RIZIKA, INTERAKCE NEJČASTĚJI UŽÍVANÝCH FYTOFARMAK, POTRAVNÍCH DOPLŇKŮ A SLOŽEK STRAVY

TŮMOVÁ L.

Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Užití fytotherapie roste celosvětově, i když mnoho bylinných léčiv je relativně neškodných, některé z těchto terapií mají potenciálně škodlivé vedlejší účinky nebo nežádoucí interakce s jinými medikacemi. Opakovaně se v klinických studiích potvrdilo, že s rostoucím počtem užívaných léčiv stoupá také incidence nežádoucích účinků a riziko výskytu lékových interakcí. Třezalka, která je užívaná jako přírodní antidepresivum, zahrnuje interakce s léčivy, které jsou substráty cytochromu P450-CYP3A4 (warfarin, kontraceptiva), inhibitory MAO, antineoplastika. Ženšen vykazující imunostimulační, protizánětlivou a antiandrogenní aktivitu využívaný jako adaptogen interaguje zejména s antiagregancii, tamoxifenem atd. Ginkgo biloba je pro svou antioxidační a neuroprotektivní aktivitu využíván zejména k léčbě oběhové nemoci, Alzheimerovy choroby, rakoviny, Parkinsonovy choroby, zahrnuje interakce s celou řadou léčiv, především s antiagregancii a antikoagulancii. Česnek je používán zejména k léčbě vysoké hladiny cholesterolu a prevenci aterosklerózy, vykazuje i antihypertenzní a antifungální aktivitu. Následkem užití česneku může dojít ke změně aktivity krevních destiček a koagulace, s možností rizika krvácení. Další zaznamenaná interakce A. sativum nastává s chlorpropamidem, která vede k rozvoji hypoglykemie.

XI/85. VYBRANÉ INTERAKCE PREPARÁTŮ UŽÍVANÝCH V ONKOLOGII S POTRAVINOVÝMI DOPLŇKY A FYTOFARMAKY – POHLED ONKOLOGA

HALÁMKOVÁ J.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Kolem 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 irinotekanu. Grepfruitová šťáva je významný inhibitor střevního cytochromu CYP3A4 a dále CYP1A2, CYP2A6, 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. Echinacea představuje asi 10 % ze všech užívaných fytoproduktů, užívá se pro stimulaci imunitního systému při infektech horních cest dýchacích. Deriváty echinacei indukují metabolismus léků metabolizovaných hlavně přes CYP1A2 a CYP3A4, její užívání tak interferuje s léčbou např. tyrozinkinázovými inhibitory EGFR, kamptotecinovými analogy, cyklofosfamidem, etoposidem, taxany či vinkaalkaloidy. Česnek je užíván pro potenciálně antineoplastický, hypolipidemický a antiinflammatorní efekt. Hlavní složkou je alliin, který konverzí na alicin moduluje CYP3A4, tím např. může snížit clearance docetaxelu, in vivo snižuje aktivitu CYP2E1, a tak ovlivňuje i metabolismus dakarbazinu. 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 těchto preparátů nebyla dosud vůbec studována. Vždy je třeba informovat pacienta, že je nutné znát veškeré přípravky, které užívá a samozřejmě se k nim také umět vyjádřit. Pátrajme vždy po neočekávané toxicitě dotazem, zda pacient neužívá i jiný preparát, který považuje za bezpečný. Vzbudme pacientovu důvěru zájmem o to, čemu on tak bezmezně důvěřuje a snažme se vysvětlit výhody a nevýhody užívání jednotlivých produktů.

XI/86. IMUNOSTIMULAČNÍ LÁTKY U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

JÍLEK P.

Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

U všech onkologických pacientů lze předpokládat menší či větší poškození imunity vyvolané terapeutickými zásahy, stresem nebo malnutricí. Přitom pro léčebný úspěch je dobře fungující imunita základním předpokladem. Nejde jen o historický koncept likvidace „zbytkové nemoci“ imunitními mechanismy, ale i o vliv případných infekčních epizod na kvalitu života nebo o vazbu konsolidované imunity s odolnější psychikou. Každá ze složek imunitního systému má sice funkční rezervy, jednotlivé aktivity imunity se mohou překrývat, doplňovat či nahrazovat. Přesto by měly být imunologické aspekty součástí terapeutické rozvahy podobně jako např. stav psychiky. Pokud má onkologický pacient poškozenou imunitu (manifestně/skrytě), jde vesměs o imunodeficit sekundární, tedy o stav, který je přechodný v tom smyslu, že imunita disponuje velkým sebeobnovným potenciálem, který se může uplatnit v okamžiku, kdy je eliminována noxa (např. cytostatika, radiace, distres), která problém (není-li ovšem infaustní) způsobila. Ideální by bylo, dostat imunitu do stavu ještě lepšího, než byl před vypuknutím onemocnění (vždyť imunodeficit mohl být (spolu)příčinou rozvoje nádoru). Co však může farmaceut onkologům a jejich pacientům nabídnout? Pokud pomineme mohutně se rozvíjející oblast protinádorových imunoterapií, pak pro ostatní pacienty a regeneraci jejich imunity je nabídka nepočtená, dokonce preparáty, které měly jistý terapeutický potenciál, neobnovují registraci a mizí buď do historie, nebo mezi doplňky stravy. Naštěstí zůstávají růstové faktory jako je filgrastim a jeho analoga k zvládání leukopenií. K dispozici je inosin pranobex (Isoprinosin®) deklarovaný jako antivirotikum, nicméně působící i jako stimulant imunity (lymfocyty T). Buňky přirozené imunity (fagocyty, dendritické buňky) lze stimulovat prostřednictvím jejich receptorů pro typické mikrobiální struktury, např. receptorů podobných receptorům Toll. Tímto způsobem působí např. syntetický polymer nukleotidů polyI:C, polymery glukózy (glukany, lentinany, schizofily) nebo muramylpeptidy. Řada látek těchto struktur má prokázané imunostimulační, imunorestaurační či radioprotektivní účinky, ovšem žádná z těchto látek (s výjimkou mifamurtidu, BCG vakcíny a imunocyaninu ve velice speciálních indikacích) není tč. v ČR registrována, a lze je získat jako doplňky potravy. Podobně zmizel parenterální přenosový faktor a zůstal podobný preparát, opět jako doplněk stravy. Je řada dobrých důvodů, proč v této situaci neobrátit pozornost i k prověřeným probiotikům.

XI/87. MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ NEJČASTĚJŠÍCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ ONKOLOGICKÉ LÉČBY FYTOTERAPIÍ A POTRAVINOVÝMI DOPLŇKY

RUDÁ J.

Farmakologický ústav, LF MU, Brno

Všichni pacienti, vč. onkologických, přicházejí stále častěji s požadavky na nějaký druh doplňkové alternativní léčby či přímo odmítají „chemická“ léčiva. Současně se pokoušejí o automedikaci širokou škálou více či méně účinných a potenciálně nebezpečných léčivých rostlin a doplňků stravy. Informace o možnostech a rizicích fytotherapie v onkologii tedy mohou významně přispět k bezpečnosti léčby onkologických pacientů. Používání léčivých rostlin v onkologické léčbě pravděpodobně nebude mít podstatný vliv na prodloužení života pacienta. Může ale zvýšit jeho kvalitu, např. přispět k omezení nežádoucích účinků. To se týká především ostropestřce mariánského, z něhož se získává extrakt silymarin a kurkumovníku dlouhého, jehož hlavní obsahová látka je kurkumin. Obě rostliny mají hepatoprotektivní, renoprotektivní a kardioprotektivní účinky, chrání před radiačním poškozením a zdá se, že podporují účinek některých chemoterapeutik bez závažného zvýšení jejich toxicity. Kurkumin je navíc schopen potlačovat neuropatickou bolest způsobenou chemoterapií. Další zajímavou látkou je glutamin, který má v dávkách až 30 g denně prokazatelné preventivní i léčebné účinky při mukozitidách, stomatitidách, intestinální toxicitě, ale i v prevenci neuropatií po oxaliplatině. Existuje i řada dalších fytofarmak a doplňků stravy, které nemají tak vysokou evidenci účinnosti, ale klinicky se úspěšně používají – např. heřmánkové extrakty, proteolytické enzymy nebo med při řešení slizničních a kožních nežádoucích reakcí nebo probiotika při podpůrné léčbě kolorektálního karcinomu. Zvláštní pozornost by měla být věnována používání léčebného konopí, které se s úspěchem používá při léčení nevolnosti spojené s chemoterapií, snižuje bolest a podporuje chuť k jídlu. Používání rostlinných léčiv a doplňků stravy může ale také představovat významné bezpečnostní riziko, zejména kvůli interakčnímu potenciálu a některá přírodní léčiva dokonce mohou mít jistý prokancerogenní účinek. Klasickým příkladem jsou fytofarmaka, která ovlivňují aktivitu cytochromu P450, kam patří mezi jinými jmelí, lékořice, ginkgo, kurkuma, zelený čaj a samozřejmě třezalka. Existují i rostlinná léčiva, která mají jistý preventivní protinádorový účinek, i když jejich klinická hodnota není vysoká. Do této skupiny lze zařadit antioxidantně působící přípravky ze zeleného čaje, kurkumu, jmelí. Naopak jisté prokancerogenní účinky byly zaznamenány u rostlinných fytoestrogenů obsažených v jeteli, sóji či ploščičníku díky jejich estrogenním účinkům.

Podpořeno projektem specifického výzkumu na Masarykově univerzitě (MUNI/A/1284/2015).

XI/88. AKUPUNKTURA U ONKOLOGICKÉHO PACIENTA NEJEN V LÉČBĚ BOLESTIDYMÁČKOVÁ R.¹, SLÁMA O.²¹ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Akupunktura jako jedna z metod terapie tradiční čínské medicíny by mohla najít významné uplatnění v komplexní léčbě onkologických pacientů v našich evropských podmínkách. V Asii je u onkologických pacientů běžně tradiční čínská medicína používána v kombinaci s klasickou medicínou. V asijských i mimoasijských zemích proběhly a probíhají studie, které mají za úkol vědecky ověřit účinnost akupunktury. Studie se zabývají často terapií bolesti, kde mají pozitivní výsledky, dále se zabývají např. terapií nauzey, zvracení. Pozitivní výsledky jsou i při mírnění symptomů neuropatické bolesti nebo xerostomie. Mezinárodní společnost integrativní onkologie formulovala i rámcová doporučení pro užití metod tradiční čínské medicíny u onkologických pacientů. Na Masarykově onkologickém ústavu proběhla pilotní studie Akupunktura jako doplňková léčba nevolnosti a zvracení po chemoterapii BEP. Nyní je na začátku studie věnující se akupunktuře jako léčebné modalitě akutní toxicity v radioterapii nádorů hlavy a krku.

XII. Psychosociální péče

XII/143. MOŽNOSTI A ÚSKALÍ KOMUNIKACE S PACIENTEM S VELMI POKROČILÝM ONEMOCNĚNÍM

SLÁMA O.¹, ALEXANDROVÁ R.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

Komunikace s pacientem s velmi pokročilým onkologickým onemocněním představuje pro každého onkologa náročnou výzvu. Jak pacientovi srozumitelně sdělit, v jaké situaci se nachází a před jakými volbami stojí? Jak poctivě popsat přínos a rizika X-té linie nekurativní systémové léčby? Jak s pacientem hovořit o prognóze a pravděpodobné délce zbývajících života? Jak pozitivně komunikovat koncept paliativní péče? Jak s pacientem vytvořit individuální plán paliativní péče? Jak podpořit jeho potenciál zvládnutí těžké situace a posílit zkušenost smyslu a naděje? Workshop má za cíl na tyto otázky hledat odpovědi a nabídnout praktické tipy pro klinickou praxi. Po krátkém teoretickém úvodu budou prezentovány konkrétní komunikační scénáře pro nejčastější kritické situace. V závěrečné diskusi budou probírány možnosti a limity současné onkologické komunikační praxe.

XII/178. VALIDATION OF THE CZECH VERSION OF THE FACT-B SCALE FOR MEASURING QUALITY OF LIFE IN BREAST CANCER PATIENTS

JARCOVSKÝ J.¹, SKŘIVANOVÁ K.², BENEŠOVÁ K.¹, NEDVĚD J.³, BRANČÍKOVÁ D.⁴, PETERKOVÁ H.², SVĚRÁK T.^{2,5}, ANDERKOVÁ Ľ.^{2,5}, ELFMARKOVÁ N.^{2,5}, DUŠEK L.¹

¹ Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, ² Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno,

³ Clinical psychology surgery of PhDr. Dagmar Konecna s.r.o, Zahřeb na Morave, ⁴ Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Masaryk University, School of Medicine, Brno, ⁵ Applied Neuroscience Research Group, CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno

Improvements in the outcomes of cancer treatment have drawn more attention to longitudinal monitoring of the quality of life (QOL). Functional assessment of cancer therapy (FACT) is a standard instrument for QOL measurement in cancer patients; a variant FACT-B is used for breast cancer patients. The aim of this study is to report the validation results of FACT-B translation to the Czech language; it is the first validation ever of a QOL instrument for breast cancer patients in the Czech Republic. A total of 106 breast cancer patients were consecutively recruited. Out of those, 23 patients were selected for sensitivity testing and followed prospectively, while the remaining 83 were selected for psychometric analysis. The validation results are similar to other validations of national FACT-B translations with a good reliability and sensitivity, and a reliable internal structure after translation. The analysis of its internal structure revealed the hidden factors attributable to subscales of FACT-B, and proved the cross-cultural relevance of the Czech translation. Our results suggest that the Czech translation of FACT-B is a reliable and valid instrument for QOL measurement for breast cancer patients in the Czech Republic, and that it can be used in future research and/or clinical practice.

XII/231. KOGNITIVNÍ TRÉNINK ONKOLOGICKY LÉČENÝCH PACIENTŮ V MOÚ

KRYŠKOVÁ L.¹, ROMAŇÁKOVÁ M.²

¹ Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno, ² Ambulance klinické psychologie, psychosomatiky, psychoonkologie a psychodiagnostiky, Brno

V naší praxi se často setkáváme s onkologicky léčenými pacienty, u nichž dochází k poruchám kognitivního výkonu – kde se často jako dominující jeví porucha exekutivních funkcí (pracovní paměť, plánování, organizování atd.), pozornosti, krátkodobé paměti, fatických potíží aj. Narušení kognitivních funkcí může být projevem základní onkologické diagnózy, avšak může vzniknout sekundárně jakožto následek onkologické léčby, příp. dalších přidružených onemocnění našich pacientů. Následkem poruchy kognitivních procesů, které prakticky zprostředkovávají náš kontakt s vnějším světem, může dále docházet k tendenci pacientů k sociální izolaci, poklesu energie, vzniku anhedonie, apatie a úzkostné symptomatologie. Organicky podmíněná emotivita a její projevy se mohou taktéž participovat na svízelném interpersonálním fungování a vnímání sebe sama. Tento řetězec reakcí dále ovlivní pacientovo sebepojetí, které bývá často nerealisticky zkreslené, nezřídka pocit vlastní insuficience vede ke vzniku depresivního ladění a celkově snížení kvality života. Průzkumy bylo dokázáno, že včasný kognitivní trénink, který se v našich podmínkách snažíme onkologickým pacientům šít „přímo na míru“ (podmínkou kognitivního tréninku je realizace neuropsychologického vyšetření, které umožní screening základních kognitivních funkcí, které jsou u pacientů nejvíce postiženy), má vliv na zvýšení efektivity nejen jednotlivých kognitivních modalit, ale následně pak mají pozitivní dopad např. na komunikační schopnosti pacientů, jejich sebehodnocení, sebeobraz, zvýšení jistoty v rámci vlastního autonomního fungování. Jeho program dále přizpůsobujeme aktuálním možnostem a potřebám pacienta. Dalším benefitem je možnost navázání psychotherapeutického kontaktu, který je jinak limitován (např. pro sníženou schopnost reflexe vlastních schopností, stud. pocit nejistoty). Během nácviku kognitivního tréninku tak může terapeut působit rovněž v psychotherapeutické rovině, zabezpečit další psychické potíže, které pacientům ztěžují jejich cestu při návratu do běžných životních podmínek.

XII/232. PEER PROGRAM PSYCHOSOCIÁLNÍ PODPORY ZDRAVOTNICKÝM PRACOVNÍKŮM

KOCOURKOVÁ J.¹, MALÁ T.², AUDYOVÁ M.³, CIPROVÁ T.⁴

¹ Odbor nelékařských zdravotnických pracovníků, MOÚ, Brno, ² Úsek kvality, MOÚ, Brno, ³ MOÚ, Brno, ⁴ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Management nelékařských zdravotnických pracovníků se na základě dat zjištěných anonymním dotazníkem rozhodl aktivně napomáhat snižování stresové zátěže zejména sester (NLZP) a to zavedením Peer programu péče a podpory zdravotnickým pracovníkům v Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ). Peer program je preventivní program, který je postaven na filozofii poskytování psychosociální intervence speciálně proškoleným kolegou z řad vrstevníků. Vrstevníci jsou v tomto případě osoby, které si jsou blízké nejen věkem, ale také sociálním postavením a pracovním zařazením. Mnozí sdílejí společné zájmy, role a hodnoty, což nahrává možnosti ztotožnění se cílové skupiny zdravotníků v krizové situaci s peerem. Peer je kolega, člen týmu. Prošel speciálním školením, v němž získal kompetence vést preventivní programy zaměřené na zvládání zátěžových situací ve zdravotnictví a poskytovat podporu a péči zdravotnickým pracovníkům, kteří se zúčastnili mimořádné události. Ambicí Peer programu péče a podpory zdravotnickým pracovníkům v MOÚ je zvýšit povědomí zaměstnanců o kompetencích peerů, zajistit dosažitelnost peera v případě potřeby jednotlivých zaměstnanců, zvýšit využívání služeb peera a tím napomoci snížení vnímání stresových situací na pracovišti, kde u onkologicky nemocných pracují zdravotníci pod velkým stresem a emočním vypětím. Zájem stát se peerem a proškolit se v dané problematice projevilo 14 NLZP z řad zaměstnanců MOÚ. Z těchto bylo na základě hodnocení předpokladů pro peer program vybráno pět vhodných uchazečů, kteří absolvovali certifikovaný vzdělávací program „Peer program péče a podpory zdravotnickým pracovníkům – Strategie zvládání psychicky náročných profesních situací“ pořádaný na NCO NZO v Brně. Vyškolení peeri poskytují v současné době svoje služby zaměstnancům MOÚ formou řízených rozhovorů. V případě, že peer na základě zjištěných informací zjistí, že kolega potřebuje v zátěžové situaci pomoc dalších specialistů (např. psychologa), může předat zaměstnanci kontakt a zajistit kontinuitu služby tak, jak si situace vyžaduje. Skupina peerů je pak v rámci MOÚ vedena tak, aby byly umožněny pravidelné schůzky, supervize. U peerů je důležitá prevence syndromu vyhoření. Lze totiž předpokládat, že zájem o služby peerů do budoucna poroste a jejich vyčerpání bude narůstat. Projekt „Peer program péče a podpory zdravotnickým pracovníkům v MOÚ“ se umístil na 1. místě osmého ročníku celostátní soutěže Bezpečná nemocnice.

XII/313. PRAKTICKÁ DOPORUČENÍ PRO OŠETŘUJÍCÍ LÉKAŘE – KDY, U KOHO A PROČ INDIKOVAT PSYCHOLOGA V KONTEXTU RIZIKA PORUCHY PRACOVNÍ ADAPTACE U PACIENTEK S RAKOVINOU PRSU

ŠUTOROVÁ V.¹, ROMAŇÁKOVÁ M.²

¹ Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno, ² Klinický psycholog, Brno

Východiska: Jako kliničtí psychologové se setkáváme v praxi s ženami s rakovinou prsu, které žádají o odbornou péči až v době žádosti o pracovní neschopnost. Stabilizace jejich zdravotního stavu vyloučila spolu s tím automatickou kompenzaci psychických příznaků, především z okruhu úzkostí a deprese. Namísto aby ženy byly vytipovány a doporučovány do psychologické péče včas, již v době léčby, očekávají od nás později úlevy až v době sekundární traumatizace při ztrátě zaměstnání, příp. k obhájení nároku na invalidizaci samotnou. **Cíl:** Účelem přednášky je informovat odborníky o psychických stavech doprovázející ženy s rakovinou prsu. Přiblížit jim, kdy je vhodné indikovat psychoterapeutickou péči tak, abychom předcházeli sekundární traumatizaci v době ztráty pracovní role, či invalidizaci pacientek z psychických důvodů, abychom nepodporovali nežádoucí protektivní zdravotnický trend, vč. finančních nákladů státu. Upozorníme na rizikové faktory nezaměstnanosti, nároky zaměstnavatele, psychické důsledky léčby a jejich ovlivnění psychoterapeutickou péčí. Chceme apelovat na nutnost monitorování rizikovosti pacientek v nástupu do zaměstnání a ukázat – jakou roli má v resocializaci pacientek psychologická péče. **Závěr:** Sdělení přináší praktické implikace prevence nezaměstnanosti u pacientek s rakovinou prsu. Vidíme jako řešení informovat ošetřující a obvodní lékaře o psychických příčinách invalidizace. Budeme prezentovat: jak vytipovat pacientky, která pacientka profituje, kdy zahájit spolupráci s odborníkem na duševní zdraví.



Sledujte v aplikaci
SmartCongress BOD
bod.smartcongress.cz

XII/373. ODBORNÁ SUPERVIZE V BALINTOVSKÉ SKUPINĚ „ASERTIVNÍ TECHNIKY“

ŠUTOROVÁ V.

Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

Východiska: Jako kliničtí psychologové víme, že úspěšná komunikace ve zdravotnictví předpokládá nároky na sdělování odborníka vycházející především z porozumění reakcím pacienta a této specifické role, umění psychologické úrovně komunikace s cílem empatie, avšak zároveň zachování osobní pohody, a tím prevence burn-out syndromu. Záleží nám na tom, aby v komunikaci nedocházelo k tak častým sporům, ale abychom nacházeli uspokojivá řešení pro obě strany. Pojďme si říct, co můžeme udělat víc v našich sociálních dovednostech, jak uplatnit přiměřené vyjadřování obohacené o respekt a vřelost, a tvořit tak blízké vztahy. **Cíl:** Účelem uvedeného workshopu je si ve formě odborné supervize ve skupině sdělit „jak komunikujeme“, a podléháme-li manipulaci. Naučíme se řešit sporné situace dohodou, a tímto snižovat frustraci a zátěž v komunikaci s pacientem. Předpokladem je ochota se podělit se všemi zúčastněnými o vlastní problém v komunikaci (např. „pacient je bezmocný a nespolupracující, je mi ho líto“ nebo „pacient mě ponižuje, vyčítá, jak se bránit?“). Zaměříme se na osobu a vztah s pacientem. Jako nástroj pomoci budeme rozvíjet asertivní schopnosti zdravotníka samotného. Ukončíme krátkou prezentací asertivního jednání, kde zakomponujeme naučené praktické znalosti s teoretickými. Účast max. 10 lidí ve skupině. **Závěr:** Předkládaný workshop nabízí osobní zkušenost v oblasti asertivního jednání s onkologickým pacientem. Bude se tak dít ve skupině kolegů, kteří si budou vzájemně sdělovat své nápady tak, jak se budou učit s moderátorem skupiny technice naslouchání, sdělování potřeb i nepřijemností, věcnosti kritiky, respektu, kompromisu, laskavosti atd. Jako vedlejší produkt setkání si uchazeč odnese kompetenci kontroly duševního zdraví ve stresové zátěži. Předpokládá aktivní „sebe-odhalující“ účast před skupinou, zachování diskrétnosti mimo skupinu.

XIII. Pacientské organizace a spolupráce s veřejností

XIII/365. PÉČE O NOVÉHO PACIENTA SE STOMÍÍ, POMOC V LÉČBĚ

ŘEDINOVÁ M., TYRPEKL K.

České ILCO – dobrovolné sdružení stomiků, Praha

Nedostatek informací a neznalost problematiky budí strach. Onemocnění střev, založení stomie bylo dlouho téma, o kterém se veřejně nemluvalo. I dnes stomie vyvolává větší obavy než je nutné. Zdravotní péče je v této zemi opravdu dobrá. Stomie ale zůstává omezením, se kterým není vždy jednoduché žít. Jen osvětlení lékaři najdou dostatek času, aby pacientovi vysvětlili, co znamená žít s vývodem. Chybí jednotný systém péče o tyto pacienty. Jen v některých nemocnicích mají proškolené sestry dost prostoru pro práci s novými pacienty a pomoc stávajícím stomikům. Dobře fungujících STOMAPORADEN není dostatek. Přitom je zřejmé, že dobrá péče o pacienty se vyplácí. Předchází se problémům, stomie je kontrolována, pacient dostane vždy pomůcku, která dobře kompenzuje jeho postižení, není zbytečně stresován. Nikdo neví a necítí tak dobře jako stomici sami, co je třeba udělat pro to, aby se lidé se stomií cítili dobře. Dlouholetý stomik může poradit jak lze řešit každodenní problémy. Zvláště čerstvě operovaným a jejich rodinám pomáhají zkušenosti mnohaletých stomiků. Z těchto úvah vznikla svépomocná organizace České ILCO. Již desítky let školíme dobrovolníky z řad zkušených stomiků, kteří chtějí a umějí pomoci novým pacientům. Dlouhodobě nabízíme setkání s pacientem a rodinou před operací. Mnoha pacientům to ulehčí pobyt v nemocnici, když mohou předem mluvit s člověkem, který prošel stejnou situací a začlenil se do každodenního života. Zmírní to strach a zvyšuje důvěru v budoucnost. Užitečné informace v ILCO spolcích získávají pacienti a rodina i po propuštění z nemocnice. Ve dvou nemocnicích využívají služby návštěv zkušených stomiků, speciálně k tomu vyškolených DOBROVOLNÍKŮ ILCO u lůžka v nemocnici. Návštěvník nebo návštěvnice nedává žádné lékařské rady, nýbrž reaguje na otázky, které jdou nad rámec zdravotní péče. Pacienta uklidní, poskytnou mu praktické rady a ukáží, že na problém není sám. Dobrovolníci se po-



dílejší na komplexní léčbě pacientů – stomiků zlepšením psychosociálních podmínek. Mnoho stomiků trpí kýlou. České ILCO ve snaze pomoci pacientům i zdravotníkům vydalo ve spolupráci s fyzioterapeutkou Mgr. Andreou Tyrpeklovou a za finanční podpory Ligy proti rakovině Praha brožuru JAK PŘEDCHÁZET KÝLE PO OPERACI BŘICHA. Jednoduchým způsobem je zde popsáno, jak vstávat z postele, jak vhodným způsobem posilovat břišní stěnu a pánevní dno. Náš cíl je, aby se brožura dostala k nejvíce pacientům. Je k dispozici ve stánku Českého ILCO, nebo si ji můžete objednat na e-mailu ceske.ilco@centrum.cz. Podporu získají stomici ve spolcích stomiků. Více na www.ilco.cz.

XIV. Hereditární nádorové syndromy

XIV/217. REKONSTRUKČNÍ OPERACE PRSU U PACIENTEK S BRCA MUTACÍ

KIMLEOVÁ K., STAŇKOVÁ Š., ULRYCH J., FRÝBA V., KOŽELSKÝ P.

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

Úvod: Incidence karcinomu prsu v ČR je 133/100 000 (www.svod.cz; 2013). Sporadický karcinom se vyskytuje v 90–95 % případů, hereditární karcinom v 5–10 %. Hereditární karcinom prsu je nejčastěji asociovaný s mutacemi BRCA1 a BRCA2. U nosiček mutace genu BRCA1 a BRCA2 je celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu 40–85 %. Do 40 let věku onemocní karcinomem prsu 19 % žen s BRCA1 mutací a 12 % žen s BRCA2 mutací. **Metodický rozbor:** Terapeutický postup u pacientek s BRCA1,2 mutací závisí na tom, zda byla genetická mutace prokázána ještě před rozvojem maligního onemocnění nebo až po diagnostice karcinomu prsu. Pokud se v rámci screeningového vyšetření rodinných příslušníků prokáže BRCA1,2 mutace, jsou tyto ženy pečlivě dispenzarizovány a ve věku 35–40 let jim je doporučena profylaktická bilaterální mastektomie a adnexektomie. Metodou volby je kůži šetřící mastektomie s rekonstrukční prsní operací v jedné době. U pacientek s karcinomem prsu a mutací BRCA1,2 diagnostikovanou ex post se primární terapeutický postup odvíjí od pokročilosti karcinomu prsu dle obecných doporučení. Pacientky s časným karcinomem prsu po prs šetřícím výkonu a dokončení adjuvantní chemoterapie a radioterapie jsou indikovány k oboustranné ablaci prsů se současnou rekonstrukcí. Pacientky s pokročilým karcinomem prsu jsou po neoadjuvantní léčbě indikovány k radikální ablaci prsu a exenteraci axily. Následnou rekonstrukční operací s druhostrannou profylaktickou ablací podstupují tyto pacientky odloženě. Neoadjuvantní chemoterapie nezvyšuje rizika rekonstrukčních operací. Naproti tomu následná adjuvantní radioterapie zvyšuje počet komplikací a pokud je pacientka indikována k adjuvantní radioterapii, není doporučováno provedení okamžité prsní rekonstrukce. **Kazuistika:** Naše kazuistika pacientky s mutací BRCA1 demonstruje jedno z možných řešení. Nemocná měla 9/2012 diagnostikovaný invazivní ductální karcinom prsu (pT1a pN0 M0; stadium IA) a byla indikována k sektorální resekcii prsu s mapováním sentinelové uzliny a následně adjuvantní chemoterapii a radioterapii. Doporučené genetické vyšetření prokázalo mutaci genu BRCA1. V 10/2015 pacientka podstoupila bilaterální preventivní adnexektomii s hysterektomií. Po ukončení onkologické léčby byla provedena bilaterální preventivní kůži šetřící mastektomie s rekonstrukcí implantáty. **Závěr:** Možnost okamžité nebo odložené rekonstrukce prsu pro profylaktické nebo léčebné mastektomii nabízí pacientkám s BRCA mutací kosmeticky příznivé řešení, a snižuje tak obavy z mutilující primární onkologické operace.

XIV/308. KARCINOM PRSU U MLADÝCH ŽEN – KORELACE NOVĚ ZJIŠTĚNÝCH GENETICKÝCH MUTACÍ S ODHADOVANÝM INDIVIDUÁLNÍM RIZIKEM A RADIOLOGICKÝMI DIAGNOSTICKÝMI METODAMI

ZIMOVJANOVÁ M.¹, STEYEROVÁ P.², KLEIBLOVÁ P.³, ŽÍŽALOVÁ J.⁴, SKOVAJSOVÁ M.⁴, DANEŠ J.², PETRUŽELKA L.¹

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

³ Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. LF UK v Praze, ⁴ Breast Unit Prague, Mamma centrum Háje, Praha

Karcinom prsu u mladých žen zůstává diagnostickým a terapeutickým problémem. Vysoce riziková skupina žen, zdravých nosiček mutace v genech BRCA1/2, podstupuje specializovanou dispenzarizaci pomocí magnetické rezonance (MRI) od velmi mladého věku. Identifikace zdravých nosiček mutací v populaci vychází z pozitivního testování BRCA1/2 mutací v rodinách, kde byl zaznamenán významný výskyt karcinomu prsu a vaječníků. Vedle BRCA1/2 skupiny pacientek s karcinomem prsu se setkáváme s mladými nemocnými, které jsou diagnostikovány za pomoci konvenčních zobrazovacích metod – mamografie a ultrasonografie (MMG + UZ). Rodinná a osobní anamnéza těchto pacientek je různorodá, často nemají zvýšeno riziko vzniku karcinomu prsu. Patogenní genové alterace mohou být nalezeny v následném (postsymptomatickém) molekulárně-genetickém testování. Zobrazovací radiologické metody u žen mladších 40 let vykazují nízkou senzitivitu a efektivitu vyšetření. Proto je karcinom prsu u těchto žen často diagnostikován v pokročilejším stadiu, kdy pacientka již udává symptomy onemocnění. Naopak specializovaná dispenzarizace zdravých nosiček BRCA1/2 mutací zvyšuje pravděpodobnost časně detekce asymptomatického karcinomu prsu. V této práci koreluje rodinnou a osobní anamnézu mladých pacientek s karcinomem prsu s výsledky molekulárně-genetického testování hlavních predispozičních genů. Dále jsou vyhodnoceny jednotlivé radiologické zobrazovací metody, které vedly ke stanovení diagnózy onemocnění u pacientek s odlišným individuálním rizikem vzniku karcinomu prsu.

XV. Nádory prsu

XV/51. VÝVOJ CHIRURGICKÝCH VÝKONŮ V AXILE

GATĚK J.

Chirurgické oddělení, Nemocnice Atlas, Zlín

Disekce axily byla po dlouhé roky prováděna jako součást chirurgického léčení karcinomu prsu. Byla významným prognostickým faktorem a spolu s prevencí regionálních recidiv vedla k nastavení a kontrole léčby. Léčebný efekt disekce axily byl zpochybňován. Pouze u stavů s metastázami v uzlině v počtu od jedné do tří uzlin byl disekci přisuzován velmi limitovaný kurativní efekt. Disekce axily je velmi radikální výkon, který je provázen významnými komplikacemi, které snižují kvalitu života pacientek, zvláště když se jedná o lymfedém. Zásadní změnou ve výkonech v axile byla biopsie sentinelové uzliny (SLN), která radikálně změnila rozsah výkonů v axile. Bezpečnost SLN byla potvrzena studií NSABP B-32. Vyšetření sentinelové uzliny přineslo množství nových nálezů, což dřívější systém hodnocení velkého množství uzlin v takové míře neumožňoval (ITC, mikrometastázy). V těchto případech následovaly disekce, od kterých na základě konference v St. Galen v roce 2011 bylo upuštěno. Další studie The American College of Surgeon Oncology Group Z0011 omezila disekci axily i v případech dvou makrometastáz. Studie Z1071 upravila disekci axily po neoadjuvantní chemoterapii. V obou případech došlo k dalšímu poklesu počtu disekcí axily. Za 20 let došlo k významnému omezení radikálního výkonu v axile a je tak možné chirurgickou terapii velmi individualizovat.

XV/52. HISTOPATOLOGIE MAMÁRNÍCH RESEKÁTŮ PO NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII

NENUTIL R.

Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

Neoadjuvantní systémová léčba karcinomu prsu umožňuje parciální chirurgické řešení rozsáhlejších nádorů. Vyhodnocení odpovědi může sloužit i jako vodítko k další stratifikaci pacientek podle rizika relapsu, případně k hodnocení účinnosti nových léků. Tyto indikace vyžadují ověření kompletnosti resekce a zhodnocení regrese nádoru. Z toho plynou zvýšené nároky v případech s výraznější regresí na chirurga a následně na patologa. Kompletní klinická odpověď neznamená kompletní histopatologickou remisi (pCR) až v 60 % případů, naopak až 20 % případů s klinickou suspekci na reziduum má pCR. Vývoj léze může být v případě pCR velmi rozdílný, počínaje vazivovým zajizvením a konče kompletním vymizením tumoru bez narušení struktury žlázy. Zpracování resekátů po neoadjuvanci má svá specifika. Patolog musí v první řadě lokalizovat suspektní oblasti k vyšetření. Je nutné mít k dispozici snímky v PACS, vč. pooperačního vyšetření u parciálních resekátů. U mastektomií po barevném označení resekční spodiny a okrajů do podkoží prořezáváme sériově resekát v sagitální rovině kolmo na kůži ve cca 0,5 cm odstupech. Pokud není ložisko patrné, snažíme se najít lokalizační klip a blokuje celou oblast kolem něj, případně blokuje extenzivně oblast předpokládaného tumoru dle zobrazovacích metod. U parciálních resekátů je postup obdobný, menší z nich lze po barevném označení nechat fixovat a prořezávat fixované. Pokud léze není patrná, padá zde v úvahu i kompletní zablokování v histotopogramech. Klademe zde rovněž větší důraz na označení a orientaci okrajů k ověření kompletnosti resekce lůžka tumoru. Vyšetření SNB probíhá standardním postupem, jedinou výjimkou je snad nevhodnost pooperačního vyšetření u zajizvených, původně postižených uzlin. Histologicky dochází v nádoru při regresi k různému stupni edému, zánětlivé a desmoplastické reakce. Z hlediska reportování je zásadní vyhodnocení stupně regrese standardní škálou. Minimem je hodnocení podle Chevaliera. Je dobře reprodukovatelné při omezené kvantifikaci nádorové odpovědi jen do tří stupňů (žádná – nějaká – kompletní). O pCR pak jde pouze v případě, že není přítomen reziduální karcinom in situ, není přítomna reziduální invaze lymfatických cév a jsou zcela negativní uzliny vč. nepřítomnosti izolovaných nádorových buněk. Škály mohou zahrnovat i srovnání celularity nádoru před léčbou a po ní vč. kalkulace rozměrů (škála RCB – residual cancer burden). Doporučené standardy byly recentně publikovány (Provenzano E et al. Mod Pathol 2015; 28: 1185–1201).

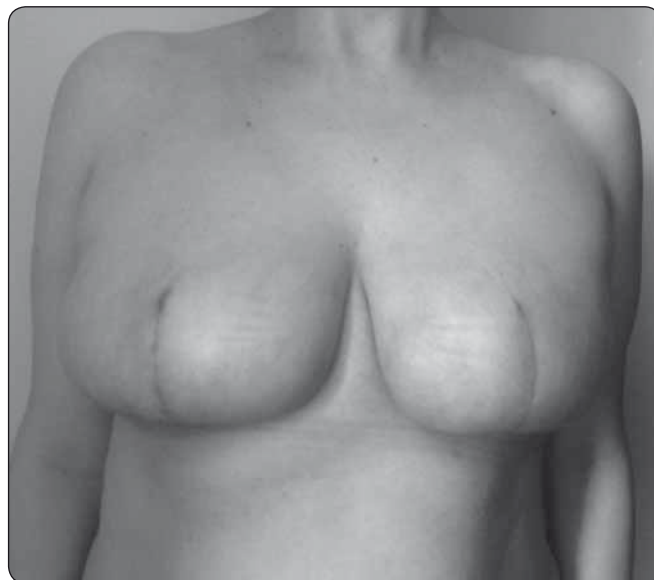
XV/54. ROLE PLASTICKÉHO CHIRURGA V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU

ZÁRUBOVÁ L.^{1,2}, GURLICH R.¹, SUKOP A.²

¹Chirurgická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha, ²Klinika plastické chirurgie 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Strategie léčby karcinomu prsu se během 20 let přesunula od koncepce lokoregionálního onemocnění k chápání karcinomu prsu jako systémového onemocnění. Na toto reaguje i chirurgická léčba, která se zákonitě změnila ve prospěch „méně extenzivním výkonům“. Vzhledem k anatomickému uložení prsní žlázy v podkoží nad fascií, nabízí se přizvat do týmu, podílejícím se na léčbě karcinomu prsu, i plastického rekonstrukčního chirurga. Týká se jak prs zachovných výkonů (breast conserving surgery), kde se součástí staly výkony onkoplastické, tak mastektomií, resp. kůži šetřících mastektomií (skin sparing mastectomy) s rekonstrukcí implantátem i wise patern mastektomií. Dalším argumentem k přivzetí plastika do týmu je doporučení společnosti lékařské genetiky SLG, kde se dramaticky „rozvolňují“ kritéria pro genetický testing. Tento nový guideline bude zákonitě měnit management chirurgické léčby u pacientek s karcinomem prsu ve smyslu posunu k skin sparing mastektomiím s rekonstrukcemi prsu – okamžitými i odloženými, a zapojení plastického rekonstrukčního chirurga bude nutností v daleko větší míře než tomu bylo doposud, protože v kompetenci plastické chirurgie jsou profylaktické (risk reduction) operace. S touto strategií nepřicházíme první, jsme vlnkou lodí pouze v rámci ČR. Ve světě již v roce 1991 Kroll publikoval soubor 100 pacientek s invazivním karcinomem prsu, chirurgicky léčených mastektomií s okamžitou rekonstrukcí implantátem. Metaanalýza sdělení s touto problematikou (několik tisíc pacientek, dlouhý follow-up) publikovaná v The Breast v roce 2012 Geniem demonstruje, že není rozdíl mezi lokální rekurencí a přežitím u pacientek, které podstoupí mastektomií s okamžitou rekonstrukcí prsu, oproti mastektomiím samotným, proto NCCN 3.2015 bere skin sparing mastektomií s rekonstrukcí prsu jako standard chirurgické léčby. Další variantou, kterou po seznámení se se základy plastické chirurgie je možno nabídnout pacientkám s objemnějšími prsy a karcinomem prsu, je wise patern mastektomie za využití deepitelizovaného kaudálního laloku. Zachování onkologické radikality je často diskutovanou

otázkou. Proto se nám líbí koncepce prsního chirurga (breast surgeon), který má erudici onkochirurgickou i plastickou. Tuto myšlenku správně uchopili v zemích s vyspělým systémem zdravotnictví, ale i jinde v Evropě. My se ještě urputně bráníme. Poselství našeho sdělení – rekonstrukční a onkoplastické výkony jsou integrovanou součástí léčby karcinomu prsu.



XV/55. NOVINKY V DETEKCI SENTINELOVÝCH UZLIN U KARCINOMU PRSU

COUFAL O.

Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno; Klinika komplexní onkologické péče, LF MU a MOÚ, Brno

Sentinelová biopsie se stala samozřejmou složkou chirurgické léčby karcinomu prsu. Za „zlatý standard“ metody detekce sentinelové uzliny (SN) byla dlouhou dobu považována kombinovaná metoda s použitím lymfoscintigrafie a vitálního barvení. Názory na optimální způsob detekce SN však procházejí neustálým vývojem. Data z některých studií naznačují, že samotná lymfoscintigrafie s použitím příruční gamma-sondy může být v rukou zkušených operátorů stejně efektivní jako kombinovaná metoda. Hledají se také zcela nové způsoby, které by potenciálně mohly lymfoscintigrafii nahradit, čímž bychom se vyhnuli nutnosti práce s radioaktivními látkami. Nadějně se jeví metoda detekce pomocí paramagnetických částic, i když k definitivnímu vyjasnění jejího praktického uplatnění zbývá zodpovědět některé otázky spojené s přetrváváním aplikované látky v prsu po konzervativních výkonech. Atraktivní se zdá také detekce SN pomocí indocyaninové zeleně využívající fluorescenčního jevu a jeho vizualizace speciálním detekčním systémem. Zcela novou a potenciálně progresivní oblastí je možnost méně invazivního zjišťování stavu SN s využitím zobrazovacích metod, např. kontrastního ultrazvuku. V příspěvku budou shrnuty nové literární údaje a prezentovány vlastní zkušenosti s detekcí SN pomocí paramagnetických částic a indocyaninové zeleně.

Práce byla podpořena projekty MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a MŠMT – NPU I – LO1413.

XV/106. LOBULÁRNÍ KARCINOM PRSU

PETŘÁKOVÁ K.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Invazivní lobulární karcinom (ILC) je druhým nejčastějším typem invazivního karcinomu prsu. Tvoří přibližně 8–14 % všech karcinomů prsu. Častěji se jedná o multicentrické/multifokální a bilaterální nádory. Nádory jsou v době diagnózy větší a mají častěji postiženy axilární lymfatické uzliny. ILC roste lineárně podél ductů, a proto je hůř detekovatelný pomocí mamografie. Z tohoto důvodu bývá častěji indikované předoperační MRI vyšetření k přesnému stanovení rozsahu onemocnění. Nevýhodou MRI vyšetření je častá falešná pozitivita, která může vést ke zbytečně radikálnější chirurgii. Při nálezu ILC bývá často indikována bilaterální mastektomie (ME). ILC se dává do korelace s lepší prognózou. To platí však pouze během prvních šesti let sledování ve srovnání s IDC, při delším sledování je to však naopak. ILC metastazují do atypických lokalit. Méně často do plic a CNS, častěji do ovaríí a gastrointestinálního traktu. Přibližně 90 % ILC má pozitivní estrogenové receptory (ER) a příznivější fenotyp nádoru: nižší grade, nižší proliferaci a negativitu HER2 a jsou E-cadherin negativní. Většina ILC by tedy měla patřit mezi luminální A karcinomy prsu, reálně však byla pouze polovina ILC klasifikována jako nádory luminální A. Současná molekulární klasifikace podtypů karcinomu prsu je založena na biologii invazivního ductálního karcinomu (IDC). ILC se dává do souvislosti s lepší prognózou. I když poslední retrospektivní analýza předpokládá, že pacientky s ILC léčené adjuvantní HT mají menší prospěch z léčby než pacientky s invazivním ductálním karcinomem. Léčebná odpověď na neadjuvantní chemoterapii je podle výsledků klinických studií u ILC nižší než u IDC a to stejně platí i pro metastatické onemocnění. Vzhledem k malému počtu pacientek s ILC zařazených do klinických studií jsou informace o léčbě ILC omezené.

XV/108. REZIDUÁLNÍ CHOROBA PO NEADJUVANTNÍ CHEMOTERAPII – VÍME, JAK DÁL?

PALÁCOVÁ M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Neoadjuvantní terapie (NAT) je součástí standardní terapie u pacientek s lokálně pokročilým karcinomem prsu a stále častěji je indikována i u pacientek s časným karcinomem prsu. Patologická kompletní remise (pCR) je v současné době považována za prediktor dlouhodobého klinického benefitu – jako jsou bezpříznakové období a celkové přežití. Na základě společné analýzy 12 mezinárodních klinických neoadjuvantních studií bylo spojení mezi pCR a dlouhodobým efektem terapie prokázáno nejvíce u nádoru triple negativních (TNBC) a HER2 pozitivních, hormon-receptor (SR) negativních, které byly léčeny trastuzumabem, dále u nádorů SR pozitivních s vysokým gradem (Cortazar). U pacientek, u kterých bylo dosaženo pCR, se pětileté přežití pohybuje ve většině studií nad 90 %. Naopak velmi špatná je prognóza pacientek, u kterých pCR dosaženo nebylo. Ty jsou ohroženy ve vysokém procentu recidivou onemocnění a naše léčebné možnosti především u skupiny pacientek TNBC jsou velmi limitované. Ale i u pacientek, u kterých bylo dosaženo pCR, se vyskytují recidivy onemocnění – rizikovým faktorem se jeví především mladší věk a vyšší TNM klasifikace – klinické stadium IIIB a IIIC (Chaundry M 2015), popř. velikost tumoru (Fei 2015). Jaké jsou naše možnosti především u pacientek s TNBC, u kterých nebylo dosaženo pCR? Lze vůbec v současné době využít některé ze standardních léčebných metod, kde je prokázán benefit u této tak prognosticky nepříznivé skupiny žen? Jaké jsou perspektivy? Heterogenní odpověď u TNBC na NACHT naznačuje, že příčinou nebude jenom rezistence, ale i rozdílné subtypy primárního TNBC, které mohou být spojeny s nízkou nebo naopak vysokou odpovědí na NACHT. Práce autorů z Vanderbiltova institutu ukazuje, že na základě Lehmanových 7 subtypů TNBC bylo dosaženo nejlepší odpovědi u nádorů subtypu basal-like 1 (52%), naopak u subtypu basal-like 2 a lumenálního androgenového receptoru bylo dosaženo nejnižší odpovědi (0 a 10%) (Masuda H 2015). V současné době není standardní systémové terapie pro pacientky v TNBC, u kterých nebylo dosaženo pCR. Zatím jedinou možností, ke které se ve výjimečných situacích uchylujeme, je podání adjuvantní CHT většinou na bázi platinového derivátu. Klinické studie s adjuvantní CHT, které doposud proběhly, neprokázaly benefit z podání adjuvantní CHT – studie porovnávající režim CMF nebo ixabepilon vs. observace. Výjimkou je studie prezentovaná v San Antoniu 2015 – studie CREATE-X/JBCRG-04, která prokázala signifikantní rozdíl v parametru DFS i OS při mediánu pětiletého sledování vč. podskupiny pacientek s TNBC (Lee SJ). Dále probíhají klinické studie s metforminem vs. placebo (Goodwin P 2015). Čekáme na výsledky množství klinických studií podávajících metronomickou terapii v adjuvantním podání. Na výsledky těchto klinických studií si musíme ještě počkat.

XV/110. POSTAVENÍ CHEMOTERAPIE A HORMONOTERAPIE V LÉČBĚ ER POZITIVNÍHO POKROČILÉHO KARCINOMU PRSU

KRÁSENSKÁ M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Karcinom prsu s pozitivitou estrogenového receptoru (ER+) představuje asi 75% všech onemocnění u postmenopauzálních žen, v případě premenopauzálních žen je podíl nižší (kolem 50%), většina z nich je HER2 negativních. Dle aktuálně platných odborných doporučení (ESMO, ASCO, NCCN) by měla být většina pacientek s ER+ HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu léčena v úvodu hormonální léčbou. Podání chemoterapie v iniciační léčbě by mělo být vyhrazeno pouze pro nemocné s hrozcí viscerální krizí (závažná orgánová dysfunkce vyhodnocená na podkladě klinické symptomatologie, laboratorních nálezů a rychlé progresse nemocí), nebo pro případ jasné rezistence k hormonální léčbě. Primární rezistence je dle ABC2/ESMO konsenzu z roku 2014 definována jako relaps onemocnění během prvních dvou let adjuvantní hormonoterapie, nebo progresse během prvních šesti měsíců 1. linie metastatického onemocnění. K sekundární rezistenci, to je postupné ztrátě citlivosti k hormonoterapii, dospěje během léčby naprostá většina nemocných. Jako strategie k oddálení jejího rozvoje je možné využít dva postupy – sekvenční podání hormonoterapie s odlišným mechanismem účinku a kombinace hormonoterapie s cílenou léčbou. Mezinárodní guidelines doporučují standardně do léčby 1. linie postmenopauzálních žen nejčastěji nesteroidní inhibitor aromatázy třetí generace (anastrozol, letrozol, exemestan), nebo tamoxifen, nebo fulvestrant (nemá v 1. linii registraci v Evropě), do 2. a 3. linie fulvestrant nebo kombinaci exemestan + everolimus (u kombinované léčby lze očekávat vyšší účinnost, ale je toxičtější), do další linie je možné využít progestiny nebo vysoké dávky estrogenu. Premenopauzální ženy mohou být léčeny samotnou ovariální ablací/supresí, nebo tamoxifinem, nebo kombinací ovariální suprese a hormonální léčby. Odpověď v 1. linii predikuje odpověď na další linie hormonální léčby. Aktuální práce zkoumající běžnou onkologickou praxi v USA a Evropě ukazují, že tato doporučení nejsou v praxi dodržována a chemoterapii je stále léčena třetina nemocných v 1. linii a asi 60% pacientek ve 2. linii léčby, přestože je hormonoterapie obecně lépe tolerována a poskytuje pacientkám lepší kvalitu života. Chemoterapie by měla být u většiny nemocných podána až v případě selhání několika linií hormonální léčby. Základem edukační přednášky bude prezentace kazuistiky nemocné s diskuzí léčebného postupu a jeho odůvodněním daty z klinických studií.

XV/169. POSTAVENÍ BIOPSIE SENTINELOVÉ UZLINY V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU PO NEADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIIKRSIČKA P.^{1,2}, FAIT V.^{1,2}, GABRIELOVÁ L.^{1,2}, VRTĚLOVÁ P.^{1,2}, ZAPLETAL O.^{1,2}, FABIAN P.³, SCHNEIDEROVÁ M.⁴, CHRENKO V.^{1,2}¹ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ² Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno, ³ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno,⁴ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Východiska: Neoadjuvantní chemoterapie se stala důležitou součástí péče pro pacienty s lokálně pokročilým karcinomem prsu, zejména u velkých nádorů, některých biologických subtypů karcinomu prsu, nebo lokálně inoperabilních tumorů u pacientek, které si přejí konzervativní operační výkon. Cílem neoadjuvantní chemoterapie je downstaging nádoru, a tím umožnění konverze z mastektomie na prs zachovný výkon, a také konverze axilární disekce na biopsii sentinelové uzliny. **Cíl:** Na základě našich zkušeností a literárních údajů definovat nejproblematictější otázky managementu chirurgického výkonu v axile po neoadjuvantní terapii. Uvést přínos a rizika jednotlivých možných postupů a v omezeně možné míře navrhnout léčebný algoritmus pro typické situace. **Závěr:** Ještě v nedávné době byla v chirurgické léčbě karcinomu prsu u pacientek s patologickými axilárními uzlinami samozřejmostí

axilární disekce. S příchodem neoadjuvantní chemoterapie se však některé pacientky vykazující úplnou klinickou odpověď axilárních uzlin stávají kandidáty pro biopsii sentinelové uzliny spíše než axilární disekci a jí přidružených komorbidit. Zatímco je biopsie sentinelové uzliny v léčbě rakoviny prsu zlatým standardem, její indikace po neoadjuvantní chemoterapii však zůstává široce diskutována, např. pro timing, riziko falešné negativy či absenci částečné stagingového a kurativního přínosu axilární disekce. Vzhledem k absenci jednoznačného benefitu neoadjuvantního podání chemoterapie v porovnání s adjuvantním doporučujeme, aby neoadjuvantní léčba byla podávána pouze na „high-volume“ pracovištích. Indikace by měla vycházet z mezioborové rozvahy, kdy je nutno nejen zohlednit možný prospěch, ale také předvídat možnost rozpaků při indikaci navazující chirurgické léčby a dalších léčebných modalit.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky (OP VaVpl – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

XV/187. CORRELATION OF PIK3CA MUTATIONS WITH CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES IN BREAST CANCER

KUBOVÁ B.¹, ŠIMOVÁ J.¹, UVÍROVÁ M.¹, ŽMOLÍKOVÁ J.¹, PITRONOVÁ S.¹, BRAVENCOVÁ Z.², TOMÁŠKOVÁ H.³, ONDRUŠEK R.¹, DVOŘÁČKOVÁ N.¹, DVOŘÁČKOVÁ J.⁴

¹CGB laboratoř, Ostrava, ²Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava, ³Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, LF OU v Ostravě,

⁴Ústav patologie, LF OU a FN Ostrava

Background: Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in female. Molecular aberrations in the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway have been documented across cancers, especially PIK3CA mutations and loss of PTEN. But their prognostic/predictive and therapeutic implications are still controversial. **Methods:** Molecular profiling was performed on 266 breast tumour DNA samples isolated from FFPE. PIK3CA (exons 9 and 20) and AKT1 mutations were determined by primer extension method. Status of HER2 gene expression was evaluated by FISH. Progesterone receptor (PR) and estrogen receptor (ER) status was performed by immunohistochemistry. Correlations between PIK3CA mutations and clinicopathological features were estimated with the chi-squared test (95% CI). Relaps-free survival (RFS) rates, in the subgroup of HER2+ breast cancer patient treated with trastuzumab (neoadjuvant/adjuvant) were calculated, based on the Kaplan-Meier method, and the curves were compared using the log-rank test. **Results:** Frequency of PIK3CA mutations were detected in 25.9% (69/266). Mutation p.E17K in AKT1 gene was detected in 1.9% (3/160). PIK3CA mutations were significantly associated with ER+ (p = 0.0004), PR+ (p = 0.004) and borderly significant with low histopathological grade (p = 0.05). Differences in distribution of PIK3CA mutations were found among breast cancer subtypes (ER+, HER2+ and triple negative, p = 0.00635). In the subgroup of 50 HER2+ patients treated with trastuzumab, better RFS was observed in PIK3CA wild-type patients compared with mutated tumours (p = 0.0001). **Conclusions:** This study confirm high prevalence of PIK3CA mutations and their significant correlation with some clinicopathological characteristics in breast cancer tumour. In the present study, focusing on HER2-positive breast cancer treated with trastuzumab, patients with activating mutations in PIK3CA had a poorer outcome than PIK3CA wild-type cases. Currently, there is no sufficient evidence to recommend routine genotyping of PIK3CA in clinical practice, many studies remain still inconsistent, so further data collection is required to draw a definitive answer.

Supported by TE – The Technology Agency programme “Competence Centres”, TE02000058, Center of competence for molecular diagnostics and personalized medicine.

XV/200. CARCINOMA EN CUIRASSE – KAZUISTIKA

RYBKOVÁ D., POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.

Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

Východisko: Karcinom prsu je mimo kožní nemelanomové nádory nejčastější malignitou u žen. Jeho incidence neustále narůstá, poslední data z roku 2013 udávají 77,8 nových případů na 100 000. Mortalita má spíše tendenci k mírnému poklesu. U mužů je výskyt menší než 1 %. Časté je pro ně metastazování do kůže, jedním ze vzácných typů jsou metastázy typu carcinoma en cuirasse – vyskytují se v 0,7–9 % případů. Bývají počátečním projevem onemocnění u 37 % mužů a 6 % žen s diagnózou karcinomu prsu. Jedná se o difuzní tuhé ztužení kůže a podkoží, kdy nádorové buňky vyvolávají masivní fibrotickou reakci – makroskopicky připomínají sklerodermii. Typicky postihuje kůži krku, hrudníku, zad a břicha. Trup poté vypadá, jako by byl sevřen „krunýřem“. **Popis případu:** Pacientce, ročník 1943, byl v roce 2009 diagnostikován rozsáhlý karcinom prsou oboustranně – levý prs byl prakticky celý spotřebován tumorem, ale s nepostiženou mamillou, vpravo prs nahrazen tumorem velikosti 10 × 8 × 6 cm, který oboustranně přecházel do splyvajících kožních lentikul a vytvářel typický vzhled carcinoma en cuirasse. Kožní nález zaujímal celou přední hrudní stěnu, vlevo přecházel na záda, zaujímal prakticky celý levý hemithorax. V okrajích kožního nálezu se nacházely ojedinělé kožní lentikuly. Laboratorně byly elevovány tumorové markery CA 15-3 (> 800), CEA (17,5), stagingový rentgenový snímek plic ukazoval pravostranný klinicky asymptomatický fludiotorax. Ultrazvukové vyšetření břicha a srdce bez patologie. Karcinom byl klasifikován T4d N0 M1 (metastázy plic), histologicky nízce diferencovaný lobulární karcinom, imunohistochemicky ER 100 %, PR 80 %, Ki-67 10 %, C-erb 2+ pozitivní, fish negat. Pacientka zahájila 3. 4. 2009 1. linii paliativní chemoterapie FEC (50) v intervalu à 3 týdny. Postupně došlo k poklesu TUM a regresi tumorového





ložiska na 3 × 3 cm. Od 6. série byla nutná redukce dávek epirubicinu a cyklofosfamidu na 80 % pro protražovanou hematologickou toxicitu. Celkem bylo podáno 11 sérií, linie byla ukončena pro progresi v tumorových markerech 17. 12. 2009. Následně byla zahájena 2. linie paliativní chemoterapie Taxotere 140 mg s profylaktickou aplikací filgrastimu, od 6. série redukce pro hematologickou toxicitu na 100 mg a od 8. série změna na weekly režim. Celkem podáno 10 sérií, během terapie dosaženo parciální odpovědi, 2. linie byla ukončena 27. 8. 2010 pro opětovnou elevaci v nádorových markerech. V říjnu 2010 zahájena hormonální terapie tamoxifenem, která byla v září 2011 ukončena pro ultrazvukově zjištěný nárůst endometria. Pro tyto gynekologické komplikace byla hormonální léčba změněna na anastrozol, který pacientka v současnosti stále medikuje. V průběhu šestileté léčby došlo k výrazné regresi lokálního nálezu, změknutí kůže s vymizením indurace na zádech, regresi zarudnutí. **Závěr:** I přesto, že výskyt carcinoma en cuirasse je vzácný, je nutné na něj při diagnostice myslet. Správné rozpoznání a adekvátní léčebný postup vedou k regresi tumoru a hlavně zlepšení kvality života pacienta.

XV/202. KARCINOM PRSU – CHRONICKÉ ONEMOCNĚNÍ? ANTI HER2 TERAPIE

POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.

Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

Východiska: Generalizovaný karcinom prsu je až na vzácné případy nevléčitelné onemocnění. Díky novým znalostem o biologii nádorů, které přinesly do léčby nové terapeutické možnosti, došlo k signifikantnímu prodloužení přežití u této diagnózy. Hlavně zařazení anti HER 2 léčby (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansin, lapatinib), díky které bylo OS prodlouženo až na 56 měsíců. Stále se ale jedná o metastatické onemocnění a je nutné myslet na zlepšení či aspoň zachování kvality života pacienta. **Popis případu:** Pacientka, ročník 1943, léčena pro hypercholesterolemii a hypertenzi. V říjnu 2001 diagnostikován tumor levého prsu, provedena lumpektomie a exenterace axily pT2 pN1mi(1/13) M0, duktální karcinom G2, bez angioinvasi a lymfangioinvasi, PCNA 50–75 %, ER 50–75 %, PG 10 %, c-erbB-2 + 2–3, G2, FISH pozit., adjuvantně podáno šest sérií AC, radioterapie na prs a hormonoterapie tamoxifenem na pět let. V listopadu 2008 diagnostikován dle PET/CT relaps ve skeletu Th5,6, na pleuře, maligní fluidothorax a meta hepar, byla zahájena terapie bisfosfonáty – kyselina zolendronová a bylo podáno šest sérií docetaxelu v kombinaci s trastuzumabem, dle přešetření PR, ale trvají bolesti v oblasti Th páteře, proto byla provedena transpedikulární stabilizace Th4–7 a bylo pokračováno trastuzumabem v kombinaci s inhibitory aromatáz – exemestanem, od února 2011 zahájena terapie p.o. kyselinou ibandronovou. V období 12/2011–3/2012 přerušena terapie bisfosfonáty pro osteonekrózu čelistí, po vysazení kompletně vyhojena. Během léčby dosaženo mimo Th5 kompletní remise. 3/14 dle PET/CT: aktivita v Th páteři bez progresu, nově ložiska vyšší aktivity v mediastinální uzlině a parakardiálně a ložiska v plicích, trastuzumab po 5,5 letech vysazen a zahájena terapie lapatinibem v kombinaci s kapecitabinem. Při terapii vymizení drobných ložisek na plicích (PR), v prosinci 2014 ukončena terapie kapecitabinem pro hand-foot syndrom grade III (panaritálie) a bylo pokračováno v terapii lapatinibem v kombinaci s letrozolem, lapatinib v redukované dávce 3 tbl/den. V říjnu 2015 dle CT regrese, v lednu 2016 stabilizace. Echokardiografie byla pravidelně prováděna během celé léčby à 3 měsíce a CT mozku 1krát ročně. Nyní je pacientka KI 90%, klinicky bez známek nemoci. **Závěr:** Pacientka s generalizací v plicích, kostech a játrech je léčena sedm let trastuzumabem a lapatinibem, v kombinaci s hormonoterapií, chemoterapií a operací bez větších komplikací. Přes pokroky v onkologické léčbě je nezbytné i u metastatického onemocnění využít multidisciplinární přístup, který může pacientkám přinést prodloužení života bez zhoršení jeho kvality.

XV/222. AVASTIN V LÉČBĚ METASTATICKÉHO ČI REKURENTNÍHO KARCINOMU PRSU V KOC PLZEŇ

KORUNKOVÁ H., FÍNEK J., FISCHEROVÁ T.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Pod pojmem karcinom prsu se skrývá velmi heterogenní skupina nádorových onemocnění s různými biologickými charakteristikami. Mezi nejdůležitější z těchto charakteristik patří: histologický typ nádoru (duktální, lobulární, atd.), přítomnost receptorů pro estrogenní a gestagenní hormony, přítomnost receptorů HER a proliferační aktivita nádorových buněk. Z prognostického hlediska má krom uvedených biologických rysů význam stadium onemocnění a celkový stav nemocné. Od 1. srpna 2014 je stanovena úhrada bevacizumabu v indikaci metastatického karcinomu prsu v ČR. Nepodkročitelnou podmínkou pro podání bevacizumabu v indikaci mBC je HER negativita. Dle publikovaných dat mají největší profit z této léčby nemocné triple negativní. Uvedená kombi-

nace bio-chemoterapie je však vhodná i pro ženy s karcinomem vykazujícím hormonální závislost. **Soubor nemocných:** Celkem 23 nemocných – nejmladším nemocným je jediný muž souboru, narodil se v roce 1990 (26 let); nejstarší nemocná je narozena v roce 1944 (72 let). Průměrný věk nemocných v našem souboru je 55,5 roku. Rozdělení souboru z hlediska přítomnosti hormonálních receptorů: SR+ vs. triple negativita: A) SR+: 19 nemocných (4 CR, 9 PR, 1 úmrtí pro progresi, 5 nehodnotitelných pro krátkou dobu léčby); B) triple negativní nádor: 4 nemocné (1 CR, 2 PD, 1 úmrtí pro progresi). Rozdělení souboru z hlediska záhytu onemocnění: prvozáhyt ve IV. stadiu vs. relaps: A) prvozáhyt metastatického onemocnění ve 4 případech. Všechny nemocné měly nádor vykazující hormonální závislost (1 úmrtí pro progresi onemocnění, 3 PR); B) relaps onemocnění v 19 případech. Z toho bylo 15 nemocných s nádorem vykazujícím hormonální závislost a 4 triple negativních (5 CR, 6 PR, 1 úmrtí pro progresi onemocnění, 2 PD, 5 nemocných nelze hodnotit pro krátký čas léčení). Celkové shrnutí léčebné odpovědi: počet celkových odpovědí bylo 14. CR byla dosažena v 5 případech (4 nemocné s hormonální závislostí, 1 triple negativní), z toho 1 nemocná léčbu ukončila před schválením možnosti pokračovat v Avastinu v monoterapii, 2 nemocné léčbu ukončily na vlastní přání. PR bylo dosaženo v 9 případech, všechny nemocné a jeden nemocný pokračují v monoterapii Avastinem. Progrese onemocnění ve 4 případech – z toho 2 ženy zemřely (1 triple negativní, 1 s nádorem hormonálně závislým), 2 pokračují další linií léčby (obě triple negativní). Zatím nelze zhodnotit léčebnou odpověď v 5 případech pro krátkou dobu léčení (všechny nemocné s nádorem hormonálně závislým). **Závěr:** Vzhledem ke krátké době sledování a malému počtu nemocných zatím nelze soubor vyhodnocovat statisticky. S jistotou lze však již nyní konstatovat, že vstup Avastinu do léčby metastatického karcinomu prsu přináší nemocným další naději na prodloužení života v jeho dobré kvalitě a prakticky minimem komplikací.

XV/307. INFLAMATÓRNÝ KARCINÓM PRSNÍKA

WÁGNEROVÁ M.

Klinika radioterapie a onkologie, Východoslovenský onkologický ústav, Košice, Slovensko

Inflamatorný karcinóm (IBC) prsníka je najmalígnejšia forma karcinómov prsníka. Ide o entitu s typickým klinickým obrazom, charakterizovaným difúznou pružnou induráciou kože mliečnej žľazy s erysipeloidným okrajom, zvyčajne bez hmatného, ohraničiteľného nádoru. Táto najťažšia forma primárne inoperabilného karcinómu prsníka s rýchlou disemináciou a absolútnym zlyhaním lokoregionálnej liečby je jedným z najväčších terapeutických problémov. Jeho incidencia u pacientok s karcinómom prsníka je od 3 do 10 %. Histopatologicky predstavujú zvláštnu formu nádoru s masívnou neoplastickou inváziou kožných lymfatických ciev so stázou a edémom. V rámci tohto nádoru sa môžu vyskytnúť všetky typy karcinómov s obvyčajne zlým histopatologickým gradingom. Prognostická signifikancia u IBC je definovaná mutáciou p53 supresorového génu a nadprodukciou p53 proteínu s 8,6x vyšším rizikom úmrtia. Receptor negativita a nadprodukcia p53 proteínu ukazuje až 17,9x vyššie riziko úmrtia oproti pacientkám len s pozitívou p53 proteínu. Prítomnosť mutácie p53 signifikantne súvisí s rozsahom ochorenia. Napriek tomu, uvedené skutočnosti nemajú dostatočnú senzitivitu či špecifickú pre stratifikáciu liečby. Nádejným sa zdá identifikácia nových génov. Ukázalo sa, že inflamatorný karcinóm má špecifický znak fenotypu. Dnes je známy rozdiel medzi IBC bunkovou líniou SUM 149 a normálnou marmárnou epitelálnou líniou (HME). Zo 17 FISH identifikovaných transkripcií len sedem sa našlo aj u IBC, a len dva gény sú signifikantne rozdielne. Sú to RhoC GTP – oncogene (RAS family), ktorý má úlohu pri invázii a angiogenéze (90 % u IBC vs. 38 %) a WISP 3 gene (inzulin like growth factor) neprítomný u 80 % IBC vs. 21 %, ktorý má úlohu u nádorovej progresie. Tieto nedávno odhalené údaje ukazujú možnosť dôležitého liečebného cieľa. Liečebné postupy, ktoré boli v minulosti zamerané len na lokoregionálne zvládnutie ochorenia (chirurgická liečba + rádioterapia) sklamali. Zavedenie multimodálnej liečby s úvodnou indukčnou neoadjuvantnou chemoterapiou zvýšilo medián prežívania viac ako dvojnásobne. Z polychemoterapeutických režimov najlepšie výsledky sa zaznamenali v kombináciách s antracyklínmi. Liečebná odpoveď kolíše od 30 do 60 %. Zaradenie taxánov, vinorelbinu, gemcitabínu, kapecitabínu a biologicky aktívnych látok do multimodálnych režimov ukázali nádejné výsledky. Neoadjuvantná chemoterapia je štandardnou súčasťou liečby IBC. Tieto nádory bývajú často HER 2 3 + pozitívne. Zaradenie nových biologicky aktívnych látok (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib) do multimodálnych režimov HER 2 pozitívnych IBC dávajú nádejné výsledky. Aj keď sa multimodálnou liečbou a zaradením nových látok do liečebných protokolov posunula latka odpovedí a prežívania, doterajšie výsledky nie sú uspokojivé a preto je potrebné hľadať nové liečebné stratégie. Úlohy ďalšieho výskumu si vyžadujú klinické skúšky určujúce úlohu cytostatík a biologických látok s prihliadnutím na ich rôznu kombináciu, dávkovú intenzitu a sekvenciu. Dôležitým problémom je tiež identifikácia mechanizmov ovplyvňujúcich angiogenézu, apoptózu, čím sa otvoria možnosti selektívnejšej a úspešnejšej liečebnej stratégie.

XV/309. GRAVIDITA PO ODLÉČENÍM KARCINOMU PRSU – SITUACE V ČR

PALÁCOVÁ M.¹, ZIMOVJANOVÁ M.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Incidence karcinomu prsu v mladších vekových skupinách narústa, 10 % z celkového počtu nádorů prsu je diagnostikována do věku 40 let. Zvýšil se i medián věku prvoroďiček celosvětově, v ČR – za posledních 20 let z 19 na 29 let. Stále častěji se budeme setkávat s mladými pacientkami, které si přejí graviditu. Dle dosavadních dat je přežití u mladších pacientek horší ve srovnání se staršími nemocnými ženami s karcinomem prsu. Díky časnější diagnostice nádorů a efektivní, cílené adjuvantní terapii se zvyšuje i počet mladších pacientek, které svou chorobu přežít a přejí si graviditu. Gravidita po terapii pro karcinom prsu je kontroverzní téma, především s ohledem na bezpečnost. Doposud přetrvávají názory, že vysoké hladiny estrogenových receptorů v průběhu gravidity zvyšují riziko rekurence a proto gravidita nebývá doporučována – především u pacientek se SR pozitivním karcinomem prsu. V roce 2011 byla publikována metaanalýza klinických retrospektivních studií, které se zabývaly prognózou gravidních pacientek s odléčeným karcinomem prsu. Celkem bylo zpracováno 1 244 žen, které porodily a data byla srovnávána s více jak 18 000 ženami s léčeným karcinomem prsu bez gravidity. Překvapivě ve skupině žen, které byly gravidní a porodily došlo k 41% redukcii rizika úmrtí ve srovnání s kontrolní skupinou. Tento rozdíl byl zjištěn bez ohledu na typ studie, částečně u pacientek s negativními axilárními uzlinami. Při subanalýze žen gravidních a žen z kontrolní skupiny, které byly v kompletní remisi nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl. Nebyl nalezen ani signifikantní rozdíl ve srovnání nádorů SR negativních a SR pozitivních. Tato metaanalýza potvrdila, že případná gravidita u pacientek, které byly dříve léčeny pro karcinom prsu, je bezpečná a neovlivňuje negativně jejich prognózu a přežití. K diskuzi zůstává skupina pacientek se SR pozitivním karcinomem prsu, kdy je v současné době prodlužována doba adjuvantní hormonoterapie a které mohou být z hlediska gravidity limitovány časem s ohledem na jejich věk. V současné době běží klinická studie, kde je adjuvantní HT podávána dva roky, poté je možno terapii přerušit

z důvodů plánované gravidity a po porodu je možno se znovu k adjuvantní HT vrátit. Tento model lze využít i v běžné klinické praxi. Popis situace z několika českých onkologických pracovišť bude prezentován až na BOD.

XV/311. TRIPLE NEGATIVNÍ KARCINOM PRSU V POPULACI ŽEN VE VĚKU 70 A VÍCE LET – ANALÝZA VLASTNÍCH DAT

SVOBODA M.^{1,2}, NAVRÁTIL J.¹, PALÁCOVÁ M.¹, KRÁSENSKÁ M.¹, FABIAN P.³, SELINGEROVÁ I.⁴, NAVRÁTILOVÁ M.²

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

³ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno, ⁴ MOÚ, Brno

Úvod: Triple negativní karcinom prsu (TNBC) představuje heterogenní skupinu karcinomů prsu, jejichž společným znakem je, že neexprimují ER- α , PgR a Her-2 receptory. Obecně se jedná o agresivní nádory, častěji se vyskytující u mladších žen. Cílem naší studie bylo vytvořit reprezentativní soubor pacientek s TNBC, který by mohl poskytnout relevantní údaje o epidemiologii a molekulárních a klinických charakteristikách českých pacientek s TNBC. Současně jsme se zaměřili na skupinu starších žen (věk ≥ 70 a ≥ 75 let). **Metody:** Studie byla provedena na retrospektivní konsekutivní kohortě 408 pacientek diagnostikovaných a/nebo léčených v MOÚ v letech 2004–2010. Byla provedena vyšetření standardně používaná k histologické a molekulární charakterizaci nádorů prsu a jejich korelace s klinickými údaji. **Výsledky:** Medián věku pacientek v kohortě byl 56 let, rozsah 25–88 let. Celkem 9,3 % případů TNBC bylo diagnostikováno u pacientek ve věku mladším 35 let, dalších 15,2 % a 15,0 % případů bylo ve věkové skupině 35–44 let a ≥ 70 let (stejně pořadí). Ve věkové skupině pacientek ≥ 70 let bylo 59 % (36) ve věku ≥ 75 let. Výskyt CK5/6 pozitivitu (+) a BRCA1 mutací klesal se stoupajícím věkem pacientek, naopak počet AR (+) nádorů narůstal (Chi-kvadrátový test pro trendy: $p = 0,0245$, $p = 0,0049$ a $p = 0,0047$, ve výše uvedeném pořadí). Potvrdili jsme předpoklad agresivního chování TNBC: v období sledování (medián 77,2 měsíce \equiv 6,5 roku) nastal relaps u 27,2 % (111) pacientek a k 71 % úmrtí z důvodů progresse onemocnění došlo do 2 let od diagnózy onemocnění. Pacientky ve věku ≥ 70 a především ≥ 75 let, společně s pacientkami ve věku ≤ 30 let, měly nejvyšší riziko úmrtí z důvodů progresse onemocnění. DFS a OS byl u pacientek ≥ 75 let signifikantně horší ve srovnání s ostatními věkovými skupinami (OS: $p = 0,035$, HR 0,515; DFS: $p = 0,0077$, HR 0,475). Současně bylo v této věkové kategorii podání adjuvantní chemoterapie a zejména antracyklinů mnohem méně časté ($p < 0,0001$), a to přesto, že distribuce klinických stadií se mezi jednotlivými věkovými kategoriemi významně nelišila. V celé kohortě pacientek patřily k nejvýznamnějším negativním rizikovým prognostickým faktorům pro OS: vyšší klinické stadium a vyšší hodnoty parametru pT (oba $p < 0,0001$), pN (+) ($p < 0,0001$), absence nebo časná vysazení chemoterapie ($p < 0,0001$) a minimální odpověď nemoci na neoadjuvantní léčbu (TRG4–TRG5) ($p = 0,005$). Kromě těchto faktorů bylo kratší DFS asociováno i s vyšší proliferací nádoru (Ki-67, hranice 50 %, $p = 0,0210$). Vysoká exprese BCL2 proteinů predikovala horší OS ve skupině basal-like TNBC pacientek léčených adjuvantní chemoterapií založenou na antracyclinech ($p = 0,033$, HR 3,04). **Závěr:** TNBC představuje agresivní formu karcinomu prsu a může se objevit u pacientek ve všech věkových skupinách, byť častěji u mladších žen. Na straně druhé, časná detekce a intenzivní léčba těchto tumorů dává vysokou šanci na trvalé vyléčení. Pacientky ve věku ≥ 70 let a zejména ≥ 75 let, společně s pacientkami ve věku ≤ 30 let, jsou v nejvyšším riziku úmrtí z důvodu progresse onemocnění. Zatímco v případě mladších žen je to způsobeno především vlastní biologickou agresivitou onemocnění, ve skupině starších žen je příčinou nepodání adjuvantní systémové léčby. Zavedení cílené léčby (eg. PARP inhibitory, antiandrogeny) by mohlo zlepšit prognózu v obou věkových skupinách.

XVI. Nádory kůže a maligní melanom

XVI/59. MALIGNÍ MELANOM PATY – NAŠE ZKUŠENOSTI S CHIRURGICKOU LÉČBOU

MERGANCOVÁ J.¹, MERGANCOVÁ J.², HÁCOVÁ M.³, STUHLÍK D.³

¹ Chirurgická klinika – chirurgické oddělení, Nemocnice Pardubického kraje, ² Oddělení patologie, Nemocnice Pardubického kraje,

³ Kožní oddělení, Nemocnice Pardubického kraje

Uvádíme pět případů maligního kožního melanomu v oblasti paty u pacientů operovaných na našem pracovišti v letech 2011–2015. Jde o tři muže a dvě ženy stáří 48–67 let. Prvního pacienta jsme řešili v roce 2011 amputací v bérce pro vícečetná satelitní ložiska v celkovém rozsahu plochy cca 8 × 6 cm, u dalších čtyř pacientů jsme provedli radikální excizi bez uzávěru defektu. Všichni čtyři takto léčení pacienti se zhojili vygranulováním a epitelizací s výborným celkovým efektem. U čtyř pacientů s Breslow 2,4–8 mm jsme vyšetřili sentinelovou uzlinu, přičemž u tří následovala pro pozitivitu sentinelové uzliny exenterace inguiny. Všechny uvedené případy pacientů dokumentujeme fotografiemi z operačního sálu i z následného průběhu dalšího hojení a postupného uzavírání defektu. Diskutovány budou možné komplikace.

XVI/96. MANAGEMENT NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ CÍLENÉ LÉČBY U MALIGNÍHO MELANOMU

LAKOMÝ R., POPRACH A.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Pokročilý maligní melanom stále patří k diagnózám s velmi vážnou prognózou. Moderní léčebné metody z oblasti imunoterapie a cílené léčby významně prodlužují celkové přežití ve srovnání s chemoterapií. S příchodem nových léků se objevují také nové typy vedlejších účinků. Z cílené léčby již standardně používáme BRAF inhibitory v monoterapii (vemurafenib, dabrafenib). Výhodou je vysoká četnost léčebných odpovědí a rychlý nástup účinku, problémem je vývoj rezistence. K nejčastějším vedlejším účinkům BRAF inhibitorů patří kožní toxicita (rash, fotosenzitivita, hyperkeratózy, keratoakantomy, spinocelulární karcinomy – SCC, alopecie), artralgie, hepatopatie, únava a průjemy. Jednou z možností, jak oddálit rezistenci k BRAF inhibitoru, je jeho kombinace s MEK inhibitorem. Díky této kombinaci můžeme dosáhnout lepších léčebných výsledků, navíc přidáním MEK inhibitoru zablokujeme paradoxní aktivaci MAPK dráhy v keratocytech, čímž podstatně snížíme výskyt proliferujících kožních lézí (hyperkeratózy, keratoakantomy a SCC). Některé typy toxicit mohou být ale u kombinace častější, např. teploty a zimnice u dabrafenibu s trametinibem. V malém procentu se mohou díky MEK inhibitoru objevit nové vedlejší účinky – reverzibilní chorioretinopatie a pokles systolické funkce levé komory. **Cíl:** Shrnutí aktuálních poznatků o toxicitě cílené léčby – monoterapie BRAF inhibitory a kombinace BRAF a MEK inhibitorů. **Základní doporučení** pro řešení nejčastější vedlejších účinků. **Závěr:** Cílená léčba je dnes vedle imunoterapie standardní léčebná metoda u pokročilého maligního melanomu. Největším úskalím cílené léčby je vývoj rezistence a vedlejší účinky. Znalost toxicity a její řešení jsou velmi důležité pro dosažení maximálního efektu léčby a bezpečnou aplikaci.

XVI/182. LÉČBA MALIGNÍHO MELANOMU PŘED ÉROU BIOLOGICKÉ LÉČBY – KAZUISTIKA

KROŠLÁKOVÁ K., POSPÍŠKOVÁ M.

Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

Úvod: Maligní melanom je onkologické onemocnění s rostoucí incidencí. Léčba tohoto onemocnění je v posledních letech provázána velkým pokrokem. Základem léčby je stále léčba chirurgická. V následující kazuistice bychom chtěli odprezentovat pacienta, který byl díky multimodálnímu přístupu léčen pro komorbiditu: hypertenze, divertikulóza sigmoidu, trombofilie. Maligní melanom paže vlevo pT4a N0 M0 recidivující maligní melanom více než šest let před érou nových léčebných metod. Muž, ročník 1944, stadium IIB, stp. radik. operaci 22. 4. 2002, stp. imunoterapii Introna (v rámci studie EORTC Temodal) do 11/2003, 1. relaps 4/2007 – extirpace rez. levé paže, HV maligní melanom, 2. relaps 11/2009 v prox. části jizvy, 1. 12. 2009 excize tu a exenterace axily sin. HV meta maligního melanomu, axila 12 LU negat., 3. relaps 10. 6. 2010 extirpace meta z levé axily, následně imunoterapie interferon 5 MIU + interleukin do levé axily, 11/2010 přerušeno – 6. 12. 2010 disekce axily l. sin. HV meta maligního melanomu, 1/2011 pokračováno v imunoterapii, 2/2011 relaps v axile dle UZ, 18. 3. 2011 extirpace, následně sekund. hojení proto bez adjuvantní RT, 7/2011 generalizace do plic + relaps v levé axile, 16. 8. 2011 resekce plicního ložiska + lokoregionální recidivy, 3. 11. 2011 PET/CT: negativní, 5/2012 mnohočetná generalizace, 5–7/2012 1. linie CHT DTIC, ukončeno pro PD dle CT, 7–12/2012 imunoterapie interferon sc + interleukin perilesionálně, od 9/2012 eskalace o CVD do 2. linie, ukončeno 1/2013 SD + hematologická toxicita, stp. opakované RTG terapii na podkožní ložiska v průběhu 12/2012–6/2013. 3–7/2013 3. linie Alkeran, 3. série ukončena pro PD, 9/2013 hospitalizace pro celkové zhoršení stavu – plicní embolizace, seps, meta mozku – dne 21. 9. 2013 exitus letalis. **Závěr:** Maligní melanom je nádorové onemocnění, které vyžaduje i nadále multimodální přístup. V posledních letech vidíme velký rozvoj cílené léčby a imunoterapie u této diagnózy. Je však potřeba mít na paměti, že tato léčba má nezanedbatelnou toxicitu a že není jedinou možností, jak prodloužit život pacienta.

XVI/212. METASTATICKÝ A INOPERABILNÍ BAZOCELULÁRNÍ KARCINOM LÉČENÝ VISMODEGIBEM

ŠULC D., ŠMEJKALOVÁ D.

Onkologické oddělení, Krajská zdravotní, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

Kazuistika se zabývá případem metastazujícího a zároveň inoperabilního bazocelulárního karcinomu (BCC) léčeného vismodegibem. Metastazující BCC je velmi vzácné onemocnění. Díky možnosti inhibice Sonic hedgehog (SHH) signální dráhy tato diagnóza reprezentuje novou a zajímavou oblast cílené léčby. **Charakteristika pacienta:** Žena, rok narození 1944, PS 0. V roce 2005 odstraněn bazaliom z pravé bederní oblasti. 4/2015 excize recidivy z hrudníku vpravo, extirpace paketu uzlin z pravé axily. Histologicky v obou preparátech potvrzen bazaliom. Referována na naše oddělení v květnu 2015 s návrhem na RT pravé axily, ale sama pacientka již v době popisuje „prnutí“ v axile levé. Klinicky patrný hmatný tuhý paket uzlin v levé axile. Pro podezření na pokročilé onemocnění doplněno CT krku a hrudníku: zcela drobný poop. absces v pravé axile a v.s. reaktivní LU nad ní. Tu ložisko/meta LU v levé axile a podél ventrální stěny v. subclavia l. sin. až do levého nadklíčku, v tuku. Velikost 85 mm. V.s. několik málo meta v obou plicních křídlech. Dle RDG vizity zhodnocen nález v axile jako inoperabilní a nález v plicích jako jednoznačné metastázy. Nález tedy splňoval obě kritéria pro indikaci vismodegibu – inoperabilita i metastazující BCC. Léčba vismodegibem byla zahájena 29. 6. 2015. Jde o první pacientku léčenou vismodegibem v ČR mimo klinickou studii. Dávkování 150 mg (1 tbl) denně po celou dobu léčby. Tolerance vynikající, z nežádoucích účinků patrná pouze dysgeuzie. Subjektivně příznivé hodnocení efektu léčby – pacientka pozoruje sama zmenšení infiltrátu v axile a zlepšení hybnosti LHK. Klinické hodnocení efektu po šesti týdnech léčby: zmenšení infiltrátu v axile cca na polovinu – z 8 cm na 4 cm. Po 12 týdnech léčby provedeno přešetření na CT: parciální regrese meta v levé axile, retroklavikulárně vlevo i v obou plicních křídlech. Odpověď po 12 týdnech léčby hodnocena jako PR dle RECIST. Další přešetření – CT hrudníku 28/12/2015: CR v plicích, v axile PR – velikost ložiska 45 mm. **Závěr:** Tč. je pacientka osm měsíců léčená vismodegibem s výborným efektem a tolerancí. Na BOD budou formou posteru prezentována data z 10měsíčního sledování vč. obrazové dokumentace.

XVI/218. DLOUHODOBÁ ODPOVĚĎ NA LÉČBU VEMURAFENIBEM – KAZUISTIKA

KISLANOVÁ A., ZÁBOJNÍKOVÁ M., POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.

Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

Východiska: Metastatický maligní melanom je vysoce agresivní nádor se špatnou prognózou. Doposud ani onkologické léčebné postupy nedokázaly prodloužit medián přežití o více než 6–9 měsíců. Objev mutace BRAF V600 s blokadou signální dráhy MAPK pomocí BRAF inhibitorů přináší významné prodloužení přežívání nemocných i dobu do progresu onemocnění. BRAF mutace se vyskytuje asi u 40–50 % pacientů s kožním melanomem. Počet objektivních odpovědí dosahuje kolem 50 % a dosažení PFS až 6,9 měsíce. Výhodou je rychlý nástup odpovědi – již během dvou týdnů. I při dobré léčebné odpovědi ale dochází u většiny pacientů po několika měsících k vývoji rezistence. Oddálení této rezistenci může ovlivnit kombinace s MEK inhibitorem. **Popis případu:** V roce 2009 pacientka po excizi maligního melanomu na bérce vlevo pT4a pN2 M0, po třech letech recidiva v inguině, kůži lýtky, po extirpacích, adjuvantní imunoterapii. V 7/2013 diseminace v plicích, lymfatických uzlinách v pánvi, poplitey, inguině. Žádáno o vyšetření BRAF, prokázaná mutace V600. Od 8/2013 zahájena terapie vemurafenibem v dávce 960 mg 2krát denně. Po 10 dnech fotosenzitivní reakce obličeje grade III s nutností hospitalizace na kožním oddělení, leukopenie grade III, aftózní stomatitida grade II. Přerušeni léčby na pět dnů, poté pokračováno v redukci na 75 %. Dle restagingových PET/CT regrese nálezu o 50 %. Výskyt hyperkeratóz plosek DKK, keratoakantom víčka, bez nutnosti přerušeni léčby až do 10/2014, kdy symptomatická solitární mozková metastáza 4 cm. Provedená extirpace metastázy do R0. Pooperační MRI mozku bez rezidua. Pokračováno od 1/2015 v redukované dávce, 6/2015 fotosenzitivní reakce na předloktí grade III, neurologické symptomy – vertigo, zpomalení psychomotorického tempa. Podezření na recidivu mozkové metastázy, léčba přerušena na tři měsíce. MRI mozku negativní, PET/CT s další regresí sledovaných ložisek. Od 11/2015 terapie vemurafenibem pokračuje, aktuálně fotosenzitivní reakce obličeje grade II, cílená léčba měsíc přerušena, v plánu restagingové PET/CT 3/2016. Celkem pacientka léčená vemurafenibem 30 měsíců s efektem kompletní odpovědi v plicích, mozku, lymfatických uzlinách v oblasti poplitey a parciální odpovědi v pánevních lymfatických uzlinách. Přerušeni celkem 4krát: 3krát pro toxicitu, 1krát pro neurochirurgický výkon. **Závěr:** Léčba vemurafenibem s sebou nese tolerovatelné nežádoucí účinky, zejména kožní. Po přerušeni léčby dochází k rychlé úpravě stavu. Intermittentním vysazováním BRAF inhibitoru pro toxicitu a následnou redukcí dávek, lze dlouhodobě udržovat odpověď generalizovaného onemocnění na léčbu s parciální regresí.

XVI/253. LÉČBA GENERALIZOVANÉHO MALIGNÍHO MELANOMU V REÁLNÉM SVĚTĚ ANEB NAŠE ZKUŠENOSTI S MODERNÍ LÉČBOU

KOPECKÝ J., KUBEČEK O., TROJANOVÁ P., MOLNÁROVÁ V., KUBALA E.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Úvod: Maligní melanom patří mezi nejzhoubnější nádory s největší mortalitou. V poslední dekádě došlo k vyvinutí nových léčiv, která ovlivnila prognózu našich pacientů. Aby mohl být lék považován za účinný pro léčbu generalizovaného melanomu, musí takový lék prokázat svoji účinnost v rámci tzv. registračních studií. Zařazovací kritéria pro tyto studie jsou často přísná a pacienti nemusejí odrážet skutečné pacienty v naší každodenní praxi. Cílem této jednocentrové retrospektivní studie je zhodnotit přínos jednotlivých „moderních“ léků v reálném prostředí klinické praxe v porovnání s daty z registračních studií. **Metoda:** Zařazení byli pacienti s klinickým stadiem IV, kteří byli léčeni v období 1. 1. 2013 až 1. 1. 2016, alespoň jedním moderním lékem v rámci platné úhradové vyhlášky. **Výsledky:** Celkem bylo zařazeno 42 pacientů s průměrným věkem 67 let. S BRAF mutovaným genem bylo diagnostikováno 21 pacientů. Celkem 20 pacientů absolvovalo v minulosti léčbu interferony v adjuvanci. K 28. 1. 2016 umřelo 17 pacientů, 21 pacientů je stále léčeno a 4 pacienti čekají na schválení léčby revizním lékařem. Naše výsledky jsou významně ovlivněny počtem stále probíhající léčby. Avšak sledovaný parametr PFS našich pacientů odpovídal klinickým údajům z registračních studií. PFS pro ipilimumab 2 (naši pacienti) vs. 2,76 (data ze studie) měsíce; BRAFi 5,5 vs. 5,1 (dabrafenib), resp. 5,3 (vemuravenib); DTIC 1,5 vs. 1,6. Data pro OS mají pouze informativní charakter vzhledem k probíhající terapii, kdy celkově pro pacienty bez ohledu typu terapie je 7,5 měsíce (1–28). OS nebylo ovlivněno mutačním stavem genu BRAF. Nepřímý vliv na OS

měla předchozí léčba interferony, kdy pacienti s adjuvancí dosahovali 11,5 (1–28) oproti pacientům bez adjuvantní léčby 5 (2–27). U stále aktivně léčených pacientů bylo dosaženo 1 CR, 3 PR a 9 SD. **Závěr:** Naše výsledky potvrzují výsledky registračních studií, naopak můžeme očekávat ještě zlepšení především v parametru OS pro stále probíhající terapii. Prokázali jsme, že BRAF mutace nemá vliv na OS. Hlavním úkolem v následujících letech je stanovení optimální sekvence, resp. nalezení prediktivního markeru pro léčbu našich pacientů, tak aby bylo dosaženo i s ohledem na ekonomickou náročnost optimálního výsledku.

XVI/351. HISTORIE MELANOMU V ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU

MECHL Z.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Melanom, jeden z nejzávažnějších, ale také nejzajímavějších lidských nádorů, pro své mnohdy podivné biologické chování budil již dlouho zájem jak experimentálních, tak klinických pracovníků. Dlouhodobé klidové stadium, jindy rychlý rozsev do všech orgánů, někdy spontánní regrese. Melanom je jedním z prvních nádorů, u něhož byly prokázány účinky imunoterapie. V roce 1962 vznikla v tehdejší Onkologické ústavu (OÚ) iniciativou dr. Pirochtové, konziliárního dermatologa, komise pro diagnostiku a léčbu melanomu, ve které byli dermatolog, radioterapeut, plastický chirurg, patolog a klinický onkolog. Hlavním cílem komise bylo zavést jednotnou komplexní terapii dle nejnovějších poznatků. Byl vypracován léčebný protokol a v roce 1964 uveden v život. Nemocní, kteří prošli komisí a byli v OÚ léčeni, byli registrováni a dále sledováni. Významným cílem byla snaha koncentrovat pacienty s melanomem v OÚ. To se díky četným návštěvám s edukačním záměrem v regionálních nemocnicích podařilo, takže v roce 1990 bylo 92 % všech melanomů v Jihomoravském kraji léčeno a registrováno ve VUKEO. Vedle registrace byly zahájeny klinické studie nových diagnostických a léčebných postupů. Významné byly studie indolových melanogenů prováděné ve spolupráci s II chemií UK v Praze (dr. Šopková, doc. Matouš a prof. Duchoň), studium protinádorové buněčné imunity (skupina dr. Kovaříka), studium cytologie – cirkulující nádorové buňky, diagnostická cytologie, intratumorální aplikace NM (prof. Švejda), kryoterapie, lymfografie, řada studií fáze I a II nových cytostatik, methyl-CCNU, prokarbazin, cisplatina a další. Zásadní význam mělo pozvání prof. Veronesiho ke spolupráci do WHO Melanoma Programme. Skupina sdružovala odborníky z 32 ústavů z celého světa, cílem bylo získat co největší počet informací z oblastí patologie, kliniky a terapie melanomu, sjednotit patologické hodnocení a názvosloví a formou klinických kontrolovaných studií hledat nevhodnější léčbu pro jednotlivá stadia a lokalizace melanomu. V letech 1987–1990 jsme se aktivně účastnili v 17 studiích publikovaných v NEJM, Cancer, Tumori a dalších časopisech. Dnes se hledí s nadějí na přínos imunoterapie, ale již v roce 1982 jsme studovali účinek BCG, IL-2 a IFN v léčbě pokročilého melanomu. Melanomová skupina WHO se setkávala jednou ročně na pracovních schůzích, kdy byly vyhodnocovány dosažené výsledky a plánovány další studie. Dvakrát se skupina sešla i ve VUKEO. Práce melanomové skupiny hrála významnou roli při vývoji Onkologického ústavu na Výzkumný ústav.

XVI/352. EPIDEMIOLOGIE U MALIGNÍHO MELANOMU

DUŠEK L., MUŽÍK J., MALŮŠKOVÁ D., GREGOR J.

Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno; Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Úvod: Příspěvek shrnuje aktuální data o epidemiologii zhoubného melanomu kůže v ČR a hodnotí přežití pacientů s tímto onemocněním. **Metodika:** V analýze byla využita data Národního onkologického registru ČR (NOR) a demografické údaje Českého statistického úřadu. **Výsledky:** Zhoubný melanom kůže je dle aktuálních dat (2009–2013) osmým nejčastějším zhoubným nádorem v české populaci (sedmý u mužů a osmý u žen, vše vč. nemelanomových nádorů kůže, C00–C97). Ročně je v ČR registrováno přes 2 200 nových případů a více než 450 pacientů na toto onemocnění zemře. K 31. 12. 2013 žilo v ČR více než 24 000 osob s historií zhoubného melanomu kůže. Všechny základní epidemiologické parametry jsou v recentním období (2003–2013) charakteristické rostoucími trendy, zejména incidence (o 36,8 %) a prevalence (o 71 %); mortalita ve stejném období vzrostla o 10,7 %. Pro rok 2016 je podle predikcí České onkologické společnosti očekáváno 2 190 nových případů zhoubného melanomu, přičemž k protinádorové léčbě bude společně s již dříve diagnostikovanými indikováno celkem přibližně 2 400 pacientů. Riziko vzniku melanomu kůže roste s věkem pacientů, mediánový věk je 65 let u mužů a 61 let u žen. Poměrně závažný je fakt, že téměř čtvrtina pacientů s nově diagnostikovaným nádorem je ve věku do 50 let. Melanom kůže patří mezi zhoubné nádory s vysokým podílem časné detekovaných stadií – přibližně 85 % nádorů je zachyceno v klinickém stadiu I nebo II. S tím souvisí i poměrně vysoké pětileté relativní přežití léčených pacientů, které přesahuje 86 %. Nicméně podobně jako u dalších diagnóz pozorujeme velké rozdíly v přežití mezi klinickými stadii v době diagnózy, které se pohybuje od téměř 100 % u stadia I až po 15,4 % u stadia IV. **Závěr:** Dostupná data umožňují analyzovat dlouhodobé trendy v epidemiologii nádorových onemocnění, predikovat budoucí léčebnou zátěž i výsledky péče o pacienty.

XVI/355. PREVENCE Z HLEDISKA DERMATOLOGA

DAŇOVÁ B.

FN Brno

Maligní melanom patří mezi nejzhoubnější typ rakoviny. Vyskytuje se převážně u bílé rasy a to hlavně u fototypu I – keltský typ a fototypu II – skandinávský typ. U žluté a černé rasy je vzácný. Jeho incidence pořád stoupá. V roce 2015 bylo v ČR nově diagnostikovaných 2 500 maligních melanomů. Melanom je onemocnění, kterému lze prevencí předcházet. Cílem primární prevence je snížení incidence melanomu. Jeden z největších rizikových faktorů vzniku je nadměrná expozice UV záření a to hlavně UVB složce, dále pozitivní rodinná anamnéza, imunosuprese, syndrom dysplastických névů. Nejlepší způsob, jak zabránit melanomu, je chránit kůži před sluncem. Mladí lidé by si měli být vědomí, že solária mohou způsobit poškození kůže, které vede jednak k předčasnému stárnutí kůže, ale také k rakovině kůže. V prognóze onemocnění hraje velkou roli čas. Podmínkou pro včasné rozpoznání melanomu je pravidelné samovyšetření kožního povrchu pacientem a pravidelné kontroly u dermatologa vč. dermatoskopického vyšetření. Při nálezu podezřelého útvaru je nutná časná excize a histologické vyšetření. Cílem sekundární prevence je časná diagnostika melanomu v iniciálních stadiích, kdy je ještě nádor vyléčitelný.

XVI/358. RADIOTERAPIE MALIGNÍHO MELANOMU

ČERVENÁ R., POSPÍŠIL P., ŠLAMPA P.

Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

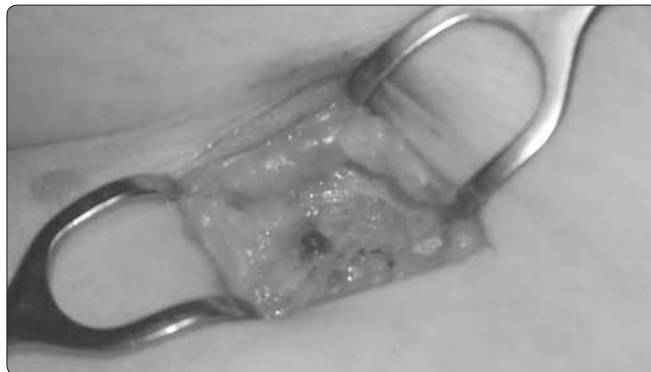
Základní a neefektivnější léčebnou modalitou v terapii maligního melanomu je chirurgie. Radioterapie jako léčebná modalita je používána v léčbě maligního melanomu poměrně zřídka a to hlavně v paliativních indikacích. Poměrně omezené využití radioterapie v léčbě tohoto onemocnění podporovalo i historicky dané povědomí o radiorezistenci maligního melanomu. Studium radiosenzitivity maligního melanomu a následně i první klinické zkušenosti naznačovaly větší terapeutickou účinnost při aplikaci vyšší dávky na frakci – hypofrakcionaci. Navzdory poměrně jednoznačným teoretickým argumentům pro optimální frakcionaci nejsou klinické údaje tak jednoznačné. Primární radioterapie maligního melanomu je vhodná jen v vybraných indikacích, např. u lentigo maligna nebo lentigo maligna melanomu. Vhodnou indikací pro primární radioterapii jsou i inoperabilní slizniční melanomy v oblasti hlavy a krku. Melanom oka byl v minulosti nejčastěji řešen enukleací, v současnosti je možno využít brachyterapii nebo použít stereotaktické ozáření fotony nebo ozáření protony. Postavení adjuvantní radioterapie v komplexní léčbě maligního melanomu není dosud zcela jasné. Adjuvantní radioterapie primárního tumoru je indikována výjimečně, zvažuje se u lokálně recidivujících nádorů. Adjuvantní ozáření regionální uzlinové oblasti je doporučováno u pacientů s vysokým rizikem regionálního relapsu, tj. v případech vícečetného uzlinového postižení, objemných uzlin a extrakapsulárního šíření. Adjuvantní radioterapie uzlinového postižení sice zvýší lokální kontrolu, ale neovlivní celkové přežití. Nejširší využití radioterapie u maligního melanomu je v paliaci. K ozáření se používají ortovoltážní i megavoltážní zdroje záření a zpravidla se používají zkrácené frakcionační režimy. V případě mozkových metastáz může být zvažován neurochirurgický výkon, stereotaktické ozáření nebo ozáření celého mozku. U pacientů s diseminovaným onemocněním se jeví perspektivní kombinace cílené léčby s radioterapií. Kombinaci radioterapie s cílenou léčbou však může vést ke zvýšené radiosenzitivitě jak maligního melanomu, tak i zdravých tkání a tím k nežádoucí zvýšené toxicitě léčby. Kombinace radioterapie s léčbou imunologickou je rovněž perspektivní a v současnosti intenzivně studována.

XVI/359. CHIRURGICKÉ ŘEŠENÍ MALIGNÍHO MELANOMU

FAIT V.

Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno

Melanom je značně radio- a chemorezistentní, skutečně hmatatelné úspěchy systémové terapie jsou novinkou posledních let, takže hlavní tíha terapie melanomu prozatím stále spočívá na chirurgii. Samotné chirurgické řešení je podobné jiným nádorům s tendencí k lymfatickému metastazování. Řešení primárního melanomu kůže znamená jeho kompletní odstranění s dostatečným lemlem zdravé tkáně, tedy kůže, v okolí a následně řešení vzniklého defektu. Doporučené okraje od 0,5 do 1,5 cm jsou chápány jako okraje ve vitální tkáni, tedy při hodnocení okrajů po fixaci je nutno počítat s výrazným smrštěním tkáně. Některé specifické lokalizace vyžadují specifické postupy. Sentinelová biopsie je diagnostická procedura, která však ale může být někdy chápána i jako terapeutická. Zajímavostí je, že sentinelová biopsie v dnešním smyslu byla vyvinuta právě pro melanom. Terapeutickým opatřením při průkazu metastáz v spádové lymfatické oblasti je lymfadenektomie nazývaná též disekce nebo exenterace. Dle lokalizace se nejčastěji jedná o disekci axily, ilioinguinální disekci, disekce krční, vzácně pak popliteální. Pozdními následky všech disekcí mohou být lymfedémy končetiny, neuropatie, při nedostatečné rehabilitaci pak i omezení pohybů v příslušném kloubu, pochopitelně jednotlivé topiky mají své specifické problémy. Jednou ze základních vlastností všech maligních nádorů je tendence k relapsům. Lokální recidiva je růst nádoru v jizvě nebo její bezprostřední blízkosti. Regionální uzlinový relaps je metastáza v lymfatické uzlině nebo mimo ni v regionální lymfatické oblasti. Řešení je pokud možno opět chirurgické. Intranzitní metastázy jsou metastázy rostoucí v lymfatických cestách mezi primem a regionálními uzlinami, obvykle v podkoží nebo v kůži. Tento typ metastáz je pro melanom typický. Řešení je obvykle opět chirurgické. Specifickým relapsem je mnohočetný končetinový relaps. Metodou volby u tohoto typu postižení je izolovaná hypertermická perfuze. Metoda je ovšem značně komplikovaná a náročná, s množstvím závažných nežádoucích účinků i možností závažných komplikací. Vzdálené metastázy



se objevují prakticky kdekoliv, nejčastěji v plicích, játrech, mozku, kůži a podkoží a v extra regionálních uzlinách. Chirurgicky lze zasahovat u solitárních nebo máločetných postižení jednoho orgánu. Přednost mají resekční výkony. Chirurgické řešení je u melanomu v současné době hlavní terapeutickou modalitou.

XVI/361. MODERNÍ LÉČBA POKROČILÉHO MALIGNÍHO MELANOMU

LAKOMÝ R.¹, POPRACH A.¹, KOUKALOVÁ R.²

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

Východiska: Pokročilý maligní melanom stále patří k diagnózám s velmi vážnou prognózou. Standardní léčba s chemoterapií, případně v kombinaci s cytokiny, významně neprodloužila celkové přežití. Intenzivní výzkum v posledních 15 letech umožnil vývoj nových léků z oblasti imunoterapie a cílené léčby. Mezníkem v oblasti moderní imunoterapie bylo objevení regulačních receptorů na buňkách imunitního systému (tzv. imunitní checkpointy). Cílenými protilátkami proti těmto receptorům (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) jsme dnes schopni modulovat imunitní odpověď a sekundárně potencovat protinádorovou buněčnou imunitu. Ze skupiny cílené léčby zatím největších úspěchů dosáhly preparáty, jejichž společným cílem je hyperaktivní BRAF kináza, která vede k nadměrné stimulaci nitrobuněčné MAPK signální dráhy. Důsledkem je proliferace nádorových buněk, růst a šíření nádoru. K dnešnímu datu jsou v EU k léčbě pokročilého melanomu s mutací onkogenu BRAF V600 registrovány dva selektivní BRAF inhibitory – vemurafenib a dabrafenib a dva MEK inhibitory – trametinib a cobimetinib. S příchodem moderních léků se objevily nové typy léčebných odpovědí a vedlejších účinků. V praxi často řešíme otázky optimální sekvence léků a léčebných metod, s cílem dosažení maximálního účinku, bez zásadního navýšení toxicity. Více odpovědí snad přinesou probíhající klinické studie. **Cíl:** Shrnutí dřívějších možností léčby pokročilého melanomu. Poté prezentace vlastních zkušeností s moderní léčbou (imunoterapie, cílená léčba), ukázky léčebných odpovědí a nejčastějších vedlejších účinků. **Závěr:** Imunoterapie a cílená léčba jsou dnes již standardní léčebné metody u pokročilého maligního melanomu. Jejich zavedení do klinické praxe znamenalo změnu v prognóze pacientů s tímto onemocněním. Největším úskalím imunoterapie jsou možné autoimunitně podmíněné vedlejší účinky, které jsou ale dobře zvladatelné při dodržení doporučených postupů. V případě cílené léčby je stále hlavním problémem riziko vývoje lékové rezistence.

XVI/362. SHRUTÍ PROBLEMATIKY MALIGNÍHO MELANOMU

LAKOMÝ R., POPRACH A.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

Východiska: Incidence maligního melanomu kůže dramaticky roste. Nejvyšší výskyt je v Austrálii a na Novém Zélandu. Mezi hlavní rizikové faktory patří genetická zátěž a faktory zevního prostředí, především UV záření. Rizikovou skupinou jsou jedinci s kožním fototypem I a II, s četnými pigmentovými a dysplastickými névy. Melanom vzniká de novo na volné kůži (častěji) nebo v již existujícím pigmentovém névu (cca 1/3 případů). Zpravidla dochází ke změně névu podle známých kritérií (ABCDE). Základem léčby melanomu je chirurgický výkon. Otázka následné adjuvantní léčby u rizikových pacientů není stále vyřešena. U pokročilých forem onemocnění (inoperabilní stadium III a stadium IV) se v posledních letech užívá cílená léčba a moderní imunoterapie. Cílenou léčbu dnes indikujeme u pacientů s mutací onkogenu BRAF (MAPK signální dráha), používáme BRAF inhibitory v monoterapii (vemurafenib, dabrafenib) nebo v kombinaci s MEK inhibitory (cobimetinib, trametinib). Výhodou je vysoká četnost léčebných odpovědí a rychlý nástup účinku, nevýhodou častý vývoj rezistence. V případě imunoterapie dnes používáme monoklonální protilátky blokující inhibiční receptory na T lymfocytech – anti-CTLA-4 protilátku ipilimumab a anti-PD-1 protilátku nivolumab a pembrolizumab. Na rozdíl od cílené léčby má imunoterapie menší počet léčebných odpovědí a pomalejší nástup účinku, odpovědi ale mají dlouhodobý potenciál. Pokud nelze indikovat cílenou léčbu nebo moderní imunoterapii, nebo jsou jejich možnosti vyčerpané, tak můžeme pacientovi nabídnout paliativní chemoterapii. Její vliv na celkové přežití je však u většiny pacientů diskutabilní. K základním cytostatikům patří dakarbazin, cisplatina, vinblastin, vinkristin, deriváty nitrosourey, paklitaxel. **Cíl:** Shrnutí problematiky melanomu z epidemiologického hlediska, rizikových faktorů a léčebných možností. **Závěr:** Nové možnosti léčby zlepšily prognózu pacientů s pokročilým maligním melanomem. I přes pokroky v onkologii stále platí, že prevence je nejučinnější přístup.

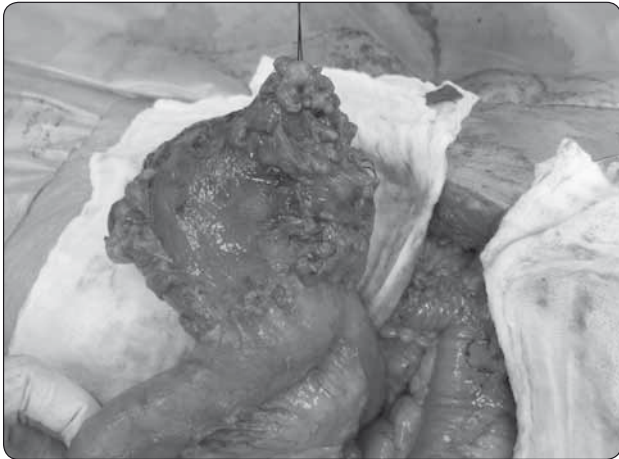
XVII. Nádory jícnu a žaludku

XVII/251. KARCINOM ŽALUDEČNÍHO PAHÝLU

JÍNEK T.¹, ADAMČÍK L.¹, DUDA M.^{1,2}, ŠKROVINA M.^{1,3}

¹ Chirurgické oddělení, Nemocnice Nový Jičín, ² II. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, ³ I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

Úvod: Karcinom žaludečního pahýlu (gastric stump cancer – GSC) představuje malignom popisován u 1–4 % všech karcinomů žaludku. Původně tento termín zahrnoval nemocné operované pro vředovou chorobu gastroduodena, ale dnes zahrnuje i pacienty po primární operaci pro malignitu. Jeho incidence vzrůstá. GSC je dlouhodobě brán jako nádorové onemocnění se špatnou prognózou, jehož resektabilita se udává kolem 40 %. Je to dáno zejména pozdní diagnostikou a neprováděním pravidelných endoskopických kontrol pahýlu. **Metody:** V letech 2006–2015 jsme na chirurgickém oddělení Nemocnice Nový Jičín operovali 326 pacientů s karcinomem žaludku (kurativní i paliativní výkony). K retrospektivní analýze jsme využili data devíti operovaných pacientů s předoperačně histologicky verifikovaným GSC. **Výsledky:** Celkem bylo operováno sedm mužů a dvě ženy s mediánem věku 67 let (55–80). U všech pacientů se jednalo o primární B2 resekci pro vředovou chorobu žaludku. Provedli jsme šest kurativních výkonů (5krát totální gastrektomie a 1krát subtotální gastrektomie) s omentektomií a lymfadenektomií. Resekabilita v našem malém souboru dosáhla 66,6%. Karcinom se vyvinul s mediánem 38 let a žádný pacient nebyl pravidelně endoskopicky sledován. U jedné pacientky jsme našli objemnou metastázu v oblasti mesenteria jejunu. U dvou pacientů byl výkon ukončen pro generalizaci a u jednoho pro lokální infiltraci těla slinivky břišní. **Závěr:** GSC patří mezi onemocnění diagnostikované v pozdějších stadiích. Pravidelné endoskopické sledování pahýlu žaludku po resekci pro benignitu i malignitu může zlepšit resektabilitu a celkové přežívání. Vzhledem k předešlé chirurgické intervenci a změně anatomii je lymfatické metastazování karcinomu odlišné, což musí bráno na zřetel při operaci.



	Věk	Typ primární resekce	Doba od primárního výkonu (roky)	Druhý výkon
1.	67	BII	46	TG
2.	65	BII	38	TG
3.	70	BII	36	TG
4.	76	BII	32	TG
5.	66	BII	34	TG
6.	55	BII	40	STG
7.	55	BII	32	biopsie
8.	76	BII	38	biopsie
9.	80	BII	44	biopsie

	Typ výkonu	Typ lymfadenektomie	LN n/+	Lokalizace tumoru v pahýlu	Stadium	Typ dle Laurenovy klasifikace	Adjuvantní terapie	Přežívání od operace
1.	TG	D2	25/0	velká křivina	IIA	intestinální	ne	žije 27 měsíců od operace
2.	TG	D2	20/5	malá křivina	IIB	intestinální	CHRT 5 cyklů FUFA MAYO, RT 45 g/25 f	žije 28 měsíců od operace
3.	TG	D1+	7/1	anastomóza	IIB	intestinální	ne	pacient zemřel po 30 měsících
4.	TG	D1+	3/0	anastomóza	IIA	difuzní	CHRT 5 cyklů FUFA MAYO, RT 45 g/25 f	žije 98 měsíců od operace
5.	TG	D2	15/0	anastomóza	IIA	intestinální	ne	žije 10 měsíců od operace
6.	STG	D1+	3/0	anastomóza	IIA	intestinální	ne	pacient zemřel po 34 měsících
7.	biopsie	–	–	subkardiálně	inoperabilní	intestinální	neoadjuvance RTCHT, paliativní CHT	pacient zemřel po 14 měsících
8.	biopsie	–	–	skirhus	IV	difuzní	CHT 3 cykly FUFA MAYO	pacient zemřel po 8 měsících
9.	biopsie	–	–	anastomóza	IV	intestinální	ne	pacient zemřel po 10 měsících

XVII/295. ENDOSKOPICKÁ LÉČBA ČASNÉHO KARCINOMU ŽALUDKU

URBAN O., FOJTÍK P.

Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice, Ostrava

Časný karcinom žaludku je definován invazí maximálně do submukózy. Za standard je považována chirurgická léčba, která je však provázena morbiditou, mortalitou a sníženou kvalitou života. Proto byla vyvinuta léčba endoskopická, která se neliší v onkologických výsledcích, ale má podstatně nižší morbiditu a prakticky nulovou mortalitu. Metody endoskopická slizniční resekce (EMR) a endoskopická submukózní disekce (ESD) jsou indikovány v případech s nulovým nebo velmi nízkým rizikem nádorového postižení lymfatických uzlin. Podle doporučení Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) z roku 2010, označovaných jako „guideline criteria“, můžeme považovat endoskopickou léčbu za kurativní v případech R0 resekce karcinomu, které splňují tato kritéria: 1. velikost ≤ 20 mm, 2. dobře diferencovaný karcinom, 3. nepřítomnost submukózní invaze, 4. nepřítomnost ulcerace, 5. nepřítomnost lymfovaskulární invaze. V současnosti byla indikace rozšířena na karcinomy s ulcerací, > 20 mm, invadující do horní třetiny submukózy (sm1) a níže diferencované („expanded criteria“). Výsledky endoskopické léčby publikovali japonští autoři formou analýzy dosud největšího souboru čítajícího 3 788 nemocných sledovaných po dobu nejméně pět let (JDDW, Kóbe 2012). Na základě histologické analýzy bylo 789 (20,8 %) resekcí nekurativních a tito nemocní byli indikováni k následné chirurgické léčbě. Do skupiny kurativních resekcí podle „guideline“ kritérií patřilo 1 710 (45,1 %) nemocných a v průběhu pěti let sledování žádný z nich neopracoval lokální recidivou a negeneralizoval z původní léze. Celkem 1 289 (34 %) nemocných splňovalo rozšířené („expanded“) kritéria kurativní resekce a z nich v průběhu pěti let zemřeli dva nemocní na generalizaci. Významnými komplikacemi jsou zejména perforace a opožděné krvácení. Po EMR jsou tyto komplikace reportovány v 0,5–3,2 %, resp. 3,9 % a po ESD v 1,2–9,7 %, resp. 1,8–16 %. V recentní metaanalýze 28 japonských publikací, z nichž každá obsahovala soubor nejméně 300 ESD, bylo riziko perforace 1,2–5 %, opožděné perforace 0,5 % a opožděného krvácení 0–15,6 %. Rizikovým faktorem perforace je ESD v orální třetině žaludku. Perforaci lze většinou uzavřít endoskopicky pomocí klipů, ale tato komplikace má vliv na výsledek léčby, protože úspěšnost en bloc resekce klesá z 94 na 74 %. Metody endoskopické léčby byly vyvinuty v Japonsku a v současné době se rozvíjejí v celém světě, ČR nevyjímaje. Endoskopická léčba již není alternativou chirurgické léčby, ale v indikovaných případech metodou první volby. Tuto skutečnost lze považovat za změnu paradigmatu.

XVII/296. POKROČILÝ KARCINOM ŽALUDKU – ROZSAH VÝKONU A LYMFADENEKTOMIE

ŠIMŠA J., NĚMEČEK D.

Chirurgická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Úvod: Přes veškeré možnosti moderní komplexní protinádorové léčby zůstává i dnes karcinom žaludku onemocněním se závažnou prognózou a vysokou mortalitou. Naději na dlouhodobé přežívání dává nemocným radikální chirurgický výkon, resp. endoskopické odstranění nádoru u vybrané a přesně definované skupiny časných karcinomů. **Metody:** Cílem sdělení je prezentovat přehled současných možností chirurgické léčby karcinomu žaludku vč. potřebného rozsahu resekce a lymfadenektomie. **Výsledky:** Na Chirurgické klinice 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice v Praze bylo v období 1. 1. 2006–31. 12. 2015 léčeno celkem 144 nemocných (100 %) s karcinomem žaludku. Průměrný věk nemocných byl 67,1 roku (33–92). Jednalo se o 89 mužů (61,8 %) a 55 žen (38,2 %). Průměrná délka hospitalizace činila 13,5 dne (1–44). Z celkového počtu 144 nemocných bylo operováno 139 osob (96,5 %). Radikální resekce byla provedena u 78 pacientů (56,1 %). U zbývajících 61 nemocných (43,9 %) byla provedena explorativní laparotomie nebo výkon paliativní (spojková operace, paliativní resekce). **Závěr:** Optimální rozsah chirurgické léčby karcinomu žaludku vč. lymfadenektomie závisí zejména na pokročilosti základního onemocnění. Vždy však je nutné zvážit i celkový stav, věk a interní komorbidity nemocného.

XVII/297. JE „STATE OF THE ART“ RADIOTERAPIE SOUČÁSTÍ KURATIVNÍ LÉČBY KARCINOMU ŽALUDKU? PROTI

ZEMANOVÁ M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Karcinom žaludku má v celém západním světě klesající incidenci, ale toto pozorování se týká hlavně tumorů v oblasti těla a výtokové části žaludku, zatímco až epidemicky stoupá incidence nádorů gastroezofageální juncty (GEJ). Chirurgický výkon je jedinou kurativní modalitou, jejíž účinnost vzrostla zařazením rozšířené lymfadenektomie (D2 resekce). Podmínkou maximální úspěšnosti operace je hlavně léčba ve velkoobjemových centrech s vysokou erudicí operátora. Přidání chemoterapie (CHT) k operaci prodloužilo přežití podle pozitivních randomizovaných studií v podobě předoperační (OEO2), perioperační (MAGIC, FNCLCC/FFCD) nebo adjuvantní terapie, a to i v případě D2 resekce (CLASSIC), a je považováno za standardní postup. Radioterapie v podobě pooperační chemoradioterapie (CRT) je doporučována od roku 2000, kdy byla publikována studie INT-0116, která prokázala prodloužené přežívání nemocných po resekcí s pozitivními uzlinami nebo definovaným rizikem lokální pokročilosti. Bylo zde použito schéma CHT založené na tzv. Mayo režimu a toxicita léčby dovolila dokončení jen u 65 % pacientů. Studie je zejména kritizována pro špatně definovaný rozsah operace ve smyslu lymfadenektomie (velký počet D0 a D1 resekcí) a nestandardizovanou techniku radioterapie. Subanalýza výsledků prokázala, že benefit léčby u nemocných s D2 resekcí není žádný. Studie ARTIST I porovnávající pooperační CHT s pooperační CRT měla celkově nesignifikantní výsledek ($p = 0,086$) a předpokládaný prospěch CRT u podskupiny nemocných s pozitivními uzlinami je ověřován v probíhající studii ARTIST II a ve studii CRITICS. Efekt předoperační CRT nebyl nikdy u karcinomu žaludku ověřen v prospektivní randomizované studii, jen tumory GEJ byly léčeny společně s nádory jícnu ve studiích CALGB 9781 nebo CROSS, kde byl prokázán přínos předoperační CRT oproti operaci samotné. Jediná studie porovnávající předoperační CHT oproti předoperační CRT u tumorů GEJ (Stahl) nedosáhla statistické významnosti, i když je naznačen trend ve prospěch CRT ve smyslu pCR, doby do progresu i přežití. Tento model je ověřován v probíhající studii TOPGEAR. **Závěr:** Radioterapie nemá dobře definovanou roli v kurativní léčbě nádorů žaludku, dosud bylo prokázáno jen to, že doplňuje neadekvátní operaci. Vzhledem k tomu, že karcinom žaludku je systémové onemocnění s nejčastější příčinou recidivy v podobě vzdálených metastáz, je nutné zaměřit se na individualizaci systémové léčby s pomocí molekulárních (HER-2, miRNA, PD-1 a PD-L1) i zobrazovacích (PET/CT) biomarkerů, se začleněním biologických cílených prostředků do kurativní fáze léčby.

XVII/298. JE „STATE OF THE ART“ RADIOTERAPIE SOUČÁSTÍ KURATIVNÍ LÉČBY KARCINOMU ŽALUDKU? PRO

VOŠMIK M.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Obecně uznávaným standardem pro léčbu lokálně a regionálně pokročilých karcinomů žaludku je kombinovaná léčba. Historicky starší je využívání pooperační chemoradioterapie (CHRT), která v randomizované studii SWOG 9008/INT 0116 byla spojena s lepší lokoregionální kontrolou, přežitím bez známek nemoci i celkovém přežití. Nevýhodou pro naše rozhodování je ovšem randomizace až po operačním výkonu, kdy byli zařazováni pouze pacienti s primárně odoperovaným onemocněním po R0 resekci. Protože ovšem u řady pacientů je při primární operaci shledána inoperabilita, vnímáme jako výhodnější onkologickou léčbu neoadjuvantní, kde se k výše uvedeným efektům pooperační léčby přidává i šance na snížení operability nádoru. Standardem předoperační léčby je neoadjuvantní chemoterapie (CHT), především na základě výsledků tří randomizovaných studií: MAGIC, ACCORD a EORTC 40954, které prokázaly zlepšení přežití bez známek nemoci i celkového přežití a udávaly i zlepšení počtu operabilních pacientů. Pokud zhodnotíme počty kompletních odpovědí (CR) v těchto třech studiích – MAGIC % CR neuvádí, EORTC 5,8 % a ACCORD 3 % v T stadiu. Pro využití kombinované CHRT předoperačně u karcinomu žaludku dosud nejsou k dispozici výsledky randomizované studie (na rozdíl od adenokarcinomu jícnu a gastroezofageální junkce), nicméně ve studiích fáze II je opakovaně zaznamenávána kompletní odpověď kolem 20 % při současně velmi dobrých výsledcích ve smyslu celkového přežití po léčbě. Proto i NCCN či jiné guidelines považují předoperační CHRT jako alternativu neoadjuvantní chemoterapie, byť díky absenci dat z randomizovaných studií se stupněm doporučení 2B. Skutečný přínos předoperační CHRT proti předoperační CHT samotné ovšem zhodnotí až randomizované studie, např. australsko-evropská TOPGEAR, která probíhá nyní i v ČR.

XVII/299. MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE NÁDORŮ ŽALUDKU A JEJÍ VÝZNAM PRO KLINICKOU PRAXI

OBERMANNOVÁ R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Karcinom žaludku je celosvětově třetí nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Incidence karcinomu žaludku má klesající tendenci, avšak v posledních dekádách dochází k posunu lokalizace nádoru žaludku. Na rozdíl pro asijské a východní země typické lokalizace nádoru v distální části žaludku jeví karcinom žaludku v Evropě, Severní Americe a Austrálii posun do oblasti gastroezofageální junkce (GEJ). Tato odlišná lokalizace karcinomu žaludku koresponduje s jinými molekulárními a imunitními znaky onemocnění. Nová molekulární klasifikace založená na histologických a molekulárních znacích bude přínosem k lepší stratifikaci pacientů a individualizaci léčebného postupu. Analýza více než 1 600 karcinomů žaludku odhalila rozdíl v imunitních znacích karcinomu žaludku v asijských a neasijských zemích. Skupina The Asian Cancer Research Group (ACRG) analyzovala 300 primárních karcinomů žaludku (GC) s použitím genového sekvenování a metod genomové exprese a popsala čtyři molekulární podtypy GC lišící se klinickým průběhem a prognózou. Doplnila tak The Cancer Genom Atlas klasifikaci (TCGA), připojila informaci o prognóze a upřesnila klasifikaci o klíčový mechanismus vztažený k TP53 a mezenchymálním znakům. Syntéza obou klasifikací přispěje do budoucna ke stratifikaci pacientů k léčebným modalitám. V praxi je jedinou cílenou léčbou používanou na základě molekulární predikce trastuzumab. Jeho použití je dosud limitováno pouze na metastatické onemocnění a kombinace s chemoterapií v 1. linii vedla k prodloužení přežití pacientů s metastatickým karcinomem žaludku. Aktuálně probíhá klinická studie se dvěma HER2 protilátkami trastuzumabem a pertuzumabem v 1. linii. Bohužel recentně publikované výsledky studie GATSBY nepotvrdily přínos T-DM1 v prodloužení přežití při použití v 2. linii metastatického onemocnění proti paclitaxelu s trastuzumabem. Druhým cíleným lékem dostupným v praxi je ramucirumab. Ramucirumab, monoklonální protilátka proti VEGF-2 receptoru, je účinný v 2. linii léčby metastatického karcinomu žaludku a to jak samostatně, tak v kombinaci s paclitaxelem. Přínos ostatních receptorových tyrozinkináz jako je EGFR, MET a FGFR v léčbě karcinomu žaludku dosud nebyl jasně definován. Imunoterapie, obzvláště léčba checkpoint inhibitory, prožívá dynamický rozvoj napříč onkologickými diagnózami. Zatímco se v případě maligního melanomu a nemalobuněčného karcinomu plic použití checkpoint blokády etablovalo do klinické praxe, u nádoru žaludku teprve probíhají klinické fáze II/III a výsledky jsou očekávány. *Práce podpořena projekty MH CZ – DRO (MMCI, 00209805), European Regional Development Fund (RECAMO; CZ.1.05/2.1.00/03.0101).*

XVII/314. VÝSLEDKY MINIINVAZIVNÍCH RESEKČÍ PRO ADENOKARCINOM JÍCNUPROCHÁZKA V.¹, KALA Z.¹, GROLICH T.¹, PAVLOVSKÝ Z.²¹ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ² Ústav patologie, LF MU a FN Brno

Úvod: Dlouhodobou snahou jícnové chirurgie je snižování pooperační plicní a anastomotické morbidity a letality při zachování adekvátní radikality výkonu pro dosažení maximální prognózy. Jednou z cest je využití torakoskopie v pronační poloze. Obsahem sdělení je rozbor výsledků této metody na našem pracovišti. **Metodika:** Retrospektivní analýze byla podrobena skupina pacientů po miniinvasivní torakoskopické ezofagektomií v pronační poloze selektované na základě definitivní histologické diagnózy – adenokarcinomu. Sledovány byly pooperační parametry, krátkodobá i dlouhodobá morbidita a celkové přežití. **Výsledky:** V období 2012–2015 jsme na Chirurgické klinice provedli 33 miniinvasivních resekčí jícnu, z toho 25 pro adenokarcinom. Medián délky operace byl 5 hod, pooperační hospitalizace 18 dní, anastomotická komplikace ve formě krční píštěle byla pozorována u čtyř pacientů, z toho reoperace nebyla nutná, jeden pacient byl úspěšně reoperován pro chylotorax. Umělá plicní ventilace byla po operaci nutná u dvou pacientů, konzervativně léčený plicní infekt se vyskytl u třech pacientů. Medián celkové přežití byl 30 měsíců. **Závěr:** Morbidita a letalita torakoskopické ezofagektomie v pronační poloze na naší klinice odpovídá současným výsledkům pracovišť využívajícím miniinvasivní postupy. Přes přísnou selekci pacientů k radikální resekci a částečnému využití neadjuvantní léčby je prognóza pacientů se vstupně pokročilejším onemocněním nedále nepříznivá.

XVIII. Nádory tlustého střeva a konečníku

XVIII/93. KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

KOČÁKOVÁ I., KOČÁK I.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

V posledních letech umožňuje molekulární diagnostika na úrovni genů a proteinů specificky modifikovat terapii mnoha nádorových nemocí tak, aby nebyla léčba jen metodou pokusu a omylu. Příkladem je cílená léčba monoklonálními anti-EGFR protilátkami u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem bez prokázané mutace genu RAS. Ačkoliv je aplikace cetuximabu a panitumumabu provázena nízkou celkovou toxicitou, dermatologická toxicita je zastoupena podstatnou měrou. Vyskytuje se u více než dvou třetin léčených nemocných a bývá projevem účinnosti protinádorové léčby. Erupce papulopustul se objevuje v horizontu 2–4 týdnů od zahájení terapie, predilekčně na obličeji, křtici, horních partiích trupu. Jinou formou kožní toxicity je rosaceaformní exantém, erythrodermie, kožní ragády, xeróza, vznik bolestivých paronychii, přítomnost trichomegalie či hypertrichóza. Kožní toxicita je podle intenzity projevů členěna do 4 stupňů. Stupeň 1 představuje mírné postižení kůže drobnými akneiformními eflorescencemi nebo lehce suchou načervenalou kůží bez subjektivních příznaků, u stupně 2 výraznější svědivý exantém nepřesahuje 50 % kožního povrchu. Aplikace roztoků s antibiotiky (erytromycin, klindamycin, metronidazol) a roztoky s obsahem kyseliny salicylové zmírňují příznaky onemocnění. U výraznější xerózy se dobře osvědčují preparáty obsahující ureu (emulze Excipial). U 2. stupně lze kombinovat lokální a systémovou léčbu podáváním antibiotik, zejména tetracyklinové řady, případně metronidazol. Pruritus lze zmírnit podáváním antihistaminika. Prevence paronychii spočívá v provádění šetrné manikúry nebo nošením volné a vzdušné obuvi. K dezinfekci se osvědčuje zevní aplikace Betadine, u zánětlivých ložisek lokální antibiotické a antimykotické preparáty ve formě mastí i past (Fucidin, Imazol, Myfungar, Pevaryl, Rosalox atd.). Pokud dosáhne tíže kožního postižení 3. stupně (exantém postihující více než 50 % kožního povrchu) je vhodné dočasné přerušení podávání anti-EGFR protilátek se současnou lokální i celkovou léčbou jako u stupně 2. Ojedinelé se vyskytující 4. stupeň představuje generalizovanou exfoliativní, bulózní nebo ulcerózní dermatitidu, jež je kontraindikací dalšího podávání anti-EGFR terapie. Autorka prezentuje kazuistiku pacienta s wild-type RAS mCRC, který byl v MOÚ léčený systémovou chemoterapií s cetuximabem. Pacient měl symptomatické, rozsáhlé a rychle progredující onemocnění. Bylo dosaženo rychlé a hluboké odpovědi. Vhodná dermatologická léčba umožnila pokračování chemoterapie bez přerušení tak, aby pacient mohl mít z této léčby co největší užitek.

XVIII/185. NAŠE ZKUŠENOSTI S ROZSAHEM REGRESE TUMORU REKTA PO NEOADJUVANTNÍ LÉČBĚ

KOŽELSKÝ P.¹, FRÝBA V.¹, ULRÝCH J.¹, SKÁLOVÁ H.², KIMLEOVÁ K.¹

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

Východiska: Kolorektální karcinom představuje závažný zdravotnický problém v ČR i dalších zemích rozvinutého světa. Incidence karcinomu rekta v ČR v roce 2013 činila 21,3/100 000 obyvatel, zatímco mortalita byla 10,2/100 000 obyvatel. Léčba karcinomu rekta je multimodální, základem potencionálně radikální léčby je vždy adekvátní chirurgický výkon. Koncept totální mezorektální excize (TME) rozhodujícím způsobem zlepšil prognózu pacientů. TME má být provedena u všech tumorů distálních 2/3 rekta, u tumorů proximální třetiny rekta má být mezorektum přerušeno 5 cm pod tumorem. Výjimkou jsou pouze pacienti s karcinomem in situ nebo T1 low-risk tumory. V těchto případech může být indikována lokální excize. Po precizním stagingu nádorového onemocnění jsou tumory rekta klinického stadia 0 a I indikovány primárně k chirurgickému výkonu, zatímco u pacientů ve stadiu II a III je podle současných doporučení primárně indikována neoadjuvantní chemoradioterapie (NCHRT), následovaná chirurgickým výkonem. Cílem neoadjuvantní terapie je downsizing i downstaging nádoru. V naší prezentaci jsme se zaměřili na zhodnocení rozsahu regrese tumoru rekta po NCHRT. **Soubor pacientů a metody:** Na základě retrospektivní analýzy období 1/2012–12/2015 bylo na naší klinice operováno 121 pacientů se základní diagnózou karcinom rekta (MKN C20). Celkem 38 pacientů (31,4 %) podstoupilo neoadjuvantní onkologickou léčbu, tedy frakcionovanou radioterapii páneve, ve většině případů v kombinaci s perorální chemoterapií kapecitabinem. U pacientů, kteří podstoupili NCHRT jsme hodnotili stupeň patologické regrese dle Ryana et al – stupeň 0 (kompletní patologická odpověď), stupeň 1 (střední odpověď – reziduální nádorové buňky či skupiny buněk), stupeň 2 (minimální odpověď – reziduální nádor s fibrózou), stupeň 3 (žádná odpověď či progresse). **Výsledek:** Po zhodnocení stupně regrese dle Ryana v resekčním preparátu u všech 38 pacientů, kteří podstoupili NCHRT, jsme prokázali vysokou četnost léčebné odpovědi a tzv. downsizingu. U 13,2 % pacientů byla navozena kompletní patologická odpověď, u 50 % pacientů došlo k určitému stupni regrese nádoru a u 36,8 % pacientů nedošlo k žádné odpovědi či dokonce k progresi nádoru. **Závěr:** Neoadjuvantní léčba je standardem v léčebné strategii karcinomu rekta stadia II a III. K regresi nádoru díky neoadjuvantní léčbě dochází cca u poloviny pacientů, ke kompletní patologické regresi v průměru u 10–15 % pacientů, čemuž odpovídají i naše výsledky.

XVIII/223. ANALÝZA MUTAČNÍHO STAVU ČLENŮ EGFR SIGNÁLNÍ DRÁHY U PACIENTŮ S METASTATICKÝM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM LÉČENÝCH CETUXIMABEM S VYUŽITÍM METODY SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACE

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

¹Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ²Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno,

³CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ⁴Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno

Východiska: Ačkoliv byla popsána řada molekulárních markerů predikujících odpověď či rezistenci k cílené anti-EGFR terapii u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC), mutace onkogenu RAS stále zůstávají jediným prediktivním testem využívaným v rutinní klinické praxi. I po vyloučení pacientů s mutací onkogenu RAS však zůstává 35–45 % pacientů s wild-type RAS mCRC, kteří na léčbu cetuximabem (nebo panitumumabem) v kombinaci s chemoterapií neodpoví. Hledají se tedy další prediktory, které by umožnily anti-EGFR terapii lépe zacílit na citlivou populaci pacientů s předpokladem dobré léčebné odpovědi. Cílem prezentované retrospektivní studie bylo vyhodnotit potenciální geny zodpovědné za rezistenci k anti-EGFR terapii ve vzorcích primárních nádorů a odpovídajících metastáz pacientů s mCRC léčených cetuximabem a chemoterapií. **Pacienti a metody:** S využitím metody

NGS a panelu 26 genů souvisejících s kolorektální karcinogenezí a EGFR signální drahou (TruSight Tumor panel firmy Illumina) jsme sekvenovali 24 párových vzorků primárních a odpovídajících metastatických nádorových tkání od celkem 12 pacientů s mCRC léčených chemoterapií v kombinaci s cetuximabem. Bylo vybráno 8 pacientů, kteří na anti-EGFR terapii již od počátku progredovali, a pro srovnání rovněž skupina 4 pacientů, u kterých bylo podávanou anti-EGFR terapií docíleno efektu kompletní či parciální remise onemocnění. **Výsledky:** Mutační status primárních nádorů a metastatických lézí byl vysoce konkordantní v genech TP53, APC, CTNNB1, KRAS, PIK3CA, PTEN a FBXW7. Metastatické vzorky obsahovaly signifikantně více mutací než vzorky primárních nádorů. Byla potvrzena potenciálně negativně prediktivní hodnota FBXW7 ve vztahu k výsledkům anti-EGFR terapie. Byly odhaleny další aktivační mutace onkogenu KRAS ve skupině pacientů vstupně potvrzených jako wild-type RAS na základě rutinně používaných mutačních analýz založených na qPCR. Všechny nově detekované aktivační KRAS mutace přitom prokazatelně vedly k selhání léčby cetuximabem. **Závěr:** Závěry naší práce ukazují na nutnost kritického hodnocení publikovaných výsledků klinických studií posuzujících efektivitu anti-EGFR terapie s ohledem na nedostatečnou citlivost a přesnost dříve využívaných molekulárně-diagnostických metod. Na základě našich výsledků lze podpořit extenzivnější využití NGS testování v rutinní klinické praxi. *Práce byla podpořena grantovým projektem MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).*

XVIII/239. RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA PACIENTŮ LÉČENÝCH PRO METASTAZUJÍCÍ KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM (MKRK) S DIVOKÝM TYPEM KRAS – ZKUŠENOSTI JEDNOHO CENTRA

PETRUŽELKA L.¹, VOČKA M.¹, KRŠKA Z.², HOSKOVEC D.², RYSKA M.³, PUDIL J.³, SKÁLOVÁ H.⁴

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

⁴ Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Analýza představuje výsledky léčby pacientů s mKRK s divokým typem KRAS kombinací cílených preparátů a chemoterapie. Cílem analýzy bylo zhodnocení času do progresu pro 1. a 2. linii terapie, dosažení resekability indukční terapií u potenciálně resekabilních pacientů, celkového přežití pacientů a specifické toxicity cílené terapie. **Soubor pacientů a metody:** Jedná se o retrospektivní analýzu 119 pacientů léčených pro mKRK s divokým typem KRAS v rozmezí ledna 2012 a prosince 2014 na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze. Pacienti jsou rozděleni na skupinu léčenou v 1. linii kombinací cetuximabu s chemoterapií (n = 60) a skupinu léčenou kombinací jiného cíleného preparátu (bevacizumab, panitumumab) s chemoterapií (n = 59). **Výsledky:** Medián času do progresu v 1. linii terapie je 12,8 měsíce u pacientů léčených cetuximabem vs. 8,9 měsíce ve skupině s jiným cíleným preparátem. Medián času do progresu ve 2. linii u pacientů léčených kombinací s cetuximabem po selhání cetuximabu v 1. linii byl 7,0 měsíce. Procento resekcí metastáz bylo významně vyšší u pacientů léčených cetuximabem. Medián celkového přežití byl u pacientů léčených cetuximabem v 1. linii 39,2 měsíce. Aknéformní vyrážka v důsledku anti-EGFR terapie v 1. linii léčby si vyžádala redukci dávky u 32,2 % cyklů cetuximabu a u 42,8 % cyklů panitumumabu. Alergická reakce při podání cetuximabu byla zaznamenána u tří pacientů. Při podávání bevacizumabu a panitumumabu se alergická reakce nevyskytla. **Závěr:** Tyto výsledky naznačují možné perspektivy využití cetuximabu v kombinaci s chemoterapií po selhání režimu obsahujícího cetuximab v 1. linii u přísně selektované skupiny pacientů.

XVIII/240. CETUXIMAB VS. PANITIMUMAB V 1. LINII LÉČBY METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU – PRVNÍ ANALÝZA DAT KOMPLEXNÍHO ONKOLOGICKÉHO CENTRA V PLZNI

MATĚJKA V.¹, FÍNEK J.¹, KALIŠOVÁ K.¹, FIALA O.¹, HOŠEK P.²

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ² Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni

Úvod: Monoklonální protilátky inhibující receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) cetuximab a panitumumab jsou nedílnou součástí léčebného algoritmu metastatického kolorektálního karcinomu. Svůj význam prokázaly v klinických studiích prodloužením jak času do progresu (PFS), tak celkového přežití (OS), a to u pacientů, u kterých byl prokázán wild-type mutační status onkogenů KRAS a NRAS. Obě monoklonální protilátky však přes proběhlé klinické studie a prokazatelný léčebný účinek nikdy nebyly srovnány proti sobě v prospektivní studii. **Cíl:** Cílem naší práce byla retrospektivní analýza pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčených v 1. linii léčby EGFR a stanovení PFS jako hlavního parametru délky léčebné odpovědi. **Soubor nemocných a výsledky:** Na Onkologické a radioterapeutické klinice FN v Plzni bylo v 1. linii metastatického kolorektálního karcinomu od roku 2011 léčeno celkem 53 nemocných monoklonální protilátkou cetuximab a 39 protilátkou panitumumab. Průměrný věk nemocných léčených cetuximabem byl 58,5 roku, u panitumumabu to bylo 65 let. Sedm nemocných léčených cetuximabem podstoupilo chirurgické odstranění sekundárního postižení (16,6 %), v souboru nemocných léčených panitumumabem to bylo pět pacientů (19,2 %). Průměrně pacienti s cetuximabem podstoupili 12 cyklů léčby, s panitumumabem pak 13 cyklů. Medián PFS byl ve skupině pacientů léčených cetuximabem 238 dní, v druhé skupině byl 306 dní (p = 0,61). Statisticky nesignifikantní pak bylo i srovnání obou skupin pacientů podle vyšetřovaného mutačního statusu onkogenů RAS (KRAS vs. KRAS + NRAS). **Závěr:** Na souboru pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčených v 1. linii monoklonálními protilátkami proti receptoru pro epidermální růstový faktor jsme neprokázali rozdíl v PFS mezi jednotlivými preparáty. Diskutabilní stále zůstává velikost hodnocených souborů, které budou rozšířeny o pacienty, u kterých stále ještě léčba probíhá.

XVIII/241. REGORAFENIB – VÝSLEDKY LÉČBY V KLINICKÉ PRAXI VE SROVNÁNÍ S VÝSLEDKY REGISTRAČNÍCH STUDIÍ A REGISTRU CORECT

KUBALA E.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Po zařazení regorafenibu do standardní léčby metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) mají pacienti s tímto onemocněním možnost pokračovat v léčbě ve 3.–4. linii. Pokusíme se analyzovat současně dostupné výsledky registračních studií CORRECT, CONCUR, registru CORECT a naší klinické praxe. Výsledky registračních studií od samého počátku byly doprovázeny pochybnostmi, zda má tato léčba smysl a zda by nebyla lepší jen standardní podpůrná léčba. Chceme odpovědět, zdali je regorafenib opravdovým dalším krokem v léčbě mCRC. Regorafenib je orálně podávaný aktivní multikinázový inhibitor

VEGFR1-3, c-KIT, TIE-2, PDGFR-b, FGFR-1, RET, RAF-1, BRAF a p38 MAP kinázy. Inhibuje proliferaci, ovlivňuje tumorózní mikroprostředí (komunikaci buněk uvnitř tumoru) a inhibuje neoangiogenezi. Regorafenib ve studii CORRECT a CONCUR prokázal prospěch pro pacienty s mCRC ve 3. linii léčby po vyčerpání možností léčby s chemoterapií a biologickou léčbou. Výsledky ve studii CORRECT ukázaly 23% snížení rizika úmrtí v rameni s regorafenibem a ve studii CONCUR 45%. Medián celkového přežití (mOS) byl ve studii CORRECT 6,4 měsíce ve skupině s regorafenibem a 5 měsíců v placebové skupině (HR 0,77; p = 0,0052) a ve studii CONCUR 8,8 vs. 6,3 měsíce ve prospěch regorafenibu (HR 0,55; p = 0,0002). Podíl pacientů ve studii CORRECT, kteří přežili po 6 a 12 měsících, byl ve skupině s regorafenibem jednoznačně vyšší než u placeba (52,2 vs. 43,1 % a 24,1 vs. 17,0 %). Medián PFS ve studii CORRECT byl 1,9 měsíce ve skupině s regorafenibem v porovnání s 1,7 měsíce u placeba (HR 0,49; p < 0,0001), ve studii CONCUR byl 3,2 vs. 1,7 měsíce (HR 0,31; p < 0,0001). V registru CORECT je mOS 10,1 měsíce (5,8–14,4), 6měsíční přežití 69,1 % a 12měsíční 45,7 %, mPFS 3,5 měsíce (2,7–4,2) a 3měsíční přežití bez progresse 58,7 % a 6měsíční 27,1 %. Známé výsledky porovnávané na souboru 38 pacientů, kteří byli léčeni na našem pracovišti.

XVIII/242. JAKÁ JE V SOUČASNOSTI OPTIMÁLNÍ SEKVENCE SYSTÉMOVÉ TERAPIE U METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU?

ZEZULOVÁ M., MELICHAR B., BARTOUŠKOVÁ M.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Ukazuje se, že v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu (mCRC) je rozhodující volba léčby 1. linie. Jen asi 70 % pacientů se následně dostane do 2. linie léčby a s dalšími liniemi se toto procento rapidně snižuje. Léčba 1. linie má zásadní vliv na odpověď na léčbu a prodloužení přežití pacientů. Nedávno prezentované výsledky metaanalýz tří hlavních head-to-head studií s cílenou léčbou porovnávají efekt anti-EGFR léčby vs. anti-VEGF léčby v 1. linii mCRC. Výsledky metaanalýz potvrdily, že se riziko progresse onemocnění mezi oběma léčebnými skupinami významně neliší, ale že pravděpodobnost dosažení objektivní léčebné odpovědi je vyšší při použití anti-EGFR terapie a riziko úmrtí je významně nižší při použití inhibitorů EGFR vs. bevacizumab. Zdá se, že sekvence (pořadí podání) jednotlivých léčebných režimů bude z pohledu efektu systémové léčby mCRC klíčové.

XVIII/252. MÁ PROTONOVÁ RADIOTERAPIE VÝZNAM V LÉČBĚ SPINOCELULÁRNÍHO CA ANU?

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

Proton Therapy Center Czech, Praha

V terapii ca anu má chemoradiace dominantní postavení. Léčba má vysokou účinnost – přes 80 % kompletních regresí. Přežívání je ale omezené, u nejbližších stadií přesahuje 5leté přežití 70 %, u pokročilejších stadií 50 %. V 10 letech po chemoradiaci převládají úmrtí bez souvislosti s primární diagnózou, přestože během pěti let postihuje přes 30 % nemocných rekurence. Je také evidentní, že standardní chemoradiace je spojena s výraznou toxicitou a nežádoucí efekty 3. a 4. stupně jsou referovány až v 50 %. Studie využívající „dose painting“ IMRT prokazuje signifikantní snížení toxicity v souvislosti s dodržováním specifických dose-constraintů v oblasti střeva, pánevního skeletu a zevních genitálií. Dozimetrické studie u protonové radioterapie prokazují v těchto orgánech další významné snížení zátěže. Sedm nemocných se spinocelulárním ca anu bylo léčeno protonovou chemoradioterapií, technikou pencil beam scanning (PBS). Dva cílové objemy, CTV-1, primární tumor a postižené uzliny, CTV-2, spádová lymfatika bez zn. postižení byly ozařovány metodikou simultánního integrovaného boostu (SIB) do celkové dávky 57,5, resp. 45 CGE (Cobalt Gray Equivalents) ve 25 frakcích, 5 frakcí/týden. Ozařovací plán byl vytvořen na dodržení specifických ústavních constraintů. Chemoterapie byla aplikována režimem CDDP + 5-FU v 1. a 5. týdnu radioterapie. Léčba proběhla v ambulantním režimu a nemocní jsou dále průběžně sledováni. U sedmi nemocných byla léčba aplikována podle plánu, pouze v jednom případě byla přerušena. Plánovaná dávka byla vždy aplikována. Všechny ozařovací plány dodržely nastavené specifické dose constrainty s rezervou. U všech nemocných byla dosažena kompletní regrese nálezu. Při mediánu sledování 15 měsíců není patrná žádná lokální rekurence ani vzdálené metastázy. Akutní toxicita 3. a 4. stupně se vyskytla u dvou nemocných (1krát leukopenie, 2krát perianální dermatitida). Akutní hospitalizace nebyla požadována. Chronické nežádoucí efekty trvají u jednoho nemocného, typu anální stenózy s nutnou dilatací. Protonová radioterapie metodou PBS lze u nádorů anu aplikovat s nízkými dávkovými limity do standardních ozařovaných objemů, ve standardních dávkách a se standardní potencionací chemoterapií. Radioterapie je dobře tolerována a dosahuje žádaný efekt – kompletní regrese onemocnění. Zatím lze hodnotit převážně akutní toxicitu. Snížení integrálních dávek mimo PTV-1 se ukazuje jako účelné, zvláště pokud existuje hypotetická souvislost mezi vysokou mortalitou a nežádoucími efekty. Nynější zkušenost prokazuje, že protonová radioterapie má ve snižování dávek mimo PTV užitečný potenciál.

XVIII/279. VÝSLEDKY TRANSANÁLNÍ TOTÁLNÍ MEZOREKTÁLNÍ EXCIZE

GROLICH T.¹, KALA Z.¹, PROCHÁZKA V.¹, KYCLOVÁ J.²

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

Úvod: Transanální totální mezorektální excize jako metoda miniinvasivní chirurgické léčby tumorů rekta u pacientů s nevýhodnými anatomickými podmínkami a nízkou uloženými tumory představuje stále oblíbenější metodu zvláště jako alternativa abdominoperineální amputace konečníku. Obsahem sdělení jsou krátkodobé i dlouhodobé výsledky onkochirurgické léčby z vlastního pracoviště s přihlédnutím k funkčním výsledkům. **Metody:** Prospektivně sbíraná data všech pacientů po transanální mezorektální excizi byla analyzována s ohledem na parametry perioperační 30denní morbidity, sledované parametry patologického hodnocení resekátu a funkční výsledek stran kontinence pacientů po obnovení kontinuity trávicího traktu byl zjišťován telefonickým dotazováním s pomocí Wexnerova a LARS dotazníku. **Výsledky:** Na Chirurgické klinice FN Brno bylo od září 2013 do února 2016 operováno 30 pacientů metodou transanální mezorektální excize. Medián BMI byl 27,6 (8 pacientů s BMI nad 30). Neoadjuvatní léčba byla indikována u 23 pacientů. Poměr zastoupení pacientů s tumorem distálního/středního/horního rekta byl 18/12/0. Z hlediska rozsahu tumoru se jednalo o 13 pacientů s T3 infiltrací, 5 s T2, 6 s T1 a 6 s T0 (kompletní odpověď). Operace byla zahájena u 21 pacientů transanálně. Břišní fáze byla provedena laparoskopicky u 27 případech. U všech pacientů byla kompletně mobilizována lienální flexura s preferencí vysokého podvazu AMI a VMI. Distální resekční okraj byl vždy bez infiltrace

tumorem, cirkulární resekční okraj byl pozitivní ve třech případech vždy u pacienta s T3 tumorem. Medián zisku lymfatických uzlin byl 17. Funkční výsledek u 20 pacientů po destomizaci se s odstupem od operace zlepšoval a byl obecně pacienty pozitivně bez požadavku a na obnovení stomie. **Závěr:** Naše zkušenosti s transanální mezorektální excizí u pacientů s velmi nízkou uloženými tumory rekta a úzkou pávní, kteří preferují sfinkter záchovný výkon, vypovídají o metodě bezpečné s dobrou onkologickou radikalitou dosahovanou u chirurgicky nejobtížnějších případů bez nutnosti amputace rekta. Funkční výsledky jsou pacienty dobře tolerovány a odpovídají stavu po obdobně radikálních operačních přístupech pro patologii v oblasti distálního rekta. *Práce byla podpořena grantovým projektem AZV MZ ČR č. NV16-31765A.*

XVIII/280. KOMPLETNÍ MEZOKOLICKÁ EXCIZE U NÁDORŮ TRAČNÍKU

PROCHÁZKA V.¹, KALA Z.¹, ZETELOVÁ A.¹, FROLA L.²

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

Úvod: Totální mezorektální excize významně zlepšila výsledky operací nádorů rekta. Preparace v embryonálně založených vrstvách s vysokým cévním podvazem umožňuje dosáhnout radikálního výkonu se snížením rizika lokální recidivy. U nádorů tračnicku není zatím jasná shoda na vhodném rozsahu radikálního resekčního výkonu. **Metodika:** Retrospektivní analýze byla podrobena skupina pacientů po provedené kompletní mezokolické excizi (CME) při pravostranné hemikolektomií. Srovnány byly pooperační komplikace a charakteristiky resekátů u výkonu standardního a CME. **Výsledky:** V období 2014–2015 jsme na Chirurgické klinice provedli 20 pravostranných hemikolektomií s CME. Operace byla delší u CME než u standardního výkonu. U CME byl nalezen větší počet uzlin a větší celková délka resekátu než u skupiny bez CME. Hodnocení kvality povrchu resekátu patologem (tedy respektování anatomických vrstev) je obtížné a podobně jako u chirurga vyžaduje zácvek. **Závěr:** Kompletní mezokolická excize u nádorů tračnicku nabízí standardizovanou chirurgickou techniku s cílem snížení výskytu lokálních recidiv a zlepšit celkové přežívání. Významným faktorem je velký počet odstraněných uzlin při vysokém podvazu hlavních cévních kmenů. Novým sledovaným parametrem je hodnocení, zda nedošlo k porušení povrchu mezokolon při preparaci, což vyžaduje patologa zkušeného v této problematice.

XVIII/292. NENÍ KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM JAKO KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

NĚMEČEK R.¹, SVOBODA M.^{1,2}

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

Úvod: Kolorektální karcinom (CRC) je heterogenní onemocnění, na jehož vzniku a vývoji se podílejí změny genetické i epigenetické. Hereditární formy (Lynchův syndrom, familiární adenomatózní polypóza a další) zaujmají méně než 5 % CRC, naopak více než 95 % všech CRC tvoří formy sporadické. Na základě morfologicko-molekulárních korelací lze popsat tři základní typy kancerogeneze sporadického CRC: 1) model vzniku z konvenčních lézí (tubulární a tubulovilózní adenom), 2) model vzniku ze serátních lézí (sesilní serátní adenom, tradiční serátní adenom) a 3) model vzniku ze zánětlivých lézí (dysplastické nepolypózní změny). Základními patogenetickými mechanizmy kolorektálního kancerogeneze jsou chromozomální instabilita (CIN) a mikrosatelitní instabilita (MSI), resp. s ní související hypermetylace promotorových oblastí určitých genů (tzv. CpG-island methylator phenotyp – CIMP). Pro každý z těchto mechanismů je do jisté míry charakteristický určitý fenotypový obraz, který se liší lokalizací primárního nádoru, věkem a pohlavím pacientů, stupněm diferenciací nádoru a především molekulárně genetickými změnami, resp. zastoupením mutací onkogenů RAS, BRAF, PIK3CA a dalších. Důležitou roli hrají i nekódující RNA, které regulují expresi cílových genů na transkripční i post-transkripční úrovni. Několik výzkumných projektů se pokusilo o rozčlenění CRC do podskupin se společnými molekulárně genetickými i fenotypovými vlastnostmi. Dle výsledků celogenomových analýz realizovaných v rámci projektu TCGA (The Cancer Genome Atlas Network) byl CRC rozdělen na skupinu nádorů hypermutovaných (16 %) a nehypermutovaných (84 %). Tyto podskupiny svými charakteristikami nápadně korelovaly s charakteristikami nádorů s MSI (resp. CIMP) a nádorů s CIN. Při porovnání počtu detekovaných somatických mutací na jeden nádor byl CRC v pořadí šestou malignitou s mediánem 76 detekovaných mutací na jeden případ CRC. Molekulární klasifikaci CRC se věnovala i práce CRCSC (Colorectal Cancer Subtyping Consortium), dle které lze CRC rozčlenit na pět základních molekulárních podtypů s konkrétními klinickými a prognostickými konsekvencemi. **Závěr:** Pochopení molekulárních mechanismů kancerogeneze a z něj vycházející podrobná molekulárně genetická analýza nádorové tkáně by měly v budoucnu vést k začlenění nádoru do některého z definovaných molekulárních subtypů a umožnit onkologům nejen lépe odhadnout prognózu onemocnění, ale i řídit jejich terapeutická rozhodnutí s cílem co nejpřesnějšího tailoringu onkologické léčby.

XVIII/294. INDIVIDUALIZACE LÉČBY METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

KISS I.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Individuální přístup v léčbě nádorových onemocnění je obecným principem uplatňovaným v léčbě dlouhodobě. Se zohledněním individuální charakteristiky pacienta vybíráme z možných standardů léčby, event. tyto standardy modifikujeme. Všeobecně zohledňujeme při stanovení individuálního léčebného plánu celkový stav pacienta PS (vč. komorbidit), laboratorní parametry hematologické a metabolické (renální a hepatální funkce), vč. případných lékových interakcí. S rozvojem molekulárně biologických metod se postupně cestou retrospektivních a následně i prospektivně hodnocených klinických studií dostávají i tyto parametry do každodenní klinické praxe. Parametry predikce léčebné odpovědi a rezistence (RAS, BRAF, MSI, PI3K, epiregulin/amphiregulin), parametry predikce toxicity léčby (ERCC, DPD). Jaký je dopad do současné klinické praxe? Mutace RAS – mutace má negativní prediktivní hodnotu úspěšnosti léčby EGFR inhibitory, zatímco mutace BRAF pouze prognostickou. Metaanalýza studií prokázala, že mutace PIK3CA, inaktivační mutace PTEN stejně jako mutace RAS a BRAF predikují rezistenci na léčbu EGFR inhibitory, což se nabízí v rámci klinických studií ke kombinované léčbě inhibitory BRAF, MEK, EGFR. MSI-H/dMMR – prevence a časná diagnostika Lynchova syndromu, prognostický a prediktivní marker pro časná stadia kolorektálního karcinomu a volbu adjuvance, testování pacientů s metastatickým onemocněním jako kandidáty imunoterapie (zatím v rámci klinických studií PD-1 nebo PD-L1 inhibitory). PI3K (mutace PIK3CA) – adjuvantní léčba aspirinem snižující riziko vzniku wt BRAF nádorů, pokud nejsou kontraindikace v léčbě. Z dalších markerů se pro klinickou praxi jeví prospěšné stanovení exprese ERAG/AREG nebo mir-31, pro optimální výběr léčby EGFR inhibitory. DPD, resp. polymorfismus DPYD2A, významně

koreluje s toxicitou nejčastěji používaných flupopyrimidinových cytostatik. Jak je to s ERCC v případě rezistence na platinové deriváty vč. oxaliplatinu? Aktuální pohled na praktický dopad do klinické praxe vč. doporučení na léčebný algoritmus bude prezentován v rámci přednášky.

XVIII/318. NOVÉ MOŽNOSTI POOPERAČNÍHO SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ PO RESEKCI JATERNÍCH METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU POMOCÍ CIRKULUJÍCÍ TUMOROVÉ DNA – ZAJÍMAVÉ KAZUISTIKY Z MULTICENTRICKÉ STUDIE

BENEŠOVÁ L.¹, BELŠÁNOVÁ B.¹, HÁLKOVÁ T.¹, PUDIL J.², RYSKA M.², FERKO A.³, TŘEŠKA V.⁴, KALA Z.⁵, DUŠEK L.⁶, MINÁRIK M.¹

¹ Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES), Genomac výzkumný ústav, Praha, ² Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN – VFN, Praha,

³ Chirurgická klinika LF UK a FN Hradec Králové, ⁴ Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň, ⁵ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno,

⁶ Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno

Východiska: Jedním z hlavních možných využití detekce cirkulující nádorové DNA (ctDNA) v periferní krvi je dlouhodobý pooperační follow-up pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem (KRK). Díky minimální invazivitě odběru lze monitorovat aktuální přítomnost a objem nádorové tkáně (tumor burden) v pravidelných intervalech bez výrazného zatížení pacienta. To má význam zejména při hodnocení radikality operace, sledování odpovědi na léčbu a pro včasný záchyt recidivy či progresu onemocnění. V této prezentaci představujeme klinické využití vyšetřování ctDNA v rámci pooperačního follow-upu na pěti kazuistikách pacientů s metastatickým KRK. **Pacienti a metody:** Do multicentrické studie pěti chirurgických pracovišť (Praha, Brno, Plzeň, Hradec Králové) bylo zařazeno celkem 91 pacientů s metastatickým KRK podstupujících resekci jaterních metastáz. U 16 pacientů byla vyšetřena přítomnost ctDNA před operací, týden po operaci a dále v několikaměsíčních intervalech po operaci. Přítomnost a hladiny ctDNA byly korelovány s radikality operace a klinickým stavem pacienta. Z tohoto souboru pacientů bylo vybráno pět, u nichž byla doba pooperačního sledování ctDNA více než jeden rok a počet odběrů na vyšetření ctDNA více než pět. **Výsledky:** Radikalita resekce R0 korelovala s pooperační ctDNA negativitou u 4/5 (80 %) operačních výkonů. Po jednom R0 výkonu (RFA drobného ložiska jater) vykazovala ctDNA pozitivitu a následně byla tři měsíce po výkonu diagnostikována recidiva v jizvě. Jeden případ R1 resekce koreloval s pooperační pozitivitou ctDNA. U čtyř pacientů došlo k pooperační recidivě onemocnění, která byla ve třech případech zachycena pomocí ctDNA v době, kdy byli pacienti na zobrazovacích metodách vyhodnoceni jako negativní. U jednoho pacienta bez recidivy zůstávají hladiny ctDNA dlouhodobě negativní. **Závěr:** Vyšetřování ctDNA u pacientů s pokročilým KRK může být přínosným nástrojem zejména v dlouhodobém pooperačním follow-upu pro časný záchyt recidivy onemocnění a při hodnocení radikality resekce.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-27939A.

XVIII/321. SYNCHRONNÍ ABDOMINOPERINEÁLNÍ AMPUTACE REKTA A RESEKCE JATERNÍCH METASTÁZ ROBOTICKÝM SYSTÉMEM DA VINCI

EBER Z.¹, ŠEFR R.², ONDRÁK M.³, SIROTEK L.¹, TVARŮŽEK J.⁴

¹ Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ² Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno, ³ Gastroenterologické oddělení, MOÚ, Brno,

⁴ Robotické centrum Vysočina, Mostiště

Úvod: Od roku 2008 jsme provedli přes 200 resekci rekta pro karcinom robotickým systémem da Vinci. S přibývajícím zkušenostmi s touto operativou došlo k výraznému zkrácení operačních časů i minimalizaci krevních ztrát. Tato skutečnost otevírá možnost provedení i několika resekčních výkonů na různých orgánech v jedné době. Technologická pokročilost robotických systémů da Vinci tyto možnosti jenom potencuje. **Metody:** Kooperace dvou pracovišť umožnila provést synchronně abdominoperineální amputaci rekta pro karcinom a resekci dvou jaterních metastáz. Operace byla provedena robotickým systémem da Vinci Si. V první etapě bylo rektum vypreparováno standardním postupem na dno pánevní, přerušeno kolon sigmoideum a připraveno ke konstrukci terminální sigmoideostomie. V druhé etapě jsme po předokování robotického systému provedli extraanatomickou resekci dvou jaterních metastáz z levého laloku. Resekáty byly vloženy do endobagu. Tím byla ukončena robotická fáze operace. Následně bylo z perineálního přístupu extrahováno rektum. Z incize pro konstrukci sigmoideostomie jsme nejprve extrahovali dva endobagy s resekáty jaterních metastáz a poté vyšili sigmoideostomii. **Výsledky:** Operační čas „skin to skin“ činil 208 min, krevní ztráta byla 200 ml. Pacient se zhojil per primam, pooperační průběh byl bez komplikací. Propuštěn do domácího ošetření byl 9. pooperační den. Histologická vyšetření potvrdila dostatečnou radikalitu resekčních výkonů. **Závěr:** Penetrace robotických systémů do onkochirurgie přináší nové možnosti řešení složité problematiky karcinomu rekta. Stává se tak další modalitou chirurgické terapie, umožňující synchronní resekční výkony na orgánech v různých kvadrantech dutiny břišní s profitem miniinvazivního výkonu, zlepšení kvality života a rozšířením možností perioperační onkologické terapie.

XVIII/377. KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM U PACIENTŮ OPEROVANÝCH PRO IBD

MAREK F.¹, KALA Z.¹, PROCHÁZKA V.¹, TRENZ A.¹, OSTŘÍŽKOVÁ L.², ZBOŘIL V.³

¹ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ³ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

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

XIX. Nádory slinivky, jater a žlučových cest

XIX/118. DLOUHODOBÁ PARCIÁLNÍ REMISE METASTATICKÉHO INFLAMATORNÍHO MYOFIBROBLASTICKÉHO TUMORU PANKREATU PO CHEMOTERAPII – KAZUISTIKA PACIENTA

PODHOREC J.¹, TOMÁŠEK J.¹, ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D.¹, TUČEK Š.¹, FABIAN P.², VAŠINA J.³, KISS I.¹

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

Východiska: Inflamatorní myofibroblastický tumor (IMT) je zvláště u dospělých velmi vzácnou malignitou mezenchymálního původu. Vyskytuje se zejména v plicích, popsán byl však i výskyt v dalších lokalizacích. Zhruba u poloviny IMT je detekovatelná translokace v genu ALK. Jedinou kurativní možností je radikální chirurgické odstranění tumoru. V případě lokálně pokročilých inoperabilních a metastatických onemocnění je možností systémová léčba s využitím chemoterapie, nesteroidních protizánětlivých léků, kortikoidů event. crizotinibu (u ALK-pozitivních tumorů). Dosažení dlouhotrvající léčebné odpovědi u metastatického IMT je popsáno pouze ojediněle na úrovni kazuistik. **Popis případu:** Prezentujeme případ 39letého pacienta došetřovaného od června 2013 pro váhový úbytek, celkovou slabost, ascites a recidivující kolapsové stavy. Na vstupním CT byl popsán rozsáhlý tumor v oblasti jaterního hilu a hlavy pankreatu se zavzatím ductus choledochus, patologická formace duodena a mnohočetné jaterní léze charakteru metastáz. Postižení bylo zhodnoceno jako radikálně chirurgicky neřešitelné. Biopsií jaterních ložisek byl potvrzen ALK-negativní inflamatorní myofibroblastický tumor. V září 2013 byla zahájena chemoterapie metotrexátem a cisplatinou ve čtyřtýdenních cyklech. Terapie byla doplněna o denní podání diklofenaku. Po druhém cyklu bylo dosaženo výrazného zlepšení stavu pacienta. Podle CT došlo kromě jiného ke kompletní regresi v oblasti duodenálního okénka, přetrvávající neostře ohraničení/reziduální infiltrace hlavy pankreatu a částečná regrese sledovaných jaterních lézí. Celkem bylo podáno pět cyklů chemoterapie, v dalším průběhu pacient preferoval observaci. Na recentním celotělovém PET/CT (provedeného po více než dvou letech od poslední chemoterapie) přetrvává stacionární zvětšení hlavy pankreatu, ojedinělé pankreatické pseudocysty a stacionární mapovitá struktura jater. Pacient je nadále v výborném klinickém stavu. **Závěr:** Naše zkušenosti se systémovou léčbou kombinací metotrexátu, cisplatinu a diklofenaku podporují možnost jejího užití v rychle progredujícího diseminovaného IMT, přičemž je možné dosáhnout výrazného efektu již v úvodu léčby a následně dlouhodobou parciální remisí.

XIX/161. NÁDORY PANKREATU A HEPATOBILIÁRNÍ OBLASTI – PŘEHLED

NOVOTNÝ I., ŠACHLOVÁ M.

Gastroenterologické oddělení, MOÚ, Brno

Nádory pankreatu vycházejí z exokrinní (epitelové, acinární) nebo endokrinní části (funkční, nefunkční) parenchymu, nebo metastatické. Dle biologické povahy se rozlišují na maligní, přechodové formy a benigní. Nejdůležitějším a daleko nejčastějším (80–90 %) maligním nádorem je dukální adenokarcinom. Diagnostika: V diagnostice se uplatní abdominální ultrazvuk (USG), počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MRI a MRCP), endosonografie (EUS), endoskopická retrogradní cholangiopankreatografie (ERCP), ve vybraných případech pozitronová emisní tomografie (PET). Z laboratorních ukazatelů má nejvyšší hodnotu sérová aktivita CA 19-9. K podpoře diagnózy se využívají CT nebo EUS cílené punkční biotické techniky. V léčbě má nejdůležitější postavení chirurgická léčba, kompletní vyjmutí nádoru, které však často pro pokročilost onemocnění není možné provést. Onkologická adjuvantní léčba navazuje na úspěšnou chirurgickou léčbu, v případě neresekabilního nádoru má onkologická léčba paliativní charakter. Nádory žlučníku a žlučových cest: Karcinom žlučníku je po karcinomu tlustého střeva, pankreatu a žaludku čtvrtým nejčastějším nádorem zažívacího traktu, incidence 4/105. Nejčastěji jde o adenokarcinom rychle infiltrující okolí s metastazováním do jater, lymfatických uzlin a po peritoneu. Nádory žlučových cest tvoří asi 2 % ze všech karcinomů a tvoří hepatální nebo extrahepatální formu. Diagnostika: Stanovení diagnózy karcinomu žlučníku je často pozdní, často jde o náhodný nález při cholecystektomii. V diagnostice se uplatní USG, CT, MRCP, případně ERCP. Někdy je obtížné odlišit nádor od chronické cholecystitidy. Nádory žlučových cest se nejčastěji projeví cholestázou, resp. obstrukční žloutenkou, v laboratorních parametrech zvýšením bilirubinu, alkalické fosfatázy (ALP), glutamyltransferázy (GGT), aminotranferáz (ALT, AST). Ze zobrazovacích metod se využijí USG, CT, MRCP, ERCP s možností zprůchodnění stenotického úseku zavedením drénu, při neúspěchu perkutánní transhepatickou cholangiografií (PTC), případně drenáž (PTD). Z léčebných metod se uplatní drenážní techniky zajišťující drenáž žluči, jde o paliativní léčebné metody. Největší naději dává chirurgická resekční léčba, pokud rozsah a lokalizace nádoru takovou léčbu umožní. Nádory jater jsou primární (hepatocelulární karcinom – HCC, cholangiocelulární karcinom) a sekundární (metastatické). Predisponujícími faktory vzniku HCC jsou hepatitidy C, B, cirhóza jater, abúzus steroidních anabolik. Diagnostika: Uplatní se zobrazovací metody – USG, CT, MRI. Z laboratorních metod hladina alfa-fetoproteinu.

XIX/162. NÁDORY SLINIVKY BŘIŠNÍ – SOUHRN

OSTŘÍŽKOVÁ L.¹, HLAVSA J.², BRANČÍKOVÁ D.¹, MECHL Z.¹, BEDNAŘÍK O.¹

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

Nejčastěji se vyskytuje adenokarcinom, jeho incidence neustále vzrůstá. Postihuje častěji muže než ženy. Jedná se o vysoce agresivní onemocnění zatížené vysokou mortalitou a to i v případech časného zjištění onemocnění. Většina nemocných se nedožije jednoho roku od stanovení diagnózy. Klinicky je onemocnění dlouho asymptomatické, proto je často diagnostikováno až v pokročilém stadiu. Rizikové faktory jsou věk, největší incidence je v 60 a 70 letech, kouření, alkohol, vysoký příjem masa, cholesterolu, smažených pokrmů. Chronická pankreatitida, nemocní s chronickou pankreatitidou mají 16krát vyšší riziko vzniku karcinomu pankreatu. Vysoké riziko představuje i diabetes mellitus II. typu. Dále dědičná zátěž – Li-Fraumeny syndrom, Lynchův syndrom. Hereditární (dědičná) pankreatitida zvyšuje riziko vzniku karcinomu 40krát. Symptomatologie je vždy příznakem pokročilého onemocnění: bezbolestný ikterus – obstrukce žlučových cest zvětšenou hlavou pankreatu, zvracení – při prorůstání tumoru do duodena, bolesti při prorůstání tumorózní infiltrace do nervových pletení, váhový úbytek, nechutenství, slabost. Diagnostické metody CT, PET/CT, endosonografie, TM-CEA, CA 19-9. **Možnosti léčby:** Chirurgie

kurativní s cílem radikálního odstranění nádoru. Paliativní spojkové operace řeší komplikace – obstrukce žlučových cest, stenózu duodena při prorůstání tumorózní infiltrace. Radioterapie a chemoterapie mají většinou malou účinnost a používají se s paliativním záměrem. Základním cytostatikem je gemcitabin, 5-fluorouracil. Prognóza onemocnění je velmi špatná.

XIX/164. MOŽNOSTI CHIRURGICKÉ LÉČBY NÁDORŮ PANKREATU

PENKA I.¹, KALA Z.¹, HLAUSA J.¹, PROCHÁZKA V.¹, MAREK F.¹, ANDRAŠINA T.², OSTŘÍŽKOVÁ L.³

¹Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ²Radiologická klinika LF MU a FN Brno, ³Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Nejčastějším nádorem slinivky břišní je karcinom pankreatu. Jedná se o onemocnění vyspělých zemí, jehož prognóza se navzdory pokroku bio-medicínských věd v posledních 20 letech nezměnila. Více než tři čtvrtiny pacientů jsou diagnostikovány ve stadiu lokálně pokročilého nebo metastatického onemocnění. Menšina nemocných, kterým lze nádor chirurgicky radikálně odstranit, získá operací pouze asi 20% šanci, že pět let po operaci budou ještě žít. Celkové pětileté přežití u všech pacientů s diagnostikovaným karcinomem pankreatu nepřevyšuje 5 %. Většina přitom zemře do roka od doby diagnózy. ČR je zemí s druhou nejvyšší věkově standardizovanou incidencí tohoto onemocnění na světě. Karcinom pankreatu je proto pro Čecha problémem více než aktuálním. Ostatní, méně časté nádory pankreatu, zahrnují neuroendokrinní neoplazie (PNEN), cystické tumory (MCN, SCA, IPMN, SPT) a metastázy nádorů jiných lokalizací. Standardní a jedinou kurativní metodou je u všech nádorů pankreatu kromě lymfomu, SCA a některých typů IPMN chirurgická resekce. Pro nádory v oblasti hlavy je kurativním výkonem hemipankreatoduodenektomie (HPDE). Jedná se o komplexní, náročnou operaci. Mortalita HPDE se v high volume centrech snížila v posledních 20 letech pod 5 %, ve špičkových pracovištích pod 3 %. Výkon však stále doprovází poměrně vysoká morbidita okolo 40 %, kterou se nedaří snižovat. Důsledkem vysoké morbidity je opoždění adjuvantní léčby, někdy dokonce nemožnost adjuvantní léčby. Samotná R0 resekce bez adjuvance dává naději na přežití v rozmezí 10–17 měsíců. R0 resekce ve spojení s chemoterapií 18–25 měsíců. Jednou z cest, jak navýšit resekabilitu u lokálně pokročilých nádorů, je neoadjuvantní radiochemoterapie, která však předpokládá histologický průkaz adenokarcinomu (nejčastěji cestou FNAB) a zajištění drenáže žlučových cest. Dalšími možnostmi u lokálně pokročilých nádorů je indikace destrukce tumoru pomocí termické energie (RFA), či pomocí ireverzibilní elektroporace (IRE-NanoKnife). Cílem této přednášky je podat ucelený přehled současných možností pankreato-onko-chirurgie a představit některé nové alternativní terapeutické přístupy.

XIX/165. ÚLOHA SESTRY V PÉČI O PACIENTY S NÁDORY SLINIVKY, JATER A PODJATERNÍ KRAJINY

HANÁKOVÁ L.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Pacienti s nádory slinivky břišní se na stacionáři nevyskytují často, ale v poslední době vidíme pacienty v dobré kondici, kteří dosahují delšího přežití. Vyskytují se také i nové postupy a chemoterapeutické režimy. Pacienti v dobrém stavu s PS 0–1 (tedy bez závažnějších obtíží) podstupují někdy neoadjuvantní léčbu (za účelem zmenšení nádoru a lepší operability). Nejvíce se jedná o velmi náročný režim FOLFIRINOX s poměrně značnou toxicitou a to hlavně hematologickou. Většina pacientů potřebuje na rozdíl od podobných, běžně užívaných režimů FOLFOX a FOLFIRI, premedikaci setrony a někdy i aprepitantem. Léčbu je nutné podávat do centrální žíly (port nebo PICC), což je náročné na zkušenost i zručnost. Také výskyt komplikací je u tohoto režimu častější, a proto musíme být i při telefonické konzultaci pozorní a toto vše mít na paměti. Pokud dojde ke zmenšení nádoru, je indikována operace. Odstup od poslední chemoterapie k operaci bývá 3–6 týdnů, výkon je velmi náročný a často dochází ke komplikacím při hojení. U adjuvantní chemoterapie (pooperační) kromě 5-fluorouracilu je užíván i gemcitabin, léčba je půlroční a relativně nenáročná – bez větších nežádoucích účinků. Problémem je samozřejmě dojíždění pacientů mimo spád, kdy plátce hraje léčbu v zařízení nejbližšímu bydlišti. I tento fakt je na komunikaci s pacientem poměrně náročný. Nádory lokálně pokročilé, ale inoperabilní, jsou řešeny konkomitantní chemoradioterapií s fluorouracilem, pokud je pacient v dobrém stavu, u pacientů PS 2 je spíše užíván pouze gemcitabin bez ozáření. Paliativní léčba u inoperabilních nádorů nebo u metastatických se řídí stavem pacienta. U pacientů s PS 0–1 je užíván FOLFIRINOX a někdy v 2. linii režim nab-paclitaxel + gemcitabin. I zde se jedná o režimy s vysokým emetogenním potenciálem a vyšší hematologickou toxicitou. Současně s protinádorovou léčbou je nutné si vždy u pacienta všimnout ikteru, hubnutí, bolesti a ascitu, protože léčba podpůrná má u nádorů slinivky na kvalitu života vysoký vliv. Spotřeba opiátových náplastí bývá u pacientů běžně kolem 250–400 Mcg/hod, stejně tak jako je minimálně u poloviny z nich nutný sipping. Dobře nastavená podpůrná léčba má velký vliv na kvalitu i délku života nemocných.

XIX/166. KARCINOM PANKREATU – KAZUISTIKA

BRANČÍKOVÁ D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Karcinom pankreatu je onemocnění s neblahou prognózou. Jeho incidence v ČR je poměrně vysoká – v roce 2013 bylo 9,26 případů na 100 000 obyvatel, ale úmrtnost byla 7,9 případů na 100 000 obyvatel, což je poměr velmi nepříznivý. Prognóza je dána jednak vysokým procentem záchytů ve stadiu III a IV – tedy většinou inoperabilních a jednak rezistentních nádorů k jakékoli léčbě – obtížné operabilitě vzhledem k lokalizaci a chemo- a relativní radiorezistenci nádoru. V posledních letech se ale i v léčbě této diagnózy objevilo několik nových postupů, což má za následek prodloužení přežití u únosné kvalitě, což dokládáme na naší kazuistice. Jedná se o pacientka nyní 66letého bez závažných interkurencí, který je sledován a léčen na naší klinice od května 2013. Byl zachycen od února 2013 na chirurgii mimo Brno pro nebolestivý ikterus, zavedena via ERCP DBD drenáž a 2krát přeléčena cholangiotis. Nález hodnocen jako metastatický lokálně inoperabilní tumor pankreatu T3 N M1 a vzhledem k symptomatologii odeslán k provedení paliativního výkonu. Na chirurgii byla provedena paliativní spojková operace sec. roux gastro entero a enteroenteroanastomóza, ložisko v játrech nebylo peroperačně potvrzeno a byla odebrána uzlina a histologicky potvrzen adenokarcinom G3. Byla provedena 9krát chemoterapie s gemcitabinem a potom po parciální remisi konkomitantní chemoradioterapie s 5-fluorouracilem. Nález byl stabilizován bez léčby sedm měsíců. Po progresi 10/2014 započato s paliací 2. linie FOLFIRINOX s redukcí dávek dle toxicity. Po 11 měsících stabilizace onemocnění došlo k diseminaci do jater a od listopadu 2015 probíhá léčba kombinací nab-paclitaxel + gemcitabin. Pacient celkově v dobrém

stavu KI 90 toxicita léčby s nutností redukce dávek je únosná. Neobvykle dlouhé přežití pacienta s dobrou kvalitou života je výsledkem multioborového přístupu i dobrého efektu nových režimů systémové terapie.

XIX/203. FOLFIRINOX – NAŠE ZKUŠENOSTI

ZYCHÁČKOVÁ K., POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.

Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

Východiska: Karcinom pankreatu patří mezi diagnózy se špatnou prognózou postihující pacienty vyššího věku nad 60 let. Incidence i mortalita v ČR má vzrůstající tendenci. V době diagnózy se zjistí 10 % lokalizovaných nádorů s mediánem přežití 12–15 měsíců. Potenciální léčbou je chirurgická resekce. Z praxe vyplývá, že ne všichni pacienti mají z léčby prospěch. Po resekci a adjuvantní léčbě 80 % pacientů relabuje lokálně nebo se vznikem metastáz na peritoneu či játrech. U metastatického onemocnění je mediánem přežití 3–6 měsíců. Zde nastupuje systémová chemoterapie. Zlatým standardem léčby metastatického karcinomu pankreatu do roku 2011 byla terapie gemcitabinem, tč. je nahrazována režimy FOLFIRINOX či nab-paclitaxel + gemcitabin. **Výsledky:** Na našem pracovišti režim FOLFIRINOX užíváme od roku 2013 u pacientů v dobrém výkonostním stavu a bez závažnějších komorbidit. Do dnešní doby jsme tímto režimem léčili 15 pacientů, z toho 11 pacientů v 1. linii a 4 pacienty ve 2. linii. Medián věku v našem souboru je 64 let. Většina pacientů byla diagnostikována endosonografickým vyšetřením s FNAB. Dva pacienti ukončili léčbu po 1. sérii pro rozsáhlou plicní embolií a jeden pacient ukončil léčbu na vlastní žádost. U něj byla dosažena stabilizace onemocnění trvající osm měsíců. V průběhu léčby bylo nutno u všech pacientů v 1. linii redukovat dávky chemoterapeutik na 70 % vzhledem k častým hematologickým toxicitám i přes podávání růstových faktorů. Nejčastější hematologickou toxicitou byla protražovaná neutropenie grade II–III. Po redukci dávky již nebylo nutné aplikovat RF. Pokud pacient zahájil FOLFIRINOX ve 2. linii, byla redukce dávek chemoterapeutik provedena na začátku léčby vzhledem k předlécenosti. Gastrointestinální toxicita byla dobře zvládnutelná navýšením antiemetické terapie. Neurotoxicita byla zaznamenána nejčastěji po 6. sérii či později s nutností redukce oxaliplatinu. U pacientů, kteří absolvovali více jak 10 aplikací, byla přechodně vysazena oxaliplatinu na 4–6 sérií s dobrou tolerancí léčby. Hepatotoxicita byla zaznamenána u třech pacientů. V našem souboru čtyři pacienti absolvovali více jak 20 aplikací s dobrou tolerancí léčby a prodloužením kvality života (snížení bolestivosti, zlepšení výkonostního stavu). **Závěr:** Režim FOLFIRINOX vede k prodloužení času do progresu a celkovému přežívání při zachování dobré kvality života nemocných. Z našich zkušeností vyplývá, že režim prodlužuje bezpříznakové období u vybraných pacientů s dobrým výkonostním stavem a na zobrazovacích metodách lze pozorovat stabilizaci nemoci. Toxicita léčby je dobře zvládnutelná, nejčastěji redukcí dávek.

XIX/216. CHEMOTERAPIE FOLFOXIRI U NEMOCNÝCH S POKROČILÝM KARCINOMEM PANKREATU

ŽITŇANSKÁ L., LAJBL VEČEŘOVÁ K., KUPEC M., DVOŘÁK J., ABRAHÁMOVÁ J., BÜCHLER T.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Úvod: Karcinom pankreatu je obtížně ovlivnitelný systémovou léčbou. FOLFOXIRI (5-FU, oxaliplatin a irinotekan) je novým režimem chemoterapie indikovaným v 1. linii systémové léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinodem pankreatu. Do randomizované studie srovnávající FOLFOXIRI s monoterapií gemcitabinem byli zařazeni jen nemocní ve výborném celkovém stavu, s minimálními potížemi způsobenými nádorovou chorobou (výkonostní stav 0–1 podle škály ECOG). Medián celkového přežití byl 6,8 měsíce u nemocných léčených gemcitabinem, ale téměř dvojnásobný (11,1 měsíce) v rameni FOLFOXIRI. Nejčastější toxicitou byla febrilní neutropenie. **Metody:** Retrospektivně jsme hodnotili soubor pacientů s karcinodem pankreatu léčených režimem FOLFOXIRI v letech 2012–2016. V tomto období jsme režimem FOLFOXIRI léčili 18 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinodem pankreatu. **Výsledky:** Terapie FOLFOXIRI byla relativně dobře tolerována. Medián počtu aplikovaných cyklů na pacienta byl 4 (průměr 5,8). U dvou pacientů se podařilo dlouhodobou léčbou dosáhnout výrazné regrese onemocnění a tyto nemocní jsou nyní kandidáty pro chirurgickou resekci primárního nádoru. Aktualizované údaje o přežití nemocných budou prezentovány. **Závěr:** FOLFOXIRI je v současnosti neúčinnější systémovou léčbou pro pacienty s pokročilým/metastatickým karcinodem pankreatu. FOLFOXIRI je prvním režimem, u něhož lze u jisté části nemocných očekávat downstaging nádoru a případnou konverzi k operabilitě.

XIX/243. POTENCIÁLNĚ RESEKABILNÍ JATERNÍ METASTÁZY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU – ROLE MULTIDISCIPLINÁRNÍHO TÝMU. ANALÝZA DAT MULTICENTRICKÉ STUDIE

PUDIL J.¹, RYSKA M.¹, BATKO S.², SVOBODOVÁ I.³, BLAHA M.³, JARKOVSKÝ J.³

¹ Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha, ² Onkologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha, ³ Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno

Úvod: Chirurgická léčba je jedinou potenciálně kurabilní metodou léčby jaterních metastáz kolorektálního karcinomu (JMKRK) s pětiletým přežíváním více než 50 %. Jaterní resekci však podstoupí méně než 20 % pacientů. Cílem sdělení je prezentovat výsledky multicentrického projektu. **Metody:** Od září 2012 do ledna 2015 jsme do registru projektu IGA MZ ČR NT – 13660 zařadili 334 pacientů. Pacienti byli rozděleni do třech skupin (A – primárně resekabilní, B – potenciálně resekabilní, C – neresekabilní). Sledovali jsme základní demografické údaje, počet operací, pooperační mortalitu i morbiditu, četnost recidiv, celkové přežívání, kvalitu života pomocí EORTC. U skupiny B jsme sledovali úspěšnost předoperační systémové terapie, vč. přínosu multidisciplinárního týmu (MDT). **Výsledky:** Do skupiny potenciálně operabilních jsme zařadili 155 pacientů (46,4 %). Všichni nemocní absolvovali primárně systémovou léčbu, ve 24 % případů bez referování na MDT. V 65 % pacienti absolvovali více než šest cyklů systémové protinádorové léčby, ve 35 % případů více než 12 cyklů. Nejčastější léčebnou odpovědí byla parciální remise (65 %). Chirurgická léčba proběhla u 85 % nemocných. Recidivu jsme zaznamenali u 49 % nemocných, nejčastěji pooperační recidivu JMKRK. Léčba recidivy nádorového onemocnění probíhala nejčastěji systémovou protinádorovou terapií, dále chirurgicky a radiointervenčně. Třileté přežívání přesáhlo 60 %. Kvalitu života jsme hodnotili od zařazení pacientů a následně ve tříměsíčních intervalech. Od šestého měsíce byla celková kvalita života signifikantně lepší u skupiny primárně resekabilních ve srovnání se skupinou potenciálně resekabilních při

obdobném přežívání. Výskyt recidiv a celkové přežívání bylo u primárně resekabilních nesignifikantně lepší než ve skupině potencionálně resekabilních. **Závěr:** Chirurgická léčba JMRRK je jediná potenciálně kurabilní metoda, u našich pacientů tříleté přežívání přesáhlo 60 % s vysokým podílem potencionálně resekabilních. Na MDT jsou referováni selektivně pacienti s předpokladem resekčního výkonu.

Práce byla podpořena grantovým projektem IGA MZ ČR NT – 13660.

XIX/282. PRIMÁRNÍ NÁDORY JATER A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA LOŽISKOVÝCH JATERNÍCH LÉZÍ Z POHLEDU PATOLOGA

ŽAMPACHOVÁ V.

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

Východiska: Ložiskové jaterní léze zahrnují nejen primární maligní tumory jater, zvláště hepatocelulární a cholangiocelulární karcinom, ale také řadu lézí pseudotumorózních, premaligních a také primární benigní nádory. **Cíl:** Představit histopatologickou klasifikaci nejdůležitějších jednotek s ohledem na jejich původ i výskyt v terénu normálních jater, tj. hepatocelulární léze typu FNH, adenomů, hepatocelulárního karcinomu vč. fibrolamelárního; dále cholangiocelulárních lézí typu biliárního hamartomu, adenomu a cholangiocelulárního karcinomu, se zmínkou o ložiskových lézích charakteru cyst i lézích mezenchymálního původu; rovněž skupinu lézí typických pro terén alterovaných, zvláště cirhotických jater, s důrazem na hepatocelulární makroregenerační a dysplastické noduly i různé formy hepatocelulárního karcinomu, vč. využití imunohistochemických vyšetření (glypican-3, difúzní kapilarizace sinusů prokazatelná CD34 aj.), i problematiku cholangiocelulárního karcinomu a jeho odlišení od reaktivních cholangiocelulárních lézí. Diferenciální diagnostika mnohých z těchto lézí i jejich bližší subtypizace (např. grading často polymorfního či multinodulárního hepatocelulárního karcinomu), zvláště v punkčních biopsiích, může být problematická. **Závěr:** Biopstická diagnóza je u většiny ložiskových jaterních lézí, s výjimkou mnohých hepatocelulárních karcinomů, nezbytná pro rozhodování o léčbě a neobejde se bez klinicko-patologické korelace a spolupráce.

XIX/286. ROZVAHA ONKOLOGA U NEMOCNÉHO S MALIGNÍM PRIMÁRNÍM NÁDOREM JATER

KISS I.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Jedinou potenciálně kurativní léčebnou metodou maligních nádorů jater je chirurgické odstranění tumoru. Před rozhodnutím o chirurgické léčbě je nutné vyloučit vzdálené metastázy, kvantifikovat funkčnost jaterního parenchymu, přesně posoudit lokalizaci tumoru a tím plánovaný rozsah resekčního výkonu. Kompletní zhodnocení strategie musí probíhat v obou případech na mezioborové indikační komisi za přítomnosti radiodiagnostika a intervenčního radiologa, chirurga se zkušeností s resekčními výkony jater, hepatologa, onkologa a radioterapeuta. Kromě rozsahu onemocnění se při stanovení individuálního plánu léčby hodnotí celkový stav pacienta (PS), vyšetření jaterních funkcí. Rozhodování v případě HCC: U lokalizovaných forem onemocnění se zvažují možnosti léčby chirurgické (resekce či transplantace) bez následné zajišťovací (adjuvantní) systémové léčby. Pokud pacient nesplňuje kritéria, lze zvážit cestou intervenčního radiologa ablativní metody (radiofrekvenční termoablace či mikrovlnné ablace) stále s kurativním potenciálem. Pokud je onemocnění lokálně pokročilé, zvažujeme chemoembolizaci (TACE) již jen s paliativním záměrem a v případě generalizovaného onemocnění systémovou léčbu sorafenibem. Sorafenib představuje dobře tolerovaný lék, který jako první u tohoto onemocnění signifikantně prodlužuje celkové přežití u pacientů s pokročilým hepatocelulárním karcinomem. Pro pacienty ve špatném celkovém stavu je dobrou volbou i symptomatická terapie. U pacientů v dobrém celkovém stavu se naopak snažíme sekvenčně aplikovat jednotlivé indikované léčebné modalitky vč. zařazení do klinických studií. Aktuálně probíhá v MOÚ studie v 1. linii léčby srovnávající nivolumab a sorafenib. Rozhodování v případě CCC: U lokalizovaných forem onemocnění se zvažují možnosti léčby chirurgické resekce u nádorů stadia I a II bez následné zajišťovací (adjuvantní) systémové léčby, pokud se jednalo o R0 resekci. V případě R1 resekce nebo s pozitivními uzlinami je indikována adjuvance. U pacientů, kteří nejsou kandidáty resekce, zvažujeme opět ablativní metody. Pacienti s pokročilým onemocněním jsou indikováni k paliativní systémové chemoterapii. Nejčastěji se používají režimy na bázi 5-fluorouracilu, gemcitabinu v monoterapii či v kombinaci s cisplatinou. Pokud je onemocnění lokalizováno pouze na játra (intrahepatální cholangiokarcinom bez vzdálených metastáz), zvažujeme další možnosti regionální léčby – intraarteriální chemoterapie či chemoembolizace (TACE) s navázáním cytostatika na nosič (drug eluting beads – DCB). TACE s DCB má srovnatelné výsledky se systémovou léčbou.

XIX/317. PŘEDOPERAČNÍ POSOUZENÍ RESEKABILITY JATERNÍCH METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

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

¹Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ²Radiologická klinika LF MU a FN Brno

Úvod: Jaterní metastázy kolorektálního karcinomu se vyskytují u více než 55 % pacientů. Jen 30 % je považováno za resekabilní. Tento podíl lze zvýšit multimodální kombinací léčebných postupů ne více než o 10 %. **Materiál a metodika:** Práce rozebírá na základě zkušeností s vlastním souborem pacientů faktory určující resekabilitu jaterních metastáz kolorektálního karcinomu ve světle literárních dat. **Výsledky:** I když pomineme operabilitu, tedy pacientovu schopnost přežít adekvátní chirurgický zákrok, je resekabilita ovlivněna neobjektivními parametry jako je zkušenost i aktuální rozpoložení chirurga. Přesto lze charakterizovat objektivní parametry resekability. Jsou to schopnost odstranit všechna nádorová ložiska při zachování žilní a biliární drenáže a arteriálního i portálního zásobení dostatečného objemu budoucího ramnantu jater, která závisí na lokalizaci lézí v blízkosti kritických struktur. I když lze přežít resekci více než 90 % jaterního parenchymu, jako bezpečnou hranici lze stanovit asi 20–40 % zdravého jaterního parenchymu. U jater po chemoterapii delší než šest měsíců to musí být více. V souvislosti s rozsahem onemocnění a multimodální léčbou však vyvstává problém určení tohoto objemu. Z CT lze spočítat reziduální objem po virtuální resekci, nebo objem po odečtení objemu nádorových lézí a po virtuální resekci. Nebo lze počítat reziduální objem ke standardizovanému objemu jater podle některých formulí. Nebo lze vztáhnout reziduální objem k tělesné hmotnosti. Zvláště u pacientů po portální embolizaci a lokoregionální

léčbě lze počítat objem na základě radionuklidových metod. Pro zvýšení počtu resektabilních pacientů ze skupiny s malým budoucím reziduálním objemem bylo vypracováno několik strategií relativně zvyšujících budoucí remnant jater. Jsou to parenchym šetřící výkony, kombinace resekce a lokálně ablačních technik, etapové resekce a portální manipulace (PVE a ALLPS). **Závěr:** Zdá se, že postačující metodou pro odhad budoucího remnantu jater v primárním terénu je standardní CT volumetrie jater po odečtení objemu nádorové masy. U pacientů po lokálně ablační léčbě vč. chemoembolizace nebo po předchozích resekcích je vhodnější metodou volumetrie vztažená ke standardizovanému objemu jater (Vauthey formule) nebo vztažená k tělesné hmotnosti. U pacientů po neúspěšné manipulaci s portální žilou je pak výhodné přehodnocení pomocí radionuklidových metod. Zdá se, že jedině takto prováděná předoperační vyšetření mohou zvýšit podíl resektabilních onemocnění při zajištění nízkého rizika pooperačního jaterního selhání.

XIX/319. LOKÁLNÍ RADIKALITA RESEKČNÍHO VÝKONU KARCINOMU PANKREATU Z POHLEDU LEEDSKÉHO PROTOKOLU

HLAVSA J.¹, KALA Z.¹, PROCHÁZKA V.¹, MAZANEC J.², PENKA I.¹

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

Radikalita resekce karcinomu pankreatu je kromě chirurgické techniky významně ovlivněna také metodikou histopatologického zpracování a hodnocení resektátu. Zavedení standardizovaného (Leedského) protokolu histopatologického zpracování resektátu pankreatu vedlo k významnému zvýšení četnosti neradikálních (R1) resekcí, dle některých prací až na 80 %. Autoři prezentují vlastní výsledky pacientů po resekcii karcinomu pankreatu, u kterých byly resektáty vyšetřeny dle Leedského protokolu a hodnotí prognostický význam jednotlivých resekčních linií.

XIX/320. KONFOKÁLNÍ MIKROSKOPIE PŘI OPERACÍCH KARCINOMU PANKREATU

MORAVČÍK P., HLAVSA J.

Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Konfokální mikroskopie umožňuje zobrazení buněčné úrovně tkání v reálném čase. Její zavádění do klinické praxe tedy nově přináší možnost peroperačního posouzení tkáně in vivo a výhledově by mohlo vést k rychlému rozlišení benigních či maligních lézí přímo během operace. Od roku 2015 na našem pracovišti používáme konfokální mikroskop Cellvizio při operacích tumorů pankreatu. V přednášce budou prezentovány naše zkušenosti s jeho užitím na souboru prvních 15 pacientů.

XX. Neuroendokrinní a endokrinní tumory

XX/120. GOBLET CELL KARCINOID/KARCINOM – ZKUŠENOSTI Z MOÚ, KAZUISTIKY

RUMANOVÁ K., BENCSIKOVÁ B., JUREČKOVÁ A.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Karcinoidy/karcinomy z pohárkových buněk (goblet cell carcinoids/carcinomas – GCC) představují vzácný podtyp adeno-neuroendokrinních karcinomů (mixed adeno-neuroendocrine carcinomas – MANEC) s odlišnými klinickými, patologickými a léčebnými charakteristikami než klasický neuroendokrinní tumor apendixu. GCC se vyznačují vysokým maligním potenciálem a nevykazují hormonální hyperfunkci. **Popis případů:** Naše prezentace zahrnuje kazuistiky tří pacientů s GCC apendixu. V prvním případě se jednalo o 67letou pacientku po opakovaných revizích pro diseminaci GCC v dutině břišní, léčbě paliativní chemoterapií (CHT) na bázi oxaliplatin s výborným léčebným efektem trvajícím 15 měsíců, postupným rozvojem ileózního stavu, v němž pacientka následně umírá. Případ druhý, 47letý pacient, s náhodným nálezem GCC po apendektomii v roce 2006. Po sedmi letech byla zjištěna progresse onemocnění v dutině břišní a v oblasti hrudníku. Histologická verifikace byla provedena v rámci explorativní laparotomie pro ileózní stav. Pacient absolvoval 1. linii paliativní CHT režimem FOLFOX, během které došlo k progresi onemocnění. Následně byla zahájena 2. linie režimem FOLFIRI, během které byl stav komplikován chronickým chirurgicky neřešitelným ileózním stavem. Po devíti měsících léčby pacient umírá. Třetí, 62letá pacientka, absolvovala v roce 2007 operaci pro akutní gangrenózní perforující apendicitidu, histologicky zjištěn GCC. V roce 2014 došlo k progresi onemocnění v RP, byla provedena pravostranná hemikolektomie s lymfadenektomií a histologicky verifikována recidiva GCC s vysokou proliferací a aktivitou. Pacientka absolvovala 1. linii paliativní CHT na bázi oxaliplatin, s efektem regrese a následné stabilizace onemocnění. Po čtyřech měsících od ukončení CHT byla prokázána progresse v dutině břišní a zahájena 2. linie paliativní chemoterapie irinotekanem v monoterapii, která doposud probíhá. **Závěr:** Prezentované kazuistiky poukazují na důležitost rozpoznání raritní diagnózy GCC. Z důvodu vysokého rizika metastazování je nezbytný také důsledný onkologický staging onemocnění. Léčba lokalizovaného GCC apendixu je chirurgická, po iniciální apendektomii je nutné doplnit pravostrannou hemikolektomií. Systémová léčba pokročilého a metastatického onemocnění není přesně stanovena, dle doporučených postupů ENETS a dalších je založena na chemoterapeutických režimech na bázi 5-FU (FOLFOX), jako je tomu u kolorektálního karcinomu. Důležitý je důsledný follow-up pacientů po primární resekci. Prognóza diseminovaného onemocnění je nepříznivá.

XX/244. ANTIPROLIFERATIVNÍ EFEKT SOMATOSTATINOVÝCH ANALOG V LÉČBĚ STŘEDNĚ A NÍZCE DIFERENCOVANÝCH NEUROENDOKRINNÍCH KARCINOMŮ – SOUBOR KAZUISTIK

HOLUBEC L.^{1,2}, LISNEROVÁ L.¹, ŠAFANDA M.¹

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

Východiska: Účinnost léčby somatostatinovými analogy lze hodnotit na několika úrovních. Jedná se o symptomatickou odpověď (v případě karcinoid syndromu), dále o biochemickou odpověď (hodnocenou pomocí nádorových markerů – chromograninu A, event. pomocí hladin HIAA) a dále dle hodnocení objektivní léčebné odpovědi (dle WHO či RECIST kritérií). Cílem prezentace je pomocí souboru kazuistik poukázat na možné antiproliferativní účinky somatostatinových analog u nemocných se středně a níže diferencovanými NEC. **Popis klinických případů:** Předmětem klinických kazuistik jsou nemocní s níže a středně diferencovanými neuroendokrinními nádory plic a tenkého střeva v atypických situacích (nemožnost použití standardního léčebného postupu, či před transplantací jater), kde není indikována cílená léčba, či není možné tuto léčbu použít pro ovlivnění celkové reakce imunitního systému. U všech nemocných je dokumentována účinnost léčby somatostatinovými analogy ve všech výše zmíněných terapeutických úrovních. **Závěr:** Antiproliferativní účinek somatostatinových analog je popisován stále častěji bez ohledu na lokalizaci primárního neuroendokrinního tumoru a to v rámci konkrétních klinických studií i v rámci prvních metaanalýz. Cílem prezentace je seznámit posluchače s konkrétními výsledky těchto léčebných výsledků v rámci rutinní klinické praxe.

Studie byla financována z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy.

XXI. Nádory skeletu a sarkomy

XXI/57. DESMOID V OBLASTI PRSU

ZAPLETAL O., COUFAL O., FAIT V., GABRIELOVÁ L.

Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno

Desmoid (agresivní fibromatoza, low-grade fibrosarkom) v mamární oblasti je vzácný, lokálně agresivní nemetastazující nádor. Tvoří cca 0,2 % ze všech nádorů pectorální oblasti. Častější výskyt je u mladších pacientek. Etiologie není známá. Jako rizikové faktory se uvádí operace prsu v osobní anamnéze (augmentace prsů, redukční mamoplastika), trauma mamární oblasti či u pacientek s familiární adenomatózní polypózou (v rámci Gardnerova syndromu). Raritní je výskyt fibromatózy oboustranně a výskyt v mužské populaci. U resekabilních nádorů je léčba primárně chirurgická s vědomím, že dosažení negativity resekcí okrajů bývá obtížné, mnohdy prakticky nemožné. Nicméně i u pacientek se zdánlivě negativními okraji existuje vysoké riziko lokálních recidiv. U neresekabilních nádorů a v adjuvantním podání připadá v úvahu radioterapie či hormonální léčba. V přednášce budou prezentovány kazuistiky pacientek léčených v MOÚ a přehled aktuální literatury o problematice mamární fibromatózy.

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a projektem MŠMT – NPU I – LO1413.

XXI/58. PROTUBERUJÍCÍ DERMATOFIBROSARKOM LEVÉHO PRSU – KAZUISTIKA

KOCÁKOVÁ I.¹, ZAPLETAL O.², KOCÁK I.¹, BAŽOUT M.², CHRENKO V.², FABIAN P.³

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

³ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

Mezenchymové nádory představují značně heterogenní skupinu onemocnění. Sarkomy prsu patří mezi raritní onkologickou diagnózu. Kromě angiosarkomu jsou nacházeny primární sarkomy typu liposarkomu, rhabdomyosarkomu, leiomyosarkomu, chondro- a osteosarkomu. Není typické postižení spádových uzlin, je kladen důraz na chirurgickou léčbu. Ve sdělení autoři z MOÚ referují formou kazuistiky o případu 48leté ženy s nálezem rozměrného exulcerujícího nádoru levého prsu, který byl klasifikován jako protuberující dermatofibrosarkom řadící se mezi mezenchymové nádory kůže. Zvláštní variantou tohoto nádoru je pigmentovaný protuberující dermatofibrosarkom nízké malignity, tzv. Bednářův nádor, který byl popsán v roce 1957 prof. Bednářem v časopisu Cancer a nazván pigmentovaný storiformní neurofibrom. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) se vyznačuje lokální invazí a častou recidivou (20–50 %), riziko metastazování je literárně uváděno kolem 13 %. Postihuje mladší osoby, nejčastěji se objevuje na trupu a proximální části končetin. Tam kde to lze provést, je indikována radikální extirpace nádoru. Z dalších léčebných modalit se u recidivujícího onemocnění s cílem zlepšit lokální kontrolu uplatňuje radioterapie, v případě velmi vzácné diseminace se doporučuje podání cílené léčby – imatinibu, a to v případě průkazu translokace t17/22. **Popis případu:** Několik let rostoucí nádor v oblasti levého prsu teprve až při masivní ulceraci a sekreci páchnoucí tekutiny přinutil ženu k návštěvě lékaře. Na sektorové onkologii byla provedena biopsie, na patologii v MOÚ histologicky ověřen DFSP. Byla vyloučena vzdálená diseminace. Následovala konzultace na onkochirurgii v MOÚ, doporučen sanační výkon – radikální resekce tumoru o velikosti cca 13 × 14 × 11 cm s následným krytím defektu rotačním lalokem. V kompletní resekcí z hrudníku histologicky verifikována fibrosarkomatózní varianta protuberujícího dermatofibrosarkomu, relativně vysoká mitotická aktivita až 18/10 HPF, resekcí okraj do spodiny 1,2 mm, okraje do šíře 20 mm. Dg: C496, pTNM(7): pT2a (140,0 mm). Pacientka je v tříměsíčních intervalech sledována a je bez známek aktivity onemocnění. Léčba DFSP, jako ostatních vzácných chorob, by měla být soustředěna do center, v nichž působí odborníci zkušení v této raritní onkologické diagnóze. Platí zásada multidisciplinárního přístupu. Správné stanovení diagnózy a léčba není možná bez účasti zkušeného patologa, radiodiagnostika i expertů chirurgických oborů a radioterapeutů. Úloha klinického onkologa by měla být zásadní v koordinaci léčby.

XXI/117. EXTRAABDOMINÁLNÍ DESMOIDNÍ FIBROMATÓZA U MUŽE S KARCINOMEM KONEČNÍKU

KOCÁKOVÁ I.¹, KOCÁK I.¹, BAŽOUT M.², ZAPLETAL O.², HLOBÍLKOVÁ A.³, SLAVÍK M.⁴, PACAL M.⁴

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Oddělení chirurgické onkologie, MOÚ, Brno, ³ Úsek diagnostické biopické patologie, MOÚ, Brno,

⁴ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Ve sdělení autoři z MOÚ referují formou kazuistiky případ extraabdominálního desmoidu u muže, který byl diagnostikován v krátké době od operace karcinomu rekta. Desmoidy jsou skupinou klinicky rozmanitých, hluboko uložených fibrózních nádorů s roční incidencí 2–4 případy na 1 milion obyvatel. Rozdělují se na sporadické (často spojené s familiární adenomatózní polypózou), multicentrické a familiární. Podle anatomické lokalizace se člení na extraabdominální fibromatózu, intraabdominální a fibromatózu břišní stěny. Ačkoliv se jedná histopatologicky o benigní onemocnění, klinicky se desmoidy chovají velmi agresivně. Jde o dobře diferencovanou fibrózní tkáň s agresivní fibroblastickou proliferací s lokální invazivitou. Charakteristickým rysem desmoidů je lokálně destruktivní růst a tendence k recidivám, avšak bez metastatického potenciálu. Průběh onemocnění je obtížně předvídatelný. Chirurgický výkon s následným sledováním je metodou volby u operabilních lézí. U neúplně odstraněných lézí se doporučuje následné ozáření. Ze systémové terapie se v případě rekurence doporučují hormonální přípravky (tamoxifen, toremifen, analoga GnRH), nesteroidní antirevmatika, nízké dávky chemoterapie (methotrexát + vinorelbin, methotrexát + vinkristin), případně inhibitor kináz – imatinib. V 4/2014 podstoupil 45letý muž v MOÚ nízkou přední resekcí rekta, histologicky uzavřeno jako G2 adenokarcinom, pT2 pN0 (uzliny (poz/vyš): 0/15), L0 V0. Genetické vyšetření MLH1, MSH2 a MSH6 genu neprokazuje mutaci. V 6/2014 se objevuje tuhá rezistence v pravém podklíčku, tato extirpována, histologicky popsán lipom. V 12/2014 při klinické kontrole udává pacient bolesti v oblasti pravého ramenního kloubu a podklíčkové krajiny, palpační nález je negativní, laboratoř vč. TM v normě, CT plic negativní, scintigrafie skeletu negativní. V 3/2015 je na UZ popsán nehmátný hypoechoenní útvar 15 × 30 mm benigní vizáže. V 6/2015 je již viditelná a hmatná rezistence v pravém podklíčku velikosti kolem 10 cm, CT a MRI hrudníku popisuje pod prsním svalem vpravo ohraničenou patologickou expanzí hrudní stěny velikosti 9,5 × 5 cm vtlačující se do prvního

mezižebří. Z punkční biopsie hodnoceno jako fibromatózní léze nejspíše charakteru extraabdominální fibromatózy. Ve FN u sv. Anny byla provedena resekce hrudní stěny vpravo, náhrada ventrální části II a III žebra a resekce mediální části klíčku, rekonstrukce defektu. Definitivní histologie popisuje extraabdominální fibromatózu, vzhledem k pozitivním resekčním okrajům byla indikována adjuvantní RT v dávce 56 Gy. Pacient je sledován a dosud bez aktivity onemocnění.

XXI/197. MALIGNÍ NÁDORY SRDCE – RARITNÍ ONEMOCNĚNÍ V OBRAZOVÝCH KAUZISTIKÁCH

VAŠINA J.¹, POPRACH A.², ŘEHÁK Z.¹

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

Maligní nádory srdce jsou raritními onemocněními. Z primárních maligních tumorů srdce bývají nejčastější různé varianty sarkomů. Od roku 2010 bylo na Oddělení nukleární medicíny MOÚ provedeno FDG PET/CT vyšetření třem pacientům s maligními nádory srdce. PET/CT snímky těchto pacientů ukazují možný obraz u angiosarkomu a synoviosarkomu srdce.

XXI/266. DIAGNOSTIKA NÁDOROVÝCH LÉZÍ VE SKELETU PÁTEŘE – ZÁKLADNÍ PŘEHLED

MECHL M., ŠPRLÁKOVÁ-PUKOVÁ A., KEŘKOVSKÝ M., ŠTOURAČOVÁ A.

Radiologická klinika LF MU a FN Brno

Zobrazovací metody hrají nezastupitelnou roli při diagnostice nádorů skeletu páteře. Detekce nádoru páteře může být často náhodným nálezem a zejména u takovýchto nálezů je velmi důležitá diferenciální diagnostika, která je v mnoha případech široká a přesné určení typu nádoru pak nabídne až histologické vyšetření po bioptickém odběru. I v tomto případě může být radiologie nápomocná, biopsii lze v řadě případů provést pod CT navigací a tak zjednodušit proces konečné diagnózy.

Imaging methods play a key role in the diagnosis of the spinal tumors. Detection of the spinal tumor can sometimes be an accidental finding at imaging studies. The correct differential diagnosis is highly important especially in such cases, although it may be quite extensive and in many patients the exact classification of the tumor type can be established only by the biopsy and histopathological examination. The material for this examination can be obtained by CT guided biopsy, which can thus contribute to the determination of the final diagnosis.

XXI/267. KLASIFIKAČNÍ SCHÉMATA PŘI INDIKACÍCH OPERAČNÍHO ŘEŠENÍ NÁDOROVÉHO A METASTATICKÉHO POSTIŽENÍ PÁTEŘE

REPKO M.

Ortopedická klinika LF MU a FN Brno

Primární páteřní tumory i metastázy do páteře jsou závažným postižením, které ohrožují pacienta nejen svou onkologickou podstatou, ale i potencionální nestabilitou vedoucí k neurologickému deficitu. Klasifikační schémata při onkologických onemocněních páteře napomáhají správnému rozhodnutí o adekvátní operační léčbě. Současné zhodnocení celkového zdravotního stavu pacienta a jeho prognózy napomáhá optimalizaci operační léčby. Vždy je však nutno používat jednotlivá klasifikační schémata jen jako pomocný nástroj a vždy je nutno především zvažovat individuální stav pacienta.

XXI/268. AGRESIVNÍ HEMANGIOM PÁTEŘE

FILIPOVIČ M.¹, REPKO M.¹, ŠPRLÁKOVÁ-PUKOVÁ A.², CIENCIALA J.¹, GROSMAN R.¹

¹ Ortopedická klinika LF MU a FN Brno, ² Radiologická klinika LF MU a FN Brno

Hemangiom je cévní abnormalita charakteru arteriovenózního zkratu. Dle WHO se jedná o benigní neoplastickou vaskulární lézi a jako takový je hemangiom obratle (HO) považován za nejčastější primární benigní nádor páteře. V naprosté většině případů jde o náhodný radiologický nález jinak asymptomatické, téměř výhradně solitární léze páteře. Pouze u 1 % pacientů se hemangiom projeví klinicky bolestí v páteři a při útlaku nervových struktur i možným neurologickým postižením, v souladu s radiologickým popisem léze pak mluvíme o agresivním hemangiomu obratle (AHO). Diagnóza hemangiomu obratle se opírá o zobrazovací metody, kdy u HO nacházíme typický radiologický nález, zatímco AHO může činit značné diagnostické rozpaky. Léčba hemangiomu pak závisí především od agresivity jeho chování a představuje široké rozmezí od sledování náhodně zachyceného hemangiomu, přes konzervativní terapii a miniinvazivní metody chirurgického ošetření, až po radikální odstranění postiženého obratle.

XXI/269. CHIRURGICKÁ LÉČBA PRIMÁRNÍCH NÁDORŮ A METASTATICKÉHO ONEMOCNĚNÍ PÁTEŘE

CIENCIALA J.

Ortopedická klinika LF MU a FN Brno

Korektní léčení nádorů páteře je závislé na mnoha faktorech, které jsou jedinečné u každého pacienta a také každého tumoru. K dispozici máme široké spektrum terapeutických možností od prosté observace po totální vertebrektomii. Chirurgický plán vychází: z identifikace typu a charakteristiky nádoru (benigní nebo maligní, primární nebo metastatický), z klasifikace stupně a šíření nádoru (pomalu rostoucí, lokálně agresivní, diseminovaný), z indikace k chirurgické léčbě –

relativní nebo absolutní (neurologické postižení, fraktura, instabilita), ze zhodnocení konzervativních možností, ze zhodnocení resekčních a rekonstrukčních možností, z upřesnění adjuvantní léčby, z formulace léčebného plánu, obsahujícího všechny uvedené stupně. Metastatické léze 1. a 2. krčního obratle častěji poškozují přední elementy a na rozdíl od ostatních částí páteře dosáhneme uvolnění nervových struktur a odstranění bolesti zadní dekompresí a dorzální stabilizací páteře. Pro pacienty s deformitou a kolapsem obratlového těla subaxiální krční páteře je přední přístup nezbytný a upřednostňovaný. K náhradě využíváme aloštěpy, autoštěpy, titanové klece, polymethylmetakrylát i dlahy. Pro korekci deformity pak přístup kombinovaný. U nádorů thorakolumbální páteře dochází k destrukci kostní tkáně. Ta vede k bolestivé instabilitě a deformitě, která zvláště u hrudní páteře může způsobovat neurologické příznaky. U pacientů bez neurologických příznaků je základním cílem stabilizace páteře vedoucí k odstranění bolesti a prevenci útlaku nervové tkáně. U radiosenzitivních tumorů toho dosáhneme zadní instrumentací a následnou radioterapií. U radiorezistentních tumorů je nutná agresivnější chirurgická léčba – standardním postupem při vertebrektomii je kombinace zadního přístupu a transthorakálního nebo transthorakoretroperitoneálního předního přístupu k obratlovému tělu. V případě, že alespoň jeden pedikl není zasažen tumorem, je široká resekce možná. U sakrálních lézí je vysoká amputace sakra metodou volby. Pokud jsou ušetřeny nervové kořeny S2 oboustranně nebo S2 a S3 jednostranně, bývají funkce stěv a funkce močového měchýře obvykle zachovány. **Závěr:** V léčbě nádorů páteře hraje důležitou roli kvalita resekčních okrajů, která má velký prognostický význam. Dokonce i u metastatických lézí široká resekce umožňuje prodloužit přežití a zlepšit kvalitu života. Rekonstrukce předního sloupce v kombinaci s transpedikulární fixací poskytuje odpovídající rigiditu systému. Selhání instrumentace je ale možné očekávat v případech, kdy k rekonstrukci předního zátěžového sloupce nedošlo. U benigních a pomalu rostoucích tumorů, kde je očekávané přežití v letech, je nezbytné dosažení pevné kostní fúze.

XXI/270. MOŽNOSTI OPERAČNÍ LÉČBY METASTATICKÉHO POSTIŽENÍ PÁTEŘE

GROSMAN R., CIENCIALA J., REPKO M.

Ortopedická klinika LF MU a FN Brno

Páteř patří mezi místa nejčastěji postižená při šíření nádorového procesu. Ve většině případů je metastáza lokalizována do obratlového těla, kde narušuje stabilitu páteře, vytváří riziko patologické zlomeniny a přímým tlakem na nervové struktury může působit bolestí a neurologické postižení. Plánování operačního výkonu vychází z celkového stavu, základní diagnózy, neurologického nálezu a místa postižení. Pro ověření histologické povahy je u nejasných případů indikováno bioptické vyšetření. U progredujícího neurologického postižení je indikováno neodkladné uvolnění nervových struktur případně doplněné stabilizací páteře. U pacientů, kde je dlouhodobá prognóza základního onemocnění delší, jsou indikovány radikální operace s kompletním odstraněním obratle a stabilizací páteře. Cílem operační léčby metastáz páteře je nejen zajištění stability páteře, snížení bolesti a zmenšení rizika neurologického postižení, ale i kompletní onkologicky radikální odstranění metastázy.

XXI/271. RADIOTERAPIE V LÉČBĚ METASTATICKÉHO POSTIŽENÍ PÁTEŘE

SLÁVIK M.¹, HYNKOVÁ L.¹, BURKOŇ P.¹, KAZDA T.¹, NAVRÁTILOVÁ P.², ŠLAMPÁ P.¹

¹ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno, ² MOÚ, Brno

Ozáření kostních metastáz vč. metastáz do oblasti páteře je nejčastěji indikovanou paliativní radioterapií u generalizovaného nádorového onemocnění. Radioterapie má dobrý analgetický a reosifikační efekt a své místo i v léčbě syndromu míšní komprese. Medián celkového přežití u pacientů s kostními metastázami je přibližně od 6 měsíců u rakoviny plic až po několik desítek měsíců či let u karcinomu prsu či prostaty bez viscerálního postižení. Kostní metastázy nádorů prsu, prostaty jsou popisované jako příznivé, co se týče odpovědi na radioterapii i trvání terapeutického efektu. Nepříznivé jsou kostní metastázy nádorů plic, gastrointestinálních tumorů, nádorů hlavy a krku, maligního melanomu, sarkomů. V léčbě metastatického postižení páteře konvenční radioterapii se frakcionační schémata neliší od postupů používaných obecně v léčbě kostních metastáz. V analgetickém efektu nejsou statisticky významné rozdíly mezi jednorázovým 1 × 8,0 Gy nebo frakcionovaným ozářením (20,0 Gy/5 frakcí, 24,0 Gy/6 frakcí, 30,0 Gy/10 frakcí). Po jednorázovém ozáření je častější reiradiace pro recidivu bolesti. Míra recalcifikací je u jednorázového ozáření nižší. Jednorázové ozáření se obecně nedoporučuje v případech s hrozcí patologickou frakturou u pacientů v dobrém stavu, po ortopedických stabilizacích, u neurologické symptomatologie u pacientů s dobrou prognózou. Míra odpovědi při konvenční RT co se analgetického efektu týče, bývá 40–78 %, kompletní odpověď 18–40 %. S rozvojem stereotaktické extrakraniální radioterapie (SBRT) jsou uváděny do praxe vyšší dávky a jiná frakcionační schémata pro zlepšení a prodloužení trvání léčebné odpovědi. Nejčastěji jde o dva přístupy – vysoká většinou jednorázová dávka záření v metastatickém ložisku a přilehlých segmentech obratle (1 × 14,0, 16,0, 20,0 Gy) nebo aplikace více frakcí na oblast celého obratle (5 × 4,0 Gy) se současným navýšením dávky v metastatickém ložisku (5 × 6,0–7,0 Gy). Nerandomizovaná data s monoinstitucionálních nebo retrospektivních studií uvádí 84% kontrolu bolesti (1 × 14,0 Gy) nebo i 90% (16–20 Gy) nezávisle na primární histologii. Povzbudivé jsou výsledky i v efektu dekomprese. Moniinstitucionální data uvádí redukci epidurálního objemu v průměru o 65 % za dva měsíce. Jediným prognostickým faktorem byl neurologický status. Jen u 5 ze 62 pacientů byla nutná následná chirurgická intervence pro progresi tumoru.

XXII. Nádory hlavy a krku

XXII/204. TRANSNASAL ENDOSCOPICALLY APPROACH TO THE MIDLINE TUMOURS OFF THE SKULL BASE

ŠTEFFL M.¹, MÁČA K.², PEJČOCH R.¹, DUBOVÁ M.¹

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

The evolution of the endoscopic endonasal transsphenoidal technique, which was initially reserved only for sellar lesions through the sphenoid sinus cavity, has led in the last decades to a progressive possibility to access the skull base from the nose. This route allows midline access and visibility to the suprasellar, retrosellar and parasellar space while obviating brain retraction, and makes possible to treat transsphenoidally a variety of relatively small midline skull base and parasellar lesions traditionally approached transcranially. Between January 2003 and December 2014 we performed 251 endonasal approaches for pituitary lesions and 23 extended endonasal approaches for lesions arising from or involving the sellar region and the surrounding areas. The most representative pathologies of this series were the eleven meningiomas, the four craniopharyngiomas and the two chordomas, we also used this procedure in four cases of Rathke's cleft cysts and two metastasis. Tumor removal, as assessed by post-operative MRI, revealed complete removal of the lesion in 15 cases. Surgical complications have been observed in six patients, mostly a new permanent diabetes insipidus in three cases, in other CSF leak or epistaxis. We registered one surgical mortality.

XXII/247. METASTATICKÝ NÁDOR SLINNÉ ŽLÁZY

BRANČÍKOVÁ D.¹, MECHL Z.¹, PEJČOCH R.²

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

Tumory slinné žlázy mají nízkou incidenci a nízký maligní potenciál, zkušenosti s léčbou jsou pouze na malých souborech. Novou možností ovlivnění průběhu léčby jsou inhibitory tyrozin kinázy, které u vhodných pacientů přináší dlouhodobé přežití. Uvádíme malý vlastní soubor čtyř pacientů (dva muži a dvě ženy), medián věku 50 let, u všech mnohočetná diseminace do plic a jater s doprovodnou symptomatologií. **Histologie:** Adenoidně cystický karcinom, KRAS wt, cKIT wt, BRAF wt u všech, PDGFR u jedné ženy mutován na exonu 10. Všichni bez závažných interkurencí, nádory symptomatické. Pacienti byli léčeni chemoterapií antracykliny, platinovými deriváty a docetaxelem, po selhání byla i podána biologická léčba. **Výsledky:** Mitoxantron a cetuximab – u všech pacientů PR, TTP 8–18 měsíců, docetaxel a platinové deriváty bez efektu. Glivecem PR všichni 6–12 měsíců, u pacientky s mutací PDGFR byl podán sunitinib – zatím 6 měsíců bez progresu. Doba přežití u mužů 6 a 11 let, u žen 7 let. **Závěr:** Prediktory léčebné odpovědi u adenoidně cystického tumoru nejsou známy, a zatím není dostatek zkušeností s biologickou léčbou, přesto jsme zaznamenali dobrou odpověď na cetuximab, Glivec a sunitinib.

XXII/248. LÉČBA SINONAZÁLNÍHO KARCINOMU POOPERAČNÍ A DEFINITIVNÍ RADIOTERAPIÍ. DLOUHODOBÉ VÝSLEDKY ÚRO

PÁLA M.¹, NOVÁKOVÁ P.², TŘEBICKÝ F.¹, VESELÁ L.¹, HOLEČKOVÁ P.¹, SUKOVÁ J.¹, VRÁNA A.¹, PODLEŠÁK T.³

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

³ ORL oddělení, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Úvod: Cílem naší práce bylo hodnotit dlouhodobé výsledky pooperační a definitivní radioterapie u konsektivního souboru pacientů s karcinomem dutiny nosní a vedlejších dutin nosních léčených v ÚRO v éře moderní radioterapie. **Metodika a soubor pacientů:** Od 1/2002 do 12/2014 bylo v ÚRO léčeno radioterapií s kurativním záměrem 50 pacientů s diagnózou sinonazálního karcinomu (muži : ženy 3,5 : 1; 84 % IV. klinické stadium; 50 % T4; 64 % sinus maxillaris). Dominujícím histologickým typem byl epidermoidní karcinom (56 %). U 32 pacientů radioterapii předcházela chirurgická výkony s radikálním záměrem, plná radikalita (R0) byla zachována pouze u 31 % operovaných. Všichni pacienti byli léčeni konvenčně frakcionovanou radioterapií; medián dosažené dávky byl 70 Gy, u 6 pacientů byla radioterapie ukončena při dosažení dávky < 60 Gy (2 úmrtí v průběhu léčby, 2 toxicita, 1 limitace rizikovými orgány, 1 odmítnutí z osobních důvodů). U 54 % pacientů byla léčba kombinována s chemoterapií. **Výsledky:** Při mediánu poléčebného sledování 6,3 roku bylo zaznamenáno 14 lokálních a 5 distančních selhání. Žádný pacient nesehal regionálně. Pětiletá lokoregionální kontrola byla 77 % (pooperační 80 %, definitivní 72 %, sinus maxillaris 80 %, dutina nosní 79 %), pětiletá distanční kontrola celého souboru byla 90 %. K datu hodnocení zemřelo 26 pacientů, progresse nádoru byla příčinou úmrtí u téměř poloviny z nich. Pětileté celkové přežití bylo 53 % (pooperační 61 %, definitivní 40 %, sinus maxillaris 46 %, dutina nosní 71 %). **Závěr:** Pooperační a definitivní radioterapie umožňuje dlouhodobou kontrolu onemocnění u více než dvou třetin pacientů se sinonazálním karcinomem léčených pooperační a definitivní radioterapií. Dlouhodobého přežívání dosahujeme u více než poloviny léčených.

XXIII. Nádory plic, průdušek a pleury

XXIII/6. BRONCHOSKOPIE V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ KARCINOMU PLIC

KOLEK V.

Klinika plicních nemocí a TBC LF UP a FN Olomouc

Bronchologie zásadně přispívá k diagnostice a terapii většiny plicních nemocí, mezi nimiž hraje karcinom plic zásadní roli. Je prováděna zhruba v 60 centrech v ČR s počtem výkonů přes 30 000 ročně. Diagnostika a některé základní terapeutické zákroky se provádějí v menších lůžkových zařízeních, výjimečně ambulantně. Komplexní diagnostika a intervenční bronchologie (s použitím rigidní bronchoskopie) jsou zajišťovány jen v některých specializovaných centrech. Po organizační stránce se kvalitní bronchologické pracoviště vyznačuje nepřetržitou dostupností, zázemím anesteziologie, hrudní chirurgie, cytologie, histologie a radiologie. Ke komplexnosti a požadované kvalitě této služby přispívá dosažitelnost specializované JIP, stálá komunikace s (pneumo) onkology a radioterapeuty. Diagnostická bronchoskopie pomáhá bez problémů prokazovat centrálně uložené nádory, k čemuž přispívá i použití systému autofluorescence a narrow band imaging. Tyto metody mohou detekovat těžkou hyperplazii event. karcinom in situ na bronchiální sliznici. Asi třetina nálezů není viditelná běžným bronchoskopem a pro ověření periferní léze je třeba použít zaměřování pomocí různých navigačních systémů, jako je skiaskopie, radiální ultrazvuk (EBUS), elektromagnetické pole nebo speciální CT navigace. Nejdále do periferie lze nahlédnout pomocí ultratenkých přístrojů se zvětšením obrazu nebo pomocí konfokální laserové endomikroskopie. Tyto metody lze kombinovat s jinými diagnostickými přístupy, kterými jsou transparietální punkce tenkou jehlou nebo torakoskopie. Problematickou stále zůstává diagnostika mediastina, a to mediastinálních nádorů i uzlinových metastáz při určování rozsahu onemocnění. Stále více se používá endobronchiální a ezofageální ultrazvuk (EBUS a EUS), které mohou nahradit více náročnou mediastinoskopii. Tyto intervence předpokládají kvalitní CT nebo lépe PET/CT zobrazení. Žádná z metod však není jednoznačně spolehlivá pro posouzení celého mediastina. Základní tendencí současné bronchoskopické diagnostiky je potřeba histologizace při odběru vzorku a provádění rebiopsií, které mohou rozhodovat o změně terapie při hodnocení sekundárních mutací a tím optimalizovat další linii systémové léčby. Terapeutická bronchoskopie používá různých intervenčních systémů především k rekanalizaci nebo udržení průsvitu centrálních dýchacích cest. Flexibilní techniku lze použít při brachyterapii, ale i u laserterapie nebo elektrokoagulace. Jen výjimečně se u nás používá kryoterapie nebo argonový beamer. Pouze v některých centrech v zahraničí se provádí fotodynamická léčba plochých nádorů. Endobronchiální stenty lze bezpečně zavádět pouze rigidním bronchoskopem. Slouží k udržení průsvitu dýchacích cest nebo k pokrývání pístětlí. Endobronchiální terapie slouží většinou k paliativním zákrokům. Výjimkou jsou pouze benigní nádory, které lze endoskopicky odstranit radikálním způsobem. Provádění všech uvedených technik nezbytně vyžaduje dobrou organizaci práce a zvládnání možných komplikací. Technické vybavení je stále náročnější a jeho optimální používání je možné v centrech s dostatečnou frekvencí jednotlivých výkonů.

XXIII/7. CHIRURGIE V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ KARCINOMU PLIC

PEŠTÁL A., ČAPOV I., CHOVANEC Z., BENEJ M.

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

Chirurgické vyšetřovací metody slouží především k exaktnímu histologickému stanovení N stadia karcinomu plic. Je možno je ale využít i ke stanovení parametru T i M. V případě jinak histologicky neverifikovatelných plicních lézí je možno stanovit diagnózu primárního plicního nádoru též na podkladě resekce ložiska a jeho histologického vyšetření, zpravidla peroperačně. Jedná se zejména o léze nedostupné pro bronchoskopickou verifikaci či transparietální navigovanou biopsii. N stadium plicního karcinomu v případě podezření na N2 nemoc by mělo být histologicky verifikováno. Verifikace je indikována na podkladě CT, resp. PET/CT vyšetření. Metodou volby je transbronchiální biopsie nejlépe EBUS navigovaná nebo VMS – videomediastinoskopie. VMS je nadále považovaná za chirurgický standard v diagnostice lymfadenopatie. Metoda zavedena Carlsenem již v roce 1959. V rámci diagnostiky N stadia je nadále dostačující tzv. klasická tedy nerozšířená VMS, dnes za použití videotechniky. Pro biopsii jsou dostupné uzliny stanic 2, 4 a 7 dle Mountain-Dresslerovy mapy lymfatických uzlin mediastina. V případě již terapeutického zákroku je možná i lymfadenektomie těchto stanic – 2002 Hürtgen VAMLA, či stanic 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 – 2004 Zielinski TEMPLA. Videotorakoskopie VTS, VAST je indikována k diagnostice N stadia minimálně. VATS je přínosná především pro diagnostiku maligních výpotků, postižení parietální či mediastinální pleury, k posouzení vztahu tumoru k strukturám mediastina, bránice. Možné jsou i diagnostické resekce periferních lézí. V indikovaných případech, jež jsou dány pomocí jasných kritérií, je dnes možno provádět i anatomické plicní resekce. VATS dnes již téměř zcela nahradila histologickou verifikaci tumorů předního mediastina, vč. možného karcinomu plic, pomocí přední parasternální mediastinotomie dle Chamberleina. I tato mediastinotomie však může mít i dnes v indikovaných případech svoji diagnostickou cenu. Chirurgická léčba karcinomu plic má nadále v léčebném algoritmu své pevné místo. Je jak kurabilní, tak paliativní. Kurabilní léčba si klade za cíl dosažení R0 resekce. Terapeutický léčebný postup, vč. volby léčebné modalit i souslednosti použitých metod je nadále exaktně stanovena dle TNM stážování. V případě indikace k chirurgické plicní resekcii je nadále v naší populaci za standard přípustná, co se rozsahu týče, minimálně nadále jen lobektomie. Součástí výkonu je i systematická mediastinální lymfadenektomie. Operace se provádí z torakotomie, typů je více, záleží jak na T a N parametru, tak i případně na zvyklostech pracoviště.

XXIII/8. POSTAVENÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU

ČOUPEK P.¹, BURKOŇ P.¹, DYMÁČKOVÁ R.¹, KUDLÁČEK A.¹, ČOUPOKOVÁ I.¹, VRZAL M.²

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

Radioterapie je jednou ze základních léčebných modalit nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. Je indikována jak u méně pokročilých inoperabilních nádorů, tak i u nádorů lokálně pokročilých bez vzdálených metastáz nebo i u nádorů metastazujících. Může být aplikována samostatně nebo častěji a s větším účinkem konkomitantně s chemoterapií. V posledních letech léčba zářením zaznamenala významný technický pokrok, který

umožní aplikovat cílenou vysokodávkovanou radioterapii SBRT (stereotactic body radiotherapy) i u malých primárních nádorů plic inoperabilních z různých příčin (stadium I a IIA). Jde o velmi účinnou léčbu, která vyžaduje přesnou imobilizaci pacienta, reprodukovatelnost polohy, přesné plánování radioterapie pomocí CT s 4D technologií řízení dýchacích pohybů, navigaci pomocí CT při ozáření (IGRT) a moderní techniku aplikace dávky do nádoru (IMRT, RapidArc-VMAT technika). Pooperační (adjuvantní) radioterapii provádíme pouze u pacientů, kteří mají pozitivní resekční okraj nebo postižení lymfatických uzlin N2. U inoperabilního stadia II nebo stadia III je neúčinnější konkomitativní chemoradioterapie (CHTRT). Sekvenční chemoradioterapie nebo radioterapie samotná je indikována pouze u osob, které netolerují konkomitativní chemoradioterapii. Radioterapie by měla být zařazena do léčby co nejdříve, tj. na jejím začátku jako konkomitativní CHTRT, neboť významně zlepšuje výsledky léčby. Nejčastěji je doporučována normofrakcionace do celkové dávky 60 Gy v rámci konkomitativní CHTRT. Studie s eskalací dávky z 60 Gy na 74 Gy prokázala horší přežití u pacientů s vyšší dávkou záření (74 Gy). Radioterapie může být indikována u všech stadií malobuněčného karcinomu jako léčba kurativní či paliativní. U limitovaného onemocnění je standardní, neúčinnější a preferovaná konkomitativní CHTRT. Léčba zářením musí být zahájena časně, tedy s prvním nebo druhým cyklem chemoterapie. Ozařovaný objem zahrnuje primární tumor a metastatické uzliny stanovené dle PET/CT vyšetření. Optimální dávka u malobuněčného karcinomu není stanovena. Indikujeme dávku 45 Gy ve třech týdnech (1,5 Gy 2krát/den) nebo i dávky vyšší při prosté frakcionaci 1krát/den až do 60–70 Gy. Profylaktické ozáření krani (PCI) provádíme u pacientů v dobrém celkovém stavu, kteří prokázali velmi dobrou odpověď na léčbu. **Závěr:** Cílem přednášky je seznámit posluchače s postavením radioterapie v léčbě bronchogenního karcinomu, s indikacemi radioterapie, dávkováním, cílovými objemy a možnostmi nové moderní techniky ozáření.

XXIII/9. ZÁKLADNÍ PRINCIPY LÉČBY MALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

PEŠEK M.

Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň

Autor uvádí přehledové informace o malobuněčných karcinomech plic (SCLC). Tyto nádory patří mezi nádory rychle rostoucí, geneticky značně heterogenní a z hlediska biologického chování vysoce zhoubné. Jejich časná detekce je výjimečná a současnými screeningovými programy se jí nedaří příznivě ovlivnit. V přehledu jsou uvedeny prognostické faktory, způsob určování stadia onemocnění a doporučené léčebné postupy. Základem současné léčby SCLC je kombinovaná chemoterapie s radioterapií, spíše pak výjimečně i s chirurgickou léčbou. Z hlediska dosažení léčebné odpovědi se SCLC dělí na onemocnění chemosenzitivní, chemorezistentní a chemorefrakterní. V přehledu jsou uvedeny aktuální kombinace cytostatik v 1. a ve 2. léčebné linii, zdůrazněn je výzkum konkomitativní chemoradioterapie u limitovaných forem onemocnění i význam profylaktického ozáření mozku při dosažené remisi nádoru. V blízké budoucnosti lze u SCLC očekávat i možnost využití protinádorové imunoterapie protilátkami proti CTLA-4 a PD-1/PD-L1, případně na bázi vakcín z dendritických buněk.

XXIII/10. ZÁKLADNÍ PRINCIPY LÉČBY NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

SKŘIČKOVÁ J.

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno

Karcinom plic zaujímá u žen i mužů třetí místo mezi zhoubnými novotvory, bývá obvykle diagnostikován ve věku 35–85 let, nejčastější výskyt je mezi 55. a 80. rokem života. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) byl v roce 2013 v ČR nově diagnostikován u 4 243 pacientů s NSCLC (5,2 % všech nově zjištěných zhoubných nádorů) a v souvislosti s NSCLC v roce 2013 zemřelo 3 432 pacientů (12,7 % všech úmrtí na zhoubné novotvory). Velký význam pro praxi má dělení nádorů plic do skupin podle histologického obrazu a biologických vlastností nádoru (z jejich rozdílných biologických vlastností vyplývá i rozdílný přístup k léčbě). Mezi NSCLC byl v roce 2013 na prvním místě skvamózní karcinom. K úplnému vyléčení NSCLC vede pouze cesta chirurgická. Chirurgický zákrok s kurativním (léčebným) záměrem je doporučován tehdy, kdy je nádor malého rozsahu a nádorové postižení uzlin je minimální. Jde především o klinická stadia I a II, není-li operace vyloučena z hlediska plicní ventilace nebo závažného interního onemocnění. Obdobně je tomu u klinického stadia IIIA, ale před operací se doporučuje u tohoto stadia zmenšit rozsah nádoru pomocí chemoterapie, popř. v kombinaci s radioterapií. V době stanovení diagnózy je chirurgická léčba reálná u 20–25 % nemocných podle zahraničních pramenů, v ČR u 10–17 % nemocných. Pět let přežívá u klinického stadia I zhruba 60–70 % operovaných nemocných, u stadia II 35–40 % a u stadia IIIA 10–15 %. Radioterapie s léčebným záměrem je indikována u nemocných nízkých klinických stadií, kteří nejsou schopni operace a nemají prokázány vzdálené metastázy. Kombinovaná léčba chemoterapií a radioterapií patří v současné době do standardních léčebných postupů u nemocných klinického stadia IIIA a IIIB. Perspektivy léčby chemoterapií a radioterapií spočívají ve zdokonalování léčebné taktiky, v optimálním načasování radioterapie s využitím intenzity dávek. Tam, kde to umožňuje stav nemocného, je doporučována souběžná (konkomitativní) radioterapie. Současná systémová protinádorová léčba pokročilých stadií NSCLC se zaměřuje na prodloužení délky života, jeho kvalitu a ovlivnění vedlejších příznaků nemoci. Při léčebné rozvaze je snahou pro NSCLC vybrat lék, u kterého je prokázáno, že je účinný u nádoru, který nese určité morfologické a/nebo molekulárně genetické znaky. Tento přístup se uplatňuje nejvíce u adenokarcinomů. V posledních letech je dosahováno velmi dobrých výsledků i při použití imunoterapie.

XXIII/95. NEMALOBUNĚČNÝ PLÍČNÍ KARCINOM

ŠPELDOVÁ J.¹, ŠPELDA S.²

¹ Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Cílená léčba je účinnou modalitou u přesně definovaných histologických typů bronchogenního karcinomu. Klinicky nejvýznamnější jsou následující skupiny léčiv: 1) tyrozinkinázové inhibitory EGFR mezi které se řadí erlotinib, gefitinib, afatinib; 2) tyrozinkinázové inhibitory akutní lymfomové kinázy (ALK) představují crizotinib a ceritinib; 3) antiangiogenní preparáty, které jsou zastoupeny bevacizumabem, ramucirumabem a nintendanibem. Tyrozinkinázové inhibitory EGFR jsou účinné u plicních tumorů vykazujících definované mutace EGFR. Četnost výskytu mutací dosahuje asi 10 % nemalobuněčných

bronchogenních karcinómů. Inhibitory tyrozinkinázy ALK jsou účinné pouze v případě mutace ALK. Takových nádorů je 2–5 % z nemalobuněčných plicních karcinómů. Prediktivní faktory pro antiangiogenní látky nebyly dosud definovány. Nejčastějším účinkem tyrozinkinázových inhibitorů EGFR je kožní toxicita, která se rozvíjí asi u 50 % většiny léčených. Méně často se objevuje gastrointestinální toxicita představovaná především průjmy. Byla pozorována elevace transamináz. Oční vedlejší účinky ve formě konjunktivitidy obvykle nejsou důvodem ukončení léčby. Vzácně se může vyskytnout plicní toxicita manifestovaná ve formě pneumonitidy se závažným průběhem. Tyrozinkinázové inhibitory ALK vykazují gastrointestinální toxicitu, která se projevuje jako nechutenství, nauzea a průjmy. Výskyt následuje během několika dnů po zahájení léčby s postupným rozvojem tolerance. Poruchy zraku se obvykle manifestují ve dvoutýdenním odstupu od zahájení léčby. Po asi tříměsíční léčbě může dojít k rozvoji periferního městnání. Hepatotoxicitu projevující se elevací transamináz a hyperbilirubinemií se rozvíjí asi u 20 % léčených. U 10 % léčených byla pozorována neutropenie G3/4, která ale jen výjimečně (0,5 %) vedla k rozvoji febrilní neutropenie. Četnost výskytu bradykardie je asi 10 %. Není vhodné souběžné podávání s léky, které zpomalují srdeční frekvenci. Pneumonitida se vyskytuje vzácně, může ale vykazovat velmi těžký průběh. Toxicita bevacizumabu v léčbě bronchogenního karcinomu není závažná. Při správné indikaci u pacientů s adenokarcinomy nevykazujících klinické projevy krvácení (hemoptýzy) je akceptovatelné riziko krvácení. Zhoršení hypertenze obvykle nevede k ukončení léčby. Sporadicky se vyskytují trombembolizační příhody. Nintendanib vyazuje především gastrointestinální vedlejší účinky manifestující se jako průjem, zvracení a elevace jaterních testů.

XXIII/138. METYLÁCIA SHOX2 GÉNU AKO DIAGNOSTICKÝ MARKER KARCINÓMU PLŮC

KONEČNÝ M.¹, WACZULÍKOVÁ I.², DOLEŠOVÁ L.¹, MAJER I.³, NOVOSADOVÁ H.³, MARKUS J.¹

¹ Oddelenie lekárskej genetiky, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, Slovensko, ² Oddelenie jadrovej fyziky a biofyziky, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky UK v Bratislave, Slovensko, ³ Oddelenie pneumológie a ftizeológie, Nemocnica Ružinov, UN Bratislava, Slovensko

Karcinóm pľúc predstavuje celosvetovo najčastejšiu malignitu a hlavnú príčinu smrti a jeho vznik je výsledkom pôsobenia viacerých faktorov, jednak genetických, epigenetických ako aj environmentálnych. Väčšina prípadov karcinómu pľúc, približne 80–90 %, je spájaných s fajčením. Na základe histológie môžeme nádory pľúc rozdeliť na nemalobunčové (85 %) a malobunčové karcinómy, pričom toto rozdelenie má výrazný vplyv na klinický manažment, prognózu a liečbu pacientov. Nedostatok efektívnych prostriedkov diagnostiky karcinómu pľúc v skorých štádiách (pred metastázovaním ochorenia alebo infiltráciou lymfatických uzlín) má za následok vysokú hodnotu 5-ročnej mortality, na úrovni 80–85 %. Aktuálne dáta podporujú dôležitú úlohu genetických a epigenetických markerov v procese karcinogenézy. Pritom najčastejšie pozorované udalosti v rámci tohto ochorenia sú epigenetické zmeny ako napr. metylácie DNA promótorov asociovaných s potláčaním funkcie génov. Gén SHOX2 (short stature homeobox 2 gene) je lokalizovaný na 3. chromozóme (3q25.32), má veľkosť 10 kb a pozostáva zo 7 exónov kódujúcich proteín pozostávajúci z 319 aminokyselín. V rámci SHOX2 génu sú lokalizované dve veľké CG bohaté oblasti, tzv. CpG ostrovčeky, jeden o veľkosti 1 kb na 5'konci a druhý 500 bp dlhý na 3'konci proteínu. Aberantná metylácia SHOX2 je typickým znakom tumorov pľúc a jej testovanie bolo validované na vzorkách bronchiálnych laváží suspektných pacientov vrátane vzoriek s negatívnym cytologickým nálezom a bez vizuálnej detekcie tumoru zobrazovacími metódami. Marker metylácie SHOX2 v krvnej plazme bol však taktiež publikovaný ako špecifický a senzitivný diagnostický test, a preto je dôležité podrobne preskúmať benefity a limity tejto neinvazívnej analýzy v porovnaní s testom bronchiálnej laváže.

XXIII/175. THE POTENTIAL ROLE OF CIRCULATING TUMOR CELLS/DISSEMINATED TUMOR CELLS DETECTED BY EGFR GENE EXPRESSION IN RESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

CHASOVSKYKH A.¹, PROKOPOVA A.¹, VAHALIKOVA M.¹, KLEIN J.², CHUDACEK J.², SZKORUPA M.², GRYGARKOVA I.³, VRBKOVA J.⁴, SROVNAL J.⁴, HAJDUCH M.⁴

¹ Laboratory of Experimental Medicine, Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital Olomouc, ² Department of Surgery, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital Olomouc, ³ Department of Tuberculosis and Respiratory Diseases, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital Olomouc, ⁴ Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital Olomouc

Background: Based on the World Health Organization data, lung cancer hold a long time a leading position of cancer mortality in the world. Lung cancer counted 1.59 million cases of death, among the 8.2 million deaths from malignant tumours. Consequently, the development of prognostic and predictive biomarkers for non-small cell lung cancer (NSCLC) is an important issue. Therefore, analysis of circulating tumor cells/disseminated tumor cells (CTCs/DTCs) has recently received a lot of interest for this purpose. The literature has accumulated evidence showing that the CTCs may be considered as an independent prognostic parameter of cancer progression in breast, colorectal and prostate cancer. The aim of our study was to analyse prognostic value of CTCs using EGFR expression in NSCLC patients. **Materials and Methods:** A total of 119 patients with IA–IIIA stage NSCLC (85 men and 34 women), were enrolled in the study. Pulmonary venous blood, bone marrow aspirate and two samples of peripheral venous blood (before surgery and one month after surgery) were collected from each patients. CTCs/DTCs were detected by RT-PCR real time using Rotor Gene 3000. The number of epidermal growth factor receptor (EGFR) copies was counted and cut-off gene expression values was determined for showing the CTCs/DTCs presence/absence. The data were compared with clinical and morphological characteristics and their impact on overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS) and disease-free survival (DFS) was evaluated by Kaplan-Meier method. **Results:** For the threshold values determination, samples from 12 patients with non-cancerous diagnosis (hernias and cholecystolithiasis) and from 58 healthy blood donors were analysed. The cut-offs values were set at 250 EGFR RNA copies per microgram of total RNA for peripheral or pulmonary blood and 30,000 per microgram of total RNA for bone marrow. According to the above threshold values, CTCs/DTCs were positive in 23.5% of peripheral blood samples, in 42.8% of tumor-draining blood samples and in 49.6% of bone marrow samples. The EGFR gene expression has no statistically significant impact on OS, CSS and DFS.

This work was financially supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. 15-29021A, IGA UP LF 2016_010 and NPU LO1304.

XXIII/176. POTENCIÁLNÍ PREDIKTIVNÍ A PROGNOTICKÉ BIOMARKERY U PACIENTŮ S NEMALOBUNĚČNÝM KARCINOMEM PLICPOTOČKOVÁ J.¹, TROJANEC R.¹, DRÁBEK J.¹, KOUDELÁKOVÁ V.¹, VRBKOVÁ J.¹, GRYGÁRKOVÁ I.², KOLEK V.², ŠPORIKOVÁ Z.¹, MLČOCHOVÁ S.¹, HAJDÚCH M.¹¹Laboratoř experimentální medicíny, Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci, ²Klinika plicních nemocí a TBC LF UP a FN Olomouc

Úvod: Termínem rakovina plic (nebo též bronchogenní karcinom) se označují nádory průdušek a plic vznikající v plicní tkáni. Celosvětově patří rakovina plic mezi jednu z nejčastějších příčin úmrtí u mužů i žen s kreditem více než 1,38 milionu úmrtí ročně. Je proto nezbytné identifikovat nové biomarkery, které by mohly souviset s predikcí léčebné odpovědi u pacientů s rakovinou plic, a také pomáhaly v prognóze tohoto onemocnění. **Cíle práce:** V naší práci jsme se zaměřili na studium vybraných molekulárně-genetických markerů (status genů EGFR, C-MYC, FGFR, C-MET, přítomnost přestavb v ALK a ROS1 genech, a počet kopií chromozomů 7 a 8) pro objasnění jejich prognostického a prediktivního významu. **Materiál a metody:** Do studie bylo zahrnuto 228 pacientů s nemalobuněčným karcinodem plic léčených chirurgicky (70/228) nebo v adjuvantním režimu sestávajícím převážně z derivátů platiny v kombinaci s vinorelbinem (158/228). Jako biologický materiál byly použity parafinové řezy (FFPE). S využitím metody fluorescenční in situ hybridizace (FISH) byl stanoven status vybraných molekulárně-genetických markerů. Současně byl metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce (qPCR) vyšetřen mutační status v genech KRAS a BRAF. **Výsledky:** Byla provedena statistická analýza klinických a laboratorních dat, z níž vyplynulo mnoho očekávaných signifikantních korelací (např. stadium vs. celkové přežití (OS), cenzorované přežití (DFS), celkové bezpříznakové přežití (CSS); C-MYC vs. CEP8 atd.). Z hlediska histologie procentuální zastoupení žen bylo vyšší v kategorii adenokarcinomů (48/56 u adenokarcinomů vs. 17/94 u nonadenokarcinomů; $p = 0,001$), rovněž pacienti s adenokarcinomy byli mladší (medián 65 let, $n = 104/215$; $p = 0,023$ vs. medián 67 let, $n = 111/215$; $p = 0,023$). Ze statistiky rovněž vyplývá, že buňky s určitou změnou tihnou k polyzomii – např. korelace mezi chromozomy 7 a 8. V těchto případech je zvýšení počtu kopií jednoho genu/chromozomu doprovázeno změnou jiného/jiných genů/chromozomů. Dále byl hodnocen vliv vybraných markerů na přežití pacientů. Významnými, statisticky signifikantními markery z hlediska OS (příp. DFS či CSS), je přítomnost přestavb v ROS1 genu a počet kopií chromozomu 8. Zvláštní kategorií pacientů představují pacienti charakterizovaní přítomností nejméně jedné monozomie a nejméně jedné polyzomie současně sledovaných chromozomů 2, 6, 7 a 8. Bližší výsledky budou prezentovány formou posterového sdělení.

Tato práce byla podpořena grantovými projekty IGA UP LF 2015-10, IGA MZ ČR NT/13569 a TE02000058.

XXIII/219. POROVNANIE PRÍTOMNOSTI MARKERA METYLÁCIE SHOX2 VO VZORKÁCH BRONCHIÁLNEJ LAVÁŽE A PERIFÉRNEJ KRVI A KORELÁCIA S PRÍTOMNOSŤOU MALIGNITY PLŮCDOLEŠOVÁ L.¹, KONEČNÝ M.², WACZULÍKOVÁ I.³, MAJER I.⁴, MARKUS J.², NOVOSADOVÁ H.⁴¹Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, LF UK a UN Bratislava, Slovensko, ²Oddelenie lekárskej genetiky, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, Slovensko, ³Oddelenie jadrovej fyziky a biofyziky, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky UK v Bratislave, Slovensko,⁴Oddelenie pneumológie a ftizeológie, Nemocnica Ružinov, UN Bratislava, Slovensko

Vznik karcinómu pľúc je výsledkom pôsobenia viacerých faktorov, pričom väčšina prípadov, približne 80–90 %, je spájaných s fajčením. Fajčenie spôsobuje v pľúcnych bunkách genetické zmeny, ktoré jednoznačne vedú k malignej transformácii, pričom až 85 % úmrtí na karcinóm pľúc je pripisovaných fajčeniu. Napriek tomu, približne 10–20 % prípadov karcinómu pľúc vzniká u nefajčiarov, čo poukazuje na fakt, že fajčenie nie je jedinou kauzálnou príčinou vzniku tohto ochorenia. Popri veku a pohlaví, ktoré sa pri modelovaní výskytu ochorenia štandardne zohľadňujú z dôvodu ich vzťahu aj s expozíciou (fajčenie), aj s následkom (karcinóm pľúc), však existujú aj iné rizikové faktory – environmentálne faktory (radón, azbest, pasívne fajčenie), pracovné prostredie, genetické faktory, chronický zápal a stres. Mortalita na karcinóm pľúc v roku 2005 na Slovensku dosiahla u mužov 50,3/100 000 a u žien 7,6/100 000. V súčasnosti sa snahy upierajú na identifikáciu, selekciu a validáciu nových neinvazívnych alebo minimálne invazívnych markerov, ktoré môžu napomôcť včasnej diagnostike, prognóze definovaného ochorenia a predikcii odpovedi na liečbu ochorenia. V porovnaní s inými molekulárnymi markermi, ako mRNA, či proteíny je DNA metylácia stabilných chemických prvkov, keďže ide o kovalentnú DNA modifikáciu, ktorá môže byť jednoducho detegovaná štandardnými molekulárno-biologickými metódami a môže predstavovať skorý indikátor neoplastickej transformácie. V rámci SHOX2 génu sú lokalizované dve veľké CG bohaté oblasti, tzv. CpG ostrovčeky, jeden o veľkosti 1 kb na 5'konci a druhý 500 bp dlhý na 3'konci proteínu. Všeobecne sú homeobox gény charakterizované ako transkripčné faktory zahrnuté v procesoch formácie u stavovcov, ale aj bezstavovcov, pričom SHOX2 má hlavnú funkciu v procese skeletogenézy a vývinu srdca. Cieľom našej práce bolo zhodnotiť efektívnosť/spôľahlivosť metódy detekcie metylácie SHOX2 v krvnej plazme v prípade diagnostiky pacientov s karcinómom pľúc a prípadnú možnosť náhrady aktuálne používanej laváže. Hlavným zámerom bolo determinovať diagnostický potenciál testov metylácie SHOX2 v paralelných vzorkách bronchiálnej laváže a periférnej krvi a následne zhodnotiť úroveň zhody medzi oboma prístupmi.

XXIII/322. INHIBITORY TYROZINKINÁZY V LÉČBĚ NSCLC

ROUBEC J.

FN Ostrava

Autor se zabývá historií, současností a perspektivami léčby nemalobuněčného karcinomu plic tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) z pohledu výsledků registračních studií a současné praxe. V přehledu uvádí aktuální algoritmy a možnosti léčby karcinomu plic u EGFR mutovaných i nemutovaných pacientů, diskutuje výběr vhodného pacienta pro 1. a další linii léčby TKI v kontextu s ostatními léčebnými modalitami lokálně pokročilého a metastatického stadia NSCLC. V přednášce jsou zmíněny údaje o nejčastějších nežádoucích účincích léčby TKI a uvedena recentní data o výsledcích léčby dalšími novými TKI a probíhajícím výzkumu v této oblasti. Na závěr je uvedena krátká kazuistika nemocného léčeného TKI.

XXIII/323. CHIRURGIE NEMALOBUNĚČNÉ PLICNÍ RAKOVINY OD VIDEOTORAKOSKOPIE PO ROZŠÍŘENÉ PLICNÍ RESEKCEKLEIN J.¹, ŠIŠKOVÁ L.², DUŠA J.¹, ANDEL J.², ŘIHÁK V.², ŽUFFA P.²¹ Chirurgické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín, ² Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

Autoři ve svém sdělení prezentují aktuální pohled na problematiku chirurgie karcinomu plic od časných nádorů po léze lokálně pokročilé či metastazující. Komentují otázku předléčebného stagingu, zejména ověření primární léze a posouzení lymfadenopatie mediastina cestou neinvazivních, miniinvazivních či chirurgických postupů. Úloha PET/CT je zmíněna při hodnocení plicní léze, ve stagingu či restagingu mediastina a v detekci možných vzdálených metastáz, autoři porovnávají PET/CT jak s endoskopickými metodami (TBNA, EBUS, EUS), tak s metodami chirurgickými (mediastinoskopie, torakoskopie, sentinelová uzlina). Chirurgické aspekty sublobárních a miniinvazivních anatomických resekcí ve stadiu I a II jsou řešeny z hlediska ventilační rezervy, resekcí okrajů a onkologické bezpečnosti zákroku s důrazem na definované parametry kompletní resekce. Stadium III je obvykle řešeno kombinovanými protokoly, rozprava je věnována neoadjuvantní i adjuvantní terapii a parametrům predikujícím či monitorujícím efekt lokální či systémové léčby. Závěrem jsou zmíněny reoperace, operace nových primárních nádorů či vzácné případy úspěchu při řešení metastatického stadia nemoci.

Podpořeno grantem IGA LF UP 2015 018.

XXIII/324. AKTUÁLNÍ INDIKACE ANATOMICKÝCH SEGMENTEKTOMIÍ PLIC V ONKOCHIRURGIIBENEJ M.¹, ČAPOV I.¹, PĚSTÁL A.¹, CHOVANEC Z.¹, ČOUPKOVÁ H.², BÍLEK O.²¹ I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Anatomické plicní resekce ve smyslu lobektomie, nebo pneumonektomie představují zlatý standard léčby primárních plicních malignit. Extraanatomické resekce plicního parenchymu jsou preferovány u plicních metastazektomií pro dostatečnou onkologickou radikalitu a snahu šetřit plicní parenchym, pro pravděpodobný relaps onkologického onemocnění s nutností nové operace. Anatomické plicní segmentektomie jsou technicky náročné operace s poměrně úzkým indikačním spektrem. Proto jsou prováděny poměrně zřídka. Se zvyšujícím se počtem pacientů s funkční parenchymovou limitací, dlouhodobě přežívajících s metastazujícím onkologickým onemocněním a záchytem duplexních (primárních) plicních malignit představují alternativu ke konvenční radio-/chemoterapii. Další indikaci představují pacienti s atypicky centrálně lokalizovanou plicní metastázou, kterou nelze ošetřit extranatomickou resekci, kdy ve smyslu „parenchym šetřících operací“ je snaha o redukci objemu resekce při dodržení onkologické radicality výkonu. Cílem prezentace autorů je snaha o přiblížení indikačních schémat a vlastních zkušeností s „limitovanými anatomickými resekciemi plic“.

XXIV. Gynekologická onkologie

XXIV/116. GERMINÁLNÍ TUMOR OVARIA MANIFESTOVANÝ ŽIVOT OHROŽUJÍCÍM NEUROPSYCHIATRICKÝM SYNDROMEM

BEDNAŘÍKOVÁ M.¹, KLVAČOVÁ L.¹, FREIBERGEROVÁ M.², PAŘÍZKOVÁ R.², ŠTOURAC P.³, MINÁŘ L.⁴, JANDÁKOVÁ E.⁵, BOHATÁ Š.⁶, BEDNAŘÍK O.¹, BRANČÍKOVÁ D.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, ² Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, ³ Neurologická klinika LF MU a FN Brno, ⁴ Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno, ⁵ Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ⁶ Radiodiagnostická klinika LF MU a FN Brno

Úvod: Paraneoplastické neurologické syndromy jsou relativně vzácnou nemetastatickou neurologickou komplikací onkologických onemocnění. Jedním z neuropsychiatrických syndromů je paraneoplastická limbická encefalitida (PLE) vznikající na podkladě tvorby protilátek proti N-metyl-D-aspartát receptorům (NMDAR). Výskyt PLE je velmi vzácný a iniciální projevy nespecifické. **Popis případu:** 23letá studentka VŠ byla dne 9. 3. 2015 přijata do spádové psychiatrické léčebny pro akutní psychotickou ataku se schizofrenními příznaky. Hospitalizaci předcházely cca 2 týdny trvající psychické potíže – potíže s pamětí, ataky úzkosti, alterace vědomí. Dne 13. 3. 2015 přeložena na Kliniku infekčních chorob (KICH) FN Brno s diagnózou serózní meningoencefalitidy nejasné etiologie. Během hospitalizace na KICH dominovala kvalitativní porucha vědomí s parciálními epileptickými projevy, postupný rozvoj autonomní dysfunkce. Pro progredující kvantitativní poruchu vědomí s centrální hypoventilací od 23. 3. 2015 zaintubována s následnou umělou plicní ventilací. Dne 23. 3. 2015 byla prokázána vysoká pozitivita anti-NMDAR protilátek v likvoru a pacientka přeložena k terapii a došetření na JIP Neurologické kliniky (NK). Opakovaná plazmaferéza a imunosupresivní medikace bez klinického efektu, gynekologickým vyšetřením i dle CT prokázán tumor pravého ovaria 9 cm v průměru. Dne 27. 3. 2015 byla z vitální indikace provedena adnexectomie l. dx., po výkonu přeložena na Kliniku anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. Celkový stav pacientky se postupně zlepšoval, dne 4. 4. 2015 odpojena od ventilátoru a poté přeložena zpět na JIP NK. Symptomy limbické encefalitidy postupně regredovaly, pacientka za pět týdnů od operace plně orientovaná, neurologicky jen reziduální paréza LDK a přetrvávající úzkost, bez známek kognitivního deficitu. Histologicky prokázán smíšený germinální tumor ovaria tvořený strukturami nezralého high-grade teratomu a yolk sack tumoru. Indikována adjuvantní chemoterapie režimem BEP, léčba zahájena dne 6. 5. 2015 po reverzibilní farmakologické kastraci. Podány celkem tři serie s dobrou tolerancí, v průběhu léčby odezněla i reziduální neurologická symptomatologie. V současnosti trvá remise onemocnění, pacientka v plně psychické i fyzické kondici, pokračuje ve studiu na VŠ. **Závěr:** Paraneoplastické neuropsychiatrické syndromy mohou předcházet diagnóze maligního onemocnění často i v řádu měsíců. Anti-NMDAR PLE je nejčastěji spojena s teratomem vaječníku nebo varlete, vzácněji s malobuněčným karcinomem plic. Klíčem k úspěšné léčbě potenciálně letálního onemocnění je správná diagnóza.

XXIV/134. PREDIKCE PRIMÁRNÍ CHEMOREZISTENCE U PACIENTEK S KARCINOMEM OVARIA

SEDLÁKOVÁ I.¹, LACO J.², ČERVINKA M.³, CALTOVÁ K.³, NEKVINDOVÁ J.⁴, BUBANCOVÁ I.⁴, PALIČKA V.⁴, TOŠNER J.¹, ŠPAČEK J.¹

¹ Porodnická a gynekologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, ² Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové,

³ Ústav lékařské biologie a genetiky, LF UK v Hradci Králové, ⁴ Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a FN Hradec Králové,

Cíl: Cílem této práce je nalezení markerů vhodných k predikci odpovědi na primární léčbu prostřednictvím stanovení genových polymorfizmů genů ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503), ABCC1 (rs3743527), zjištění exprese ABC transportérů Pgp/ABCB1 a MRP1/ABCC1 (kódovaných geny ABCB1 a ABCC1) a zhodnocení chemorezistence/chemosenzitivity in vitro pomocí WST-1 testu v jednom souboru patientek s karcinomem ovaria. **Metody:** Stanovení ABC transportérů (Pgp/ABCB1, MRP1/ABCC1) pomocí dvoustrupňové imunohistochemie, analýza genových polymorfizmů pomocí kvantitativní PCR a stanovení chemorezistence/chemosenzitivity in vitro pomocí WST-1 testu bylo provedeno ze vzorků nádorové tkáně u 104 chemo-naivních patientek s karcinomem ovaria operovaných pro nově diagnostikovaný karcinom ovaria a léčených na PGK FNHK v letech 2006–2013. **Výsledky:** Expres Pgp/ABCB1, MRP1/ABCC1 a výskyt genových polymorfizmů genů kódujících tyto ABC transportéry i chemorezistence/chemosenzitivity in vitro byly ovlivněny histologickým typem karcinomu ovaria. Nejvyšší výskyt chemorezistence in vitro (WST-1 test) byl opakovaně nalezen u gemcitabinu a etoposidu a nejvyšší chemosenzitivity in vitro byla zjištěna u cisplatinu. Z patientek s recidivou do 12 měsíců bylo 80 % chemorezistentních in vitro na karboplatinu ($p = 0,249$) a 78,9 % chemorezistentních in vitro na paklitaxel ($p = 0,480$). Patientky chemorezistentní in vitro na paklitaxel měly v 80 % výskyt trombocytopenie pod $80 \times 10^9/l$ v průběhu chemoterapie 1. linie ($p = 0,067$). Celkové přežití (OS) bylo statisticky významně kratší při expresi Pgp/ABCB1 a MRP1/ABCC1 > 85 % v porovnání s expresí ≤ 85 % u patientek s karcinomem ovaria. Kaplan-Meierův test pro OS Pgp/ABCB1 ≤ 85 % medián OS 96 měsíců (95% CI 48–96) vs. Pgp/ABCB1 > 85 % medián OS 49 měsíců (95% CI 39–64; $p = 0,040$), MRP1/ABCC1 ≤ 85 % medián OS 68 měsíců (95% CI 48–68) vs. MRP1/ABCC1 > 85 % medián OS 49 měsíců (95% CI 32–64; $p = 0,026$). Z námi sledovaných genových polymorfizmů ovlivnil délku přežití bez progresu (PSF) u patientek s karcinomem ovaria nejvíce CT 3435 (rs1045642). Odpověď na léčbu 1. linie (RECIST 1.1) byla statisticky významně ovlivněna výskytem genového polymorfizmu GSTP1 (rs1695) ($p = 0,030$). **Závěr:** Genový polymorfismus GSTP1 (rs1695) ovlivňuje odpověď na léčbu 1. linie. Stanovení exprese ABC transportérů Pgp/ABCB1, MRP1/ABCC1 a chemorezistence/chemosenzitivity in vitro WST-1 testem lze využít k predikci odpovědi na léčbu u patientek s karcinomem ovaria.

Tento projekt vznikl za podpory grantu MZ ČR NT 14107-3/2013.

XXIV/191. ONKOLOGICKÁ KVADRUPLICITA S PODÍLEM HPV ASOCIOVANÉ ETIOLOGIE U IMUNOSUPRIMOVANÉ PACIENTKY

MOUKOVÁ L.¹, LŽIČAŘOVÁ E.², ŠLAMPA P.³, PETRÁKOVÁ K.⁴, ŘEHÁK Z.⁵, BARTOŇKOVÁ H.⁶, FABIAN P.⁷, PEJČOCH R.⁸, CHOVANEC J.¹, KOLÁŘOVÁ H.¹

¹ Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno, ² Úsek diagnostické bioptické patologie, MOÚ, Brno, ³ Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno,

⁴ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ⁵ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno, ⁶ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno,

⁷ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno, ⁸ Ambulance ORL, MOÚ, Brno

Úvod: Lidské papillomaviry (human papillomavirus – HPV) se podílí na vzniku karcinomů děložního hrdla v 99 %, análních karcinomů v 85 %, karcinomů zevního genitálu a pochvy v 60 % a nádorů orofaryngu ve 20 %. Jejich rozvoj je usnadněn imunosupresivními stavy. **Kazuistika:** Učitelka mateřské školky, narozena v roce 1963, v anamnéze od roku 1990 léčena pro Mo. Hodgkin. Absolvovala chemoterapii s radioterapií (následně postradiační paréza plexus brachialis l. sin.), autologní transplantaci kmenových buněk. Léčba byla úspěšná, remise. V roce 2006 provedena v MOÚ konizace děložního hrdla pro těžkou dysplazii CIN III, prokázána přítomnost HPV infekce, pravidelně dispenzarizována. V roce 2007 st.p. TEP komplikován protrahovanou chronickou infekcí s nutností extrakce kloubu a po roce opětovnou reimplantací TEP. Po dlouhodobé kortikoterapii v roce 2009 náhle vznik karcinomu vulvy. Provedena hemivulvektomie s histologicky verifikovaným multicentrickým mikroinvazivním spinocelulárním karcinomem v terénu vulvární intraepiteliální neoplazie (VIN III), pT1a pNx pM0. Připojena disekce lymfatických uzlin pravé inguiny, bez MTS. V roce 2013 vznik spinocelulárního karcinomu v oblasti anu s infiltrací rekta. Histologicky verifikován G2–G3 invazivní spinocelulární karcinom, cT3 N0 M0. Radikální chirurgický výkon pacientka odmítla. Následně konkomitantní chemoradioterapie s Xelodou – vymizení infiltrátu. V roce 2014 na PET detekce patologické akumulace v orofaryngu a bilaterálních krčních lymfatických uzlinách, z excize jazyka histologicky verifikován spinocelulární karcinom in situ (CIS), přítomny fokusy susp. z invazivní malignity, Tx N2c M0. Z rebiopsie kořene jazyka diagnostikován spinocelulární karcinom vyššího gradu se stromální invazí. Zaveden PEG, konkomitantně biochemoterapie s cetuximabem a radioterapie na oblast tumoru kořene jazyka a krčních uzlin. Pro přetrvávající nález patologických lymfatických uzlin krku vpravo provedena v roce 2015 reiradiace na oblast pravého nadklíčku, možnosti radioterapie vyčerpány. Tč. pacientka v dispenzární péči onkogynekologa, onkologa, radioterapeuta, ORL lékaře a výživového poradce. Prognóza je vzhledem k celkově nepříznivému stavu špatná. **Závěr:** Uplynulo 26 let od primární léčby Mo. Hodgkin a při dlouhodobé kortikoterapii pacientka intermitentně bojuje se spinocelulárními karcinomy v lokalizacích typických pro HPV infekci. Přes poměrně intenzivní dispenzarizaci nebylo možné zamezit dalšímu rozvoji malignity. Profylaktická vakcinace proti HPV by neměla při imunosupresi smysl.

XXIV/207. BEVACIZUMAB V LÉČBĚ KARCINOMU OVARIA

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

¹ Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec,

² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Bevacizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru A. Je indikovaná v terapii širokého spektra zhoubných onemocnění jako jsou tumory tlustého střeva a konečníku, nemalobuněčný karcinom plic, renální karcinom či glioblastom mozku. Zhoubné nádory vaječníků patří mezi nejčastější příčiny úmrtí na gynekologické malignity u žen. Problémem je pozdní diagnostika onemocnění s nálezem pokročilého stadia, kde radikální léčba většinou není možná. Základem systémové léčby pokročilého karcinomu vaječníků je kombinace platinového derivátu s paklitaxelem. Proběhlo několik klinických studií, které potvrdily zlepšení přežití bez známek progresu (PFS) u pacientek s pokročilým/reziduálním karcinomem ovaria po přidání bevacizumabu k systémové chemoterapii. Na podkladě klinických studií byl bevacizumab schválen v 1. linii léčby u pacientek s pokročilým karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobříšnice (klinické stadium IV dle FIGO nebo stadia III u neoperovaných pacientů nebo stadia III s reziduem na 1 cm u operovaných pacientů). I v rámci Nemocnice Liberec jsem začali bevacizumab používat v této indikaci. Prezентujeme kazuistiku starší pacientky s dobrou účinností a tolerancí.

XXIV/255. GYNEKOLOGICKÉ NÁDORY VYŠŠÍHO VĚKU

ZVARÍKOVÁ M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Gynekologické nádory jsou u pacientek vyššího věku často diagnostikovány v pokročilejších stadiích ve srovnání s mladšími věkovými skupinami. Příčinami pozdního zachytu je zejména neúčast těchto pacientek v pravidelných screeningových programech a časté bagatelizování či negace klinické symptomatologie. Časná diagnóza je základní podmínkou pro dosažení dlouhodobého léčebného výsledku bez ohledu na věkovou skupinu. Důležitost časně diagnózy je ve skupině pacientek vyššího věku znásobena tím, že umožňuje využití méně zatěžujících léčebných postupů, vč. redukováného rozsahu operačního výkonu či radioterapie (RT) a chemoterapie (CHT). Při zvažování možného terapeutického postupu je kromě samotného věku pacientky rozhodující i její celkový stav a závažnost přidružených onemocnění. U pacientek vyššího věku by měla být operační léčba adekvátně radikální a ve všech indikovaných případech by se měly využívat i konzervativnější přístupy. V mnoha případech je pooperační léčba individualizována. Je těžké určit přesné doporučení léčby, v literatuře se objevují většinou retrospektivní data, neexistuje moc prospektivních studií zaměřených na tuto skupinu pacientek. Všeobecně lze říct, že RT je možno u starší věkové kategorie považovat za uspokojivě tolerovanou metodu. Konkomitantní CHT/RT je akceptovatelnou terapií pro bulky tumory a lokálně pokročilé tumory. V některých případech možno zvažovat pouze BRT v kombinaci s CHT. V rámci konkomitance se doporučuje použití monoterapie před kombinovanými režimy. Systémová terapie u rekurentního či metastatického onemocnění by měla být zvažována také individuálně v závislosti na PS pacientky, přidružených nemocech, laboratorních hodnotách a od profilu toxicity jednotlivých cytostatik.

XXIV/260. EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIKA A SCREENING OVARIÁLNÍHO KARCINOMU

CHOVANEK J.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

V ČR bylo v roce 2013 diagnostikováno celkem 1 045 nových případů karcinomu ovaria (odpovídá incidenci 19,54 onemocnění na 100 000 žen). Mortalita činila 13,42 na 100 000 žen, tj. 718 úmrtí. Ovariální karcinomy zaujímají dlouhodobě první místo v mortalitě na gynekologické nádory. U dvou třetin pacientek je nemoc diagnostikována v pozdním stadiu, které výrazně zhoršuje prognózu nemoci. Rodinný výskyt je popisován v 5–10 % případů. Nejznámější je souvislost s mutací genu BRCA1 a BRCA2. V posledních letech došlo ke změnám v chápání procesu tumorigeneze ovariálního karcinomu. Současné poznatky ukazují na důležitou roli extraovariální tkáně. Prosazuje se dualistický model karcinogeneze, který dělí nádory do dvou skupin. V první skupině jsou nádory s celkově lepší prognózou postihující často pouze jeden vaječník (low-grade serózní a endometroidní adenokarcinom, mucinózní adenokarcinom, zhoubný Brennerův tumor a část světlobuněčných adenokarcinomů). Mezi prekuzory této skupiny patří benigní a borderline tumory patřící k diferenciaci a endometrióza. Do druhé skupiny náleží nádory s výrazně horší prognózou (nediferencovaný karcinom, high-grade serózní, endometroidní karcinom, smíšený maligní mulieránský nádor, high-grade karcinom z přechodných buněk a část světlobuněčných adenokarcinomů). Jako prekuzor high-grade serózních karcinomů ovaria je v současnosti uváděn tubární intraepiteliální karcinom (TIC), který má maligní potenciál a může diseminovat cestou implatačních metastáz. Soubor základních diagnostických vyšetření dělíme na obligatorní a fakultativní. Obligatorní vyšetření jsou nepodkročitelná: anamnéza, komplexní gynekologické vyšetření, základní hematologické a biochemické vyšetření, nádorový marker CA 125, RTG snímek plic, ultrasonografické vyšetření dutiny břišní, předoperační interní vyšetření a vyšetření anesteziologem. Diagnózu je možné při nejasnostech upřesnit fakultativními vyšetřeními: počítačová tomografie dutiny břišní, magnetická rezonance, pozitronová emisní tomografie, cystoskopie, intravenózní urografie, rektoskopie, kolonoskopie, gastrokopie, nádorové markery CEA, CA 19-9, inhibin, HER 4 a jiná konziliární vyšetření dle přidružených onemocnění. V současné době neexistuje metoda pro screening karcinomu ovaria, která by měla dostatečnou senzitivitu, specifitu a pozitivní prediktivní hodnotu.

XXIV/261. CHIRURGICKÁ LÉČBA OVARIÁLNÍHO KARCINOMU

FERANEC R.

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ, Brno

Karcinom vaječníku představuje pátý nejčastější zhoubný nádor u evropských žen a současně stojí ve statistikách na prvním místě z gynekologických malignit v mortalitě. V ČR dosáhla incidence zhoubných nádorů vaječníku 19,3/100 000 žen v roce 2012. Dlouhodobě neuspokojivé léčebné výsledky souvisí především s pozdním záchytem onemocnění. Téměř 80 % případů je diagnostikováno ve stadiích III a IV. Chirurgická léčba je společně s chemoterapií považována za základní pilíř léčby všech stadií onemocnění. Cílem chirurgického výkonu není pouze optimální cytoredukce, ale i potvrzení diagnózy a chirurgický staging, umožňující přesné zařazení nemoci v TNM systému. V současné době byl opakovaně potvrzen zásadní přínos dosažení nulového rezidua na celkové přežití, a to i za cenu rozšířené radikality a multiviscerálních resekcí. Byl postulován význam primární cytoredukční operace ve srovnání s odloženou cytoredukci po neadjuvantní chemoterapii. Role systematické aortopelvicke lymfadenektomie u pokročilých stadií onemocnění byla rovněž definována. Na základě výsledků klinických studií byla stanovena indikační kritéria pro chirurgickou léčbu rekurencí. Hledá se význam laparoskopického a robotického přístupu v chirurgické léčbě.

XXIV/262. SYSTÉMOVÁ LÉČBA OVARIÁLNÍHO KARCINOMU

SVOBODA T.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Východiska: Systémovou léčbu i u ovariálních nádorů představuje dlouhá léta především chemoterapie. Přes řadu změn stále nelze žádný z režimů považovat za zcela standardní a v dalších liniích se již volba léčby žádnými pravidly neřídí. Pro zcela nevyhovující výsledky bez tendence ke zlepšení v posledních 20 letech je však nutno hledat další možnosti, které by mohly pacientkám pomoci. Zatím nejsou žádná pozitivní data s vakcinacemi, takže do podvědomí odborné veřejnosti se dostávají novější léky s cíleným mechanismem účinku. Některé jejich výsledky se zdají slibné a díky dostupnosti v běžné klinické praxi se rozšiřují i naše vlastní zkušenosti. Lze tedy potvrdit jejich bezpečnost a toleranci a doufat, že data postupem času prokáží i benefit v přežití, a to nejenom bez progresu. **Cíl:** V nedávné minulosti jsme se pokusili vyhodnotit mj. význam aplikované chemoterapie v jednotlivých liniích léčby a zjistit rozdíly mezi jednotlivými režimy. Ke zlepšení přežití u pacientek s karcinomem ovaria však nevedly změny ani rozšíření režimu kombinované chemoterapie a ani původní výsledky dosahované moderní cílenou léčbou nepřinesly z klinického pohledu žádný posun (pouze krátké zlepšení PFS bez ovlivnění OS). V další době se již objevují data z dokončených studií s cílenými léčivými. Nejvíce informací máme s bevacizumabem a olaparibem. V tomto sdělení budou uvedeny nejaktuálnější závěry a z nich plynoucí možné využití těchto nákladných léčiv. V blízké budoucnosti se možná budeme moci opírat o imunoterapii, v případě ovariálních nádorů jsou zatím zmluky poměrně kusé. Bohužel nádorové markery mají význam pouze při stanovení předoperačním, kdy přispívají k odhadu prognózy. Přestože jimi lze monitorovat efekt léčby, v dalším sledování již žádný význam nemají. **Závěr:** V současnosti stále nemůže panovat spokojenost s možnostmi systémové léčby tohoto onemocnění. V naprosté většině případů i při pojmenování jako léčba adjuvantní nebo kurativní má ve své podstatě pouze paliativní charakter. Výsledky dosahované samostatnou chemoterapií jsou krátkodobé a nelze očekávat jejich zlepšení, jedinou možností tedy zůstává kombinace s dalšími metodami protinádorové léčby. Postupně narůstají zkušenosti s léčivými cílenými, především bevacizumabem v 1. a 2. linii, své místo si nejspíše najde olaparib jako představitel PARP inhibitorů a nelze vyloučit, že také nejnovější imunoterapie získá v léčebné strategii významnější místo. Nelze však opomenout ani radioterapii, i když již dlouhou dobu do standardních postupů nepatří.

XXIV/263. GENETICKÁ DISPOZICE K OVARIÁLNÍMU KARCINOMU

ZIKÁN M.

Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Až u 14 % pacientek s ovariálním karcinomem vzniká nádor na základě zděděné dispozice – mutace genu BRCA1 nebo BRCA2. V současné době je genetické vyšetření v podobě mutační analýzy obou těchto genů indikováno u všech pacientek s epitelálním zhoubným nádorem vaječníků/vejcovodu/peritonea. Cíle genetického vyšetřování jsou dva: 1) identifikovat rodiny, kde se mutace přenáší, v nich pak zdravé nosiče mutací. Těmto jedincům nabídnout preventivní strategie, vč. profylaktických operací na prsech a adnexech, které sníží riziko vzniku nádoru. 2) Individualizovat léčbu pacientky na základě jejího genetického profilu, např. za využití platinových derivátů nebo cílené léčby PARP inhibitory. Problematika testování a péče o nositele mutací genů BRCA1 a BRCA2 svádí na jedno místo nově několik specializací (genetik, klinický onkolog, onkogynekolog, chirurg, plastický chirurg, radiodiagnostik) a klade zvýšené nároky na jejich spolupráci.

XXV. Uroonkologie

XXV/63. RŮZNÉ HISTOLOGICKÉ TYPY NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE A JEJICH MOŽNOSTI LÉČBY VE FÁZI METASTATICKÉHO ONEMOCNĚNÍ

KATOLICKÁ J.

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

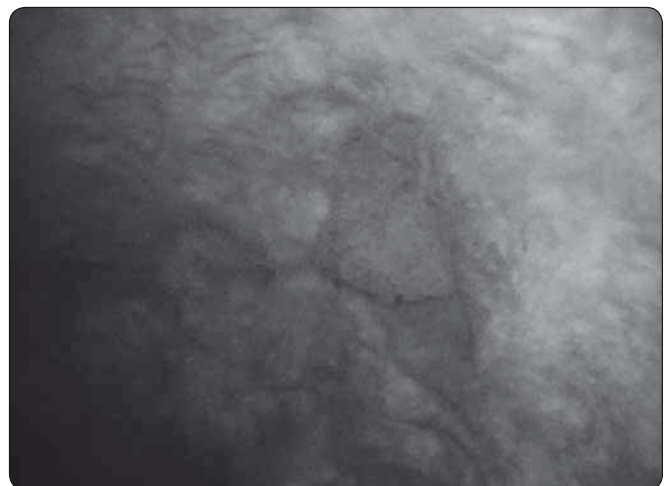
Standardním postupem v léčbě inoperabilního lokálně pokročilého nebo metastatického uroteliálního karcinomu močového měchýře je chemoterapie. Chemoterapeutické režimy 1. linie založené na cisplatině u uroteliálního karcinomu močového měchýře dosahují vysokých odpovědí, ale medián přežití se i přes agresivní terapii pohybuje kolem 15 měsíců. Ve 2. linii léčby má indikaci vinflunin. Malobuněčná komponenta bývá nacházena jako součást uroteliálních tumorů s heterogenní komponentou. Tumory tvořené pouze malobuněčným karcinomem jsou velmi vzácné. Adenokarcinomy tvoří zhruba kolem 2 % nádorů močového měchýře. Klinicky se projevují obdobně jako jiné uroteliální nádory. Častěji se vyskytují u mužů. Průměrný věk pacientů je kolem 60 let, pro nádory vznikající ve zbytcích urachu je to kolem 50 let. Cystoskopicky jde většinou o nodulární útvary, které se makroskopicky nijak neliší od uroteliálních lézí. Histologicky jde o typické adenokarcinomy. Často zabírají malou část plochy sliznice a hluboce a rozsáhle infiltrují submukózní partie. Celkový histologický vzhled se příliš neliší od adenokarcinomů vznikajících v gastrointestinálním traktu, vč. diferenciace do prstenčitých buněk. Dlaždicobuněčný karcinom tvoří zhruba do 5 % všech nádorů močového měchýře. Ojedinelé publikace hovoří až o 15 %, což může být ovlivněno geografickou polohou. Většinou se udává, že se vyskytuje častěji u žen, ale některé publikace naopak hovoří o poměru více než 4 : 1 (muži : ženy). Věkové rozmezí pacientů se pohybuje mezi 60 a 70 lety. Výskyt je spojen v subtropických a tropických oblastech s infekcí *Schistosoma haematobium* (bilharzioza). Mimo endemické oblasti bývá výskyt dáván do souvislosti s chronickým drážděním zánětem, event. zánětem spojeným s urolithiázou. Spinocelulární karcinom močového měchýře je v západních zemích diagnostikován v 3–5 %. U metastatického karcinomu je možné použít režim s cisplatinou nebo carboplatinou, gemcitabinem, paclitaxelem. Chemoterapie u adenokarcinomů je velmi individuální, konvenční léčba jako např. režim M-VAC nepřináší benefit. Primární malobuněčný nebo neuroendokrinní karcinom močového měchýře jsou velmi agresivní. Jejich léčba je vedená podobně jako léčba malobuněčných plicních karcinomů. U diseminovaných sarkomů je možné použít doxorubicin a ifosfamid. Gemcitabin s cisplatinou je doporučován v léčbě pacientů s metastatickým sarkomatoidním karcinomem.

XXV/64. ENDOSKOPICKÁ DIAGNOSTIKA A SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ S NEINVAZIVNÍMI NÁDORY MĚCHÝŘE – VYUŽITÍ NBI V ENDOSKOPICKÉ DIAGNOSTICE

MATOUŠKOVÁ M., HANUŠ M., VERNER P., KIACOVÁ H.

Urocentrum Praha

Neinvasivní nádory z urotelu představují více než 70 % všech nově diagnostikovaných nádorů močového měchýře. Jedná se o nádory, které nepřestupují přes *muscularis propria*. Podle TNM klasifikace jsou klasifikovány jako onemocnění stadia I (Ta, Tis, T1). Asi 20 % pacientů je primárně pokročilých (> T2). Charakter léčby vychází ze znalosti stadia onemocnění. Obvykle je diagnóza stanovena endoskopickým vyšetřením. Jeho naléhavost může být podmíněna výsledkem cytologického vyšetření moči, resp. buněk exfoliovaných do moči. Základem diagnostiky i léčby je transuretrální resekce tumoru (TURB). Její technické provedení, tedy stratifikovaný odběr vlastního tumoru, biopsie z jejího blízkého okolí, spodiny s odběrem svaloviny detruzoru a event. random biopsie sliznice močového měchýře, je základním vodítkem při stanovení rozsahu a odlišení neinvasivních a invazivních forem onemocnění. Kvalitně provedené vyšetření se stanovením lokalizace a počtu nádorových lézí, případně dalších podezřelých míst v bílém světle může být rozšířeno o použití dalších vlnových délek (NBI) nebo s použitím fotosenzibilizačních přípravků (PPD). Předkládáme naše zkušenosti s využitím NBI v diagnostice a při sledování pacientů s nádory močového měchýře. Použití technologie jsme zařadili do standardního algoritmu vyšetření na našem pracovišti v roce 2008. Od jejího uvedení tak byla součástí u více než 2 300 vyšetření. Přestože jsou endoskopická vyšetření invazivní, nedaří se je nahradit v diagnostickém a především v algoritmu následného sledování jinou metodou. Postavení uretrocystoskopie tak zůstává jedinečné. Nové technologie zpřesňují diagnostiku méně zřetelných lézí a jejich ošetření, tím mohou snížit počet časných recidiv.



XXV/65. NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE U INVAZIVNÍCH UROTELIÁLNÍCH NÁDORŮ MĚCHÝŘE – KORELACE LÉČEBNÉ ODPOVĚDI A PŘEŽITÍ PACIENTŮ

STANÍK M.¹, POPRACH A.², MACÍK D.¹, ČAPÁK I.¹, JARKOVSKÝ J.³, MALÚŠKOVÁ D.³, MAREČKOVÁ N.¹, DOLEŽEL J.¹

¹ Oddělení urologické onkologie, MOÚ, Brno, ² Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ³ Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno

Cíl: Invasivní nádory močového měchýře jsou již v čase radikální cystektomie často systémovým onemocněním. V randomizovaných studiích byl prokázán přínos neoadjuvantní chemoterapie (NACH) na celkové přežití. Cílem práce bylo zhodnotit frekvenci léčebné odpovědi na NACH a vliv na prognózu onemocnění. **Metody:** V období od 1/2010 do 10/2015 podstoupilo 124 pacientů s nádorem měchýře radikální cystektomií, z nichž 41 (33 %) dostalo NACH. U všech nemocných tvořil uroteliální karcinom minimálně dominantní část nádoru. K chemoterapii byly indikovány nádory cT3–4 nebo cN+, kategorie cT2 N0 (37 %) pouze v případě výskytu rizikových faktorů jako hydronefróza, lymfovaskulární invaze nebo histologická varianta uroteliálního karcinomu. Klinickou lymfadenopatií (cN+) mělo 34 % pacientů. Kritériem způsobilosti pro CHT byla glomerulární filtrace > 50 ml/min a funkční stav dle ECOG ≤ 1. Nejčastěji byla podána kombinace gemcitabinu a cisplatinu (85 %). Odpověď na chemoterapii byla definována jako kompletní (ypT0 N0) nebo parciální (≤ ypT1 N0). Medián délky sledování dosáhl 14 měsíců (1–71). Dvouleté přežití bez progresu jsme posuzovali pomocí Kaplan-Meierových křivek a srovnání přežití v rámci podskupin pomocí log-rank testu. **Výsledky:** Dvouleté přežití bez progresu onemocnění bylo 69 % (95% CI 52–86), medián do progresu dosáhl 10 (3–27) měsíců. V celém souboru jsme zaznamenali kompletní nebo parciální remisi u 41 %, resp. 59 % pacientů. Pravděpodobnost dosažení minimálně parciální odpovědi na chemoterapii (≤ ypT1 N0) byla signifikantně vyšší u nádorů cT2 (76 %) než u cT3–4 (40 %) (p = 0,028). Dvouleté přežití bez progresu onemocnění bylo signifikantně lepší v případě dosažení odpovědi na CHT: dosáhlo 93 % u patologického ypT0, 83 % u ypT1, 50 % u ypT2–4 a 31 % u ypT3–4 (p = 0,003). V podskupině cT2–4 N0 jsme nezaznamenali zatím recidivu onemocnění, pokud bylo v definitivním preparátu onemocnění omezeno pouze na měchýř (ypT0–2). 30denní mortalita dosáhla 2%. **Závěr:** Dosažení kompletní nebo parciální odpovědi po NACH je spojeno s výbornou prognózou. Dvouleté přežití bez progresu onemocnění je v této skupině signifikantně lepší než ve skupině bez odpovědi na NACH. Do budoucna je nutná lepší selekce pacientů k NACH, identifikace responderů, k čemuž by mohl přispět vývoj nových molekulárních markerů.

XXV/66. PAZOPANIB V 1. LINII METASTATICKÉHO RENÁLNÍHO KARCINOMU

POPRACH A.¹, LAKOMÝ R.¹, BORTLÍČEK Z.², BÜCHLER T.³, MELICHAR B.⁴, VYZULA R.¹

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

³ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ⁴ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Pazopanib je tyrozinkinázový inhibitor, který prokázal svoji účinnost nejen u pacientů s metastatickým renálním karcinomem. V uvedeném přehledu budou zmíněny výsledky jak prospektivních, tak retrospektivních studií tohoto preparátu u pacientů se zhoubným nádorem ledviny. Taktéž budeme prezentovat data z reálné praxe, které máme k dispozici díky registru RENIS. V ČR bylo k 31. 12. 2015 léčeno tímto preparátem více než 460 pacientů. Jedná se tedy o jeden z největších souborů pacientů celosvětově. Mediány přežití do progresu onemocnění, celkového přežití, celkový počet odpovědí a rychlost dosažení odpovědi jsou plně srovnatelné s jinými preparáty užívanými v 1. linii cílené terapie. Navíc profil toxicity a subjektivní tolerance jsou přijatelné, přerušení léčby pro nežádoucí účinky či na „přání pacienta“ jsou výjimečné.

XXV/67. ÚČINNOST SEKVENČNÍCH REŽIMŮ CÍLENÉ LÉČBY POKROČILÉHO A METASTATICKÉHO RENÁLNÍHO KARCINOMU NA PODKLADĚ DAT Z REGISTRU RENIS

FÍNEK J.¹, KOLEK M.², PŘIBYLOVÁ L.², BORTLÍČEK Z.³, HEJDUK K.³, DOLEČKOVÁ J.², DUBA J.²

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ² OAKS Consulting s.r.o., Praha, ³ Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno

Východiska: Tato retrospektivní analýza byla provedena k vyhodnocení účinnosti sekvencí terapie pokročilého a metastatického renálního karcinomu (mRCC) z dat registru RenIS. Doposud nebyly výsledky léčby sekvencí cílených léků používaných v reálné klinické praxi publikovány, ale jsou důležitým vstupem pro rozhodování o dlouhodobé strategii léčby s cílem zajistit pacientům co nejdelší přežití s co nejdelším obdobím bez progresu a v nejlepší možné kvalitě života. **Cíle:** Cílem bylo vyhodnocení přínosů sekvencí režimů léčby u pacientů s pokročilým a metastatickým renálním karcinomem v reálné klinické praxi v ČR se zaměřením na celkové přežití (OS) a přežití bez progresu (PFS). **Soubor pacientů a metody:** Vyhodnocena byla všechna data z registru RenIS pro pacienty s pokročilým nebo metastatickým renálním karcinomem (RCC), u kterých byla zahájena léčba v 1. linii preparáty cílené léčby v letech 2011–2013. Do analýzy bylo zařazeno celkem 374 pacientů, vyloučeni byli pacienti, kterým byla před zahájením cílené léčby podána imunoterapie (interleukin-2, interferon- α), důvodem je nízká úroveň doporučení a tato terapie není léčbou volby v 1. linii. Kromě výše uvedeného není pro tyto pacienty v registru RenIS k dispozici dostatek údajů o léčbě (zahájení terapie, doba trvání léčby, účinnost a bezpečnost). Hlavním předmětem analýzy pak bylo vyhodnocení účinnosti (PFS a OS) jednotlivých sekvencí režimů léčby u pacientů, kteří absolvovali alespoň dvě cílené léčby. Do analýzy byly analyzovány s dostatečným počtem pacientů pro vyhodnocení (alespoň 30 pacientů). Parametry PFS, OS a doba léčby byly analyzovány dle Kaplan-Meiera (K-M). Charakteristiky populace hodnocených pacientů v jednotlivých sekvencích režimech byly z hlediska sledovaných parametrů srovnatelné. **Výsledky:** Byly vyhodnoceny mediány PFS, OS a délka léčby jednotlivých sekvencí léčby. Tyto parametry jsou prezentovány i v podobě K-M křivek. U sekvence sunitinib-axitinib-everolimus bylo dosaženo kumulativní PFS v délce 31 měsíců a medián OS prozatím nebyl dosažen. Sekvence sunitinib-axitinib, sunitinib-everolimus-sorafenib, sunitinib-everolimus, pazopanib-everolimus a pazopanib-sunitinib dosáhly PFS 27,8 měsíce, 19,4 měsíce, 13,5 měsíce, 13,4 měsíce a 27,5 měsíce a OS 47,6 měsíce, 41,7 měsíce, 24,1 měsíce, 30,8 měsíce a 23,8 měsíce. Výsledky analýzy jsou k dispozici i v grafickém zobrazení pro sekvence seřazené od nejdelšího přežití po nejkratší. **Závěr:** Z analýzy vyplývá, že mezi jednotlivými sekvencími režimy jsou signifikantní rozdíly v OS i kumulovaném PFS a proto je důležité uvažovat o volbě jednotlivých léčivých přípravků v dlouhodobé perspektivě. Předpokládané nejdelší OS a PFS je u sekvence, kde byl v 1. linii podán sunitinib, následovaný axitinibem a ve 3. linii následovaný everolimem. S ohledem na variabilitu používaných sekvencí, kdy část z nich nebylo možné s ohledem na malý počet pacientů vyhodnotit, bude tato analýza dále periodicky aktualizována.

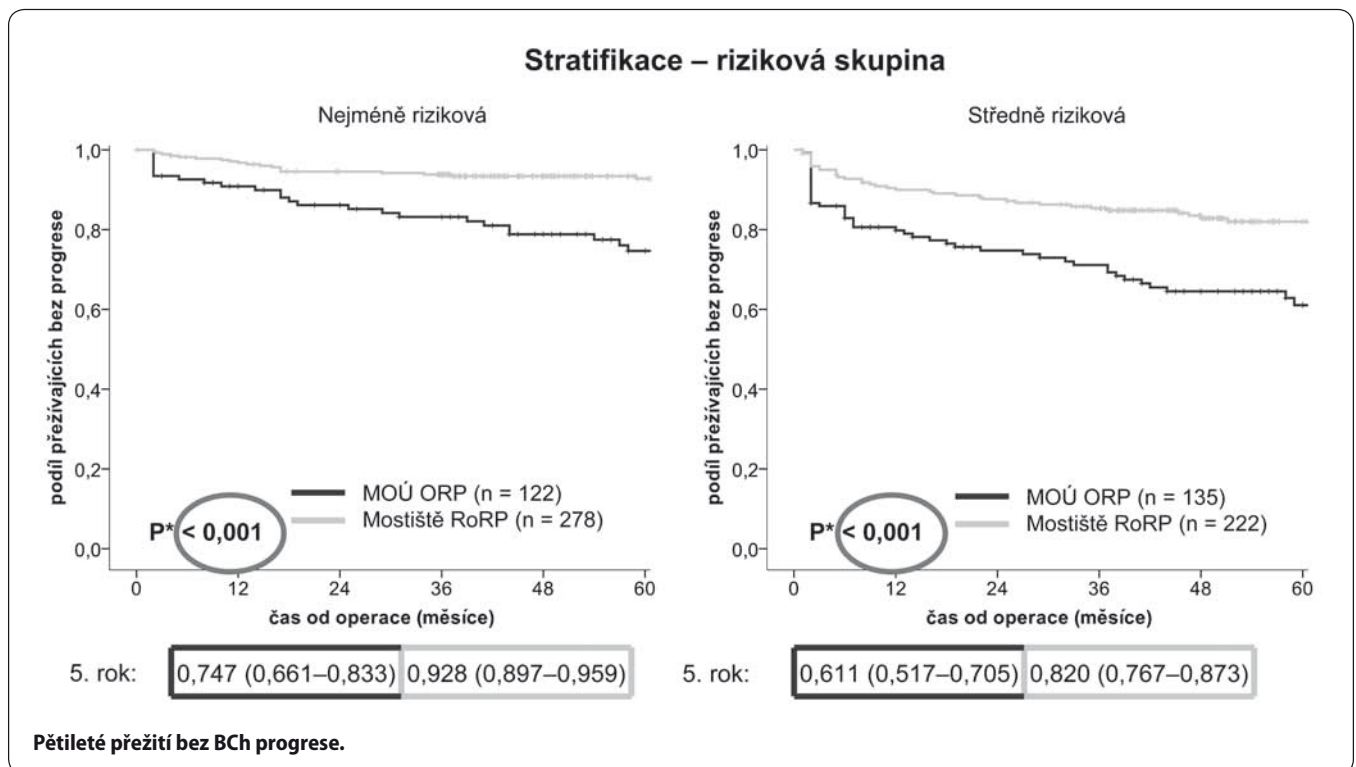
XXV/68. KOMPLETNÍ REGRESE NÁDORU BĚHEM CÍLENÉ LÉČBY RENÁLNÍHO KARCINOMUBÜCHLER T.¹, BORTLIČEK Z.², POPRACH A.³, PAVLÍK T.², ZEMANOVÁ M.⁴, FIALA O.⁵, KUBÁČKOVÁ K.⁶, MELICHAR B.⁷¹ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ² Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno,³ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ⁴ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ⁵ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ⁶ Onkologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha, ⁷ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

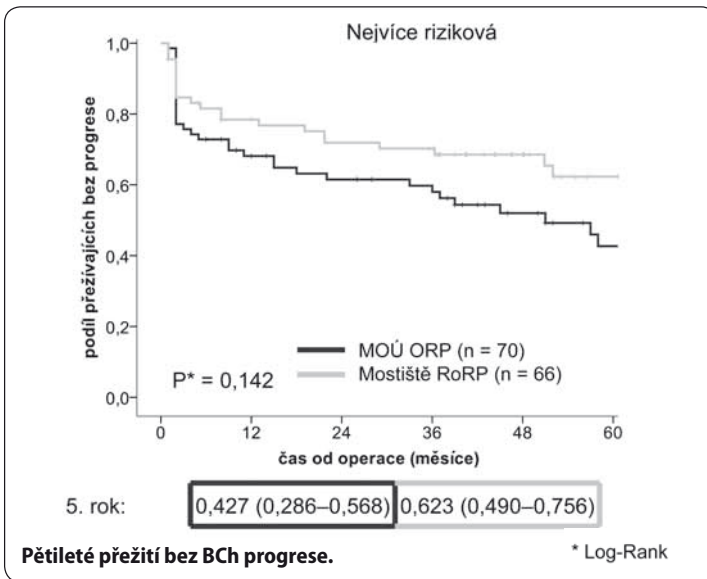
Kompletní regrese (CR) metastatického renálního karcinomu (mRCC) je vysoce žádoucím, ale žel raritním výsledkem cílené terapie. V registračních studiích bylo procento nemocných dosahujících CR velmi nízké – nepřesahující 3,5 %. V současné době není známo, zda léčba inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFi) může být u nemocných v CR vysazena. Tuto otázku je přitom vzhledem k nízkému procentu nemocných dosahujících CR prakticky nemožné řešit v randomizované studii. **Pacienti a metody:** Cílem naší kooperativní studie proto bylo zhodnotit výsledky u pacientů s mRCC, kteří dosáhli CR během cílené terapie. Srovnávali jsme přežití pacientů, u nichž byla po dosažení CR léčba z různých důvodů přerušena s přežitím nemocných, kteří v terapii pokračovali. Jako zdroj údajů pro analýzu jsme využili český registr RENIS. V něm jsme ve skupině 2 803 pacientů léčených cílenou léčbou 1. linie našli 100 pacientů, kteří dosáhli CR. **Výsledky:** Střední doba do CR činila 10,1 měsíce. Medián přežití bez progresce (PFS) od zahájení cílené léčby byl 3,8 roku (95% CI 2,9–4,6 roku) a pětileté celkové přežití (OS) dosáhlo 80 % (70–91 %). Přežití pacientů s léčbou vysazenou po dosažení CR bylo podobné jako u podskupiny, která v terapii pokračovala ($p = 0,3$ pro OS, $p = 0,7$ pro PFS). Ve shodě s již publikovanými studiemi měli pacienti, kteří dosáhli CR a později u nich došlo k progresi nemoci, výbornou odpověď i na léčbu 2. linie. **Závěr:** Podle této retrospektivní analýzy dat z registru pacienti s mRCC a CR dosahují výborných výsledků stran přežití, a to i v případě, že léčba nepokračuje po dosažení kompletní regrese nádoru.

S podporou grantu AZV NV 15-34678A.

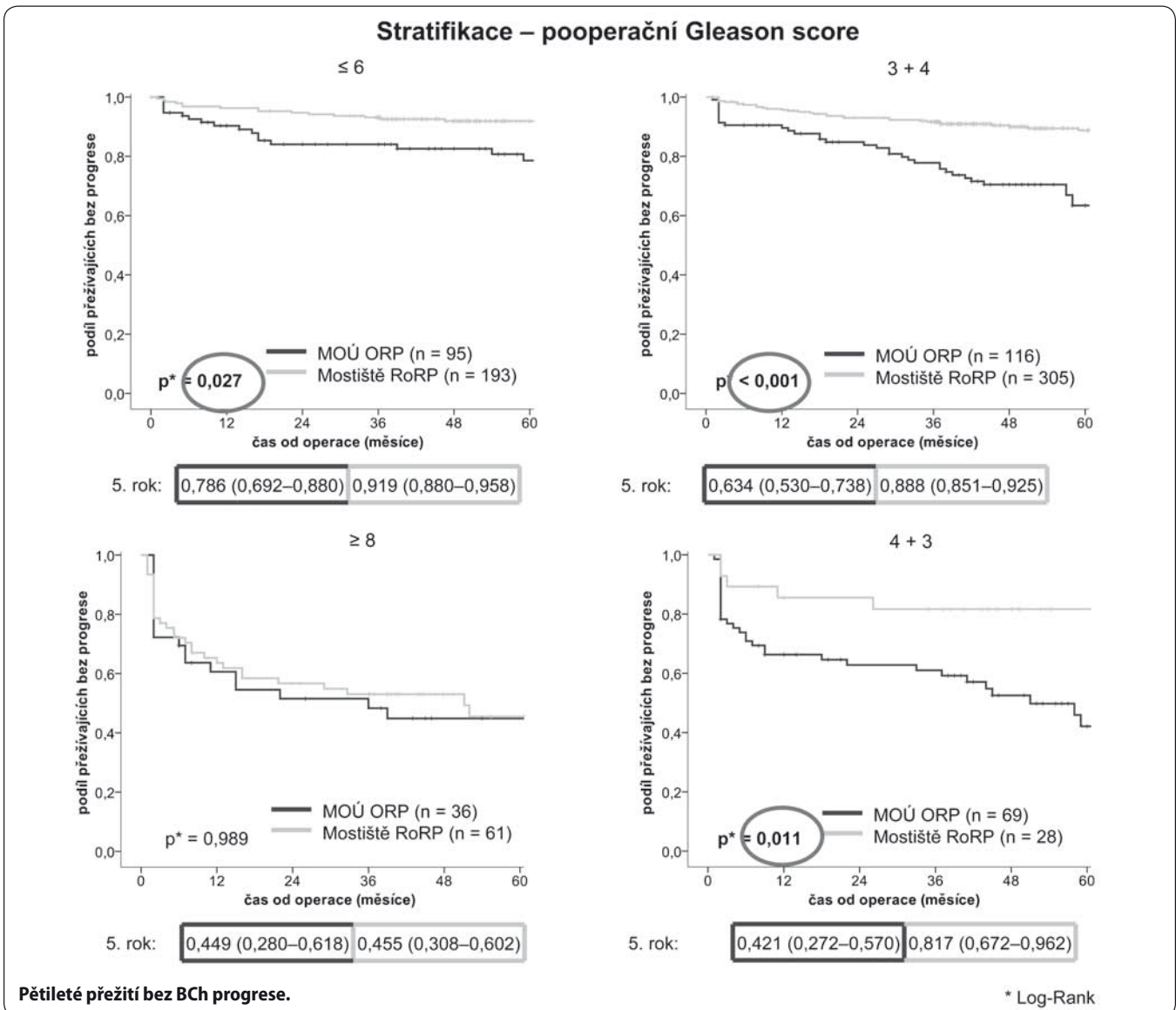
XXV/71. VÝSLEDKY OTEVŘENÉ A ROBOTICKÉ RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE V LÉČBĚ LOKALIZOVANÉHO A LOKÁLNĚ POKROČILÉHO KARCINOMU PROSTATY. SOUBOR 1 500 PACIENTŮDOLEŽEL J.¹, VAGUNDOVÁ M.², MICHAL S.¹, CHAMZIN A.³, ČAPÁK I.¹, LŽIČÁŘOVÁ E.⁴, VAGUNDA V.², JARKOVSKÝ J.⁵, ČERNÁ R.⁶, ŘÍHOVÁ B.⁷¹ Oddělení urologické onkologie, MOÚ, Brno, ² AeskuLab k.s., Nemocnice sv. Zdislavy, Mostiště u Velkého Meziříčí, ³ Vamed Mediterra a.s.,Nemocnice sv. Zdislavy, Mostiště u Velkého Meziříčí, ⁴ Úsek diagnostické biopické patologie, MOÚ, Brno, ⁵ Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno,⁶ Úsek zdravotních pojišťoven, MOÚ, Brno, ⁷ Farmakologický ústav, LF MU, Brno

Roboticky asistovaná (systémem da Vinci®) laparoskopická radikální prostatektomie (RoRP), případně doplněná pánevní lymfadenktomií (PLE), se v posledním desetiletí stala rozšířenou metodou léčby klinicky lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty. V hospodářsky vyspělých zemích do značné míry vytlačila otevřenou retropubickou (ORP), případně laparoskopickou radikální prostatektomii, aniž by před tím byla v kontrolovaných studiích prokázána její přednost ve smyslu posouzení perioperačních komplikací, onkologických a funkčních výsledků a provedena nákladová analýza. V ČR, kde bylo od roku 2005 instalováno sedm systémů da Vinci®, dosud studie srovnávající otevřenou a robotickou prostatektomii uskutečněna nebyla. **Metoda:** Srovnávací retrospektivní/prospektivní analýza souboru 515 pacientů po ORP operovaných v Masarykově onkologickém ústavu a 1 000 pacientů po RoRP operovaných v Nemocnici sv. Zdislavy, Mos-





tiště. Analýza mohla být uzavřena u 1 376 pacientů. Hodnocené parametry: kvalita operace (operační čas, krevní ztráty, šetření nervově-cévních erektilních svazků, PLE), pooperační komplikace (standardizované dle Claviens-Dindo), histopatologické vyšetření (standardizované dle ISUP 2011), onkologické výsledky (chirurgické okraje, pětileté přežívání bez biochemické recidivy), funkční výsledky (kontinence moči – spotřeba vložek, erekce – dotazník IIEF-5), kvalita života (modifikovaný dotazník QLQ – C30), náklady na léčbu. **Statistická analýza:** Popis spojitých parametrů mediánem s 5. a 95. percentilem a průměrem se směrodatnou odchylkou. Statistická významnost rozdílů ve spojitých proměnných mezi typy operací stanovena Mann-Whitneyovým testem. Popis kategoriálních parametrů absolutní a relativní četností a statistická významnost rozdílů mezi typy operací hodnocena Fisherovým exaktním testem. Hodnocení významnosti rozdílů mezi parametry před a po operaci Wilcoxonovým párovým testem. Hladina významnosti $\alpha = 0,05$. **Výsledky a závěr:** ORP a RoRP (vč. PLE) jsou srovnatelné metody. RoRP usnadňuje operace oběžných. Nepotvrdilo se, že RoPLE je méně efektivní než OPLE. RoRP vedla ve srovnání s ORP k: menšímu krvácení, nižšímu výskytu pooperačních komplikací, kratší hospitalizaci, lepším onkologickým výsledkům (nižší výskyt extenzivně pozitivních chirurgických okrajů, prodloužení pětiletého přežívání bez biochemické recidivy), menším nákladům na inkontinenční pomůcky a ke zvýšení nákladů cca o 33 000,- Kč/1 případ.



XXV/72. STRATIFIKAČNÍ MODEL PRO RIZIKOVÉ PACIENTY PO RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMII ZALOŽENÝ NA ČASNÝCH HODNOTÁCH POOPERAČNÍHO ULTRASENZITIVNÍHO PSA

BABJUK M., VESELÝ Š., JAROLÍM L., DUŠKOVÁ K.

¹ Urologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Úvod: Pacienti po radikální prostatektomii, kteří mají v patologickém vzorku nález pozitivního chirurgického okraje, extraprostatického šíření nebo invaze do semenných váčků, mají významně vyšší riziko progresse onemocnění. Dle některých doporučení jsou přímo indikováni k adjuvantní radioterapii. Naším cílem bylo vytvořit stratifikační model na základě ultrasenzitivních hodnot prostatického specifického antigenu (PSA) stanovených časně po operaci a vypočítat teoretické snížení overtreatmentu při použití tohoto modelu. **Metody:** Studovaná skupina pacientů po radikální prostatektomii čítala 205 mužů, kteří po operaci nepodstoupili žádnou adjuvantní léčbu. Minimální doba sledování byla 24 měsíců. Každý z pacientů měl minimálně jeden z těchto rizikových nálezů v patologickém preparátu: pozitivní chirurgický okraj, extraprostatické šíření nebo invaze do semenných váčků. Pacienti podstoupili intenzivní pooperační monitoraci PSA pomocí ultrasenzitivního testu. Náběry byly prováděny v den 14, 30, 60 a 90 po operaci, následně pak každé tři měsíce. Schopnost predikce biochemické recidivy pomocí jednotlivých PSA měření byla vyjádřena jako plocha pod křivkou (AUC). Následně byl vytvořen sekvenční matematický model k provedení co nejpřesnější stratifikace pacientů v hodných k adjuvantní terapii. **Výsledky:** Během střední doby sledování 45,9 měsíce (rozmezí 24–114 měsíců) se biochemická recidiva objevila u 106 pacientů (51 %). Predikce recidivy vyjádřená jako AUC pro PSA naměřené v den 14, 30, 60 a 90 byla 0,61, 0,70, 0,80 a 0,82. Multivariátní analýza prokázala, že pouze pooperační ultrasenzitivní PSA je ve srovnání s ostatními parametry nezávislým prediktorem progresse ($p < 0,001$). Stratifikační model s použitím hraničních hodnot pro PSA v den 30 (0,068 ng/ml) a PSA v den 60 (0,015 ng/ml) snížil potenciální míru overtreatmentu o 37 %. **Závěry:** Časně pooperační hodnoty ultrasenzitivního PSA mohou pomoci snížit riziko overtreatmentu u kandidátů k adjuvantní radioterapii a měly by být zaneseny do stávajících stratifikačních systémů.

XXV/73. ENZALUTAMID V PRIMÁRNÍ LÉČBĚ METASTATICKÉHO CRPC

MATOUŠKOVÁ M.¹, HANUŠ M.¹, KATOLICKÁ J.², DONÁTOVÁ Z.³, KRÁLOVÁ V.¹

¹ Urocentrum Praha, ² Komplexní onkologické centrum, FN u sv. Anny v Brně, ³ Komplexní onkologické centrum, Thomayerova Nemocnice, Praha

Prevalence nemocných s metastatickým karcinomem prostaty dosahuje v ČR přibližně 5 500 mužů. Léčbou volby hormonálně senzitivních nádorů je endokrinní suprese. Doba trvání odpovědi dosahuje mediánu 18 měsíců při monoterapii, pak přes dobrou primární odpověď u části nemocných dochází k rozvoji kastračně refrakterního stadia. Pacientů s mCRPC je v ČR přibližně 1 000 ročně. Léčbou volby byl režim docetaxel s prednisonem, na podkladě výstupů klinických studií jsou hormonální přípravky ABI a ENZA přesouvány do 1. linie léčby před podání docetaxelu. Uvádíme naše zkušenosti s podáním ENZA chemoaivním pacientům s mCRPC. Předkládáme soubor 13 nemocných s mCRPC, u kterých první volbou léčby je podání enzalutamidu. ENZA je inhibitor signalizace androgenních receptorů, který blokuje několik kroků androgenní signální cesty. Přípravek kompetitivně inhibuje vazbu androgenů na androgenní receptory (AR), inhibuje translokaci aktivovaných receptorů do jádra a inhibuje spojení aktivovaného androgenního receptoru s DNA, a to i v případě nadměrné exprese AR v buňkách karcinomu prostaty rezistentních na antiandrogeny. Pacienti z našeho souboru měli zahájenou léčbu od 8/2013 do 10/2015, jejich sledování je delší 6 měsíců. U žádného z mužů jsme nezaznamenali rezistenci vůči hormonální léčbě. U dvou mužů došlo po 8 a 14 měsících k progresi onemocnění, ostatní nemocní patří do skupiny s dlouhou léčebnou odpovědí, kterých je podle subanalýzy z registrační studie cca 35 %. U našich pacientů jsme při léčbě ENZA zaznamenali významný léčebný benefit. Klinicky došlo ke zlepšení a úpravě bolesti. Klinické zlepšení je provázeno poklesem PSA > 75 % i poklesem 1CTP. Klinický i laboratorní efekt u všech responderů přetrvává po dobu podávání. Odpověď je hodnocena podle RECIST na zobrazovacích metodách. Léčba ENZA je dobře snášena, nežádoucí účinky jsme během léčby nezaznamenali. Během léčby není vyžadována žádná další specifická monitorace pacientů, to zjednodušuje management léčby pacientů s mCRPC. Ve shodě se studií PREVAIL podání ENZA vede k oddálení doby do zahájení chemoterapie. Předpokládáme, že správně vybraný pacient může dlouhodobě z léčby profitovat, přesná kritéria je však nutné ještě definovat.

XXV/74. ABIRATERON ACETÁT V SEKVENČNÍ LÉČBĚ KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

KOČÁK I., KOČÁKOVÁ I.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

Představujeme kazuistiku pacienta, u kterého sekvenční léčba mCRPC (metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty) výrazně zlepšila kvalitu života. Radikální prostatektomie byla provedena 5/2007, histologicky prokázán adenokarcinom prostaty, Gleason 3 + 3, pT3a pN0 M0, klinické stadium III. Vzhledem k pozitivním resekcím okrajům indikována pooperační radioterapie na oblast lůžka prostaty. Pro vzestup PSA provedena chirurgická kastrace 9/2010, z antiandrogenů byl podáván bicalutamid, flutamid. mCRPC byl definován 4/2011 na podkladě elevace PSA a CT vyšetření, které zobrazuje infiltráty v mezenteriu a na peritoneu. Vzhledem k povaze atypického nálezu v dutině břišní provedena excize z peritonea, kde byly nalezeny infiltrace strukturami prostatického adenokarcinomu. Onemocnění bylo v době stanovení CRPC asymptomatické. Vzhledem k zachycené generalizaci v dutině břišní a riziku manifestace symptomatologie byla zahájena I. řada paliativní CHT s docetaxelem od 4/2011, inic. PSA 82,6 µg/l. Do 1/2012 bylo celkem podáno 13 cyklů docetaxelu. V průběhu léčby zaznamenán kontinuální pokles PSA, při PSA 0,151 µg/l bylo podávání docetaxelu 1/2012 ukončeno. Bylo dosaženo i parciální remise na CT. Následovalo období sledování. Po ukončení léčby s docetaxelem byla zaznamenána postupná elevace PSA, onemocnění nadále asymptomatické. CT z 5/2012 popisuje progresi. Pacientovi nabídnuta od 7/2012 léčba abirateronem při inic. hodnotě PSA 7,26 µg/l. Tolerance léčby abirateronem byla velmi dobrá. Po nasazení abirateronu nastal výrazný pokles PSA s opětovným nastolením minimálních hodnot, 11/2012 byl nadir PSA 0,192 µg/l. Cílem léčby s abirateronem bylo udržet celkově velmi dobrý stav co nejdéle. Léčba tedy probíhala do klinické progresse. Klinická progresse vedoucí k ukončení léčby s abirateronem byla stanovena 5/2014 při vzniku symptomatologie odpovídající generalizaci onemocnění v dutině břišní: pocit plnosti v břiše, obtíže, nutnost používat projímadla, na CT popsán ascites v celé dutině břišní a v páni, progresse metastáz omenta a peritonea difúzně. Pacientovi při PS 2 s dobrými biochemickými a hematologickými parametry byl nabídnut retreatment docetaxelem od 6/2014, při inic. PSA 82,7 µg/l. Následná léčba se projevila rychlým úbytkem až vymizením abdominální symptomatologie i opětovným poklesem PSA, nadir PSA 9/2014: 12,0 µg/l. K 5/2015 pacient absolvoval 15 sérií rechal-

lenge docetaxelu, kdy se znovu objevuje klinická progresa onemocnění – tenzní ascites, obleněná peristaltika, pokles PS. Onkologická léčba byla ukončena, pacient přechází do paliativní ambulance.

XXV/75. ENZALUTAMID A ABIRATERON V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KASTRAČNĚ REFRAKTERNÍHO KARCINOMU PROSTATY PO PŘEDCHOZÍ CHEMOTERAPII

RICHTER I.^{1,2}, DVOŘÁK J.², HEJZLAROVÁ V.¹, BARTOŠ J.¹, BÜCHLER T.²

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

Cíl: Enzalutamid a abirateron představují novou možnost terapie metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty (mCRPC). Cílem předkládané práce je retrospektivní analýza klinických zkušeností, léčebných výsledků a vzájemné porovnání obou preparátů u pacientů s mCRPC, kteří byli předléčeni chemoterapií v rámci KOC Liberec. **Pacienti a metody:** Bylo hodnoceno celkem 32 pacientů s mCRPC. Všichni pacienti byli předléčeni minimálně jednou linií chemoterapie. 23 pacientů bylo léčeno enzalutamidem, 9 pacientů bylo léčeno abirateronem. Hodnotili jsme celkové přežití (OS) i přežití bez známek progresa (PFS). **Výsledky:** Při mediánu sledování 6,5 měsíce jsme u pacientů léčených enzalutamidem pozorovali celkem 10 progresí onemocnění (43,47 %). Celkem zemřelo 8 pacientů k datu hodnocení (34,78 %). U pacientů léčených abirateronem jsme pozorovali celkem 5 progresí onemocnění (55,56 %), 1 pacient zemřel (11,11 %). V rámci hodnocení OS nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů léčených enzalutamidem a skupinou pacientů léčených abirateronem (HR 0,2362, 95% CI 0,0295–1,8942; p = 0,102). V rámci hodnocení PFS nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů léčených enzalutamidem a skupinou pacientů léčených abirateronem (HR 0,9853, 95% CI 0,2934–3,308; p = 0,939). **Závěr:** Naše retrospektivní studie prokázala podobnou účinnost enzalutamidu a abirateronu u pacientů s mCRPC, kteří byli předléčeni chemoterapií.

XXV/76. VLASTNÍ ZKUŠENOST S LÉČBOU XOFIGO® (RADIUM-223 DICHLORID) U NEMOCNÝCH S KASTRAČNĚ REZISTENTNÍM PROSTATICKÝM KARCINOMEM

FÍNEK J.¹, KORUNKOVÁ H.¹, VOJTÍŠEK R.¹, FERDA J.²

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

Prognóza nemocných s prostatickým karcinodem: Prognóza nemocných s generalizovaným karcinodem prostaty je velmi variabilní. 10 % nemocných s metastázami nežije déle než šest měsíců, naopak stejný počet mužů (10 %), přežívá s metastázami déle než 10 let. 50 % nemocných přežívá tři roky od vzniku metastatického onemocnění. Xofigo (radium-223 dichlorid): Léčivý přípravek Xofigo (radium-223 dichlorid) byl na základě výsledků klinických studií dne 19. 9. 2013 doporučen CHMP (Committee for Human Medicinal Products) ke schválení pro léčbu dospělých mužů s kastročně rezistentním karcinodem prostaty (CRPC) se symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz. **Mechanismus účinku:** Radium-223 je alfa zářič s poločasem rozpadu 11,4 dne. Specifická aktivita radia-223 je 1,9 MBq/ng. Přípravek Xofigo se podává v intravenózní injekci a proto má 100 % biologickou dostupnost. Po intravenózní injekci je radium-223 rychle eliminováno z krve a ukládá se primárně do kostí a kostních metastáz, nebo se vylučuje do střeva. Bezpečnost a účinnost přípravku Xofigo byly hodnoceny ve dvojité zaslepené, randomizované studii fáze III ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer) u kastročně rezistentního karcinomu prostaty se symptomatickými kostními metastázami. Pacienti s viscerálními metastázami a maligní lymfadenopatií přesahující velikost 3 cm byli vyloučeni. Primárním cílovým ukazatelem účinnosti bylo celkové přežití. Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly dobu do výskytu symptomatických kostních příhod (SSE) a progresi podle hodnot ALP a PSA. Radium-223 významně zlepšilo QOL response rate oproti placebu (27 vs. 18 %; p < 0,05) a významně lépe zachovalo kvalitu života oproti placebu (FACT-P total score; p = 0,006). **Vlastní zkušenosti:** Na Onkologické a radioterapeutické klinice FN Plzeň ve spolupráci s Klinikou zobrazovacích metod bylo k 1. 3. 2016 kompletně léčeno celkem 10 nemocných s CRPC symptomatickými kostními metastázami bez viscerálního postižení přípravkem XOFIGO, což činí tento soubor nejpočetnějším v ČR. Na BOD 2016 chceme prezentovat vlastní výsledky a zkušenosti s touto léčbou se zaměřením na optimální zařazení XOFIGO do sekvenčního algoritmu léčby CRPC. Vzhledem ke stále běžícím léčebným odpovědím budeme prezentovat na BOD data aktualizovaná k 20. 4. 2016.

XXV/77. DOKÁŽEME V SOUČASNÉ CHVÍLI SPRÁVNĚ ZHODNOTIT EFEKT LÉČBY KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY?

KATOLICKÁ J.

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

Současnost výrazně rozšířila možnosti léčby metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty (mCRPC). Každá z nich přinesla prodloužení přežití a kladné ovlivnění kvality života nemocných s diagnózou, kterou před více jak 10 lety nebylo možné významněji léčebně ovlivnit. V těchto nových postupech můžeme použít čtyři skupiny léčiv: 1. léky s vlivem na androgenní receptor (enzalutamid, abirateron), 2. chemoterapii na bázi taxanů (docetaxel, cabazitaxel), 3. imunoterapii (sipuleucel-T) a 4. radiofarmakum cílené na kostní tkáň (radium-223). Jak ale byla hodnocena účinnost této léčby? Hladina prostatického specifického antigenu v séru (PSA) je jednou z nejčastěji sledovaných parametrů během léčby karcinomu prostaty. U lokalizovaných forem rychlé zdvojnásobení hodnoty PSA a krátký interval od radikální prostatektomie do první detekovatelné hladiny PSA jsou silné prognostické faktory. Metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty obsahuje více heterogenních rakovinných buněčných populací. Po akvizici androgenní nezávislosti se nádorové buňky prostaty mohou změnit na buňky s odlišnými charakteristikami, s jinou odpovědí v hladinách PSA. Jaká je pravděpodobná patofyziologie flare-up fenoménu u mCRPC? Pomalá redukce PSA, málo proliferující buňky přežívají déle a kontinuálně exprimují PSA, ale jsou destruovány později. Nelze proto jednoznačně říct, zda PSA je nevhodnější parametr monitorace efektu léčby mCRPC. Účinnost léčby je možné zhodnotit radiologickou nebo klinickou progresí. Definitivně jednoznačné klinické progresa má několik faktorů: nádorová bolest vyžadující pravidelné podávání opiátů: p.o. opiáty v léčbě ≥ 3 týdny, parenterální opiáty v léčbě ≥ 7 dnů. Vznik komplikací následkem progresa tumoru, a to i navzdory absenci potvrzení radiografické progresa, vyžadující

okamžitou iniciací cytotoxické chemoterapie nebo vyžadující okamžitou radiační nebo chirurgickou léčbu. Typickým příkladem je zhoršení výkonnostního stavu dle ECOG na ≥ 3 . U pacientů s metastatickým postižením skeletu bývá pozorován tzv. bone flare-up fenomén, zhoršení kostního nálezu po zahájení léčby. U klinických studií s novými léky byla pokaždé jiná kritéria zhodnocení účinnosti léčby. V běžné praxi dnes není úplně jasné, zda při monitoringu léčby sledovat pouze hladiny PSA nebo jako progresi hodnotit zhoršení klinického stavu pacienta, případy za progresi považovat pouze progresi radiologickou. Je nutné vzít v úvahu, že nové léčebné možnosti mohou v průběhu prvních 2–3 měsíců vést k PSA a bone flare-up fenoménu a terapii předčasně neukončovat.

XXV/170. POSTAVENÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ GENERALIZOVANÉHO KARCINOMU PROSTATY

GUŇKA A., POSPÍŠKOVÁ M., KOHOUTEK M.

Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

Terapie karcinomu prostaty se liší dle stadia, věku a PS. Při léčbě je důležitý multimodální přístup – chirurgie, RT, CHT a HT. U metastatického onemocnění se pohybuje pětileté přežití mezi 5 a 30 %. Je důležité léčbu individuálně přizpůsobovat pacientovi. 59letý pacient bez komorbidit – 2010 diag. karcinom prostaty, HV: špatně diferencovaný adenoCa, GS V + IV, vysoké riziko, PSA 72,94. CT – infiltrace spodiny močového měchýře, sem. váčku a zvětšené LU v pánevním retroperitoneu, st. IV, pacient KI 90%, indikována MAB – od 3/2010 Eligard + Casodex 50 mg – negativizace PSA, dle MRI vymizení infiltrace MM i semenných váčků. Vzhledem k efektu a neprokázané vzdálené generalizaci indikována kurativní RT na MP, prostatu a sem. váčky, celkem 76 Gy/38 fr (2010). Dále opět MAB. 11/2011 Casodex vysazen pro elevaci jaterních tesů, dále monoterapie LHRH. 1/2013 elevace PSA na 42,72, dle přešetření PD – LU v MP, opět MAB – pokles PSA. Na CT 2013 regrese v MP, zmnožení LU v retroperitoneu, nově osteoplastická meta Th2 (i dle scinti skeletu). 2/2013–9/2013 změna na Flutamid 250 mg. 5/2013 diagnostikován duplicitní spinoCa plicae vocalis l. sin. T1 N0 M0, G1, pacient odmítl laryngectomii – kurativní RT s efektem CR. 11/2013 progresse meta oss, mnohočetně, PSA elevace na 204,68, změna terapie na Firmagon a Estracyt, 3/2014 ukončeno pro elevaci PSA. Uzavřeno jako kastročn rez. karcinom – meta oss, plic. 4/2014–8/2014 1. linie paliativní CHT Taxotere – celkem 7 sérií, ukončeno pro progresi meta oss, meta plic v regresi. Spolu s 1. linií opět od 4/2014 Eligard a X-Geva. PSA 8/2015 583,21. Od 9/2014 2. linie paliativní CHT kabazitaxel, přerušeno 1/2015 po 5. sérii pro zhoršení PS a výrazné hubnutí. PSA 1/2015 720,97. 2/2015 dle scinti skeletu meta kostí v regresi. Pro neurologickou symptomatologii doplněno CT a MRI mozku – nově meta base T laloku vpravo, další F vpravo, meningeální rozsev. Proto 3/2015 paliativní RT na meta mozku – 30 Gy/10 fr. Dále pal. sympt. postup. 8. 4. 2015 pacient umírá na progresi základního onemocnění v domácí péči. IV. stadium karcinomu prostaty patří mezi nevléčitelná onemocnění, ke kterým můžeme přistupovat s paliativním záměrem (HT). My využili multimodálního přístupu, který se dle naší kazuistiky jeví jako efektivní postup. Pacient žil s gen. onemocněním pět let bez klinických projevů onemocnění. Během terapie došlo k regresi jak plicních, tak kostních meta a k úplné regresi v MP. Nakonec pacient umírá na metastatické postižení CNS, které je u karcinomu prostaty raritní záležitostí. Otázkou zůstává, jestli by i stejného přežití a kvality života dosáhl bez využití RT.

XXV/173. ENZALUTAMID V LÉČBĚ KARCINOMU PROSTATY PO PŘEDCHOZÍ LÉČBĚ CHEMOTERAPII

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

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

Incidence karcinomu prostaty v posledních 20 letech výrazně stoupla, zvláště v souvislosti se zavedením odběrů na prostatický specifický antigen (PSA). Většina onemocnění je diagnostikována v časném stadiu, nicméně u části pacientů dochází ke vzniku kastročn rezistentního karcinomu, který progreduje i přes kastročn hodnoty testosteronu. Onemocnění přestává reagovat na androgenní deprivaci. Od roku 2004 se standardem léčby stala chemoterapie docetaxelem. V poslední době byly publikovány studie, které potvrdily, že i přes kastročn hodnoty testosteronu má aktivace androgenního receptoru (AR) významný vliv na progresi onemocnění. Enzalutamid představuje novou generaci hormonální léčby. Prokázal prodloužení celkového přežití u pacientů s metastatickým kastročn rezistentním karcinomem prostaty u pacientů předlčených chemoterapií na podkladě registrační klinické studie AFFIRM. Na podkladě této skutečnosti jsme začali tento lék používat i u pacientů léčených na našem oddělení. Presentovaná kazuistika představuje pacienta léčeného enzalutamidem od prosince 2014 dosud.

XXV/174. IDENTIFIKACE MOČOVÝCH MIRNA PRO DETEKCI UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

PELTANOVÁ B.¹, JURÁČEK J.², MLČOCHOVÁ H.³, STANÍK M.⁴, DOLEŽEL J.⁴, FEDORKO M.⁵, PACÍK D.⁵, SLABÝ O.¹

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

⁴ Oddělení urologické onkologie, MOÚ, Brno, ⁵ Urologická klinika LF MU a FN Brno

Uroteliální karcinom je druhou nejčastější urologickou malignitou. Většina se vyskytuje v močovém měchýři (UKMM) a vyznačují se vysokou frekvencí relapsů (70 % sval-neinvadujícího UKMM). WHO klasifikace dělí tyto nádory na neinvazivní (sval-neinvadující) a invazivní (sval-invadující) uroteliální karcinom. V případě diagnostiky a následného monitorování je nejpoužívanější a nejdůležitější metodou cystostomie. Toto vyšetření je invazivní, hlavně v případě nutnosti opakovaného provedení kvůli zjištění progresse nádoru. Jako neinvazivní metoda se používá cytologické vyšetření, to ovšem nedokáže s vysokou senzitivitou detekovat low-grade tumory. Z těchto důvodů se začaly vyvíjet nové markery schopné detekovat low-grade UKMM s větší senzitivitou, ovšem na úkor nižší specificity. Jako slibné biomarkery se jeví močové miRNA, jež vykazují vysokou míru stability a dobré analytické vlastnosti, což naznačuje jejich možné budoucí využití pro neinvazivní, vysoce senzitivní a specifickou detekci UKMM. Za použití Affymetrix miRNA microarrays byly analyzovány expresní profily 1 733 miRNA v močovém supernatantu 16 pacientů s UKMM (6 invazivní, 5 high-grade neinvazivní, 5 low-grade neinvazivní), 17 kontrol, 10 pacientů s RCC a 4 pacienti s infekcí močových cest. Schopnost vybraných močových miRNA identifikovat UKMM a odlišit jeho jednotlivé formy byla potvrzena během validační fáze na novém nezávislém souboru 100 pacientů s UKMM, 40 kontrol, 25 pacientů s RCC a 20 pacientů s infekcí močových cest (I. validační

fáze – 40 UKMM, 15 kontrol, 10 RCC; II. validační fáze – 60 UKMM, 25 kontrol, 15 RCC, 20 infekcí) za použití metody qRT-PCR. Globální profilování genové exprese odhalilo sadu 76 miRNA, které byly významně rozdílně exprimovány v moči pacientů s UKMM ($p < 0,01$) v porovnání se zdravými kontrolami, z toho 64 se zvýšenou a 12 se sníženou hladinou exprese. Tyto miRNA vykazovaly specifitu i při srovnání s dalšími kontrolními kohortami (RCC, infekce). Kromě toho bylo identifikováno 23 miRNA schopných rozlišit invazivní a neinvazivní formu UKMM ($p < 0,01$) a 18 miRNA, jejichž exprese umožnila odlišit low-grade a high-grade neinvazivní formu UKMM ($p < 0,01$). Do následné tréninkové fáze byla vybrána sada 12 miRNA s nejvyšší mírou specifity a hladinou exprese. Na základě výsledků byl sestaven panel 3 miRNA umožňující s vysokou specifitou a senzitivitou diagnostikovat UKMM z moči (AUC = 0,857, senzitivita = 82 %, specifita = 80 %). Naše výsledky naznačují, že močové mikroRNA mohou sloužit jako senzitivní a specifické biomarkery uroteliálního karcinomu močového měchýře.

XXV/335. PREVENCE KOSTNÍHO POSTIŽENÍ PŘI MALIGNÍ OSTEOLÝZE V UROONKOLOGII

MATOUŠKOVÁ M.

Urocentrum Praha

Metastatické kostní postižení s vysokou incidencí provází pokročilá uroonkologická onemocnění, především ZN prostaty, ale i ledvin a močového měchýře. Většina solidních nádorů vytváří osteolytická ložiska. Výjimkou je CaP, kde ve více než 90 % prokážeme osteoblastické léze, u malého procenta ložiska smíšená a pouze v 5 % osteolytické metastázy. Postižení kostí provází algický syndrom a event. výskyt kostních komplikací (skeletal related event – SRE) – patologické zlomeniny, event. míšní komprese. Kostní metastázy u CaP zřídka provází hyperkalcemie. Při karcinomatóze dřeně bývá anémie. Kostní postižení a jeho rozsah koreluje s dobou přežití pacientů. Výskyt komplikací zkracuje přežití, prodražuje cenu léčby a významně ovlivňuje kvalitu života. Léčba zacílená na kostní postižení začala být podávána na konci minulého století. Aplikace bisfosfonátů byla zlomová. Dříve doporučovaný kalcitonin byl na doporučení EMA vyrazen. Pro CaP mají zásadní dopad pouze dva bisfosfonáty. Vliv na dobu přežití má u hormonálně senzitivního CaP podání klodronátu. Zoledronát má prokazatelný vliv na snížení počtu kostních komplikací ve srovnání s placebem. Vyšší efektivity ve srovnání se zoledronátem docílíme aplikací monoklonální protilátky denosumabu. U obou skupin léků je nutná suplementace kalcia a vitamínu D₃. Nejobávanější komplikací léčby aminobisfosfonáty a denosumabem (v cca 1 %) je osteonekróza čelisti, limitujícím pro aplikaci aminobisfosfonátů je stav renálních funkcí. Mechanismem podobným bisfosfonátům působí i systémově podané radioizotopy. Vychytávají se predilekčně v místech zvýšeného kostního obratu a snižují aktivitu osteoklastů. Dlouhodobě jsou používána radiofarmaka emitující beta částice, ¹⁵³Sm a ⁸⁹Sr. Velký rozsah metastazujícího postižení zvyšuje hematotoxicitu léčby u beta zářičů. Minimální hematotoxicita je naopak u zářičů alfa. ²²³Radium je selektivně vychytáváno v místech zvýšené osteoblastické aktivity, kde je inkorporováno místo kalcia do hydroxyapatitu, kostní matrix impregnované minerálními solemi. Záření pak vede k cytotoxickému efektu na nádorové buňky. Pro nemocné s mCRPC představuje aplikace ²²³radia novou další terapeutickou možností k ovlivnění závažného stadia onemocnění.

XXVI. Nádory nervového systému

XXVI/22. MUTACE GENŮ IDH1/2, PROMOTOROVÉ METYLACE MGMT A DALŠÍ NOVĚ IDENTIFIKOVANÉ MARKERY PŘEŽITÍ PACIENTŮ S MOZKOVÝMI GLIOMY

HÁLKOVÁ T.¹, BENEŠOVÁ L.¹, SEMYAKINA A.¹, BELŠÁNOVÁ B.¹, KRAMÁŘ F.², BENEŠ V.², NETUKA D.², MINÁRIK M.¹

¹ Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES), Genomac výzkumný ústav, Praha,

² Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN – VFN, Praha

Východiska: Gliomy představují heterogenní skupinu nádorů, jejichž prognóza se může výrazně lišit. Pozitivními prognostickými markery jsou především mutace enzymů isocitrátdehydrogenázy 1 nebo 2 (IDH1/2) a metylace promotoru O6-methylguanin-DNA methyltransferázy (MGMT). Přítomnost IDH1/2 mutací je častá u gliomů s výskytem hypermetylačního fenotypu, tzv. G-CIMP (glioma-CpG island methylator phenotype), které mívají příznivější prognózu. Pro stanovení G-CIMP však dosud neexistuje jednoznačný protokol. Cílem této studie bylo: 1) ověřit prognostickou roli IDH1/2 a MGMT markerů na našem souboru pacientů s gliomy, 2) určit prognostickou roli metylace u dalších 46 genů, 3) identifikovat geny, které by mohly sloužit jako markery stanovení G-CIMP. **Pacienti a metody:** Do studie bylo zahrnuto celkem 93 pacientů s gliomem, kteří podstoupili neurochirurgickou operaci. Ze vzorku odebrané tkáně byla izolována DNA. Ta byla využita ke stanovení mutací IDH1/2 pomocí denaturační kapilární elektroforézy a k detekci metylací promotoru MGMT a dalších 46 genů pomocí metylačně-specifické MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). Výsledky mutační a metylační analýzy byly korelovány s přežitím pacientů pomocí Kaplan-Meierovy analýzy. **Výsledky:** Mutace IDH1/2 byly přítomny ve 40 % (37/93) gliomů, v podskupině pacientů s low-grade gliomy a sekundárními glioblastomy byl záchyt 74 % (26/35). Hypermetylace promotoru MGMT byla nalezena v 53 % (49/93) gliomů. Přítomnost IDH1/2 mutace i MGMT metylace byla významným prognostickým faktorem. Analýza metylačního panelu 46 genů odhalila čtyři další potenciálně významné prognostické epigenetické markery (CASP8, THBS1, TP73 a CDKN1B). Tyto se tak jeví jako vhodné pro stanovení fenotypu G-CIMP. **Závěr:** Tato studie potvrdila důležitost testování přítomnosti IDH1/2 mutací a hypermetylace promotoru MGMT pro určení prognózy pacientů s mozkovými gliomy a identifikovala další potenciální prognostické markery, které mohou sloužit ke stanovení G-CIMP fenotypu.

Podpořeno grantem IGA NT14253.

XXVI/24. PROBLEMATIKA MNOHOČETNÝCH GLIOMŮ MOZKU

VYBÍHAL V.¹, NEUMAN E.¹, SOVA M.¹, FADRUS P.¹, ŠPRLÁKOVÁ-PUKOVÁ A.², KŘEN L.³, SLABÝ O.⁴, LAKOMÝ R.⁵

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

⁴ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ⁵ Klinika komplexní onkologické péče, LF MU a MOU, Brno

Incidence mnohočetných gliomů se pohybuje v rozmezí od 0,5 do 20 % všech gliomů, v průměru od 2,5 do 5 % v době stanovení diagnózy. Nejčastěji vyskytující se mnohočetným gliomem je multiformní glioblastom. Podle lokalizace rozlišujeme tzv. multifokální a multicentricky se vyskytující gliomy. V případě multifokálního výskytu se nádor šíří buď přes komisurální cesty, např. přes corpus callosum, nebo dochází k diseminaci prostřednictvím mozkomíšního moku. Při multicentrickém výskytu se jedná o separátní místa jejich vzniku, kdy nádory vznikají nezávisle na sobě. Tato varianta se vyskytuje nejméně častěji, resp. velmi vzácně. Někteří autoři ji dokonce považují za velmi nepravděpodobnou. Russell a Rubinstein kromě těchto dvou kategorií (multicentrického a multifokálního výskytu) přidávají ještě další – multifokální anaplazii v difúzním astrocytomu. Z časového hlediska je možno ještě rozdělit výskyt vícečetných gliomů na synchronní a metachronní. V zobrazovacích metodách je suverénní diagnostickou metodou magnetická rezonance, která může prokázat přímé spojení mezi nádorovými ložisky. Přesné rozlišení, zda se jedná o multicentrický či multifokální gliom či multiformní glioblastom, je možné pouze na základě genetického rozboru, i když ani v tomto případě nemusíme vždy dostat jasnou odpověď. Multifokální multiformní glioblastom má jasný monoklonální původ, zatímco multicentrický multiformní glioblastom vzniká ze dvou separátních klonů. Mnohočetné gliomy mozku tak mohou činit potíže v rámci diferenciální diagnostiky, a to především v případě metastatického postižení mozku, mnohočetných primárních lymfomů a dalších. Terapeutické modalitě mnohočetných gliomů jsou stejné jako v případě solitárních tumorů. Nicméně názory na terapeutický algoritmus se různí. V případě multifokálních lézí je zdůrazňován význam adjuvantní terapie, která má zasáhnout cesty diseminace procesu, které není možno eliminovat chirurgicky. Většina autorů se shoduje, že terapie by měla být individuální s přihlédnutím k charakteru ložisek a klinickému stavu pacienta. Prognóza je samozřejmě horší u vícečetných lézí než u solitárních tumorů s průměrným přežitím 7,6 měsíce.

XXVI/25. RADIOTERAPIE RECIDIV MOZKOVÝCH NÁDORŮ PO PŘEDCHOZÍ LÉČBĚ ZÁŘENÍM

ČWIERTKA K.¹, VRÁNA D.¹, KALITA O.², GREMLICA D.³, MATZENAUER M.¹, VLACHOVÁ Z.¹

¹ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ² Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc,

³ Oddělení lékařské fyziky a radiační ochrany, FN Olomouc

Úvod: Léčba gliomů s vysokým stupněm malignity je velmi náročná a je spojena s častým výskytem recidivy v místě původní nádorové masy nebo v její těsné blízkosti. Nejvýznamnějším krokem v minulých letech bylo zavedení konkomitantní chemoradioterapie s temozolomidem, nabízející prodloužení mediánu přežití na 12–14,6 měsíce. Řešení recidiv je velmi problematické – chirurgické reexcise stejně jako opětovné ozáření velkých objemů jsou spojeny s významnými nežádoucími účinky. Bohužel ani výsledky systémové léčby vč. cílené terapie nejsou příliš optimistické. V poslední době přibývá publikací, které se zabývají použitím stereotaktické radiochirurgie nebo stereotaktické radioterapie recidiv mozkových nádorů a to samostatně nebo v kombinaci se systémovou léčbou (např. bevacizumab, kyselina valproová a další). **Metody:** Vyhledání článků v databázi PubMed podle klíčových slov gliomas,

recurrence, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy a kombinací těchto slov. **Výsledek:** Bylo nalezeno celkem 285 článků, z nichž 16 se zabývalo radioterapií recidiv. Nalezené články se zaměřují hlavně na stereotaktickou radiochirurgii a radioterapii recidiv a to samostatnou nebo v kombinaci se systémovou terapií. Pomocí této léčby lze dosáhnout mediánu celkového přežití 4–13 měsíců od provedení stereotaktického ozáření pro recidivu. Zajímavé výsledky poskytuje kombinace stereotaktického ozáření a bevacizumabu (medián celkového přežití 11–13 měsíců). Lepší výsledky jsou dosahovány u nemocných v lepším celkovém stavu (PS 0–1, evet. Karnofsky > 70), s menším objemem recidivy a delším intervalem od ukončení iniciální léčby nádoru. Pokud jde o nežádoucí účinky léčby, nejsou příliš časté a velmi často ovlivnitelné kortikoidy nebo antiepileptiky. Zajímavou možností je ozáření velkoobjemových recidiv pomocí opakovaných ozáření nízkými dávkami (denní dávka 1,8 Gy v impulzech à 0,2 Gy každé 3 min) do celkové dávky 50 Gy. **Závěr:** Dle dostupné literatury lze konstatovat, že opětovné použití radioterapie u nemocných s recidivou mozkových nádorů po předchozí radioterapii se jeví jako smysluplné. Zvláště zajímavé jsou výsledky u nemocných v dobrém stavu, s recidivou malého objemu a delším intervalem od ukončení iniciální léčby nádoru.

XXVI/70. METASTÁZY MOZKU – DIAGNOSTIKA A NEUROCHIRURGICKÁ LÉČBA

HANOUN G., VYBÍHAL V., SMRČKA M.
Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno

Výhodiska: Mozková metastáza jako sekundární typ nádoru je vůbec nejčastějším nitrolebním nádorem. Vyskytují se u 20–40 % dospělých pacientů s maligním onemocněním, v sekčních materiálech se udává podíl až v 50 %. Asi 20 % pacientů s nádorovým onemocněním umírá právě kvůli mozkovým metastázám. Do mozku nejčastěji metastázuje karcinom plic, prsu, maligní melanom a Grawitzův tumor. **Cíl:** Terapie pacientů s mozkovými metastázami je komplexní a multidisciplinární. Neurochirurgická léčba je její důležitou součástí. Pro úspěch chirurgické léčby metastatického postižení mozku je podstatná především správná indikace této léčby a správné technické provedení. Podstatný je i klinický stav pacienta, stav a prognóza základního onemocnění, typ primárního tumoru a radiologický nálezn. Chirurgická resekc je doporučována u pacientů se solitárními mozkovými metastázami v přístupné lokalizaci, zejména 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, léčba většinou probíhá kontroverzně. Chirurgická terapie je zvažována u pacientů s radiorezistentním primárním nádorem. Výhodou resekc je cyto redukce nebo i kompletní odstranění nádoru, snížení intrakraniálního tlaku a získání materiálu k provedení histologické, popř. molekulární diagnostiky a možnosti další cílené léčby. Resekce mozkových metastáz se provádí standardně za použití operačního mikroskopu s řádným předoperačním plánováním výkonu na základě vyšetření magnetickou rezonancí. V indikovaných případech jsou standardní sekvence doplněny o funkční magnetickou rezonanci nebo o zobrazení tenzorů difuze. Využívána bývá také intraoperační elektrofyziologie k monitoraci důležitých struktur nebo peroperační zobrazovací metody, např. ultrazvuk. Morbidita resekcí výkonů je nízká. **Závěr:** Léčba metastatického postižení mozku je velmi komplexní, nezbytná je i mezioborová spolupráce. Neurochirurgická operace je nedílnou součástí léčby u pacientů s metastatickým postižením mozku. Vyžaduje vždy individuální posouzení jak při indikaci operační léčby, tak při volbě samotné operační strategie. Současný vývoj umožňuje aktivnější přístup a bezpečnější provedení resekcí výkonů s cílem zlepšit výsledky terapie a také kvalitu života nemocných.

XXVI/205. INTRAVENTRIKULÁRNÍ PAPILÁRNÍ MENINGEOM U PACIENTA S MALIGNÍM MELANOMEM – KAZUISTIKA

VYBÍHAL V.¹, DUBA M.¹, HANOUN G.¹, FADRUS P.¹, LAKOMÝ R.², KEŘKOVSKÝ M.³, KŘEN L.⁴, ŠÁNA J.⁵

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

³ Radiologická klinika LF MU a FN Brno, ⁴ Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ⁵ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Úvod: U pacientů s maligním melanomem bývají mozkové metastázy diagnostikovány u 10–40 % nemocných a jejich přítomnost při autopsiích je udávána ve více jak 75 %. Naopak intraventrikulární meningeomy jsou vzácné nádory, které tvoří 0,5–3 % všech intrakraniálních meningeomů. **Kazuistika:** U 64letého pacienta s diagnostikovaným maligním melanomem před 20 lety, stadium IA (pT1a N0 M0), ošetřeného radikální excizí byl v rámci dispenzarizace před třemi lety zjištěn relaps onemocnění a diagnostikována solitární metastáza plic, která byla následně radikálně resekována. Ke konci minulého roku došlo u pacienta postupně ke zhoršení stavu – bolesti hlavy, únavnost, mírná kvantitativní porucha vědomí. Nemocný byl bez ložiskové neurologické symptomatologie. Na provedené magnetické rezonanci se zobrazilo sytící se ložisko v čelním rohu levé postranní komory velmi suspektní z metastatického postižení. Navíc došlo k rozvoji hydrocefalu se vznikem izolované levé postranní komory. Cílem neurochirurgické intervence bylo zresekovat nádorové ložisko a vyřešit vzniklý hydrocefalus. V celkové anestezii byla za využití neuronavigace provedena kraniotomie. Nejprve byl zaveden endoskop do levé postranní komory a provedena ventrikuloskopie. Miliární rozsev nebyl přítomen, ložisko bylo solitární. Foramen Monroi vlevo bylo obturováno. Byla provedena septostomie jako pojistný výkon a plastika foramen interventriculare sloužící k obnově cirkulace mozkomíšního moku. Přístupová cesta byla s jejím minimálním rozšířením využita k následné mikrochirurgické totální resekc léze. Pooperačně došlo ke zlepšení celkového stavu pacienta s úpravou ad integrum. Histologické vyšetření ale jednoznačně vyloučilo metastázu maligního melanomu. Všechny melanomové markery byly imunohistochemicky negativní stejně jako širokospektré cytokeratiny a přítomnost GFAP. Vzhledem k fokální pozitivitě EMA v nádorových buňkách byl nálezn uzavřen jako extrémně vzácný intraventrikulární papilární meningeom WHO gradus 3. Obturované foramen interventriculare tvořila acelulární hmota s kalcifikacemi. Po provedené chirurgické terapii byla následně indikována radioterapie. **Závěr:** Chirurgická resekc je standardní léčebnou modalitou umožňující histologické vyšetření nádorové léze. I přes výrazný pokrok v zobrazovacích metodách a předpokladu metastazujícího onemocnění nelze vyloučit nečekaný histologický nálezn vzácného nádorového onemocnění. Komplexní chirurgické řešení umožňuje nejen odstranění vlastního nádoru, ale i řešení přidruženého hydrocefalu vzniklého v souvislosti s nádorovým onemocněním.

XXVI/210. PROGNOTICKÉ A PREDIKTIVNÍ MARKERY U GLIOBLASTOMU MULTIFORME

ŠPORIKOVÁ Z.¹, MEGOVÁ M.¹, ŠTAFFOVÁ K.¹, SROVNAL J.¹, RABČANOVÁ M.¹, VRBKOVÁ J.¹, POTOČKOVÁ J.¹, TROJANEC R.¹, TUČKOVÁ L.², HAJDÚCH M.¹

¹ Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci, ² Laboratoř molekulární patologie, LF UP v Olomouci

Úvod: Pro glioblastom multiforme (GBM) je typický rys extrémní agresivita. Průměrná doba přežití těchto pacientů je odhadována na 12,6 měsíce a míra přežití je pouze pět let u více než 90 % těchto pacientů. I přes tyto vlastnosti se doposud nepodařilo nalézt vhodné prognosticko-prediktivní markery, které by pomohly specifikovat gliomagenézi a následně nalézt vhodný přístup léčby těchto pacientů. Současná literatura popisuje některé změny spojené s lepší odpovědí (co-gain 19/20), avšak doposud byly majoritně popsány negativní prognostické faktory (delece 9p, ztráta chromozomu 10, amplifikace genu EGFR1, ...). Cílem naší práce je nalézt pozitivní prognostické faktory pacientů, u kterých došlo k rekurenci nádoru. Pomocí technologie OncoScan® FFPE AssayKit byla provedena genomová komparace primárního a rekurentního GBM. OncoScan® FFPE AssayKit je optimalizován na celogenomový screening počtu kopií, ztráty heterozygotnosti a detekci somatických mutací u vysoce degradovaných FFPE (formalínem fixovaných a parafinem zalitých) vzorků. Tato platforma je založena na technologii „molecular inversion“ průběh a čip obsahuje sondy o délce pouze 40 bp, což umožňuje screening vysoce degradované DNA u FFPE vzorků. Další výhodou je nízké celkové množství DNA použité do reakce (uvedeno ≤ 80 ng na reakci; bylo ověřeno, že stačí i 33 ng). Naše studie poskytuje unikátní analýzu primárního a rekurentního GBM 27 párových vzorků pacientů vyšetřených jednou z nejnovějších čipových technologií na trhu.

Materiál/metodika: Čipová technologie OncoScan byla použita pro analýzu 27 párových vzorků pacientů s primárním nádorem GBM a jeho rekurencí. Tyto párové FFPE vzorky byly vyizolovány pomocí QIAmp DNA FFPE Tissue Kitu. Koncentrace DNA byla adjustována dle návodu a následovala třídenní procedura podle manuálu přiloženého u OncoScan Kitu. **Výsledky a závěr:** Získané CEL files byly statisticky zpracovány a výsledné heatmapy budou prezentovány a okomentovány v posteru.

Podpořeno: NT 13581; TE02000058; IGA UP LF 2015-10; CZ.1.05/2.1.00/01.0030.

XXVII. Hematoonkologie

XXVII/142. SROVNÁNÍ SÉROVÝCH HLADIN CYTOKINŮ A ADHEZNÍCH MOLEKUL S PROGNOSTICKÝMI FAKTORY U PACIENTŮ S NOVĚ DIAGNOSTIKOVANOU AKUTNÍ LYMFOLASTICKOU LEUKEMIÍ

HORÁČEK J. M.¹, KUPSA T.¹, VANĚK J.², JEBAVÝ L.¹, ŽÁK P.³

¹ Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové,

² Katedra informatiky a kvantitativních metod, Fakulta informatiky a managementu, Univerzita Hradec Králové,

³ IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Východiska: Cílem studie bylo srovnání sérových hladin cytokinů a adhezních molekul se vstupními charakteristikami a prognostickými faktory u pacientů s nově dg. akutní lymfoblastickou leukémií (ALL). **Metodika:** Do studie bylo zařazeno 30 pacientů s ALL (medián věku 46, rozpětí 22–75 let, 20 mužů). Ve studii byly hodnoceny sérové hladiny celkem 31 analytů, a to 21 cytokinů, 4 cytokinové receptory, 5 adhezních molekul a matrix metaloproteináza-9. Z cytokinů byly měřeny hladiny interleukinů (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-23), epidermal growth factor (EGF), granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), interferon- γ (IFN- γ), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), tumour necrosis factor- α (TNF- α), vascular endothelial growth factor (VEGF), dále solubilní receptory pro IL-2 (sIL-2Ra), IL-6 (sIL-6R), TNF typu 1 a 2 (sTNFR-1,2). Z adhezních molekul byly měřeny hladiny solubilního E-selektinu (E-SEL), L-selektinu (L-SEL), P-selektinu (P-SEL), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) a vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1). Všechny analyty byly měřeny biočipovou technologií na analyzátoru Evidence Investigator (Randox). Hladiny testovaných analytů byly porovnány s prognostickými faktory ALL jako věk, cytogenetika, molekulární genetika, parametry KO a LDH. Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné. **Výsledky:** U pacientů s nově dg. ALL byla prokázána silná negativní korelace IL-7 s počtem leukocytů ($r = -0,633$; $p = 0,032$), procentem blastů v periferní krvi ($r = -0,695$; $p = 0,004$) a LDH ($r = -0,604$; $p = 0,075$). Dále byla nalezena velmi silná pozitivní korelace IL-7 s počtem trombocytů ($r = 0,801$; $p < 0,0001$) a silná korelace VCAM-1 s LDH ($r = 0,664$; $p = 0,012$). Ostatní korelace testovaných analytů se vstupními charakteristikami ALL nedosáhly statistické významnosti. **Závěr:** Naše výsledky ukazují, že sérové hladiny některých cytokinů a adhezních molekul korelují se vstupními charakteristikami pacientů s nově dg. ALL. U pacientů s aktivní ALL jsou nízké hladiny IL-7 spjaté s hyperleukocytózou, vyplavováním blastů do periferní krve a zvýšením sérového LDH. U žádného z testovaných analytů nebyla prokázána statisticky významná korelace s cytogenetickými nebo molekulárně genetickými změnami. V dalším kroku budou studovány korelace s léčebnou odpovědí a přežitím pacientů. K posouzení prognostického a prediktivního potenciálu změn v systému cytokinů a adhezních interakcí budou potřebné další studie na větších počtech pacientů.

Podpořeno z projektu RO 1011 (FVZ).

XXVII/177. STUDIUM SELEKCE NEPŘÍZNIVÝCH GENOMICKÝCH ABNORMALIT V RELAPSU CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

PLEVOVÁ K.^{1,2}, MALČÍKOVÁ J.^{1,2}, BRÁZDILOVÁ K.^{1,2}, TRBUŠEK M.¹, DIVÍŠKOVÁ E.¹, PAVLOVÁ Š.³, ŠMARDOVÁ J.¹, BRYCHTOVÁ Y.¹, DOUBEK M.^{1,2}, POSPÍŠILOVÁ Š.^{1,2}

¹ Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno,

² Centrum molekulární medicíny, CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno,

³ Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Chronická lymfocytární leukémie (CLL) je onemocnění s velmi variabilním klinickým průběhem a různorodou odpovědí na léčbu. Někteří pacienti dosahují dlouhodobé remise, zatímco u jiných dochází k časnému relapsu. Přibližně u třetiny pacientů v relapsu expanduje leukemický klon s rozsáhlejším poškozením genomu, než jaké bylo přítomno v původním klonu před léčbou. Podle našich výsledků se u každého šestého pacienta s intaktním genem TP53 (wt-TP53) při diagnóze selektuje v relapsu klon s de novo mutací TP53 (mut-TP53). Tato změna je obvykle spojena se zvýšenou agresivitou nemoci a nepříznivým klinickým průběhem. Zajímalo nás, s jakými změnami genomu je defekt TP53 získán po léčbě asociovan. Mutace v TP53 byly vyšetřeny metodou FASAY a přímým sekvenováním. DNA byla izolována ze separovaných B lymfocytů, nebo mononukleárních buněk a analyzována na cytogenetických čípech Affymetrix (CytoScan HD, nebo Cytogenetics 2.7M). Výsledky z čipů byly srovnány s výsledky z interfázni FISH. Na našem pracovišti jsme identifikovali 60 pacientů s de novo mutací TP53 v relapsu CLL. U 32/60 (53 %) pacientů jsme provedli analýzu na čípech vždy ze dvou odběrů: a) vzorek s wt-TP53 byl získán před léčbou a b) vzorek s mut-TP53 v relapsu CLL. Medián intervalu mezi odběry byl 42 měsíců (10–124 měsíců), pacienti mezi odběry podstoupili 1–4 linie léčby (medián 2). Nejprve jsme analyzovali vzorky s wt-TP53 s cílem zjistit, zda se u pacientů vyskytuje společný chromozomální defekt, předcházející selekci mut-TP53. 20/32 (63 %) pacientů mělo již ve fázi s wt-TP53 komplexní karyotyp (> 3 defekty). Nejčastějšími rekurentními změnami byly del(13q14.2) (16/32 pac.) a del(11q22.3) (7/32 pac.). Nebyla nalezena žádná změna společná pro všechny pacienty. Je zajímavé, že samostatná del(13q) dle iFISH, která je spojena s dobrou prognózou CLL, byla přítomná u 10/32 (31 %) pacientů, avšak 6 z nich mělo dle čipové analýzy komplexní karyotyp. Následně jsme analyzovali změny získané společně s mut-TP53. Ve fázi s mut-TP53 byl komplexní karyotyp nalezen u 27/32 (84 %) pacientů. Nejčastější získanou změnou byla del(17p) a loh(17p) celkem u 24/32 pacientů vedoucí ke kompletní ztrátě wt-TP53; dále byly selektovány del(13q14.2) (7/16 pac.), del(6q) (6/32 pac.) a del(9q33.3q34.11) (6/32 pac.). U 8/32 (25 %) pacientů byly zjištěny složité chromozomální přestavby typu chromothripsy. Lze shrnout, že většina pacientů se získáním mut-TP53 v relapsu CLL má již před léčbou komplexní chromozomální změny. V relapsu dochází k akumulaci dalších, často složitých chromozomálních defektů.

Podpořeno grantem AZV 15-31834A.

XXVII/180. DLOUHÉ NEKÓDUJÍCÍ RNA U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

SEDLAŘÍKOVÁ L.¹, GROMESOVÁ B.¹, KUBACZKOVÁ V.¹, RADOVÁ L.², ALMÁŠI M.³, PENKA M.³, ADAM Z.⁴, POUR L.⁴, KREJČÍ M.⁴, ŠEVČÍKOVÁ S.¹

¹ Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, ² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno,

³ Oddělení klinické hematologie, FN Brno, ⁴ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Mnohočetný myelom (MM) je druhým nejčastějším hematoonkologickým onemocněním, které je charakterizováno akumulací genetických mutací a dysregulacemi signálních drah. Tato práce si klade za cíl zjistit, zda pozorované dysregulace by mohly být alespoň částečně způsobeny podskupinou nekódujících RNA, tzv. dlouhými nekódujícími molekulami RNA (lncRNA). Tyto více než 200 nukleotidů dlouhé molekuly se nacházejí především v jádře buněk a podílejí se na významných buněčných procesech (proliferace, diferenciaci, apoptóza). Ukazuje se, že tyto molekuly mají klíčovou roli v patogenezi lidských onemocnění, vč. těch nádorových, kde se podílejí na nádorové transformaci. Cílem studie bylo identifikovat profil buněčných lncRNA souboru pacientů s MM a zdravých dárců (ZD) a porovnat je s klinickými parametry. **Materiál a metody:** Celkem 50 vzorků CD138+ buněk bylo získáno od pacientů s MM v době diagnózy a od ZD. Explorativní fáze práce zahrnovala analýzu 83 lncRNA a byla provedena u 6 pacientů s MM a 6 ZD pomocí RT2 lncRNA PCR Array – Human lncRNA Finder (Qiagen). Statisticky významně ($p < 0,05$) deregulované lncRNA mezi MM a ZD byly validovány s využitím qPCR a přístupu relativní kvantifikace 2- Δ Ct na větším souboru pacientů a ZD. ROC analýza (receiver operating characteristic) byla provedena pro stanovení specifity a senzitivity každé lncRNA. P hodnoty $< 0,05$ byly považovány za statisticky významné. **Výsledky:** RT2 lncRNA PCR Array profilování odhalilo 27 deregulovaných lncRNA (všechny $p < 0,01$) mezi MM pacienty a ZD. Hladiny exprese ZFAS1, UCA1, BDNF-AS, NEAT1 a FAS-AS1 byly dále validovány na větším souboru MM pacientů a ZD. Expres UCA1 byla významně snížena ($p < 0,0001$), hladiny exprese NEAT1 a BDNF-AS byly naopak zvýšeny u MM pacientů ve srovnání se ZD (obojí $p < 0,00000001$). Pro odlišení MM od ZD byla provedena analýza ROC. Ta odhalila 100% senzitivitu a 100% specifitu s AUC (area under curve) 1,000 pro NEAT1 a BDNF-AS expresi. A dále 95,24% senzitivitu a 75% specifitu s AUC 0,905 pro expresi UCA1. **Závěr:** Naše pilotní výsledky naznačují, že buněčné lncRNA UCA1, NEAT1 a BDNF-AS mohou být zapojeny do patofyziologických procesů probíhajících v MM buňkách a podněcují tak další studie této problematiky.

Podpořeno grantem AZV 15-29508A.

XXVII/183. STUDIUM KLONÁLNÍ KOMPOZICE CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE S VÍCEČETNÝMI IMUNOGLOBULINOVÝMI PŘESTAVBAMI NA ÚROVNI JEDNOTLIVÝCH BUNĚK

BRÁZDILOVÁ K.^{1,2}, PLEVOVÁ K.^{1,2}, SKUHROVÁ FRANCOVÁ H.¹, BORSKÝ M.¹, KOČKOVÁ H.^{1,2}, KANTOROVÁ B.^{1,2}, TICHÝ B.², BRYCHTOVÁ Y.¹, DOUBEK M.^{1,2}, POSPÍŠILOVÁ Š.^{1,2}

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

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je obecně monoklonální nádorové onemocnění vznikající z jediného B lymfocytu charakterizovaného jednou unikátní produktivní přestavbou imunoglobulinového lokusu IGH (P-IGH). Přesto bývají při rutinní diagnostice ve 2–5 % případů zachyceny vícečetné klonální P-IGH. Byly popsány dvě příčiny tohoto jevu: 1) porucha alelické exkluze vedoucí k expresi dvou P-IGH v jedné buňce a 2) koexistence několika leukemických klonů s odlišnými P-IGH. Ve 29 % případů CLL s vícečetnými P-IGH jsme prokázali koexistenci minimálně dvou leukemických klonů pomocí multiparametrické průtokové cytometrie (Plevova et al, Haematologica 2014). Ve zbývajících případech však nebylo možné více leukemických populací podle imunofenotypu rozlišit. Abychom zjistili, zda i v případech s homogenním imunofenotypem došlo k současné expanzi více leukemických klonů, vyvinuli jsme techniku umožňující charakterizaci jednotlivých buněk. Pacienti s vícečetnými P-IGH byli vybráni ze souboru celkem 1 513 pacientů s CLL, u kterých byly vyšetřeny imunoglobulinové přestavby v rámci rutinní diagnostiky. U vybraných vzorků byla pomocí průtokové cytometrie stanovena exprese povrchových markerů CD5, CD19, CD20, CD23, CD45, CD45, slgK, slgL a FMC7. Pacienti, u kterých počet klonálních P-IGH převyšoval počet rozlišených CLL populací, byli testováni na úrovni jednotlivých buněk – z periferní krve byly separovány B lymfocyty, které byly sortovány po jedné buňce do 96jamkových PCR desek s lyzačním puřem, následovala 2kolová multiplexní RT-PCR pro současnou analýzu přestaveb lokusů IGH, IGH, IGL, kapilární elektroforéza a Sangerovo sekvenování. Vícečetné P-IGH jsme zachytili v 76/1 513 (5,0 %) CLL případů. Ve 25/38 (66 %) případů počet P-IGH převyšil počet rozlišených leukemických populací. Analýza jednotlivých buněk byla provedena ve 22/25 případů. Medián testovaných jamek na pacienta byl 92 s mediánem počtu jamek pozitivních pro P-IGH 83 %. V žádném z testovaných pacientů ani ve dvou kontrolách (pacienti s potvrzenou víceklonální CLL) nebyly detekovány buňky s více než jednou P-IGH. V 18/22 případů byla potvrzena expanze více leukemických klonů. Byla stanovena kompletní sestava těžkých a lehkých řetězců pro jednotlivé klony. Ve 4/22 případů jsme úspěšně charakterizovali pouze jeden leukemický klon, pravděpodobně kvůli nedostatečnému zastoupení minoritního klonu ve vzorku. Touto prací dokazujeme, že oligoklonalita je nejčastější příčinou exprese vícečetných P-IGH u CLL, a to i v případech s homogenním imunofenotypem.

Projekt byl podpořen z grantu MZ ČR AZV 15-30015A.

XXVII/186. SROVNÁNÍ NEJČASTĚJI VYUŽÍVANÝCH METOD DETEKCE HOT SPOT MUTACE GENU NOTCH1 U PACIENTŮ S CHRONICKOU LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMÍ

VÁVROVÁ E.¹, KANTOROVÁ B.¹, VONKOVÁ B.¹, KABÁTHOVÁ J.², KOTAŠKOVÁ J.¹, MALČÍKOVÁ J.¹, PLEVOVÁ K.¹, DOUBEK M.¹, MAYER J.¹, POSPÍŠILOVÁ Š.¹

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

Východiska: Chronická lymfocytární leukemie (CLL) patří v ČR mezi nejčastěji diagnostikovanou leukemii dospělé populace. Toto onemocnění je charakterizované mimořádně heterogenním a těžko předvídatelným klinickým průběhem. Mezi významné nepříznivé markery CLL mající vliv na léčebnou rezistenci a zkrácené přežívání pacientů patří mutace transmembránového receptoru NOTCH1. Optimální metodika pro rutinní analýzu nejčastěji se vyskytující hot spot mutace genu NOTCH1 (c.7541_7542delCT, 80 % NOTCH1 mutací) však nebyla dosud stanovena. Cílem této studie tedy bylo porovnat účinnost tří běžně využívaných molekulárně-biologických metod při detekci hot spot NOTCH1 mutace u pacientů s CLL. **Materiály a metody:** Mutace

c.7541_7542delCT genu NOTCH1 byla vyšetřena na souboru 91 neléčených pacientů s CLL sledovaných na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno. Výchozím materiálem pro analýzu byla DNA izolovaná ze separovaných CD19+ lymfocytů popřípadě mononukleárních buněk periferní krve. Pro mutační detekci byly u všech vzorků paralelně použity následující metody: přímé Sangerovo sekvenování, fragmentační analýza a alelově specifická PCR (AS PCR). V případě Sangerova sekvenování a fragmentační analýzy byl výskyt hot spot NOTCH1 mutace hodnocen na ABI PRISM 3700 Genetic Analyzer. Při AS PCR byly výsledné amplifikační produkty analyzovány s využitím QIAxcel DNA screening kitu (Qiagen). **Výsledky:** Pomocí kombinace všech zvolených metodik byla mutace c.7541_7542delCT genu NOTCH1 detekována celkem u 13 % (12/91) pacientů s CLL. Přímé Sangerovo sekvenování a fragmentační analýza byly schopny určit všech 12 vzorků nesoucích hot spot mutaci genu NOTCH1. V případě AS PCR nebyla přítomnost této mutace u jednoho pacienta rozpoznána z důvodu jejího nízkého procentuálního zastoupení. Oproti ostatním přístupům je však AS PCR méně laboratorně náročná. Na rozdíl od AS PCR a fragmentační analýzy umožnilo Sangerovo sekvenování také detekci dalších sekvenčních variant nacházejících se v analyzované genové oblasti. **Závěr:** Všechny použité metodiky spolehlivě detekovaly přítomnost hot spot mutace c.7541_7542delCT genu NOTCH1. Při vyšetření této konkrétní mutace lze tedy v rutinní praxi laboratorně náročnější Sangerovo sekvenování nahradit fragmentační analýzou, popřípadě alelově specifickou PCR.

Studie byla podpořena granty AZV-MZ-CR 15-31834A, MSMT CEITEC 2020 (LQ1601) a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

XXVII/206. AKTIVACE BUNĚK ENDOTELU A SÉROVÉ HLADINY CYTOKINŮ A SOLUBILNÍCH ADHEZNÍCH MOLEKUL U AKTIVNÍ AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE A V KOMPLETNÍ REMISI

KUPSA T.¹, VANĚK J.², JEBAVÝ L.¹, ŽÁK P.³, HORÁČEK J. M.¹

¹ Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové,

² Katedra informatiky a kvantitativních metod, Fakulta informatiky a managementu, Univerzita Hradec Králové,

³ IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Východiska: V této studii jsme ověřovali hypotézu, že hladiny cytokinů a solubilních adhezních molekul souvisí s aktivací buněk endotelu u akutní myeloidní leukemie (AML). **Metodika:** Byl studován soubor 84 nemocných s nově zjištěnou AML. U 45 z nich byl vyšetřen vzorek séra odebraný v kompletní remisi (CR). Hodnotili jsme sérové hladiny interleukinů (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15), epidermal growth factor (EGF), GM-CSF, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 α , MMP-9, tumor necrosis factor- α (TNF- α), vascular endothelial growth factor (VEGF), E-selektin (E-SEL), P-selektin (P-SEL), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), solubilní IL-2 receptor- α (sIL-2R α), solubilní receptory IL-6 (sIL-6R) a TNF- α typ I a II (TNFR-1,2). Biomarkery byly měřeny pomocí proteinového biočipu na analyzátoru Evidence Investigator (Randox). Odchyly s $p < 0,05$ byly považovány za statisticky signifikantní. **Výsledky:** U aktivní AML koreloval VCAM-1 s ICAM-1 ($p < 0,0001$), E-SEL, počtem leukocytů, TNF- α ($p < 0,0001$), TNFR-1, TNFR-2 ($p < 0,0001$), LDH ($p < 0,0001$), IL-2R α a IL-6R. Hladiny ICAM-1 korelovaly s E-SEL, TNFR-1 a LDH. E-SEL koreloval s P-SEL ($p < 0,0001$), počtem leukocytů ($p < 0,0001$), LDH ($p < 0,0001$), TNFR-1 a TNFR-2. Hladina CRP korelovala s IL-6 ($p < 0,0001$), ICAM-1 a negativně s hladinou albuminu. Počet trombocytů koreloval s IL-7 ($p < 0,0001$), EGF ($p < 0,0001$) a VEGF. Věk ani hladina hemoglobinu nekorelovaly s žádným z hodnocených analytů. V době CR byly při normalizaci počtu trombocytů hladiny IL-7 ($p < 0,0001$), EGF ($p < 0,0001$) a VEGF ($p < 0,0001$) vyšší. Hladiny IL-6 byly nižší, korelace s CRP nebyla přítomna. Hladiny VCAM-1, ICAM-1, E-SEL a P-SEL byly nižší, po Bonferroniho korekci p však statisticky nevýznamné. P-SEL koreloval s počtem trombocytů ($p < 0,0001$), což u aktivní AML nebylo prokazatelné. VCAM-1 koreloval s ICAM-1, ale ne s E-SEL nebo P-SEL. E-SEL a P-SEL nekorelovaly. **Závěr:** Věk ani hladina hemoglobinu nemají zásadní vliv na nádorové mikroprostředí u AML. Vzájemná korelace hladin adhezních molekul u aktivní AML ukazuje na celkovou aktivaci adhezních interakcí v souvislosti s počtem leukocytů, LDH a některými cytokiny. Pochopení změn v regulaci signálního mikroprostředí s ohledem na aktivitu AML je důležitější než prosté porovnání hladin vyšetřovaných analytů. Data ukazují, že u aktivní AML je endotel zdrojem E-SEL i P-SEL. V době CR jsou hlavním (a fyziologickým) zdrojem P-SEL trombocyty, E-SEL a P-SEL nekorelují. Aktivace endotelu souvisí s rezistencí AML k terapii.

Práce byla podpořena z projektu RO 1011 (FVZ).

XXVII/211. VLIV LÉČBY PREDNISOLONEM NA TRANSKRIPTOMOVÉ PROFILY U DĚTÍ S AKUTNÍ LYMFBLASTICKOU LEUKEMIÍ

SLAVÍK H.¹, MIHÁL V.², VOJTA P.¹, VOLEJNÍKOVÁ J.¹, SROVNAL J.¹, ŠPENEROVÁ M.², DŽUBÁK P.¹, HAJDÚCH M.¹

¹ Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomouc, ² Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

Úvod a cíle: Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) u dětí je dnes již dobře léčitelnou hematologickou malignitou. Přesto asi v 10 % případů dochází ke špatné odpovědi na léčbu kortikosteroidy, které mají za úkol snížit počet leukemických blastů v první fázi léčby. Za tímto účelem jsou nejčastěji užívány prednisolon a dexametazon. Špatná odpověď na léčbu v této fázi je pak spojena s horší prognózou. Cílem studie je identifikace molekulárních mechanismů a expresních profilů souvisejících se špatnou odpovědí na terapii prednisolonem. **Metody a pacienti:** Pro transkriptomové sekvenování bylo vybráno 20 vzorků celkové RNA izolované z kostní dřeně 10 pacientů (jeden vzorek před a jeden po osmi dnech léčby prednisolonem) na základě dostatečné kvality a koncentrace (stanoveno pomocí NanoDrop 1000 a Agilent Bioanalyzer 2100). Osm pacientů mělo dobrou (PGR) a dva špatnou odpověď (PPR) na prednisolon, všichni pacienti trpěli stejnou formou leukemie – cALL (common ALL). cDNA knihovny pro RNA-seq byly připraveny podle TrueSeq Stranded mRNA (Low Sample) Protocol (Illumina) a samotná sekvenace byla provedena na přístroji HiSeq 2500 (Illumina). Zpracování dat bylo provedeno pomocí softwarů TopHat2 (alignment), HTSeq (kvantifikace pokrytí) a DESeq2 (normalizace). **Výsledky a závěry:** Největší množství změn bylo identifikováno mezi skupinami PPR a PGR po osmi dnech léčby. Daleko méně změn bylo zachyceno mezi PPR a PGR před léčbou (asi 140 signifikantně diferenciable transkribovaných genů). Nejmenší množství genů se změn u expresi bylo zaznamenáno u PPR před a po léčbě (asi 25 genů). Komplexní analýzu komplikovalo rozdílné zastoupení leukemických blastů u jednotlivých pacientů a některé rozdílné molekulární charakteristiky (fúzní geny, cytogenetika).

Finančně podpořeno granty IGA LF UP 2016_10, TAČR TE02000058 a NPU LO 1304.

XXVII/214. STUDIUM FUNKCE SESTRÍHOVÝCH VARIANT AKTIVACÍ INDUKOVANÉ DEAMINÁZY U B BUNĚČNÝCH MALIGNIT

ZÁPRAŽNÁ K.¹, MALČÍKOVÁ J.¹, TOM N.¹, RADOVÁ L.¹, RĚBLOVÁ K.¹, ATCHISON M.², POSPÍŠILOVÁ Š.¹

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ² University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

Úvod: Aktivací indukovaná deamináza (AID) hraje významnou roli při zvyšování efektivity protilátek ve zralých B lymfocytech během imunitní odpovědi. AID vnáší somatické hypermutace (SHM) primárně do imunoglobulinových (Ig) genů a hraje roli také v přesmyku Ig tříd (CSR). Tento enzym má obrovský mutační potenciál – frekvence SHM v Ig je až milionkrát vyšší než frekvence spontánní mutagenese. Studium AID v myších modelech prokázalo souvislost mezi aktivitou AID a množstvím změn v celém genomu (mutace, zlomy, translokace). AID je aberantně exprimovaná u B buněčných malignit i u řady solidních nádorů. U chronické lymfocytární leukemie (CLL), Ph+ akutní lymfoblastické leukemie a lymfomu z plášťových buněk podléhá AID alternativnímu sestřihu. Ve srovnání se zdravými B lymfocyty se zde navíc vyskytují čtyři alternativně sestřizené transkripty AID, které se liší od standardní varianty AID v C terminální doméně. **Cíl:** Tento projekt má za úkol objasnit, zda delece a inserce v C terminální doméně AID mění její funkční vlastnosti. **Materiál a metody:** Alternativně sestřizené transkripty AID detekované ve vzorku periferní krve CLL pacienta byly naklonovány do retrovirového vektoru. Zralé B lymfocyty purifikované ze sleziny AID-/- myši byly stimulovány cytokiny a poté infikovány retroviry exprimující jednotlivé sestřihové varianty AID. Po čtyřdenní kultivaci jsme s pomocí průtokové cytometrie hodnotili CSR. Genomická DNA byla podrobena analýze zlomů a mutací v oblasti přesmyku Ig Sm. Zlomy byly detekovány pomocí liganční PCR a hybridizace s radioaktivně značenou sondou. Mutační analýzu jsme provedli pomocí ultra-hlubokého sekvenování nové generace. **Výsledky:** Zatímco standardní varianta AID indukovala somatické hypermutace, zlomy i přesmyk Ig izotypů, alternativně sestřizené varianty AID se ve všech použitých funkčních testech jeví jako katalyticky neaktivní. CSR, indukce mutací i dvouřetězcových zlomů v Ig Sm byly v buňkách exprimujících alternativně sestřizené AID transkripty pod hranicí detekce použitých esejí. **Závěr:** Výsledky analýzy aktivity sestřihových variant AID v myších stimulovaných B buňkách (AID-/-) poukazují na ztrátu funkce. Role sestřihových variant AID exprimovaných u CLL zůstává nejasná a jejich funkce je třeba dále analyzovat za použití lidských linií odvozených z B buněčných malignit a klinických vzorků.

Výzkum je financován z programu SoMoPro II, který je podpořen EU (REA č. 291782). Výzkum je dále spolufinancován JMK. Tento materiál odráží pouze postoje autora a EU není odpovědná za jakékoli možné použití informací obsažených v takovém materiálu.

XXVII/378. ANALÝZA VYUŽITÍ RADIOTERAPIE U PACIENTŮ S HEMATOLOGICKÝMI MALIGNITAMI V PRŮBĚHU PĚTI LET PROVOZU MODERNIZOVANÉHO ONKOLOGICKÉHO CENTRA ORAK FN PLZEŇ

VOKURKA S., FÍNEK J., SVOBODA T., VOTAVOVÁ M., HAVRÁNEK K., ŠINDELÁŘOVÁ B., SALVÉT J., VOJTÍŠEK R., VASILEV K.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Úvod: Hlavní léčebnou modalitu v oblasti hematologické onkologie představuje systémová léčba s využitím chemoterapie, imunoterapie, cílené léčby a transplantací krvetvorných buněk, i radioterapie má zde léčebný potenciál. V roce 2011 byl zahájen provoz v nových prostorách Onkologické a radioterapeutické kliniky FN Plzeň s vybavením v podobě čtyř moderních lineárních urychlovačů, vč. možností stereotaxe, RTG a CT simulátoru a plánovacích systémů pro techniky IMRT a VMAT. U příležitosti pěti let byla provedena analýza využití radioterapie v léčbě hematologických malignit. **Metodika:** Analýza indikací k radioterapii (RT) v období 1/2011–1/2016 u dospělých a dětských pacientů s hematologickou malignitou ve FN Plzeň, demografické charakteristiky, klasifikace a lokalizace malignity, charakter indikace RT v kontextu s efektem předchozí systémové léčby, efekt RT, komplikace, další sledování a příčiny úmrtí. **Výsledky:** V 1/2011–1/2016 bylo realizováno 94 indikací k RT. S mediánem sledování 1,8 (4,9–0,1) roku zemřelo 32 % pacientů (progrese malignity 77 %, jiné důvody 23 %), žije 68 % a 54 % je v trvajícím CR v místě RT. Medián celkové dávky byl 40 (12–65) Gy s využitím techniky IMRT na oblasti hrudníku a techniky 3D-CRT především v jiných oblastech. Kromě dvou případů těžké mukozitidy dutiny ústní a jednoho přechodného útlumu krvetvorby nedošlo k významným komplikacím. Indikace z pohledu klasifikace malignity: non-Hodgkinův lymfom (48 %), Hodgkinův lymfom (24 %), mnohočetný myelom a solitární plazmocytom (16 % a 2 %), akutní leukemie (10 %). Postavení RT z pohledu plánu, urgencye a linie indikace: adjuvance při dosažení CR malignity po úvodní systémové léčbě (17 %, věk 41 (6–64) let), RT jako další modalita po dosažení pouze PR a SD po úvodní systémové léčbě (53 %, věk 61 (19–86) let), RT jako samostatná léčba indikovaná jako nevhodnější postup s ohledem na lokalitu a rozsah tumoru, kontraindikace a únosnost k chemoterapii a nebo specifický léčebný protokol (30 %, věk 69 (26–91) let). **Závěr:** RT má nadále své plně odůvodněné místo v léčbě hematologických malignit ve FN Plzeň, kdy hlavním postavením v posledních pěti letech byla RT jako léčba 2. linie při nedostatečné odpovědi na systémovou léčbu, dále pak jako samostatná léčba u pacientů se signifikantním posunem ($p = 0,024$) do vyšších ročníků a s recidivou malignit, a dále pak jako profylaxe CNS u akutních leukemií. Hlavním typem malignity s indikací RT jsou lymfomy, méně pak myelom. Tolerance RT byla obecně velmi dobrá s minimem vážných komplikací a s velmi dobrou léčebnou odpovědí. Problémem zůstávají systémové recidivy.

XXVII/379. SÉROVÝ PROFIL CYTOKINŮ, CYTOKINOVÝCH RECEPTŮ A ADHEZNÍCH MOLEKUL U PACIENTŮ S NOVĚ DIAGNOSTIKOVANOU AKUTNÍ LYMFOLASTICKOU LEUKEMIÍ A U ZDRAVÝCH JEDINCŮ

HORÁČEK J. M.¹, KUPSA T.¹, VANĚK J.², JEBAVÝ L.¹, ŽÁK P.³

¹ Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové, ² Katedra informatiky a kvantitativních metod, Fakulta informatiky a managementu, Univerzita Hradec Králové, ³ IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Východiska: Cílem studie bylo porovnání sérového profilu cytokinů a adhezních molekul u pacientů s nově dg. akutní lymfoblastickou leukemií (ALL) a u zdravých jedinců. Dále byly hodnoceny vzájemné korelace jednotlivých analytů zvláště v obou skupinách. **Metodika:** Do studie bylo zařazeno 30 pacientů s ALL (medián věku 46, rozpětí 22–75 let, 20 mužů) a 15 zdravých dárců krve (medián věku 41, rozpětí 25–58 let, 11 mužů). Hodnotili jsme sérové hladiny celkem 31 analytů, a to 21 cytokinů, 4 cytokinové receptory, 5 adhezních molekul a matrix metaloproteináza-9. Z cytokinů byly měřeny interleukiny (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-23), epidermal growth factor (EGF), granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), interferon- γ (IFN- γ), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), tumour necrosis

factor- α (TNF- α), vascular endothelial growth factor (VEGF), dále solubilní receptory pro IL-2 (sIL-2R α), IL-6 (sIL-6R), TNF typu 1 a 2 (sTNFR-1,-2). Z adhezních molekul byly měřeny hladiny E-selektinu (E-SEL), L-selektinu (L-SEL), P-selektinu (P-SEL), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) a vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1). Všechny analyty byly měřeny biočipovou technologií na analyzátoru Evidence Investigator (Randox). Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné. **Výsledky:** U pacientů s ALL jsme ve srovnání se zdravými jedinci zjistili statisticky významné zvýšení sérové hladiny IL-6, IL-8, IL-15, MIP-1 α , MCP-1, sIL-2R α , sIL-6R, sTNFR-1, sTNFR-2, L-SEL, ICAM-1 a VCAM-1 ($p < 0,01$). Dále jsme u pacientů s ALL zjistili statisticky významné snížení sérové hladiny IL-3, IL-4 a GM-CSF ($p < 0,01$). Ve skupině pacientů s ALL jsme prokázali statisticky významné korelace mezi sTNFR-1 a sTNFR-2 ($r = 0,805$; $p < 0,0001$), IL-1 α a IL-4 ($r = 0,700$; $p = 0,008$), sTNFR-2 a MIP-1 α ($r = 0,657$; $p = 0,037$), sTNFR-2 a VCAM-1 ($r = 0,652$; $p = 0,044$). V kontrolní skupině byly prokázány statisticky významné korelace mezi EGF a IL-7 ($r = 0,876$; $p = 0,009$), EGF a IL-8 ($r = 0,856$; $p = 0,022$). **Závěr:** Naše výsledky ukazují, že sérové hladiny některých cytokinů, cytokinových receptorů a adhezních molekul jsou významně odlišné u pacientů s nově dg. ALL ve srovnání se zdravými jedinci a mají vztah k aktivitě onemocnění. Dále jsme zjistili statisticky významné korelace mezi některými analyty. Není jasné, zda tyto změny mohou sloužit jako prognostické ukazatele u ALL. Další studie na větším počtu pacientů a srovnání se zavedenými prognostickými faktory budou nezbytné.
Podpořeno z projektu RO 1011 (FVZ).

XXVIII. Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých

XXVIII/3. 192 SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ PO LÉČBĚ SOLIDNÍCH NÁDORŮ V DĚTSTVÍ – ZKUŠENOSTI AMBULANCE POZDŇNÍCH NÁSLEDKŮ KDHO

KRUSEOVÁ J.¹, ZICHOVÁ A.¹, ČEPELOVÁ M.¹, GANEVOVÁ M.¹, DVOŘÁKOVÁ M.², KODET R.³, LISCHKE R.⁴, STARÝ J.¹

¹ Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha, ² Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN v Motole, Praha,

³ Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN v Motole, Praha, ⁴ III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN v Motole, Praha

Úvod: Současná úroveň léčby solidních nádorů u dětí zvýšila počet vyléčených na více než 80 %. Její agresivita může v dlouhodobém výhledu poškodit kvalitu jejich života vznikem pozdních léčebných komplikací. Mezi nejzávažnější pozdní následky patří sekundární nádory. Kumulativní riziko jejich vzniku je 5–12 % v průběhu 20 let po ukončení léčby. V naší práci sledujeme incidenci sekundárních nádorů u pacientů po léčbě solidních nádorů léčených na Klinice dětské hematologie a onkologie FN v Motole. **Metody:** V období 1979–2012 jsme hodnotili výskyt SN u 2 630 dlouhodobě sledovaných pacientů na ambulanci pozdních následků. **Výsledky:** U 186 pacientů jsme diagnostikovali 192 sekundárních nádorů. Základní údaje: 84 žen a 85 mužů; medián věku při první diagnóze 7,81 let (0,04–18,6 let). Pozitivní rodinnou onkologickou anamnézu mělo 47 pacientů. První nádorová diagnóza: Hodgkinův lymfom 46, non-Hodgkinův lymfom 15, nádory měkkých tkání 16, nádory CNS 13, neuroblastom 10, retinoblastom 6 a další diagnózy 79. Chemoterapii mělo 142 pacientů (z toho 22 megachemoterapii), radioterapii mělo 111 pacientů, pouze operační výkon 7 pacientů. Medián vzniku sekundárního nádoru byl 13,3 let (0,6–31,1 let) po ukončení léčby. Sekundární nádory: leukemie/MDS 33, nádory měkkých tkání 28, nádory CNS 27, nádory štítné žlázy 26, nádory prsu 11 a ostatní nádory 67. Kumulativní incidence SN pro všechny diagnózy CI 7,4 % nad 20 let. **Výsledek:** V kompletní remisi žije 119 (64 %), zemřelo 55 (30 %) (52 SN, 2 transplantační mortalita, 1 srdeční selhání), 12 (6 %) žije s nádorovým onemocněním. **Závěr:** Současná analýza reflektuje především léčbu 70. a 80. let minulého století, kdy se používaly maximální dávky cytostatik a radioterapie s cílem maximálně ovlivnit přežití pacientů. V období delším 20 let od ukončené léčby primárního nádoru má stoupající trend.

XXVIII/330. ANALÝZA PŘÍČIN POZDŇNÍ DIAGNOSTIKY NÁDORŮ U ADOLESCENTŮ A MLADÝCH DOSPĚLÝCH – JAKÁ JE ROLE LÉKAŘE PRIMÁRNÍHO KONTAKTU?

BAJČIOVÁ V.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Východiska: Celkové přežití v onkologii výrazně ovlivňuje délka trvání iniciálních příznaků a rozsah nemoci v čase diagnózy. U dospívajících téměř 75 % pacientů přichází s pokročilým nádorem a/nebo přítomnými metastázami. Příčin pozdní diagnózy je několik, a to na všech úrovních – nejenom na straně laické veřejnosti (pacienta a jeho rodiny), ale problém se může objevit i na straně profesionálů-zdravotníků (ošetřujícího lékaře či systému zdravotní péče). **Cíl:** Analýza příčin pozdní diagnózy nádorů u dospívajících na základě klinické zkušenosti a vlastního souboru pacientů. 1) Příčiny ze strany pacienta: osobnostní změny v rámci puberty, neznalost rizika a vlastního těla, nedostatečná zdravotní výchova, podcenění příznaků; 2) příčiny ze strany rodiny: neznalost, lhostejnost, nedostatek času, pozornost zaměřena na sociální otázky a vzdělání, socio-ekonomická úroveň rodiny není vždy zásadní; 3) příčiny ze strany ošetřujícího lékaře: neznalost, lhostejnost, vyhoření, povrchnost, rutina, nedostatek času, množství administrativní práce; 4) příčiny ze strany systému zdravotní péče: rigidní systém, striktní věkové hranice. Role lékaře primárního kontaktu je důležitá na všech úrovních – primární a sekundární prevence, edukace a zdravotní výchova, důvěrná znalost pacienta a prostředí, ve kterém žije, znalost rodiny, časný záchyt varovných příznaků, spolupráce s dětským onkologem. **Závěr:** Jedním z hlavních faktorů ovlivňujících úspěšnost léčby, prognózu pacienta a jeho šanci na vyléčení je včasná a správná diagnóza. Oddálení léčby v důsledku pozdního rozpoznání nemoci může mít často fatální následky. Velké procento dospívajících pacientů přesto přichází s pokročilou a metastatickou nemocí. Zlepšit stávající stav lze zásahem na všech úrovních – je nutné potencovat zdravotní osvětu a budovat u mladých lidí pocit odpovědnosti za své zdraví. Mnoho rezerv se skrývá v systému zdravotní péče. Lékař primárního kontaktu má mimořádnou důležitost v oblasti prevence (primární i sekundární). Jeho rozhodnutí může být pro mladého pacienta osudové.

XXIX. Jiné malignity (ostatní, jinde nezařaditelné malignity)

XXIX/315. RESEKCE MALIGNÍCH NÁDORŮ TENKÉHO STŘEVA

NĚMEC L.¹, FABIAN P.²

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

Úvod: Maligní nádory tenkého střeva představují pouze 1,4 % všech nádorů GIT a jen 0,1–0,3 % všech zhoubných novotvarů. V ČR se incidence pohybuje okolo 1,5/100 000 obyvatel, tento počet je oproti období před 40 lety zhruba trojnásobný. Ročně je v ČR hlášeno asi 75 nových případů. Patologicky jde o adenokarcinomy, neuroendokrinní nádory (NET), lymfomy a mezenchymální nádory (sarkomy a vřetenobuněčné stromální nádory – GIST). Do tenkého střeva metastazuje nejčastěji maligní melanom a karcinomy – tlustého střeva, prsu, vaječnicků a ledvin. Klinické příznaky jsou nespecifické a diagnostika nesnadná. Spíše než pomocí endoskopických metod se v praxi diagnóza stanovuje na základě zobrazovacích vyšetření (CT, MRI, PET), nezdědka bývá diagnóza ale předoperačně nejasná. S výjimkou lymfomů, kde se operace doporučuje pouze v případě komplikací, jako je obstrukce nebo krvácení, je základní léčebnou metodou primárních i sekundárních nádorů tenkého střeva radikální chirurgická resekce. Role chemoterapie je v případě karcinomů nejasná (vzhledem k malému výskytu nádorů nejsou k dispozici přesvědčivá data) a většinou se opírá o schémata chemoterapie kolorektálního karcinomu. U GIST mají prokazatelný terapeutický účinek inhibitory tyrozinkinázy. Účinnost chemoterapie v léčbě NET je nízká, konzervativní léčba (analoga somatostatinu) je zaměřena na tlumení karcinoidového syndromu. **Metoda:** Autoři retrospektivně analyzovali soubor 104 nemocných, kteří v Masarykově onkologickém ústavu podstoupili v posledních 10 letech, tedy v období 2006–2015, resekční výkon na tenkém střevě pro diagnózu maligního nádoru. Paliativní operace zahrnuté nebyly. **Výsledky:** Z uvedeného počtu 104 operací bylo 46 nádorů primárních a 58 sekundárních. U primárních nádorů se jednalo ve 13 případech o adenokarcinom, ve 14 o GIST, NET byl přítomen 18krát, leiomyosarkom 1krát. Sekundární nádory byly způsobeny nejčastěji metastazováním kolorektálního karcinomu (22), maligního melanomu (11) a karcinomu ovaria (10). **Závěr:** Zhoubné nádory tenkého střeva jsou poměrně vzácné, jejich incidence ale v posledních desetiletích zvolna narůstá. Zásadními prognostickými faktory jsou pokročilost onemocnění a radikalita provedeného chirurgického výkonu.

XXX. Varia

(ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)

XXX/119. NE KAŽDÁ METASTÁZE JE METASTÁZOU

DOBIAŠOVÁ B., PETRÁKOVÁ K., ZVARÍKOVÁ M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Předkládáme kazuistiku 50leté pacientky léčené pro hormonálně dependentní karcinom prsu I. klinického stadia. V rámci primární léčby pacientka absolvovala chirurgický výkon (parciální mastektomie) a radioterapii, standardně byla indikována adjuvantní hormonoterapie tamoxifenem. Po třech letech od zahájení bylo na MRI diagnostikováno ložiskové jaterní postižení charakteru metastatické infiltrace. Tento ložiskový proces byl následně potvrzen i dalšími zobrazovacími metodami. Histologicky ani po opakovaných jaterních rebiopsiích nádorové změny zachyceny nebyly. Vzhledem k přetrvávajícímu rozporu bylo doporučeno provedení diagnostické laparotomie. Ze získaného materiálu byl následně histologicky potvrzen obraz kompatibilní s reaktivní lymfoidní hyperplazií, pseudolymfom jaterní tkáně v terénu steatózy až steatohepatitidy. Jedná se o velice vzácné onemocnění, které je charakterizováno nenádorovou proliferací lymfatické tkáně v extranodálních lokalitách. Nález na zobrazovacích metodách je často náhodný u klinicky asymptomatických pacientů, více v ženské populaci. Ložiska mohou připomínat primární maligní jaterní postižení jako hepatocelulární karcinom nebo cholangiokarcinom. Přesná etiologie této léze není známa, často však bývá asociována s předcházejícími malignitami, vč. karcinomu prsu nebo zánětlivými a autoimunitními procesy. Onemocnění je většinou pomalu progredující, zaznamenány jsou i případy spontánní regrese. Doposud bylo v literatuře popsáno pouze kolem 50 případů.

XXX/348. ANTIKOAGULAČNÍ MEDIKACE A SYNDROM HORNÍ DUTÉ ŽÍLY

KUDĚLOVÁ J.

Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Bronchogenní karcinom je častou příčinou syndromu horní duté žíly. Omezení průtoku krve do pravé síně je v tomto případě způsobeno útlakem horní duté žíly nebo přímo prorůstáním nádoru do jejího lumenu. Mezi základní přístupy v léčbě syndromu horní duté žíly vedoucí ke zmenšení velikosti tumorózní masy a otoku patří chemoterapie, radioterapie a kortikosteroidy. V praxi se také využívá antikoagulační terapie, nicméně ta by měla být vyhrazena pro léčbu obstrukce způsobené trombózou. V krátkém sdělení bude diskutován přínos terapeutických dávek antikoagulace v léčbě syndromu horní duté žíly způsobeného malignitou.

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

XXXI/246. KLINICKY RELEVANTNÍ LÉKOVÉ INTERAKCE CÍLENÉ BIOLOGICKÉ LÉČBY V ONKOLOGII

SOUČKOVÁ L.¹⁻³, PAVELKA Z.⁴, ŠTĚRBA J.⁴

¹ Farmakologický ústav, LF MU, Brno, ² MOÚ, Brno, ³ FN Brno, ⁴ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Úvod: Přestože recentní výsledky dokazují, že stále více pacientů s onkologickým onemocněním má prospěch z nových léčebných strategií a výhod doprovodné medikace, což je prokázáno jednak snížením mortality, ale také zvyšující se kvalitou života, je používání nově registrovaných léků spojeno se zvýšeným rizikem klinicky závažných lékových interakcí, které se během klinického hodnocení nemusí u selektované populace projevit a lékaři by měli být při jejich použití zvláště obezřetní. **Metodika:** Klinicky závažné lékové interakce jsou velmi pravděpodobně významnou příčinou morbidity a mortality u těchto pacientů. Onkologičtí pacienti jsou zvláště rizikovou skupinou vzhledem k úzkému terapeutickému indexu a vysoké toxicitě klasických antineoplastik. V kombinaci jsou současně podávány chemoterapeutika spolu s bohatou podpůrnou léčbou (antiinfektiva, antiulceróza, antiemetika, antikonvulziva atd.). V poslední době se kombinují biologika a malé molekuly jako např. inhibitory kinázových receptorů. **Zpracování:** V rámci této práce jsou diskutovány nejčastější lékové interakce mezi výše zmíněnými skupinami léčiv, jejich klinická relevance a doporučení, jak jim předcházet a vyhnout se potenciálně fatálním lékovým interakcím. Ačkoli nelze všem lékovým interakcím předcházet, u každého pacienta by měla být snaha minimalizovat riziko jejich vzniku výběrem vhodného zástupce z dané skupiny a sledováním projevů vzájemného působení léčiv a následného zveřejnění klinické zkušenosti s danou kombinací. **Výsledky:** Vzhledem ke vzrůstajícímu počtu stále nových léků je zcela zásadní sledovat nejnovější informace o výskytu lékových interakcí před poskytnutím konkrétního terapeutického doporučení. Prostřednictvím zvýšeného povědomí o klinicky závažných lékových interakcích a pravidelnou spoluprací s klinickými farmaceuty mohou lékaři minimalizovat riziko vzniku lékových toxicit a závažných nežádoucích účinků léčiv.

XXXI/339. NEJČASTĚJŠÍ LÉKOVÉ INTERAKCE V ONKOLOGII

KOZÁKOVÁ Š.¹, GONĚC R.^{1,2}

¹ Ústavní lékárna, MOÚ, Brno, ² Úsek klinických hodnocení, MOÚ, Brno

O lékové interakci mluvíme tehdy, když při současném podávání dvou nebo více léků dojde ke změně účinku některého z nich. Příčinou změněného účinku může být i potrava, nápoje nebo jiné chemické látky, které se dostanou do organismu z okolí. Lékové interakce jsou závažnou příčinou toxicity a nežádoucích účinků léků (NÚL) a jejich rozpoznání je často diferenciatně diagnostický problém. Pojem lékových interakcí bývá často spojován pouze s negativními dopady lékové terapie. Racionálně použité lékové kombinace mohou naopak zvýšit farmakodynamický i klinický efekt terapie, umožňují použití nižších dávek, a tím i snížení toxicity a NÚL. Příkladem je kombináční farmakoterapie hypertenze, imunosupresivní trojkombinace po transplantacích, antimikrobiální kombinace nebo protinádorová léčba. Významně vyšší výskyt lékových interakcí se objevuje u pacientů starých, chronicky nemocných a těžce nemocných. Incidence lékových interakcí je závislá též na počtu podávaných léků, genetických dispozicích (např. pomalý a rychlý acetylátor) a současně probíhajícího onemocnění (např. onemocnění jater, ledvin, horečka). Výskyt klinicky významných lékových interakcí je výrazně vyšší u některých lékových skupin, zejména u léků s úzkou terapeutickou šíří. Závažné lékové interakce se objevují častěji u kardiotonik, antikoagulancií, perorálních antidiabetik, antikonvulziv, cytostatik, imunosupresiv a antihypertenziv, nejnověji u některých statinů. Většina těchto interakcí je predikovatelných, můžeme tedy předcházet mnohdy závažným poškozením pacientů. Výskyt lékových interakcí mohou zvyšovat i sami pacienti svým samoléčitelstvím, o kterém většinou neinformují ošetřujícího lékaře.

XXXI/363. KLINICKÉ STUDIE ČASNÝCH FÁZÍ – JEJICH SPECIFIKA V PRAXI A KOMUNIKACE S PACIENTEM

HANÁKOVÁ M., HOROVÁ R., VAVROUCHOVÁ K., DEMLOVÁ R.

Oddělení klinických hodnocení, MOÚ, Brno

Klinická hodnocení časných fází I a II jsou nezbytným krokem před zahájením velkých randomizovaných studií fáze III a registrací léčivého přípravku, pokud prokáže dostatečnou účinnost a bezpečnost. Jedná se o nejnáročnější klinická hodnocení jak z pohledu zkoušejícího a jeho týmu, tak i z perspektivy subjektu hodnocení, kterým je v onkologických studiích i ve fázi I vždy pacient a nikoliv zdravý dobrovolník. Výzkumné cíle jednotlivých fází vývoje léčiva jsou dobře známy (základní farmakokinetické parametry a maximálně tolerovaná dávka ve fázi I a prvotní ověření účinnosti a bezpečnosti ve fázi II), jaká jsou však specifika jejich provádění pro zdravotnické zařízení, tým zkoušejících a zejména pro pacienta, který se studie časných fází účastní? Výchozím zdůvodněním náročnosti studií časných fází je skutečnost, že o hodnoceném léčivém přípravku, jeho farmakologickém působení a nežádoucích účincích je známo pouze velmi omezené množství informací. Přísný výběr pacientů, nestandardní procedury během screeningu i léčby, častý odběr biologického materiálu, přísné sledování bezpečnosti i vysoké nároky na kvalitu dat a dodržování protokolu, to jsou jen některé z aspektů, které realizaci klinického hodnocení časných fází provázejí. Pacient vstupuje do klinického hodnocení pouze na základě dobrovolného informovaného souhlasu. V případě klinických hodnocení časných fází – a zejména fáze I – je však nutné si uvědomit, že terapeutický cíl jeho účasti je zpravidla pouze sekundárním hodnoceným parametrem. V kombinaci s častými intervenčními procedurami (biopsie, farmakokinetika apod.) a rizikem závažných nežádoucích účinků zkoumaného léčivého přípravku si tedy můžeme klást otázku, jaké jsou další motivace pacienta pro vstup do klinického hodnocení, když osobní prospěch je deklarován jako nejistý. Pacient tedy musí být jednoznačně edukován nejen prostřednictvím formuláře informovaného souhlasu, ale i týmem zdravotnických pracovníků, kteří jsou k tomu oprávněni. Pacient má právo s účastí nesouhlasit, případně svůj souhlas s účastí ve studii kdykoliv odvolat. Správná a hlavně kontinuální komunikace s pacientem a jeho rodinou, a to nejen ze strany lékaře, ale i studijního koordinátora či studijní sestry, je tedy důležitým faktorem pro hladký průběh klinického hodnocení.

XXXII. Základní a aplikovaný výzkum v onkologii

XXXII/20. ANALÝZA MECHANIZMŮ PŘENOSU SIGNÁLU A OPRAVY POŠKOZENÍ DNA U GLIOBLASTOMU A HLEDÁNÍ MOLEKULÁRNĚ CÍLENÉ LÉČBY V KOMBINACI S LÉČBOU KLASICKOU

HAMERLÍK P.¹, KALITA O.², BOUCHAL J.³, EHRMANN J.³, BÁRTEK J.⁴

¹ Danish Cancer Society Research Center, Copenhagen, Denmark, ² Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc,

³ Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc, ⁴ Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomouc

Maligní nádory astroglálního původu patří mezi nejčastější formy nádorů CNS, kde nejagresivnějším typem s nejhorší prognózou je glioblastoma multiforme (GBM). Naše výsledky potvrdily u tohoto onemocnění spontánní aktivaci mechanismů signalizace a odpovědi na poškození DNA (souhrnně OPD), zejména aktivaci signálních drah kináz ATM-Chk2 a ATR-Chk1 a jejich efektorů jako např. 53BP1 nebo p53. Konceptně je rovněž důležitý rozdíl ve srovnání s jinými typy často se vyskytujícími solidními nádory – u gliomů jsme ve srovnání s různými typy karcinomů zjistili dosud celkově nejvyšší expresi markerů OPD, a to již u gliomů WHO stupně II. K dalším prioritním výsledkům patří zjištění, že oxidativní stres a stupeň oxidativního poškození DNA je výrazný až v pokročilém stadiu patogeneze gliomů (u GBM, stupeň IV podle WHO), na rozdíl od velmi časně aktivace (již u gliomů WHO stupně II) signálních drah ATR-Chk1 (svědčící o odpovědi na replikační stres) a dráhy ATM-Chk2 (aktivované zlomy DNA). Význam našich výsledků spočívá také v oblasti hledání nových biomarkerů a možného využití pro nové strategie cílené léčby mozkových malignit. Naše práce potvrdila možnost detekce panelu DDR markerů na parafinových řezech několika typů mozkových nádorů a potvrdila možnosti detekce stupně aktivace obou hlavních signálních drah: ATR-Chk1 a ATM-Chk2, jakož i stanovení stupně oxidativního poškození DNA přímo na bioptickém materiálu. Klinický význam má stanovení stupně aktivace VEGF receptorů, markerů významných s ohledem na jejich hodnotu předpovědět reakci na inhibitory vaskularizace, jakož i kombinace s biomarkery kmenových buněk na parafinových řezech, s perspektivou cílené terapie v neuroonkologii. Dalším významným přínosem našich analýz jsou nové poznatky o mechanismech rezistence či naopak citlivosti buněk GBM, zejména pak tzv. kmenových nádorových, CD133-positivních buněk. Nalezli jsme jednak nový mechanismus rezistence těchto buněk na dnes hojně používanou anti-vaskularizační terapii a navrhli strategii, jak těchto poznatků využít v kombinaci s radioterapií. Dále jsme objevili mechanismus zvýšené citlivosti kmenových buněk GBM na PARP inhibitor, nově uznaný lék cílený na jeden z důležitých enzymů signalizace poškození DNA, a tedy nadějnou možnost využít těchto poznatků k personalizovanému přístupu léčby v neuroonkologii, zvláště v kombinaci s radioterapií.

XXXII/69. DETECTION OF ALTERED MIRNA AND PIRNA EXPRESSION LEVELS IN RENAL CELL CARCINOMA BY NGS

ILIEV R.¹, FALTEJSKOVÁ-VYCHYTILOVÁ P.¹, OŽANOVÁ Z.¹, RYBECKÁ S.¹, RADOVÁ R.², STANÍK M.³, DOLEŽEL J.³, FEDORKO M.⁴, PACÍK D.⁴, SLABÝ O.⁵

¹ Molecular Oncology II, CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, ² Medical Genomics, CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, ³ Department of Urologic Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno,

⁴ Department of Urology, University Hospital Brno, ⁵ Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno

Introduction: MicroRNAs (miRNAs) are the class of small non-coding RNAs long 21–25 nucleotides. They play an important role in regulation of transcription. They affect gene expression at post-transcriptional levels through binding to complementary mRNAs and mediate their degradation in RISC complex. Piwi-interacting RNAs (piRNAs) is newly discovered class of small non-coding RNA. They are single-stranded RNAs long 26–31 nucleotides. They are involved in silencing of transposable elements and also participate in sequence-specific chromatin modifications. Deregulation of piRNAs was observed in kidney, bladder, gastric, breast, pancreatic and liver cancers. **Patients and Methods:** In our study we used the tumor tissue and the paired adjacent non-tumor renal parenchyma of 12 patients (7 males and 5 females) with renal cell carcinoma (RCC) hospitalized in Masaryk Memorial Cancer Institute. RNA was isolated with mirVana™ miRNA Isolation Kit. For preparing RNA library was used TruSeq Small RNA Sample Preparation Kit from Illumina and then the miSeq sequencing technology was used to detect small RNAs. **Results:** In our 12 paired samples of tumor tissue and the paired adjacent non-tumor renal parenchyma we detected 283 miRNAs with > 1 read in at least 13 samples. 55 miRNAs were statistically significant different expressed ($p < 0.05$) in tumor tissue then in adjacent non-tumor parenchyma. MiRNAs with most significant altered expression ($p < 0.01$) were miR-129, miR-138, miR-142, miR-149, miR-154, miR-155, miR-200b, miR-210, miR-218, miR-340, miR-584, miR-885, miR-891a, miR-1270, miR-3690 and miR-7641. After piRNA sequences analysis we found 440 piRNAs with > 1 read in at least 13 samples. From these piRNAs were 38 piRNAs statistically significant deregulated ($p < 0.01$). Most statistically significant altered expression levels were observed in piR-1207, piR-2107, piR-2155, piR-12487, piR-12488, piR-21508, piR-23230, piR-26525, piR-26527 and piR-28131. **Conclusion:** In our pilot profiling study of miRNA and piRNA in RCC we found altered expression patterns in tumor tissue and paired adjacent non-tumor renal parenchyma. We successfully detected some miRNAs (e.g. miR-155, miR-210, miR-200b) described as deregulated in accordance with previous studies. However, further validation on a larger set of patients is needed for elucidation of role miRNAs and piRNAs in molecular pathology of RCC.

This work was supported by IGA MZCR No: NT/13860-4/2012, NT/13549-4/2012, NT/13547-4/2012, NT/13514-4/2012.

XXXII/131. NÁDOROVÁ IMUNOTERAPIE ZALOŽENÁ NA MECHANIZMECH VROZENÉ IMUNITY

ŽENKA J., CAISOVÁ V.

Přírodovědecká fakulta, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Pro naše studium jsme použili vysoce invazivní model myšího melanomu. Vyvinuli jsme originální imunoterapii založenou na mechanismech vrozené imunity. Principem terapie je synergie agonistů TLR receptorů s uměle opsonizovanými nádorovými buňkami. Ligandy TLR stimulují zánět v nádorovém prostředí

a infiltrující buňky jsou následně nasměrovány na nádorové buňky nesoucí ukotvené agonisty fagocytárních receptorů. Infiltrující fagocyty (neutrofil, makrofágy) zabíjejí a fagocytují nádorové buňky. Optimalizovaná terapie vede ke zmenšování nádorů a jejich eliminaci a významně prodlužuje přežití. Naše první terapeutické směsi obsahovaly LPS jako TLR4 agonistu. Nabízely možnost léčení psů a koček, nicméně v humánní medicíně tento přístup nelze použít z toho důvodu, že LPS je pro lidi nebezpečný. Proto jsme studovali jiné možnosti terapie. Popsali jsme zajímavé použití tepelně inaktivovaných bakterií *Mycobacterium tuberculosis*. Ukotvení těchto bakterií ke stěnám nádorových buněk vedlo k dramatickému zvýšení léčebných schopností této terapie. Nabízí to možnost použití v humánní medicíně, jelikož podobné bakterie (*M. bovis*, BCG) jsou používány desítky let pro terapii karcinomu močového měchýře ve své volné, tudíž nedostatečně účinné formě. Dále jsme se zaměřili na vývoj účinné imunoterapie vedoucí k dlouhodobému přežití. Terapie založená na resiquimodu v kombinaci s ukotveným mananem a komponentami podporujícími získanou imunitu vedla k 83% uzdravení myši s melanomem. Tyto myši, žijící již déle než jeden rok, jsou plně chráněny proti retransplantaci nádorů. Cílem našeho dalšího výzkumu bylo používat v imunoterapii pouze dobře definované jednoduché sloučeniny. Terapie založená na směsi obsahující sodnou sůl kyseliny lipoteichoové vedla k dramatickému zmenšení nádoru a k uzdravení rovněž 83 % myši s melanomem.

XXXII/132. ANALÝZA A MORFOLOGICKÁ CHARAKTERIZACE BUNĚČNÝCH PROCESŮ VEDOUČÍCH K NÁRŮSTU AGRESIVITY NÁDOROVÝCH BUNĚK – REAKCE NA TERAPII

BALVAN J.¹, RAUDENSKÁ M.¹, GUMULEC J.¹, KŘÍŽOVÁ A.², MASAŘÍK M.¹

¹ Ústav patologické fyziologie, MU, Brno, ² Vysoké učení technické v Brně

Rezistence nádorových buněk je jedním z hlavních problémů v terapii nádorového onemocnění. Nádorové buňky využívají různé procesy a mechanismy umožňující vyrovnat se se stresovými podmínkami vyvolanými terapií a vyhnout se buněčné smrti. Analýza procesů zodpovědných za rezistenci nádorových buněk je velmi obtížná. Moderní molekulárně biologické a biochemické metody představují bohatý zdroj informací, jejichž analýza a následné vyvození závěrů jsou však často velmi složité.

V mnoha případech se jedná o tzv. end-

point analýzy bez možnosti sledování

časové závislosti jednotlivých procesů.

V naší studii jsme se zaměřili na sledování

nádorových buněčných linií v čase (48 hod).

Dlouhodobé sledování nádorových buněk v přítomnosti látky způsobující tvorbu reaktivních forem kyslíku (ROS) odhalilo několik unikátních procesů.

Metastatické nádorové buněčné linie se mitofágií velmi brzy zbavily mitochondrií a reverzní onkózou vypudily části cytoplazmy s toxickými metabolity.

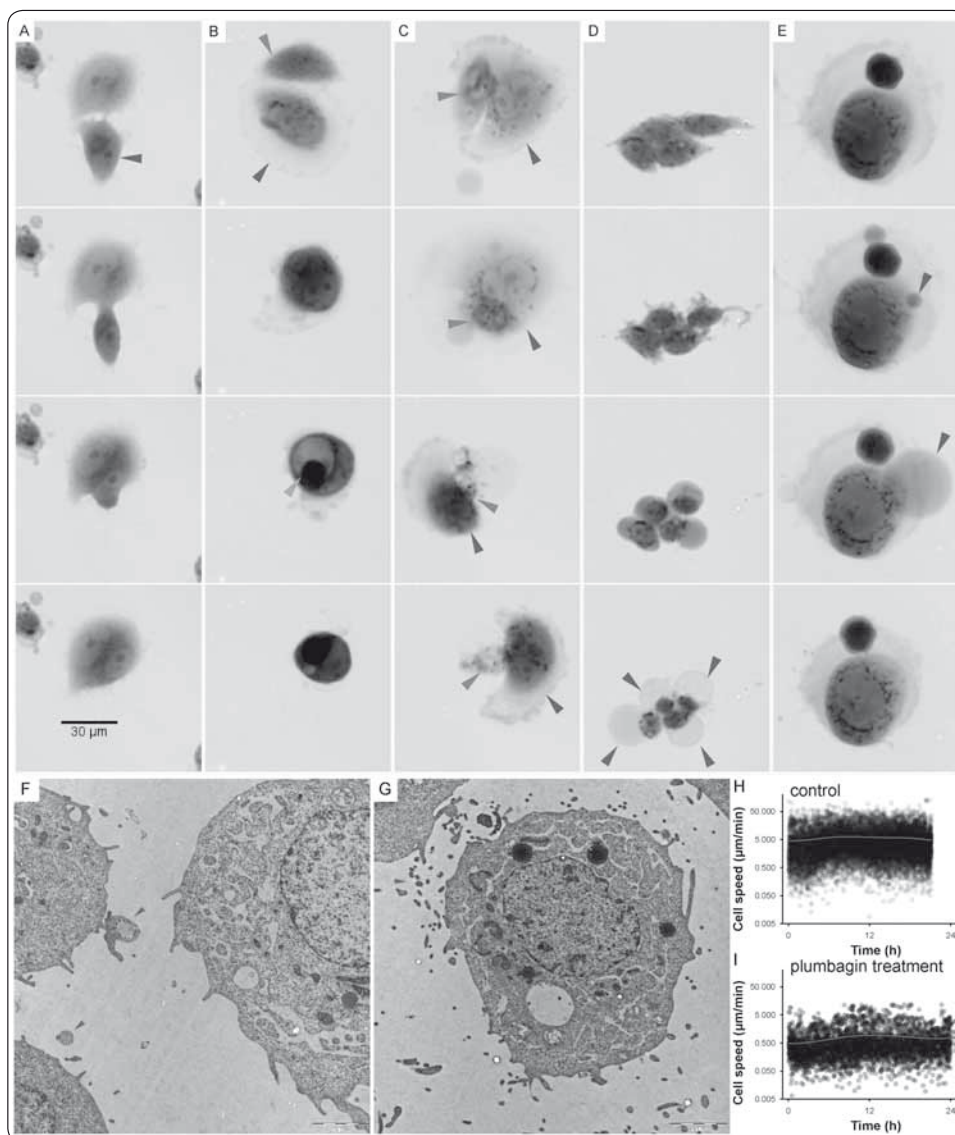
Některé buňky začaly interagovat s buňkami v okolí. V populaci metastatických nádorových buněk se nám podařilo zachytit četné mezibuněčné interakce (karnibalismus, entózu).

Díky těmto časosběrným experimentům jsme získali informace o časové návaznosti jednotlivých buněčných procesů.

Ve vybraných časových bodech jsme provedli analýzy klasickými molekulárně biologickými, biochemickými a mikroskopickými metodami (qRT-PCR, western blot, průtoková cytometrie, transmisní elektronová mikroskopie a fluorescenční mikroskopie).

Výsledky těchto analýz (TEM, FM, průtoková cytometrie, WB) potvrdily, že nádorové buňky využívají ve stresových podmínkách autofágií, která funguje jako mechanismus rychlé adaptace na stres (ROS).

V časovém intervalu 20 hod jsme zaznamenali buněčné splynutí (entózu), které mělo za následek vznik polynukleární buňky. qRT-PCR analýza odhalila v tomto časovém intervalu značný nárůst exprese genů typických pro pluripotentní charakter buněk (NANOG, SOX, POU5). Zjistili jsme tak, že nádorové buňky v tomto časovém intervalu podstupují jakousi obnovu buněčné populace, dediferencují



a snadno se tak adaptují na různé typy stresu. Dlouhodobé sledování buněčné populace představuje bohatý zdroj informací o časové závislosti procesů rezistence a buněčné smrti. Tyto informace mohou snadno najít využití při testování účinnosti terapie či při výběru doplňující terapie v personalizované medicíně.

Práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví ČR – Program na podporu zdravotnického a aplikovaného výzkumu a vývoje 16-29835A.

XXXII/133. THIAZOLIDINDIONY A TYROZINKINÁZOVÉ INHIBITORY OVLIVŇUJÍ ÚROVEŇ EXPRESE ABC TRANSPORTÉRŮ MNOHOČETNÉ LÉKOVÉ REZISTENCE NA BUŇKÁCH KARCINOMU PLIC

KONIECZNA A.¹, KLABUSAY M.², NOVÁKOVÁ V.¹

¹ICRC – Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně, ²Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Úvod: ABC transportní proteiny odpovědné za mnohočetnou lékovou rezistenci (MDR) intenzivně pumpují různá xenobiotika z buňky ven skrze buněčnou membránu a snižují tak účinek chemoterapie. Karcinom plic je vedoucí příčinou úmrtí mezi všemi typy nádorů v ČR a má rostoucí incidenci. Thiazolidindiony jsou léky používané v léčbě diabetu mellitu II. typu patří do rodiny agonistů PPAR- γ . Tyrozinkinázové inhibitory (TKI) jsou protinádorové malé molekuly interagující s různými typy tyrozinkináz. **Metody:** Autoři testovali, zda thiazolidindiony (ciglitazon, rosiglitazon a troglitazon) a TKI (imatinib, nilotinib a dasatinib) ovlivňují změnu exprese ABC transportérů u buněk adenokarcinomu plic. Byl studován účinek těchto léků na transkripci následujících ABC transportérů: multidrug resistance protein 1 (MDR1), multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1) a breast cancer resistance protein (BCRP). **Výsledky:** Na buněčných liniích HL60, HL60-MDR1, HL60-MRP1 a PLB-BCRP bylo ověřeno pomocí cytotoxického testu, které látky jsou substráty ABC transportérů. Byl zmapován vliv zmíněných agonistů PPAR- γ na expresi mRNA ABC transportérů u buněčných liniích A549 a HEK293 pomocí kvantitativní RT-PCR v reálném čase. **Závěr:** Bylo zjištěno, že všechny tři thiazolidindiony jsou substráty minimálně jednoho ze studovaných ABC transportérů. Rosiglitazon a troglitazon výrazně inhibují expresi mRNA transportéru MDR1. Všechny tři TKI jsou substráty MDR1 transportéru, snižují expresi jeho mRNA a rovněž snižují expresi proteinu MDR1 za tři dny po expozici. Nilotinib snižuje expresi MRP1 proteinu. Aktivace receptoru PPAR- γ koreluje s aktivací nádorového supresoru PTEN, který je zapojen do signální dráhy PI3K/Akt. TKI snižují expresi MDR1 a MRP1 na buňkách karcinomu plic A549 cestou inhibice dráhy PI3K/Akt. Modulace exprese proteinů mnohočetné lékové rezistence může pomoci optimalizovat účinek chemoterapie u primárně rezistentních nádorů.

XXXII/135. ANTINEOPLASTICKÉ ÚČINKY OREGANA V MODELI EXPERIMENTÁLNĚHO KARCINÓMU PRSNÍKA – MECHANIZMUS ÚČINKU

KUBATKA P.¹, VÝBOHOVÁ D.¹, KAJO K.², KELLO M.³, MOJŽIŠ J.³, PÉČ M.⁴, ADAMKOV M.⁴

¹Jesseniova lékařská fakulta UK v Martine, Slovensko, ²Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, Slovensko,

³Lékařská fakulta UPJŠ v Košiciach, Slovensko, ⁴Jesseniova lékařská fakulta UK v Martine, Slovensko

Cieľom štúdie bolo analyzovať protinádorový účinok oregana v preventívno/kuratívnom modeli mamárnej karcinogenézy u samíc potkanov. Chemoprevenca začala 1 týždeň pred aplikáciou karcinogénu a trvala 14 týždňov až do ukončenia experimentu. Oregano podávané v potrave v nižšej dávke (0,3 %) významne znížilo riziko vzniku karcinómu mliečnej žľazy o 55,5 % voči neliečenej kontrole. V tej istej skupine zvierat sme v nádoroch pozorovali významný pokles expresie Ki-67, VEGFR-2, CD24 a EpCAM nárast kaspázy-3. Vysoká dávka oregana (3 %) významne predĺžila latenciu nádorov o 12,5 dňa, tiež znížila expresiu Bcl-2, VEGFR-2, CD24 a EpCAM a zvýšila expresiu kaspázy-3 v bunkách karcinómov mliečnej žľazy. Oregano v oboch dávkach významne zlepšilo prognózu mamárnych karcinómov. V našej štúdii sme pozorovali významný tumorsupresívny efekt oregana, ktorý bol charakterizovaný antineoplastickým účinkom na nádorové kmeňové bunky, tiež proapoptotickým, antiangiogénnym a antiproliferatívnym pôsobením v nádoroch mliečnej žľazy u potkanov.

XXXII/136. PROGNOSTICKÝ VÝZNAM REGULÁTORŮ BUNĚČNÉHO CYKLU CCND1 A CDKN1B PRO PACIENTY S KARCINOMEM ŽALUDKU

MINÁRIK M.¹, MINÁRIKOVÁ P.², HÁLKOVÁ T.¹, BELŠANOVÁ B.¹, TUČKOVÁ I.³, BĚLINA F.⁴, DUŠEK L.⁵, ZAVORAL M.², BENEŠOVÁ L.¹

¹Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES), Genomac výzkumný ústav, Praha, ²Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – VFN, Praha,

³Oddělení patologie, ÚVN – VFN, Praha, ⁴Chirurgická klinika 1. LF UK a ÚVN – VFN, Praha, ⁵Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno

Východiska: Karcinom žaludku vykazuje pozoruhodnou rozmanitost v průběhu onemocnění. Délka celkového přežití pacientů se odvíjí od klíčových klinických faktorů, kterými jsou lokalizace nádoru, jeho stadium a grade. Předpokládá se, že diverzitu v chování nádorů žaludku způsobují také molekulární markery, zejména somatické mutace a genové amplifikace. Ty by mohly sloužit jako prognostické faktory pro určení délky přežití pacientů. **Pacienti a metody:** Celkem bylo do studie zahrnuto 76 pacientů s klinicky potvrzeným karcinomem žaludku. Vzorky nádorové tkáně byly získány z resekátu nebo z endoskopické biopsie ve formě parafinových bloků. Byl sestaven panel pro vyšetřování amplifikací 71 genů zejména z oblasti receptorových i nonreceptorových proteinkináz a dále signálních drah působících na proliferaci, diferenciaci, invazivitu a apoptózu nádorových buněk. Genové amplifikace byly stanoveny technikou MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). **Výsledky:** Porovnáním celkového přežití pacientů s různými genovými amplifikacemi byly identifikovány dva regulátory buněčného cyklu, CCND1 (cyklin D1) a CDKN1B (inhibitor cyklin-dependentních kináz 1B), jako negativní prognostické markery. Medián přežití pacientů s amplifikací vs. bez amplifikace byl 192 vs. 725 dní pro CCND1 ($p = 0,0012$) a 165 vs. 611 dní pro CDKN1B ($p = 0,0098$). **Závěr:** Amplifikace genů CCND1 a CDKN1B mohou být použity pro predikci prognózy pacientů s karcinomem žaludku a mohou tak usnadnit racionální rozhodování o volbě terapie. Podpořeno grantem IGA NT13640.

XXXII/137. PROGNOSTICKÝ VÝZNAM PRIMÁRNÍCH ŘASINEK ADENOKARCINOMU TENKÉHO STŘEVA A KOLOREKTA

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

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova Nemocnice, Praha, ² Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové, ³ Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno, ⁴ Ústav lékařské biochemie, LF UK a FN Hradec Králové, ⁵ Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, ⁶ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, ⁷ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Úvod: Cílem pilotní studie bylo zmapovat frekvenci výskytu primárních řasinek adenokarcinomu ve všech anatomických oblastech tenkého, tlustého střeva a rekta a zhodnotit jejich prognostický význam. **Metodika:** Přítomnost primárních řasinek byla retrospektivně hodnocena u 8 pacientů s adenokarcinomem tenkého střeva a 32 pacientů s adenokarcinomem kolorekta. Primární řasinky byly detekovány dvoustupňovou imunofluorescencí pomocí specifické protilátky proti acetylovanému alfa tubulinu; jádra buněk byla dobarvena pomocí DAPI. Frekvence výskytu primárních řasinek byla hodnocena jako poměr počtu primárních řasinek a jader buněk. **Výsledky:** Primární řasinky byly prokázány ve všech vyšetřených adenokarcinomech. Medián frekvence jejich výskytu činil 0,49 % (0,29–0,71 %) v případě adenokarcinomu tenkého střeva a 0,22 % (0,06–0,60 %) v případě adenokarcinomu kolorekta. Medián frekvence výskytu primárních řasinek byl statisticky významně vyšší u adenokarcinomu tenkého střeva než u kolorekta ($p < 0,001$). Medián frekvence výskytu primárních řasinek všech pacientů s adenokarcinomem střeva ($n = 40$) byl signifikantně vyšší u mužů než u žen ($p < 0,030$). Celkové přežití všech pacientů s adenokarcinomem střeva ($n = 40$) hodnocené dle frekvence výskytu primárních řasinek bylo statisticky významně delší u pacientů s vyšší frekvencí výskytu primárních řasinek ($\geq 0,187$) než u pacientů s nižší frekvencí výskytu primárních řasinek ($< 0,187$) (log rank test; $p = 0,007$). Tato statistická významnost byla potvrzena i v Coxově regresním modelu ($p = 0,032$). Celkové přežití pacientů s adenokarcinomem kolorekta ($n = 32$) hodnocené dle frekvence výskytu primárních řasinek bylo statisticky významně delší u pacientů s vyšší frekvencí výskytu primárních řasinek ($\geq 0,187$) než u pacientů s nižší frekvencí výskytu primárních řasinek ($< 0,187$) ($p = 0,028$). **Závěr:** Tato pilotní studie poprvé zmapovala frekvenci výskytu primárních řasinek adenokarcinomu ve všech anatomických oblastech tenkého, tlustého střeva a rekta a prokázala jejich prognostický význam. Vzhledem k tomu, že adenokarcinom tenkého střeva je mnohem vzácnější onemocnění než adenokarcinom kolorekta, a přitom se u něj vyskytuje signifikantně více primárních řasinek ($p < 0,001$), výsledky této studie podporují potenciální význam primárních řasinek jako biomarkeru těchto typů nádorů. Z důvodu limitovaného počtu pacientů a retrospektivnímu charakteru pilotní studie by měly být výsledky ověřeny ve větší prospektivní studii.

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906) a projektem PRVOUK P37/01, PRVOUK P37/06 a PRVOUK P37/11.

XXXII/139. IDENTIFIKACE CÍRKULUJÍCÍCH MIKRORNA S DIAGNOSTICKÝM A PROGNOSTICKÝM POTENCIÁLEM U PACIENTŮ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM S VYUŽITÍM SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACE

VYCHYTILOVÁ-FALTEJSKOVÁ P.¹, ŠACHLOVÁ M.², RADOVÁ L.³, KOSAŘOVÁ Z.³, SLABÁ K.³, GROLIČH T.⁴, KALA Z.⁴, SVOBODA M.^{1,5}, VYZULA R.¹, SLABÝ O.^{1,3}

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² Gastroenterologické oddělení, MOÚ, Brno, ³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno, ⁴ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, ⁵ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno

Východiska: Kolorektální karcinom (CRC) patří mezi nejčastější nádorová onemocnění v ČR a je druhou nejčastější příčinou nádorových úmrtí. Hlavním důvodem vysoké mortality je neexistence markerů pro časnou diagnostiku. Jedním z moderních přístupů molekulární charakterizace nádorů je analýza mikroRNA (miRNA). MiRNA jsou krátké nekódující RNA regulující posttranskripčně genovou expresi. Mnohé studie prokázaly jejich deregulované hladiny v nádorové tkáni, ale též v tělních tekutinách, což poukazuje na jejich možné využití pro časnou diagnostiku či určení prognózy a léčebné odpovědi pacientů s CRC. **Soubor pacientů a metody:** Expresí miRNA v krevním séru 96 zdravých dárců, 144 pacientů s CRC a 36 pacientů s polypy/adenomy byla analyzována pomocí sekvenování nové generace (NGS, MiSeq, Illumina). Ze vzorků byla izolována celková RNA obohacená o frakci krátkých RNA (miRNeasy Serum/Plasma kit, Qiagen), byla změřena koncentrace a čistota (NanoDrop ND-1000) a rovněž kvalita (Agilent Bioanalyzer 2100) získané RNA, která byla využita pro přípravu cDNA knihovny (TruSeq Small RNA Sample Prep Kit, Illumina), jež byla následně podrobena hlubokému sekvenování. Data byla analyzována pomocí standardních i vícedimenzionálních biostatistických metod. Vybrané miRNA byly dále validovány na nezávislém souboru 283 pacientů a 180 zdravých dárců pomocí RT-qPCR (QuantStudio, Applied Biosystems). **Výsledky:** Bylo identifikováno 54 miRNA s deregulovanou expresí v krevním séru pacientů s CRC. Zároveň bylo nalezeno 26 miRNA se signifikantně změněnými hladinami u pacientů s polypy či adenomy. Validací fáze potvrdila významně zvýšené hladiny miR-376c-3p, miR-27a-3p, miR-21-5p, miR-142-5p a miR-23a-3p v krevním séru pacientů s CRC v porovnání se zdravými dárci. Následně byl sestaven diagnostický panel miRNA (miR-23a-3p, miR-27a-3p, miR-142-5p, miR-376c-3p), na základě jehož exprese bylo možné odlišit CRC pacienty od zdravých dárců se senzitivitou 89 % a specificitou 81 % (AUC = 0,922). Zároveň byl sestaven prognostický panel miRNA (miR-23a-3p, miR-376c-3p) s jehož využitím bylo možné stanovit prognózu pacientů nezávisle na klinickém stadiu onemocnění (HR 2,3; 95% CI 1,44–3,66; $p < 0,0004$). **Závěr:** Expresní profilování cirkulujících miRNA patří mezi moderní přístupy identifikace biomarkerů pro časnou diagnostiku nádorových onemocnění a určení prognózy či léčebné odpovědi pacientů. NGS umožňuje nejen analýzu deregulovaných miRNA, ale též identifikaci nových miRNA a jejich izoforem.

Práce byla podpořena grantovým projektem IGA MZ ČR NT13549-4/2012.

XXXII/140. ZVÝŠENÁ ENZYMOVÁ AKTIVITA DIPEPTIDYLPEPTIDÁZY-IV V PLAZMĚ A NÁDOROVÉ TKÁNI U PACIENTŮ S DUKTÁLNÍM ADENOKARCINOMEM PANKREATU

BUŠEK P.¹, VANÍČKOVÁ Z.¹, HRABAL P.², FRIČ P.³, ZAVORAL M.³, ŠKRHA J.⁴, KMOCHOVÁ K.³, LACLAV M.³, BUNGANIČ B.³, ŠEDO A.¹

¹ Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. LF UK v Praze, ² Ústav patologie, ÚVN Praha, ³ Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha, ⁴ 3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Duktální adenokarcinom pankreatu (PDAC) je často asociován s poruchou glukoregulace. Dipeptidylpeptidáza-IV (DPP-IV) a fibroblastový aktivační protein (FAP) jsou aminopeptidázy, které se podílí na inaktivaci řady bioaktivních peptidů vč. působků regulujících sekreci inzulínu. Předkládaná studie

analyzuje expresi a lokalizaci DPP-IV a FAP u pacientů s PDAC. **Metodika:** Plazmatická koncentrace a enzymová aktivita DPP-IV a FAP byla stanovena u 93 pacientů s PDAC, 39 pacientů s diabetem mellitem 2 typu (DM2) a 29 kontrolních subjektů, a dále v párových vzorcích nenádorové a nádorové tkáně 48 pacientů s PDAC. Lokalizace DPP-IV a FAP byla určena s využitím imunohistochemie a katalytické histochemie. **Výsledky:** Enzymová aktivita a koncentrace DPP-IV byla vyšší v nádorové tkáni PDAC ve srovnání s nenádorovou pankreatickou tkání. DPP-IV byla exprimována v nádorových buňkách a aktivovanými (myo)fibroblasty ve fibrotickém stromatu. FAP byl exprimován ve stromálních buňkách a části nádorových buněk a jeho exprese byla zvýšená v nádorech. Plazmatická DPP-IV aktivita a především poměr mezi DPP-IV enzymovou aktivitou a koncentrací u pacientů s PDAC a recentně vzniklou poruchou glukoregulace byly zvýšeny ve srovnání s pacienty s DM2 bez PDAC. Naopak plazmatická aktivita FAP byla u PDAC ve srovnání s DM2 bez PDAC a kontrolami snižena a vzrostla po chirurgickém odstranění nádoru. **Závěr:** Enzymová aktivita DPP-IV je zvýšena v nádorové tkáni PDAC a v plazmě u PDAC pacientů s nedávno vzniklým diabetem či prediabetem. Tyto změny by mohly přispívat k často pozorované asociaci PDAC a recentně vzniklé poruchy glukoregulace.

XXXII/141. ZÁSADNÍ VÝZNAM STADIA ONEMOCNĚNÍ A VYŠETŘOVANÉ MUTACE PRO ZÁCHYT CIRKULUJÍCÍ TUMOROVÉ DNA U PĚTI TYPŮ SOLIDNÍCH NÁDORŮ

BENEŠOVÁ L.¹, BELŠÁNOVÁ B.¹, HÁLKOVÁ T.¹, RYSKA M.², ZAVORAL M.³, PETRUŽELKA L.⁴, PEŠEK M.⁵, HOCH J.⁶, GÁL B.⁷, MINÁRIK M.¹

¹ Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES), Genomac výzkumný ústav, Praha, ² Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN – VFN, Praha,

³ Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – VFN, Praha, ⁴ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ⁵ Klinika pneumologie a fteziologie LF UK a FN Plzeň,

⁶ Chirurgická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha, ⁷ Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Vyšetřování cirkulující tumorové DNA (ctDNA) v periferní krvi onkologických pacientů nachází v dnešní době stále širší uplatnění a to napříč různých druhů nádorových onemocnění (NO). Vedle zpravidla vysoké specifity je klíčovým faktorem pro využitelnost ctDNA vyšetření jeho senzitivita. Ta je ale dle současných studií u různých NO odlišná. Ve IV. stadiích onemocnění se typicky pohybuje v širokém rozsahu cca 30–100 %. Tyto rozdíly souvisí nejen s biologickou povahou příslušného NO, jako je tomu např. u mozkových nádorů s nízkým zachytem ctDNA pravděpodobně v důsledku hematoencefalické bariéry, ale také s konkrétním provedením ctDNA vyšetření, mimo jiné i detekcí mutace daného genu. V této práci porovnáváme zachyt ctDNA u celkem pěti typů NO z pohledu stadia onemocnění a vyšetřovaných genů. Do studie bylo zahrnuto celkem 868 pacientů: 506 s kolorektálním karcinomem (KRK), 155 s duktálním adenokarcinomem pankreatu (PDAC), 90 s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), 105 s adenokarcinomem žaludku (KŽ) a 12 s nádory hlavy a krku (NHK). Celkem bylo vyšetřeno 1 044 tkáňových vzorků a 442 vzorků plazmy, z obou typů vzorku byla izolována DNA a ctDNA a následně provedeny mutační analýzy v protoonkogenech KRAS, EGFR, BRAF, PIK3CA a CTNNB1 a v tumor supresorech TP53 a APC v závislosti na typu solidního nádoru. Hodnocen byl celkový zachyt dané mutace i výskyt ctDNA a toto korelovalo se stadiem onemocnění a vyšetřovanými geny. Celkový mutační zachyt byl 77 % (392/506) u KRK, 82 % (127/155) u PDAC, 34 % (31/90) u NSCLC, 33 % (35/105) u KŽ a 50 % (6/12) u NHK. Nejčastěji mutovaný gen byl KRAS (320/585, 55 %, u čtyř NO), nejméně gen CTNNB1 (7/427, 2 %, u dvou NO). Celkový zachyt ctDNA u různých typů nádorů byl v rozmezí 20 % (NHK) až 32 % (NSCLC), ve IV. stadiu se zvýšil na 41 % (PDAC) až 76 % (KRK). Nejvyšší zachyt ctDNA ve IV. stadiu byl u genu KRAS (50/85, 59 %) a nejnižší u genu BRAF a CTNNB1 (0 %). Při srovnání zachytu ctDNA pomocí protoonkogenů vs. tumor supresorů byl tento vyšší u protoonkogenů (89 % KRAS a 100 % PIK3CA) než u tumor supresorů (62 % TP53 a 59 % APC). Zachyt ctDNA se u různých NO liší, nejvyšší je ve IV. stadiu, u KRK a při použití mutací nacházejících se v protoonkogenech (KRAS, PIK3CA a EGFR).

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-27939A.

XXXII/171. FEROCENY A JEJICH POTENCIONÁLNÍ PROTINÁDOROVÝ ÚČINEK

SKOUPILOVÁ H.¹, KAFKOVÁ L.¹, KARBAN J.², PINKAS J.³, BARTOŠÍK M.¹, VAŠINOVÁ GALIOVÁ M.⁴, VOJTĚŠEK B.¹, HRSTKA R.¹

¹ RECAMO, MOÚ, Brno, ² Ústav chemických procesů AV ČR, v. v. i., Praha, ³ Ústav fyzikální chemie J. Heyrovského AV ČR, v. v. i., Praha,

⁴ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Úvod: Cisplatin je historicky první a v podstatě nejspěšnější sloučeninou obsahující ve své struktuře centrální atom kovu. I přes nepopíratelné úspěchy cisplatinu stejně jako její deriváty vykazují řadu vedlejších nežádoucích účinků. Podání těchto léků způsobuje u pacientů nefrotoxicitu, neurotoxicitu, gastrointestinální a hematologické problémy. Kromě toho tyto látky mohou být použity pouze k léčbě několika typů nádorů a naopak mohou negativně působit i na rychle se dělící zdravé buňky v lidském těle. Proto se zabýváme syntézou a testováním nových organokovových sloučenin, které by byly na jednu stranu účinnější a současně alespoň částečně kompenzovaly nedostatky platinových derivátů. **Materiál a metody:** Byly analyzovány tzv. feroceny – organokovové sloučeniny, jejichž centrálním atomem je železo. Cytotoxicita ferocenu byla testována pomocí MTT testu na buněčných liniích odvozených od karcinomu ovaria (A2780 citlivé na cisplatinu, A2780cis – se získanou rezistencí k cisplatině a SK-OV-3, které jsou přirozeně rezistentní). Dále byl pomocí ICP-MS (hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem) a DPV (diferenční pulzní voltametrie) sledován příjem daných metalocenu do buňky a porovnáván mezi jednotlivými buněčnými liniemi. V neposlední řadě byly u některých aktivních látek provedeny analýzy redoxního stresu s využitím průtokové cytometrie. **Výsledky:** Analýzy pomocí MTT prokázaly, že několik testovaných ferocenu má cytotoxickou aktivitu srovnatelnou nebo vyšší v porovnání s cisplatinou (IC50 < 12,9 ± 1,5; 24 hod). Analýzy pomocí ICP-MS a DPV shodně prokázaly, že akumulace těchto organokovových sloučenin v buňkách je významným, nikoli však jediným faktorem podmiňujícím cytotoxicitu. Pomocí průtokové cytometrie bylo následně zjištěno, že aktivní sloučeniny indukují vznik redoxního stresu. Po jejich působení v buňkách bylo detekováno poškození způsobené aktivitou kyslíkových radikálů, které negativně ovlivňují buněčné procesy a celkovou integritu genomu buněk. **Závěr:** Naše výsledky prokázaly slibnou protinádorovou aktivitu některých studovaných látek a naznačují, že další takto zaměřený výzkum by mohl vést k nalezení nových sloučenin uplatnitelných při chemoterapeutické léčbě.

Práce byla podpořena projektem MŠMT – NPU I – LO1413, GACR P206/12/G151 a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805). Tento výzkum byl také finančně podpořen Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR v rámci projektu CEITEC 2020 (LQ1601).

XXXII/181. GLOBÁLNÍ EXPRESNÍ ANALÝZA MIKRORNA U SOX-2 POZITIVNÍCH A NEGATIVNÍCH GLIOBLASTOMOVÝCH BUNĚK

ŠÁNA J.¹, BUŠEK P.², VEČEŘA M.³, BÚTOVÁ R.³, BEŠE A.³, FADRUS P.⁴, KŘEN L.⁵, LAKOMÝ R.⁶, ŠEDO A.², SLABÝ O.⁶

¹ MOÚ, Brno, ² Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. LF UK v Praze, ³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno,

⁴ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno, ⁵ Ústav patologie, LF MU a FN Brno, ⁶ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Multiformní glioblastom (GBM) je nejčastěji se vyskytující intrakraniální malignitou astrocytárního původu u dospělých. Toto nádorové onemocnění je charakterizováno infaustní prognózou, která je způsobena především značnou rezistencí k adjuvantní terapii související do značné míry s přítomností glioblastomových kmenových buněk (GSC). Cílená regulace GSC by mohla být novým terapeutickým přístupem vedoucím k překonání rezistence a lepší prognóze u pacientů s GBM. Jedním z přístupů jak úspěšně ovlivňovat biologii GSC je jejich regulace skrze mikroRNA (miRNA). Tyto krátké nekódující RNA molekuly posttranskripčně regulují expresi více než 2/3 všech lidských genů, které jsou mimo jiné zapojeny v regulaci signálních drah asociovaných s kmenovými buňkami. Navíc deregulace exprese některých miRNA byla pozorována u mnoha nádorů, vč. GBM. **Materiál a metody:** Pomocí technologie GeneChip miRNA 4.0 Array (Affymetrix) jsem provedli globální expresní analýzu miRNA u 10 párových primárních buněčných GBM linií derivovaných jednak v bezsérových podmínkách a v médiu s přidavkem 10 % FBS. **Výsledky:** Analýza Sox-2 pozitivních a negativních párových GBM buněčných linií odhalila 431 odlišně exprimovaných miRNA, přičemž 51 miRNA vykazovalo významnost nižší než 0,001. U 25 miRNA byla pozorována zvýšená a u 26 miRNA naopak snížená exprese v Sox-2 pozitivních buňkách. Následně bylo zjištěno, že miR-192-5p a miR-885-5p predikovaly přežívání u pacientů s GBM. Nízká exprese miR-192-5p byla významně asociovaná jak s delším časem do progresu onemocnění (PFS) (0,003; log-rank test), tak s celkovým přežíváním (OS) pacientů s GBM (0,010; log-rank test). Kombinace exprese miR-192-5p a miR-885-5p pak byla schopná stratifikovat pacienty na základě jak PFS, tak OS mnohem přesněji (PFS 0,007 a OS 0,008; log-rank test), než tomu bylo v případě samotné miR-195-5p. **Závěr:** GSC jsou obecně považovány za jednu z příčin rezistence GBM ke konvenční terapii. Zjistili jsme, že expresní hladiny miR-192-5p a miR-885-5p jsou zvýšeny v Sox-2 pozitivních GBM buňkách, což naznačuje jejich možné zapojení do regulace GSC. Expres obou těchto miRNA rovněž významně koreluje s přežíváním pacientů s GBM. Tyto data tedy naznačují, že miR-192-5p a miR-885-5p mohou být nejen prognostickými markery, ale také slibnými terapeutickými cíli u pacientů s GBM.

Tato práce byla podpořena granty MZ ČR NT13514-4/2012, 15-33158A, 15-34553A; projektem „CEITEC – Středoevropský technologický institut“ (CZ.1.05/1.1.00/02.0068); projektem MZ ČR RVO (MOÚ, 00209805); a projekty UNCE 204013 a PRVOUK P27/LF1/1.

XXXII/184. MIR-215 JAKO POTENCIÁLNÍ TERAPEUTICKÝ CÍL – PILOTNÍ STUDIE SYSTÉMOVÉHO PODÁNÍ MIRNA-MIMICS V ANIMÁLNÍM MODELU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

MERHAUTOVÁ J.^{1,2}, VYCHYTILOVÁ P.², DEMLOVÁ R.¹, SLABÝ O.²

¹ Farmakologický ústav, LF MU, Brno, ² Molekulární onkologie II – solidní nádory, CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Východiska: MikroRNA působí jako posttranskripční regulátory exprese většiny genů. Dysregulace jejich sítě je charakteristickým znakem nádorových onemocnění vč. kolorektálního karcinomu (CRC). Již dříve jsme identifikovali miR-215 jako tumorový supresor specifický pro tkáň CRC a v in vivo podmínkách jsme prokázali snížení proliferace tumorů vzniklých ze stabilně transfekovaných buněk CRC, které overexprimují miR-215. **Materiál a metody:** Animální experimenty byly prováděny v souladu se schváleným projektem pokusů. Dvanácti myším kmene NSG bylo s.c. aplikováno 2,5 mil. buněk linie HCT-116+/-+. 7. den po aplikaci bylo zahájeno i.v. podávání: A. miRNA-mimics v podobě lipozomální emulze (n = 4), B. kontrolního (scrambled) oligonukleotidu v podobě lipozomální emulze (n = 4), nebo C. fyziologického roztoku (n = 4). Jako lipozomální činidlo byla využita emulze neutrálních lipidů MaxSuppressor In Vivo RNA-LANCER II (Bioo Scientific). V tomto uspořádání byly provedeny dva experimenty, a to s dávkou 20 µg a 40 µg miRNA-mimics. Intravenózní aplikace byly opakovány 4krát s odstupem 48 hod. Pokus byl ukončen 24 hod po posledním podání, byl odebrán vzorek tumoru a fixován v RNAlateru. U jednoho zvířete z každé skupiny byly odebrány také játra a plíce. Pomocí qRT-PCR byla v těchto tkáních stanovena exprese miR-215 a vybraných cílových genů. **Výsledky:** Intravenózní podání miRNA-mimics enkapsulovaných do lipozomů nevedlo ani v jedné dávce k signifikantnímu snížení velikosti tumorů, zvýšení exprese miR-215, ani ke snížení exprese vybraných cílových genů v animálním modelu CRC. Vyšší hladiny miR-215 byly nalezeny pouze v plicní tkáni zvířete, kterému byly aplikovány miRNA-mimics. Bylo možné pozorovat, že aplikace lipozomů (skup. A, B) mírně snižovala velikost tumorů (pod hranicí statistické významnosti). **Závěr:** Pomocí systémového podání miRNA-mimics se nám nepodařilo zvýšit intratumorální hladiny miR-215, a tedy ani ovlivnit proliferaci tumoru. Jednou z možných příčin je extratumorální kumulace nosiče vychytáváním např. v plicích. Tuto hypotézu je třeba ještě ověřit na větším počtu zvířat. Také samotné lipozomy mohou ovlivnit proliferaci tumoru. Tento jev jsme pozorovali pouze jako statisticky nevýznamný trend, ale byl již popsán v klinických studiích lipozomálních lékových forem cytostatik. MiR-215 zůstává nadějným novým terapeutickým cílem u CRC, problematická je však otázka vhodného nosiče.

Práce byla podpořena z interních projektů MUNI/11/InGA09/2014, MUNI/A/1116/2014 a MUNI/A/1284/2015, a dále z projektu GA16-18257S financovaného GA ČR.

XXXII/188. BUDOU GLYKANOVÉ STRUKTURY POMÁHAT V PROGNOSTICE LÉČBY NÁDORU VAJEČNÍKŮ?

ZAHRADNÍKOVÁ M.¹, NENUTIL R.², VOJTĚŠEK B.¹, NOVOTNÝ M.³, HERNYCHOVÁ L.¹

¹ RECAMO, MOÚ, Brno, ² Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno, ³ Indiana University, Department of Chemistry, Bloomington, IN, USA

Východiska: Rakovina vaječníků často přezdívaná jako „tichý vrah“ je sedmou nejčastěji diagnostikovanou rakovinou v ženské populaci na světě. Současná léčba zahrnuje chirurgické odstranění nádorové masy, radioterapii nebo chemoterapii. K chemoterapeutické léčbě se nejčastěji využívá kombinace platिनových derivátů a paclitaxelu, na něž může vzniknout rezistence, kterou před podáním léčby není možné u pacientky zjistit. Jednou z možností jak vznik rezistence sledovat, je odvětví glykomiky zabývající se studiem oligosacharidových struktur (glykanů), které hrají důležitou roli v biologických a biochemických procesech v těle. Ze změn v glykanových profilech zjištěných ze sér pacientek lze tudíž tyto informace zjistit. **Materiál a metody:** Do studie byly vybrány pacientky se serózním charakterem nádoru vaječníků, po chirurgickém zákroku bylo ponecháno reziduum a byly léčeny platinovými deriváty. Z biologické banky MOÚ bylo získáno 27 vzorků sér (12 senzitivních na léčbu, 5 rezistentních a 10 kontrol) a 15 tkáňových vzorků (12 senzitivních a 3 rezistentní). Pro kom-

pletní glykanový profil bylo použito pouze 2,5 µl séra a 3–5 mg tkáně. Glykanové struktury byly získány enzymatickým odštěpením glykanové části PNGázou F z denaturovaných proteinů a po dalších úpravách byly měřeny na hmotnostním spektrometru MALDI-TOF/TOF MS (Applied Biosystems). **Výsledky:** Ze všech vzorků byla získána hmotnostně spektrometrická data, která jsou hodnocena statistickými nástroji: ANOVA, Analýza hlavních komponent, Shluková analýza aj. **Závěr:** Z dosavadních dat je patrné, že rozdíly mezi skupinami pacientek s nádorem vaječníků a kontrolami jsou statisticky významné pro několik specifických glykanových struktur, které by mohly pomáhat v prognostice léčby tohoto onemocnění. Výsledky budou dále validovány na větších souborech pacientek a je možné v budoucnu předpokládat jejich přímý dopad pro klinickou praxi.

Práce je podpořena projektem MŠMT – NPU I – LO1413, MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a GAČR 16-04496S. Práce je dále podporována z programu NVVAV pro podporu výzkumu v MOÚ v roce 2015, PPV 5/2015.

XXXII/189. ANALÝZA STRUKTURNÍCH ZMĚN PROTEINU REPTIN PO INTERAKCI S ATP METODOU VODÍK/DEUTERIOVÉ VÝMĚNY VE SPOJENÍ S HMTNOSTNÍ SPEKTROMETRIÍ

COUFALOVÁ D.¹, ĎURECH M.¹, RŮČKOVÁ E.¹, HUPP T.², VOJTĚŠEK B.¹, HERNYCHOVÁ L.¹

¹ RECAMO, MOÚ, Brno, ² Edinburgh Cancer Research Centre, Cell Signalling Unit, University of Edinburgh, Scotland

Východiska: Protein Reptin je esenciální pro řadu buněčných funkcí, mezi které patří remodelace chromatinu, regulace transkripce, detekce poškozené DNA a její opravení a také skládání proteinových a ribonukleoproteinových komplexů. Tuto širokou škálu funkcí může plnit díky svému zapojení do různých proteinových komplexů. Byla popsána i jeho interakce jak s transkripčními faktory c-Myc a β-kenin, které patří mezi protoonkogeny, tak i s tumor supresorovým proteinem p53. Zvýšená exprese Reptinu byla detekována v buňkách hepatocelulárního karcinomu, kolorektálního karcinomu, karcinomu ledvin a plic, což jen dále poukazuje na jeho významnou roli v nádorové biologii. V proteinových komplexech se Reptin nachází zejména v hexamerické formě a jeho aktivita závisí na vazbě a hydrolyze ATP a také na interakci se signálními proteiny. Bližší porozumění strukturním změnám, které Reptin podstupuje po vazbě a následné hydrolyze ATP, by mohlo přispět k objasnění jeho funkce v daných proteinových komplexech a pochopení jeho role v onkogenezi.

Materiál a metody: K měření vlivu ATP na strukturu proteinu Reptin a na jeho oligomerizaci byla použita metoda vodík/deuteriové výměny ve spojení s analýzou hmotnostním spektrometrem. Tato metoda dokáže detekovat dynamické změny ve struktuře proteinu v závislosti na přítomnosti ligandu a také protein-proteinové a protein-ligandové interakce. Protein Reptin byl inkubován 1 hod s ATP nebo jeho nehydrolyzovatelnou variantou AMP-PNP. Výměnná reakce vodíků byla zahájena přidáním pufru s D₂O a ve stanovených intervalech zastavována oxyselením a zamražením vzorků v tekutém dusíku.

Výsledky: Přítomnost ATP i AMP-PNP snížila selektivně deuterace v oblasti ATP-kapsy, což potvrzuje interakci daného nukleotidu s Reptinem v této oblasti. V hmotnostních spektrech Reptinu byly identifikovány bimodální izotopové obálky, které mohou představovat dva různé stavy proteinu lišící se mírou inkorporace deuterií. Naproti tomu v hmotnostních spektrech mutantního Reptinu Y340A, který netvoří oligomery, bimodální obálky detekovány nebyly.

Závěr: Naše výsledky potvrzují interakci ATP s ATP-kapsou Reptinu a ukazují, že přítomnost ATP ovlivňuje oligomerický stav Reptinu.

Práce je podpořena projekty MŠMT – NPU I – LO1413, MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a GAČR 16-20860S.

XXXII/190. ŠTÚDIUM MODULÁCIE CHAPERÓNU HSP90 V NÁDOROVEJ BUNKE

PASTOREK M., MÜLLER P., ĎURECH M., TRČKA F., VOJTĚŠEK B.

RECAMO, MOÚ, Brno

Funkciu proteínov v bunke primárne určuje ich štruktúra, preto je veľmi dôležité, aby po syntéze nadobudli správnu konformáciu. K tomu im pomáhajú chaperóny, proteíny kontrolujúce správnu priestorovú štruktúru svojich „klientov“. Pre proces vzniku nádorového ochorenia je charakteristický zrýchlený metabolizmus a nekontrolovateľná proliferácia buniek, čo zvyšuje nároky bunky na syntézu proteínov. Navyše nádorové bunky môžu vo zvýšenej miere produkovať aj proteíny, ktoré sú vďaka mutáciám menej stabilné. Tieto faktory prispievajú ku vytváraniu závislosti nádorových buniek na chaperónovom systéme. Inhibícia chaperónov má preto potenciál byť účinnou protinádorovou stratégiou a viacero inhibítorov chaperónu Hsp90 sa dostalo aj do klinických skúšok. Predmetom tejto štúdie bola analýza vplyvu inhibície chaperónov u rôznych typov nádorov prsníka charakterizovaných bunkovými líniami. Pomocou metód prietokovej cytometrie sme sledovali vplyv inhibície Hsp90 na viabilitu, ako aj zmeny v bunkovom cykle a proliferácii, a následne hľadali vzťah medzi nami pozorovanými výsledkami. Z našich výsledkov vyplýva, že vyššiu senzitivitu na inhibíciu Hsp90 vykazujú nádory s vyšším tumorigénnym potenciálom, ktorý odráža aj zvýšenú závislosť na chaperónovom systéme a inhibícia Hsp90 preto môže byť sľubným terapeutickým prístupom.

Práce byla podpořena projektem MŠMT – NPU I – LO1413 a grantovou agenturou České republiky (GAČR) 16-07321S.

XXXII/192. CHARAKTERIZACE MIGRAČNÍ KAPACITY A BUNĚČNÉ SMRTI U BUNĚK SPINOCELULÁRNÍHO KARCINOMU V SOUVISLOSTI S CD ZNAKY, KTERÉ TYTO BUŇKY EXPIMUJÍ

SVOBODOVÁ M.¹, RAUDENSKÁ M.^{2,3}, HOLUBOVÁ M.², FOJTŮ M.², POLANSKÁ H.^{2,3}, BALVAN J.^{2,3}, GUMULEC J.^{2,3}, BINKOVÁ H.⁴, KOSTŘICA R.⁴, MASAŘÍK M.^{2,3}

¹ Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí, PŘF MU, Brno, ² Fyziologický ústav, LF MU, Brno, ³ Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno,

⁴ Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Spinocelulární karcinomy hlavy a krku (HNSCC) jsou často se vyskytující malignitou. Charakteristikou těchto nádorů je vysoký stupeň buněčné heterogenity, která může ovlivnit zisk agresivního fenotypu. Jednou z vlastností HNSCC subpopulací je selektivní exprese povrchových receptorů. V kontextu HNSCC jsou diskutovány molekuly CD44 a CD90. CD44 se účastní mezibuněčných interakcí a je napojen na proliferaci signální dráhy. CD44+ fenotyp byl asociován s buňkami schopnými iniciovat nádory. CD90 byl identifikován v brzlíku jako marker zrání T lymfocytů, nicméně stromální buňky nádoru ho mohou rovněž exprimovat. Cílem naší práce byla tvorba HNSCC primárních nádorových linií a charakterizace subpopulací odvozených z těchto primárních linií na základě

expresí povrchových CD znaků. Při tvorbě primokultury byla využita mechanická disagregace a následné enzymatické působení trypsinu. Poté byly ze vzorku vyseparovány čtyři různé subpopulace (CD44+/CD90–, CD44–/CD90–, CD44+/CD90+, CD44–/CD90+) pomocí magnetické separační sady Miltenyi Biotec. Úspěšná separace subpopulací byla ověřena fluorescenčním barvením (CD44-FITC/CD90-APC). Pomocí průtokové cytometrie byla stanovena míra apoptózy a autofagie u jednotlivých subpopulací. Schopnost migrace byla stanovena pomocí scratch migrační eseje. Vliv jednotlivých subpopulací na růst předpokládaných epiteliálních nádorových buněk (CD44+/CD90–) byl porovnán v ko-kultivačních experimentech pomocí systému xCELLigence. V této studii byla vytvořena primokultura ze vzorku nádorové tkáně orofaryngeálního karcinomu (T2 N0 M0 stage II grade 1, muž, nekuřák, HPV18 pozitivní, bez diabetu, srdečních chorob a bez patologií ledvin), ze které byly vyseparovány čtyři subpopulace (CD44+/CD90–, CD44–/CD90–, CD44+/CD90+, CD44–/CD90+). Subpopulace CD44+/CD90– vykazovala nejvyšší migrační kapacitu těsně následovaná subpopulací CD44+/CD90+. Nejrychleji se dělila subpopulace CD44–/CD90+ (doubling time = 26 hod). Frekvence apoptotických buněk byla nejvyšší u subpopulace CD44+/CD90+ (23 %). Frekvence bazální autofagie v nehadovějších a ničím neošetřených subpopulacích byla vyšší u CD44+ než u CD44– subpopulací. Subpopulace CD44–/CD90+ byla schopna podporovat růst subpopulace CD44+/CD90– (epiteliální nádorové buňky). Subpopulace CD44+/CD90– produkovala faktory podporující její vlastní růst. Faktory uvolňované subpopulací CD44+/CD90+ měly inhibiční efekt a způsobovaly strmý nárůst poměru BAX/BCL2, což naznačuje indukci apoptózy.

Práce byla podpořena projektem grantové agentury ČR GA16-12454S.

XXXII/193. SENZITIVITA VŮČI PŘÍRODNÍM A SYNTETICKÝM RETINOIDŮM VE VZTAHU K EXPRESI VYBRANÝCH PROTEINOVÝCH MARKERŮ U NEUROBLASTOMOVÝCH BUNĚČNÝCH LINIÍ

CHLAPEK P.¹, SLÁVIKOVÁ V.¹, ŠTĚRBA J.², VESELSKÁ R.^{1,2}

¹ Laboratoř nádorové biologie, Ústav experimentální biologie, PřF MU, Brno, ² Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Neuroblastom je nejčastějším extrakraniálním solidním nádorem dětského věku a představuje 6–8 % všech nádorových onemocnění u dětí. Tento nádor se vyznačuje velmi širokým spektrem klinických projevů a rozdílnou prognózou, která závisí zejména na stadiu onemocnění (lokalizované, resp. generalizované formy), věku v době diagnózy a biologických vlastnostech nádoru (amplifikace MYCN, celkový obsah DNA, histologická klasifikace). Součástí léčby u pacientů s neuroblastomy vysokého rizika jsou i retinoidy, které jsou podávány po ukončení standardní chemoterapie pacientům s minimální reziduální chorobou, neboť jako induktoři buněčné diference mohou zabránit relapsu onemocnění či relaps oddálat. Nicméně až u 50 % pacientů byla zjištěna rezistence vůči retinoidům nebo došlo k jejímu rozvoji během léčby. V posledních letech byly popsány různé molekulární mechanismy, které se na rezistenci vůči retinoidům podílejí, a v souvislosti s tím také několik kandidátních proteinů, které mohou sloužit jako biomarkery rezistence vůči retinoidům. Cílem naší studie bylo analyzovat expresi vybraných kandidátních biomarkerů (PBX1, HMGA1, HMGA2 a DDX39A) ve vztahu k senzitivitě, resp. rezistenci neuroblastomových buněk vůči retinoidům. Studie byla provedena na panelu 19 buněčných linií, které byly derivovány z nádorové tkáně neuroblastomu. Pomocí MTT-assay byla hodnocena senzitivita těchto linií vůči působení přírodních (ATRA, 13-cis RA, 9-cis RA) i syntetických (fenretinid, bexaroten) retinoidů. Expresie uvedených kandidátních biomarkerů byla analyzována metodou imunoblottingu. Z dosavadních výsledků vyplývá, že u buněčných linií, které se jeví jako rezistentní vůči většině použitých retinoidů, byla detekována zvýšená exprese proteinů HMGA1 a HMGA2, stejně tak i proteinu PBX1. U syntetických retinoidů (fenretinid, bexaroten) byla rovněž zjištěna schopnost redukovat viabilitu i u buněčných linií, které byly vůči působení přírodních retinoidů rezistentní.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-34621A.

XXXII/194. ZMĚNY EXPRESI NÁDOROVĚ SUPRESIVNÍCH MIRNA JAKO DIAGNOSTICKÝ A PROGNOSTICKÝ MARKER U SPINOCELULÁRNÍCH KARCINOMŮ V OBLASTI HLAVY A KRKU

HUĐCOVÁ K.¹⁻³, GUMULEC J.¹⁻³, RAUDENSKÁ M.¹⁻³, BINKOVÁ H.⁴, HORÁKOVÁ Z.⁴, KOSTŘICA R.⁴, BABULA P.², MASAŘÍK M.¹⁻³

¹ Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, ² Fyziologický ústav, LF MU, Brno, ³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno,

⁴ Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně

MikroRNA (miRNA) jsou malé nekódující RNA s významnou funkcí v regulaci genové exprese na posttranskripční úrovni. Studie potvrdily, že miRNA jsou dobrým biomarkerem, protože jsou rezistentní ke štěpení ribonukleázami, vydrží bez trvalého poškození extrémní pH i teplotu a jejich distribuce v tkáních a tělních tekutinách se mění v závislosti na druhu, stupni a stadiu nemoci. V naší práci jsme se zaměřili na expresi miR-200b-5p, miR-29c-3p a miR-375-3p a pokusili se stanovit jejich diagnostický a prognostický význam ve spojení se spinoceleulárními karcinomy v oblasti hlavy a krku (HNSCC). Námí studované miRNA mají předpokládaný nádorově supresivní charakter. Signální dráha TGF-β/ZEB/miR-200 je zapojena do regulace epiteliálně-mezenchymální tranzice, miR-29c potlačuje migraci a invazivitu a miR-375 se podílí na supresi nádorové transformace u HPV-asociovaných HNSCC. Vzhledem k tomu, že nádorové buňky a histologicky normální tkáň v okolí nádoru sdílejí stejné mikroprostředí, mohou být tyto histologicky normální tkáně ovlivněny působky produkovanými nádorem. Parakrinní účinky faktorů produkovaných nádorem mohou narušit homeostázu okolní tkáně, což je doprovázeno zánětlivou reakcí a zvýšenou angiogenezí. Z těchto důvodů předpokládáme, že expresní vzorce histologicky normálních buněk sousedících s nádorem mohou mít prediktivní význam srovnatelný s expresními vzorci ve tkáni nádorové. Expresí tří kandidátních miRNA (miR-29c-3p, miR-200b-5p a miR-375-3p) u 20 histologicky ověřených tkání HNSCC a k nim přiléhající histologicky normální tkáně byla stanovena pomocí metody kvantitativní real-time PCR. Jako referenční kontrola sloužil housekeeping RNU44. Primární tkáň odvozená z HNSCC může být odlišena od histologicky normální tkáně k ní přiléhající na základě exprese miR-375-3p (senzitivita 87,5 %, specifická 65 %). Signifikantní pokles exprese miR-200b-5p byl pozorován ve tkáni přiléhající k nádoru u pacientů s pozitivitou uzlin. Nízká exprese miR-200b-5p a miR-29c-3p v nádorové tkáni byla asociovaná s vyšším gradingem nádoru. Analýza přežití pak prokázala, že nižší exprese miR-29c-3p ve tkáni přiléhající k nádoru i ve tkáni nádorové je asociovaná s horší prognózou u HNSCC pacientů. MiR-375-3p by mohla představovat slibný diagnostický marker, ale není vhodným prognostickým markerem. Expresí miR-29c-3p v nádorové tkáni, ale i ve tkáni přiléhající k nádoru, naopak výrazně souvisí s prognózou HNSCC pacientů.

Práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví ČR – Program na podporu zdravotnického a aplikovaného výzkumu a vývoje 16-29835A a MUNI/A/1426/2015.

XXXII/195. CIELENÉ PROTEOMICKÉ PRÍSTUPY PRE ANALÝZU ĽUDSKÉHO NÁDOROVÉHO TKANIVAFAKTOR J.¹, SUCHÁ R.², PROCHÁZKOVÁ I.¹, PERNÍKÁŘOVÁ V.³, BOUCHAL P.¹¹ RECAMO, MOÚ, Brno, ² Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, v. v. i., Liběchov, ³ Masarykova univerzita, Brno

Moderné metódy cieľenej proteomiky založené na hmotnostnej spektrometrii nachádzajú významné uplatnenie v onkologickom výskume. Medzi tieto metódy patrí monitorovanie vybraných rekácií (SRM), jeho varianta vo vysokom rozlíšení (p-SRM) a „Sequential Window Acquisition of all Theoretical spectra“ (SWATH). Voľba správnej cieľenej metódy pre proteomický experiment závisí najmä od množstva kvantifikovaných proteínov v jednom behu a požadovanej citlivosti kvantifikácie. V našej práci sme porovnávali metódy SRM, p-SRM a SWATH na základe citlivosti, pomeru signálu k šumu (S/N), fold-change medzi ťažkou a ľahkou variantou peptidu (FC), limitu detekcie (LOD) a limitu kvantifikácie (LOQ). S/N a FC bol porovnaný na vzorkách tkanivového lyzátu karcinómu prsníka (BrCa) s odlišnými klinicko-patologickými parametrami. Kvantifikovaných bolo 8 mTRAQ Δ0/Δ8 značených peptidov (16 prekursorov) reprezentujúcich proteíny ACTN4, BGH3, COF1, GELS a POSTN. LOD a LOQ bol porovnaný na bunečnom lyzáte, kde bol pridaný izotopovo značený AQUA peptid pre absolútnu kvantifikáciu proteínu TMM33. SRM poskytovalo najintenzívnejší signál a bolo najcitlivejšie spomedzi porovnávaných metód, pomer S/N bol najvyšší pre p-SRM a najnižší pre SWATH. Porovnanie LOD ukázalo, že SRM je 2,2-krát citlivejšie než p-SRM na základe LOD a 1,2-krát na základe LOQ. Napriek najnižšiemu S/N vyniká metóda SWATH vysokou robustnosťou a možnosťou postakvizínej extrakcie kvantitatívnych dát. To je veľmi podstatné pre onkologický výskum, kde získané SWATH fingerprinty vzoriek umožňujú tvorbu tzv. digitálnych biobáň. Biologickú relevanciu výsledkov porovnávaných metód potvrdzujú hodnoty FC u mTRAQ značenej BrCa vzorky. Tie boli plne v súlade s výsledkami predošlej SRM štúdie na 96 BrCa vzorkách, kde proteín POSTN bol upregulovaný u estrogén receptor pozitívnych nádorov, proteíny BGH3 a COF1 korelovali s vyšším nádorovým grade a zvýšená hladina proteínov ACTN4, GELS a POSTN bola spojená s metastázami do uzlín. Výsledky štúdie demonštrujú potenciál cieľenej proteomiky pri vyhľadávaní, verifikácii a kvantifikácii nových biomarkerov a terapeutických cieľov v onkologickom výskume. Porovnanie kvantitatívnych parametrov SRM, p-SRM a SWATH uľahčí výber správnej kvantitatívnej metódy v závislosti na cieľi proteomického experimentu.

Práce bola podpořena Grantovou agentúrou ČR (projekt č. 14-19250S), štátnim rozpočtom České republiky (LO1413) a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

XXXII/196. NANONOSIČE JAKO PROSTŘEDEK REDUKCE DOXORUBICINEM INDUKOVANÉ KARDIOTOXICITYFOJTŮ M.¹, STRAČINA T.¹, BALVAN J.^{1,2}, GUMULEC J.¹⁻³, RAUDENSKÁ M.¹, DOSTÁLOVÁ S.⁴, NOVÁKOVÁ M.¹, VACULOVICHOVÁ M.^{3,4}, ADAM V.^{3,4}, MASÁŘÍK M.¹⁻³¹ Fyziologický ústav, LF MU, Brno, ² Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, ³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, VUT v Brně,⁴ Ústav chemie a biochemie, Agronomická fakulta, Mendelova univerzita v Brně

Východiska: Doxorubicin je antracyklinové antibiotikum patřící již desítky let mezi neúčinnější protinádorová léčiva. Navzdory jeho hojnému využití v klinické praxi je jeho administrace značně limitována vedlejšími účinky. Tím zdaleka nejzávažnějším je asociovaná kardiotoxicita, která však může být značně snížena uzavřením molekul doxorubicinu uvnitř nanočásticových nosičů. V této studii byly konkrétně analyzovány de novo syntetizované proteinové a lipozomální nosiče. **Materiál a metody:** Na začátku studie byly nejdříve hodnoceny fyzikochemikální vlastnosti nosičů, a to pomocí metody dynamic light scattering a SEM. Následně byla provedena analýza jejich cytotoxického účinku in vitro, a to konkrétně na dvou buněčných liniích. Nádorová prsní tkáň byla reprezentována metastatickou linií MCF-7 a tkáň srdeční linií H9c2. Stejně linie byly také podrobeny analýze pomocí průtokové cytometrie za účelem bližší prozkoumat typ buněčné smrti, která je jednotlivými nanočásticovými formami doxorubicinu indukována. **Výsledky:** Výsledky studie ukázaly, že uzavření doxorubicinu do nanočásticových nosičů značně snížilo doxorubicinem indukovanou toxicitu in vitro v případě kardiomyocytů, avšak zároveň nedocházelo ke snížení antiproliferativního účinku u linie nádorové. Výsledky analýzy průtokovou cytometrií byly v souladu s těmito zjištěními. V případě kardiomyocytů bylo po podání nanoléciv evidentní snížení míry apoptotických procesů, avšak u nádorové linie byl pozorován efekt opačný. V případě nekrotických procesů vedlo uzavření léčiva do nanonosičů jak u linie H9c2, tak u linie MCF-7 k jejich redukcii. **Závěr:** Nami získaná data souhrnně naznačují, že mají de novo syntetizované nanočásticové nosiče doxorubicinu potenciál redukovat asociované nežádoucí účinky na srdeční tkán in vitro. Současně zvyšují protinádorový účinek doxorubicinu a zabraňují indukci nežádoucích nekrotických procesů.

Stipendista programu Brno Ph.D. talent – financuje statutární město Brno. Práce byla podpořena grantovými projekty GA16-12454S a MUNI/A/1365/2015.

XXXII/198. ELEKTRODOVÉ BIOČIPY NA DETEKCIU DNA Z ĽUDSKÝCH PAPILOMAVÍRUSOVĐURÍKOVÁ H.¹, HRSTKA R.², VOJTĚŠEK B.², BARTOŠÍK M.²¹ Přírodovědecká fakulta, MU, Brno, ² RECAMO, MOÚ, Brno

Úvod: Včasná diagnostika nádorových ochorení vyžaduje vývoj nových metód detekcie nádorových biomarkerov, ktoré by boli predovšetkým rýchle, finančne nenáročné a jednoduché na obsluhu. Medzi takéto metódy patrí i elektrochemia, ktorej ďalšou výhodou je miniaturizovateľnosť elektrod a možnosť paralelnej analýzy viacerých vzoriek súčasne [1]. V našej práci sme sa zamerali na vývoj elektrochemického testu na detekciu DNA z rizikových kmeňov ľudských papilomavírusov (HPV), najmä HPV 16 a HPV 18, ktorých persistencia vedie až ku vzniku karcinómu krčka maternice [2]. **Materiál a metódy:** DNA bola vizualizovaná z nádorových bunkových línií i zo sterov pacientok pozitívnych aj negatívnych na HPV 16 a HPV 18 a amplifikovaná pomocou PCR. HPV DNA bola detegovaná prostredníctvom hybridizácie s dvoma sondami, a to väzbovej s biotínom, ktorá sa naviazala na streptavidínové magnetické guľičky, a detekčnej sondy s digoxigenínom, na ktorú sa naviazala antidigoxigenínová protilátka konjugovaná s peroxidázou. V prítomnosti HPV DNA došlo k naviazaniu navrhnutých sond, a tým aj k preporeniu guľičiek a peroxidázy, ktoré umožňovalo následnú enzymatickú detekciu HPV na uhlíkových čipoch. **Výsledky:** Metóda bola najskôr optimalizovaná hľadáním najvhodnejších parametrov pre hybridizáciu DNA i elektrochemickú detekciu. Optimalizácia metódy viedla k výrazne vyššiemu signálom u DNA sond v prítomnosti hľadanej HPV než v jej neprítomnosti, a to pre HPV 16 aj HPV 18. Výsledky boli validované na bunkových líniách pozitívnych na HPV 16 (CaSki, SiHa) a HPV 18 (HeLa) i u vzoriek sterov z pacientok pozitívnych na HPV 16. Výsledky dobre korelovali s gélovou elektroforézou. **Záver:** Karcinóm krčka maternice ako jedno z najčastejších malígnych gynekologických ochorení, so štvrtou najvyššou mortalitou u žien, si v súčasnosti vyžaduje predovšetkým včasnú, lacnú a nenáročnú diagnostiku. Preto sme sa rozhodli použiť na detekciu HPV práve elektrochemický

test, který sa javí ako úspešná alternatíva súčasných metód detekcie. Výsledky dosiahnuté v rámci tejto štúdie potvrdzujú adekvátnosť navrhnutých sond, ich senzitivitu i selektivitu na použitých bunkových líniiach karcinómu krčka maternice a taktiež i sterov od pacientok, čo poukazuje na potenciálne využitie tohto testu v ďalších štúdiách.

Literatura: [1] Palecek E, Bartosik M. Chem Rev 2012; 112(6): 3427–3481. [2] Steenbergen RD et al. Nat Rev Cancer 2014; 14(6): 395–405.

Práca bola podpořená projektami GAČR 14-24931P, MŠMT – NPUI – LO1413 a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

XXXII/199. DUÁLNI ROLE PROTEINU PDLIM2 VE VÝVOJI NÁDORU PRSU

GALOCZOVÁ M., MARYÁŠ J., FAKTOR J., BOUCHAL P.

RECAMO, MOÚ, Brno

Východiska: PDZ and LIM domain protein 2 (PDLIM2) je protein kódovaný genem *Mystique*, vyskytující se v jádře a cytoplazmě, který byl identifikován naší výzkumnou skupinou jako potenciální pro-metastatický marker u low-grade luminal A nádorů prsu. Další studie ukázaly, že je spojen jak se supresí, tak s progresí nádorového bujení. Jeho hladiny jsou u různých typů nádorů epigeneticky potlačovány hypermetylací promotoru a jeho reaktivace je schopna indukovat smrt buněk, což indikuje jeho roli tumor supresoru. Na druhou stranu byla zjištěna zvýšená exprese PDLIM2 u buněčných linií odvozených od metastazujících nádorů. Je proto pravděpodobné, že PDLIM2 hraje duální roli v tumorigenezi. **Materiál a metody:** Pro zjištění role PDLIM2 ve vývoji nádorů byly studovány dvě buněčné linie – MCF-7 odvozená z nádoru prsu a imortalizovaná nenádorová epiteliální buněčná linie MCF-10A. U MCF-7 a MCF-10A linií byla sledována hladina PDLIM2 po indukci epiteliálně-mezenchymální tranziice působením TGFβ (1 ng/ml). Dále byl studován vliv hypoxie (5% O₂), bylo provedeno měření fází buněčného cyklu pomocí průtokové cytometrie a byla provedena funkčně proteomická analýza. **Výsledky:** Indukce epiteliálně-mezenchymální tranziice pomocí TGFβ způsobila zvýšení hladin PDLIM2 u nádorové buněčné linie MCF-7 a snížení jeho hladin u nenádorové linie MCF-10A. Hypoxie aplikovaná na buněčné linie způsobila se stoupající dobou působení výrazné zvýšení hladin PDLIM2 u MCF-7, u MCF-10A bylo pozorováno jen velmi slabé zvýšení. Po umlčení PDLIM2 pomocí siRNA byly měřeny fáze buněčného cyklu průtokovou cytometrií, přičemž nebyl pozorován žádný efekt u MCF-7 linií, u MCF-10A byla ovšem zjištěna zástava buněčného cyklu v G2/M fázi. **Závěr:** Výsledky prokázaly rozdílné chování PDLIM2 proteinu u nádorových a nenádorových linií, což koreluje s hypotézou o jeho potenciální duální roli. V počátečních fázích onkogeneze zřejmě působí jako tumor supresor, v pozdějších fázích zvýšení jeho hladin koreluje s metastatickým potenciálem. Prohloubení znalostí o funkci PDLIM2 by teoreticky mohlo vést k nalezení tzv. terapeutického okna, kdy by jeho reaktivace mohla zabránit onkogenezi.

Práce byla podpořena Grantovou agenturou ČR (projekt č. 14-19250S), státním rozpočtem České republiky (LO1413) a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

XXXII/201. STRUKTURNÍ ANALÝZA MOLEKULÁRNÍCH CHAPERONŮ HSP70 A HSP90

TRČKA F., ĎURECH M., PASTOREK M., MÜLLER P., VOJTĚŠEK B.

RECAMO, MOÚ, Brno

Zvýšená proliferační a metabolická aktivita nádorových buněk klade vysoké nároky na schopnost jejich regulačních mechanismů udržovat proteinové prostředí ve stavu umožňujícím průběh vitálních buněčných procesů. Ústřední úlohu v těchto dějích hrají molekulární chaperony – ATPázy Hsp70 a Hsp90. Jedná se o vícedoménové alostericky aktivní proteiny schopné krátkodobých slabých interakcí s velkým počtem buněčných proteinů, čímž je stabilizují a zabraňují jejich agregaci. Tyto vlastnosti proteinů Hsp70 a Hsp90 je činí slibným cílem protinádorové terapie. Úspěch cílené farmakologické inhibice aktivity Hsp70/Hsp90 je závislý na detailních znalostech dynamiky alosterických konformačních změn v těchto proteinech po vazbě jejich ligandů – ATP či proteinových substrátů. V této práci jsme se zabývali studiem konformačních stavů chaperonů Hsp70 a Hsp90 po vazbě ATP pomocí hmotnostně-spektrometrické analýzy vzorků deuterovaných proteinů. Tyto experimenty odhalily některé strukturní motivy chaperonů Hsp70 a Hsp90, které se výrazně podílejí na regulaci alosterie těchto proteinů.

Práce byla podpořena projekty MŠMT – NPUI – LO1413 a GAČR 16-20860S.

XXXII/208. IN VITRO STANOVENÍ RADIOSENZITIVITY NÁDORŮ HLAVY A KRKU

HORÁKOVÁ Z.¹, BINKOVÁ H.¹, FALK M.², MASAŘÍK M.³, FALKOVÁ I.², DEPEŠ D.², GUMULEC J.³, BAČÍKOVÁ A.², PAGÁČOVÁ E.², KOSTŘICA R.¹

¹ Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ² Biofyzikální ústav, AV ČR, v.v.i., Brno, ³ Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno

Cíle: Nádory hlavy a krku jsou charakterizovány svým agresivním chováním s následky těžkého poškození pacienta podmíněné jednak nádorem samotným, jednak v důsledku chirurgické léčby. Proto se v poslední době vkládají stále větší naděje do konzervativní nechirurgické léčby (především radioterapie), která by mohla nabídnout srovnatelné léčebné výsledky s menší mutací pacienta. Problémem je, že relativní část nádorů (až 60 %) není dostatečně radiosenzitivní. Volba primární léčebné modalit je pro výsledek a prognózu pacienta stěžejní. Neexistuje doposud žádný marker, nástroj k selekci, resp. typizaci nádorové tkáně, charakterizující její radiosenzitivitu, který by se stal vodítkem při rozhodování o indikaci radioterapie. Cílem výzkumu je stanovení metody a optimálně nalezení charakteristického prvku ke stanovení radiosenzitivity nádoru jako indikačního kritéria k aplikaci této léčebné modalit. **Metodika:** Naším cílem je optimalizovat detekci γH2AX/53BP1 ohnisek pomocí imunofluorescenční mikroskopie pro pre-terapeutické stanovení citlivosti nádorů hlavy a krku k ionizujícímu záření in vitro. Předpokládáme, že indukce dvouřetězcových zlomů (DSB) a efektivita jejich reparace koreluje s výsledky radioterapie a současně ověřujeme, jak se komplexní buněčná odpověď na poškození DNA liší u jednotlivých nádorů a typů buněk izolovaných z nádoru. **Výsledky:** První výsledky naznačují možnost využití imunofluorescenční mikroskopie pro výše popsané účely. Připravili jsme primární linie fibroblastů a nádorových buněk spinocelulárního karcinomu. Na těchto liniích jsme kvantifikovali DSB před a ihned po (5 min) ozáření buněk paprsky γ (60 Co, 2 Gy), a následně ještě v několika dalších časech až do 24 hod PO. Pravděpodobně v důsledku „prekancerózního“ stavu „normální“ fibroblasty izolované z nádoru, podobně jako nádorové buňky, vykazovaly ve srovnání s kultivovanými normálními kožními fibroblasty genomovou nestabilitu (více DSB již před ozářením). Toto vysvětlení se jeví být v souladu s našimi dřívějšími poznatky (Lukasova et al. Chromosoma 2004; 112(5): 221–230). Předběžná data též naznačují, že obě primární linie

reparují DSB zřetelně pomaleji než je obvyklé pro normální fibroblasty. **Závěr:** Předběžné výsledky potvrdily odlišnosti chování nádorových a nenádorových buněčných linií v podmínkách in vitro ozáření. Na dosažené výsledky můžeme navázat s dalším směřováním výzkumného projektu, především korelovat in vivo odpověď nádoru na radioterapii s in vitro chováním nádorových buněčných linií.

Projekt je podporován grantovým projektem GA16-12454S a MZ VES 16-29835A.

XXXII/209. PROGNOSTICKÝ VÝZNAM HUSTOTY CD3 TUMOR INFILTRUJÍCÍCH LYMFOCYTŮ U PACIENTŮ LÉČENÝCH POOPERAČNÍ ADJUVANTNÍ RADIOTERAPIÍ PRO ADENOKARCINOM REKTA

DVOŘÁK J.¹, BUKA D.², SITOROVÁ V.³, RICHTER I.^{1,4}, SIRÁK I.², HÁTLOVÁ J.³, RYŠKA A.³, PETERA J.²

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, ² Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové,

³ Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové, ⁴ Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec

Cíl: S klinickými úspěchy imunoterapie zaměřené na kontrolní body imunitní reakce je v poslední době zvýšená pozornost věnována účinkům radioterapie na buňky imunitního systému v nádorovém mikroprostředí. Cílem této studie bylo retrospektivně zhodnotit prognostický význam hustoty CD3+ tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) v chirurgickém resekátu pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta před zahájením adjuvantní pooperační radioterapie. **Pacienti a metody:** Do studie bylo zařazeno 59 pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta, léčených pooperační adjuvantní radioterapií. K imunohistochemickému průkazce CD3+ TIL v archivních parafinových bločcích byla použita protilátka proti antigenu CD3. Počet CD3+ TIL v nádorové tkáni byl hodnocen kvantitativně (počet CD3+ TIL na 1 mm² nádoru). **Výsledky:** Medián doby sledování souboru byl 75 měsíců (tj. 6,3 roku) od ukončení léčby. U 34 pacientů došlo v průběhu léčebného sledování k recidivě onemocnění, 38 pacientů v době sledování zemřelo. V době hodnocení souboru žilo 17 pacientů bez známek onemocnění a 3 pacienti s recidivou onemocnění. Pětileté celkové přežití (OS) souboru činilo 51 % (95% CI 38–64 %). Pětileté přežití bez příznaků onemocnění (DFS) celého souboru činilo 47 % (95% CI 34–60 %). Medián hustoty CD3+ TIL v chirurgickém resekátu, před zahájením pooperační adjuvantní radioterapie, činil 688 (7,5–2 000) na 1 mm² nádoru. Pětileté OS podle hustoty CD3+ TIL: CD3 < 688 = 59 % (95% CI 41–77 %), pětileté OS CD3 > 688 = 52 % (95% CI 34–70 %), log-rank: p = 0,77; HR = 0,91 (95% CI 0,47–1,76). Pětileté PFS podle hustoty CD3+ TIL: CD3 < 688 = 52 % (95% CI 32–71 %), pětileté PFS CD3 > 688 = 45 % (95% CI 27–63 %), log-rank: p = 0,42; HR = 0,75 (95% CI 0,37–1,51). **Závěr:** V hodnoceném souboru nebyl prokázán prediktivní ani prognostický význam hustoty CD3+ TIL v chirurgickém resekátu pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta před zahájením adjuvantní pooperační radioterapie, což může být způsobeno limitovaným počtem pacientů.

Práce byla podpořena projektem PRVOUK P37/01 a PRVOUK P37/11.

XXXII/215. ROZSAH DELECE 18Q A JEJÍ VÝZNAM PRO PACIENTY S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM

LOUBALOVÁ Z.¹, TROJANEC R.¹, ŠPORIKOVÁ Z.¹, HUDCOVÁ M.², VRBKOVÁ J.¹, MLČOCHOVÁ S.¹, MELICHAR B.², HAJDÚCH M.¹

¹ Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomouc, ² Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Alelické ztráty v oblasti q ramena chromozomu 18 jsou častou událostí v karcinogenním procesu a ztráta 18q zůstává markerem pro špatnou prognózu. Za kandidátní gen pro nepříznivý vliv této delece na prognózu a léčbu onemocnění byl dlouhou dobu považován tumor supresorový gen DCC (deleted in colon cancer), význam jeho delece se však dosud nepodařilo přesvědčivě prokázat. V poslední době však bylo zjištěno, že v oblasti 18q jsou lokalizovány další tři tumor supresorové geny zapojené v procesu chromozomální instability (CIN), jejichž umlčení vede k DNA replikačnímu stresu, abnormalitám ve struktuře chromozomů a chybné segregaci chromozomů v průběhu mitózy. Jedná se o geny ZNF516, PIGN a MEX3C. Vzhledem k tomu, že všeobecně je v literatuře popisována delece v oblasti 18q v různém rozsahu, zaměřili jsme se právě na tyto geny a jejich význam pro klinickou praxi. Naším cílem bylo určit, zda některý z těchto genů ovlivňuje průběh onemocnění a mohl by být použit jako prognostický faktor, popř. jako biologický cíl pro léčbu. **Soubor pacientů a metody:** V rámci pilotní analýzy bylo testováno 54 patientských vzorků kolorektálního karcinomu. Histologicky ověřené vzorky byly analyzovány metodou fluorescentní in situ hybridizace (FISH). Nalezené delece DCC, ZNF516, MEX3C a PIGN jsou v současné době korelovány s klinickými daty. **Výsledky:** Rozsah delece v oblasti 18q byl statisticky vyhodnocen neparametrickým testem ANOVA. Tento test prokázal významné rozdíly v rozsahu delece v oblasti 18q u různých pacientů. Nyní doplňujeme a verifikujeme klinické údaje (DSF, TTP, stage, věk při diagnóze, stadium apod.) a v rámci této práce bude prezentován vliv rozsahu delece (resp. sledovaných genů) na průběh onemocnění/léčby pacienta.

Tato práce je podporována projektem Biomedreg CZ.1.05/2.1.00/01.0030, TACR TE02000058 MOLDIMED a IGA UP LF 2015-10.

XXXII/220. DIFFERENCES IN THE OPIOID RECEPTORS EXPRESSION IN COLORECTAL AND PANCREATIC CANCER

VAHALIKOVA M., SROVNAL J., PROKOPOVA A., GURSKA S., CHASOVSKYKH A., VRBKOVA J., HAJDUCH M.

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

Introduction: Pancreatic and colorectal cancer (CRC) is the most common cause of death from cancer in the world. These tumors are also known for their high incidence of metastases. In our previous study we analyzed the presence of circulating tumor cells (CTCs) in two groups of CRC and pancreatic cancer patients. One group received morphine analgesia (MA) and second piritramide analgesia (PA). We found that MA in patients with CRC is associated with increased numbers of CTCs and is associated with significantly shorter disease-free survival (DFS). Opposite effect of MA was observed in pancreatic cancer. Patients with MA had significantly longer overall survival (OS) and DFS than patients with PA. The aim of this study was to analyze opioid receptors expression in the tumor tissue samples of cancer patients and clarify its influence on survival. **Materials and Methods:** The expression of opioid receptors was tested in tissue samples from 146 patients with CRC and 101 patients with pancreatic cancer. Expression of opioid receptors μ , δ , κ and opioid growth factor receptor was detected using real-time RT-PCR on LightCycler 1536 from Roche. For data analysis was used relative quantification concretely $\Delta\Delta C_t$ method. **Results:** The expression of opioid receptors was compared between cancers and between various stages in CRC and the various stages of surgery radicality

in pancreatic cancer. We found no significant difference in expression of opioid receptors between stages. When we compared expression of opioid receptors in CRC and pancreatic cancer, we found that in pancreatic cancer is forty times higher expression of opioid receptor μ than in CRC. **Conclusion:** In pancreatic and colorectal cancer is no significant difference in expression of opioid receptors between stages. In pancreatic cancer is higher expression of opioid receptor μ than in CRC. It can be cause of the difference of influence of morphine analgesia on DFS and OS in patients with pancreatic and colorectal cancer. *The work was supported by grants IGA LF UP 2016_010, TACR TE02000058 and NPU LO1304.*

XXXII/221. EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION-ASSOCIATED MICRORNA/MRNA SIGNATURE IS LINKED TO METASTASIS AND PROGNOSIS IN CLEAR-CELL RENAL CELL CARCINOMA

MLCOCHOVA H.¹, SLABÝ O.^{1,2}, MACHACKOVA T.³, RABIEN A.⁴, RADOVA L.¹, FABIAN P.⁵, SLABA K.², POPRACH A.², KILIC E.⁶, JUNG K.⁴

¹ CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, ² Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, ³ Masaryk University, Brno, ⁴ Department of Urology, University Hospital Charite, Humboldt University, Berlin,

⁵ Department of Oncological and Experimental Pathology, ⁶ Institute of Pathology, University Hospital Charite, Humboldt University, Berlin

Purpose: The aim of our study was to identify an integrated microRNA/mRNA signature associated with metastasis and prognosis in clear-cell renal cell carcinoma (ccRCC) through targeted approach based on analysis of microRNAs/mRNAs associated with epithelial-mesenchymal transition (EMT). **Experimental Design:** A cohort of 230 ccRCC was included in our study and further divided into discovery, training and validation cohorts. EMT markers (CDH1, CK18, CK19, VIM, S100A4) were evaluated in ccRCC tumor samples, which were grouped accordingly to EMT status, and large-scale miRNA/mRNA expression profiling was performed on exploratory cohorts to identify EMT-associated miRNAs/mRNAs. Diagnostic and prognostic potential of these miRNAs/mRNAs was evaluated on independent training and validation cohorts. **Results:** We identified miRNA/mRNA profiles with significantly different expression in EMT-positive tumors and selected 41 miRNAs/mRNAs for training phase of the study to evaluate their diagnostic and prognostic potential. Fifteen miRNAs/mRNAs were forwarded to validation phase, where 15 was confirmed to be significantly deregulated in tumor tissue (all $p < 0.0001$), 11 significantly differed in metastatic and non-metastatic tumors, 12 significantly correlated with clinical stage, 11 with Fuhrman grade and 9 with overall survival. Further, we have established an EMT-based stage-independent prognostic scoring system (miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-30a-3p, miR-429, CDH1, C3orf52 and PAPSS2) enabling identification of RCC patients at high-risk of cancer-related death (HR 3.63, 95% CI 1.69–7.81; $p < 0.001$). Finally, we confirmed functioning of miR-429 in EMT regulation in RCC cells in vitro. **Conclusion:** EMT-targeted approach enabled identification of novel miRNAs/mRNAs associated with metastasis and prognosis and development of stage-independent prognostic model in ccRCC.

Po stopách oligoklonality u chronické lymfocytární leukemie

Tracking the Oligoclonality in Chronic Lymphocytic Leukemia

Brázdilová K.^{1,2}, Plevová K.^{1,2}, Bikos V.¹, Pospíšilová Š.^{1,2}

¹ Centrum molekulární medicíny, CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

² Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je obecně monoklonální nádorové onemocnění charakterizované jednou unikátní produktivní přestavbou imunoglobulinového lokusu IGH (P-IGH). Přesto bývají při rutinní diagnostice ve 2–5 % případů zachyceny vícečetné klonální P-IGH poukazující na možnou oligoklonalitu. Tu lze ve ~30 % případů prokázat pomocí multiparametrické průtokové cytometrie. U případů s homogenním imunofenotypem se dosud považovala za pravděpodobnou příčinu vícečetných P-IGH porucha alelické exkluze, což ovšem neodpovídalo našim pozorováním. Na úrovni jednotlivých buněk jsme nyní prokázali, že oligoklonalita je nejčastější příčinou exprese vícečetných P-IGH u CLL i v případech s homogenním imunofenotypem. Otázka společného původu klonů, jejich vzájemné dynamiky a selekčních vlivů, stejně jako dopad oligoklonality na klinický průběh onemocnění jsou předmětem našeho dalšího studia.

Klíčová slova

chronická lymfocytární leukemie – imunoglobulinové geny – klonalita

Summary

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is generally monoclonal disease characterized by a unique productive rearrangement of IGH immunoglobulin locus (P-IGH). Despite that, multiple clonal P-IGHS are detected in 2–5% of CLL cases in routine diagnostics, indicating potential oligoclonality. The oligoclonality can be proved in ~30% of these cases using multiparametric flow cytometry. In cases with homogeneous immunophenotype, the lack of allelic exclusion has been to date considered a probable cause, but it did not correspond to our observations. At the single cell level, we now proved that oligoclonality is the main cause of multiple P-IGH expression in CLL even in cases with homogeneous immunophenotype. Possible common origin of leukemic clones, their dynamics and selection forces, as well as clinical presentation of oligoclonal CLL are focus of our current research activities.

Key words

chronic lymphocytic leukemia – immunoglobulin genes – clonality

Interakce a signalizace prostřednictvím imunoglobulinového B buněčného receptoru jsou jedním z hlavních faktorů ovlivňujících selekci a přežití klonů chronické lymfocytární leukemie (CLL). V důsledku toho, že leukemický klon vzniká transformací jediného B lymfocytu, všechny buňky klonu sdílejí unikátní strukturu imunoglobulinového receptoru. Ta je utvářena během vývoje

B lymfocytu přestavbami imunoglobulinových genů a jejich somatickými hypermutacemi a určuje specifitu receptoru v interakcích s antigeny. Přestavby lokusu pro těžký řetězec imunoglobulinu (IGH) bývají vyšetřovány v rámci rutinní diagnostiky CLL, které se na základě mutačního statusu variabilní oblasti přestavby IGH dělí na dvě skupiny s odlišnou prognózou.

Přestože je CLL obecně monoklonální onemocnění a u většiny pacientů je detekována jediná produktivní přestavba IGH (P-IGH), bývají při rutinní diagnostice ve 2–5 % případů zachyceny vícečetné klonální P-IGH [1,2] poukazující na možnou oligoklonalitu. Ta byla u CLL dokumentována na základě kombinace molekulární analýzy imunoglobulinových přestavb a imunofenotypizace [2,3].

Tato práce byla podpořena z grantu MZ ČR AZV 15-30015A.

This work was supported from the grant MZ ČR AZV 15-30015A.

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. Kamila Brázdilová
Centrum molekulární biologie
a genové terapie
Interní hematologická
a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Černopolní 9
613 00 Brno
e-mail: k.brazdilova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 20. 3. 2016

Přijato/Accepted: 5. 4. 2016

Vedle oligoklonality byla nicméně popsána další příčina tohoto jevu, a to porucha alelické exkluze vedoucí k expresi dvou P-IGH v jedné buňce [4].

Ve snaze o systematické vyšetření příčin vícečetných P-IGH v CLL jsme nejprve ukázali, že ve ~30 % těchto případů lze s využitím multiparametrické průtokové cytometrie rozlišit více leukemických klonů [2]. Přitom ve většině případů s jednou populací s homogenním imunofenotypem také pravděpodobně došlo k expanzi více klonů, vzhledem k detekci množství klonálních imunoglobulinových přestaveb překračujícího alelickou kapacitu diploidní buňky. Pro potvrzení našeho předpokladu jsme nyní vyvinuli techniku umožňující charakterizaci imunoglobulinových přestaveb v jednotlivých buňkách. Tou jsme vyšetřili 22 případů CLL, ve kterých počet detekovaných klonálních P-IGH převyšoval počet leukemických populací rozlišených flow-cytopetricky. V 18 z nich jsme identifikovali přítomnost více leukemických klonů, než napovídala imunofenotypizace. Oproti tomu porucha alelické exkluze v žádném z případů pozorována nebyla. Lze tedy říci, že pokud jsou při rutinní diagnostice zachyceny vícečetné P-IGH, s největší pravděpodobností každá z nich patří samostatnému leukemickému klonu.

Co to ale znamená pro klinický průběh onemocnění? Evropská výzkumná skupina pro CLL (ERIC) publikovala doporučení pro analýzu mutačního statusu IGHV jakožto významného prognostického markeru u CLL [1]. V nich uvádí, že CLL s vícečetnými P-IGH, které mají shodný (konkordantní) mutační status (tzn. všechny P-IGH mutované, nebo všechny nemutované), lze interpretovat analogicky k případům s jednou P-IGH, přitom nemutované IGHV je asociováno s horší prognózou. CLL s vícečetnými P-IGH, které mají odlišný (diskordantní) mutační status (tvoří zhruba třetinu případů s vícečetnými P-IGH), ERIC zahrnuje mezi problematické případy bez možnosti spolehlivého zařazení do prognos-

tické kategorie. Studie, která se zabývala prognostickou stratifikací CLL případů s vícečetnými P-IGH [5], však ukázala, že diskordantní případy mají nepříznivý klinický průběh odpovídající CLL s nemutovaným IGHV. S tím koresponduje naše pozorování z opakovaných vyšetření IGHV mutačního statusu v čase, kdy jsme u devíti pacientů s diskordantním mutačním statusem zaznamenali vymizení jedné z přestaveb. Jednalo se vždy o mutovanou přestavbu, což vedlo k přeřazení pacientů do kategorie nemutovaných případů s horší prognózou. Srovnání molekulárních vlastností imunoglobulinových receptorů pak ukázalo, že klony, které v průběhu onemocnění nabývají převahu, mají preferenčně nemutované IGHV a delší oblast HCDR3, vlastnosti spojené s nepříznivou prognózou [2].

Nádorová transformace je u CLL podle současných poznatků několikastupňový proces, jehož počátky mohou sahát už do úrovně hematopoetických kmenových buněk [6]. CLL zpravidla předchází nemaligní monoklonální B lymfocytóza (MBL), která ovšem bývá, navzdory svému názvu, často oligoklonální [7]. Je tedy možné, že jednotlivé leukemické klony v případech oligoklonální CLL vznikly ze společného predisponovaného prekurzoru, přičemž ke klonální diverzifikaci došlo ještě před zahájením přestaveb imunoglobulinových genů. Počet klonů, který expanduje z preleukemického stadia do zjevné CLL, pak pravděpodobně bude záviset na struktuře jednotlivých B buněčných receptorů, ale také na genomických abnormalitách jednotlivých klonů. Tyto hypotézy v současné době studujeme s využitím celoxomového sekvenování.

V části případů oligoklonální CLL jsme na úrovni jednotlivých buněk pozorovali v imunoglobulinových přestavbách intraklonální heterogenitu (tj. somatické mutace sdílené pouze částí klonu), která nasvědčuje stálému působení somatických hypermutací. Její analýza byla ovšem limitována nízkým počtem hod-

nocených buněk. Podobně tomu bylo u analýzy málo zastoupených klonů, které se v několika případech pravděpodobně ocitly pod limitem detekce námi vyvinuté techniky. Technologie sekvenování nové generace umožňující paralelní analýzu obrovských množství sekvencí může být také užitečným nástrojem pro analýzu oligoklonality [7]. Na našem pracovišti jsme zavedli sekvenování nové generace pro analýzu imunoglobulinů s vysokým pokrytím a v současné době zpracováváme první výsledky u oligoklonálních CLL, které nám umožní relativní kvantifikaci jednotlivých klonů i podrobnější studium intraklonální heterogenity.

Našimi výsledky se snažíme přispět k odkrytí biologického pozadí případů CLL s vícečetnými P-IGH. Na úrovni jednotlivých buněk nyní potvrzujeme, že oligoklonalita je nejčastější příčinou exprese vícečetných P-IGH u CLL, a to i v případech s homogenním imunofenotypem. Otázkou společného původu klonů, jejich vzájemné dynamiky a selekčních vlivů, stejně jako dopadem oligoklonality na klinický průběh onemocnění se v současné době intenzivně zabýváme.

Literatura

1. Langerak AW, Davi F, Ghia P et al. Immunoglobulin sequence analysis and prognostication in CLL: guidelines from the ERIC review board for reliable interpretation of problematic cases. *Leukemia* 2011; 25(6): 979–984.
2. Plevová K, Skuhrová Francová H, Burčková K et al. Multiple productive immunoglobulin heavy chain gene rearrangements in chronic lymphocytic leukemia are mostly derived from independent clones. *Haematologica* 2014; 99(2): 329–338.
3. Sanchez ML, Almeida J, Gonzalez D et al. Incidence and clinicobiologic characteristics of leukemic B-cell chronic lymphoproliferative disorders with more than one B-cell clone. *Blood* 2003; 102(8): 2994–3002.
4. Rassenti LZ, Kipps TJ. Lack of allelic exclusion in B cell chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* 1997; 185(8): 1435–1445.
5. Visco C, Moretta F, Falisi E et al. Double productive immunoglobulin sequence rearrangements in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2013; 88(4): 277–282. doi: 10.1002/ajh.23396.
6. Damm F, Mylonas E, Cosson A et al. Acquired initiating mutations in early hematopoietic cells of CLL patients. *Cancer Discov* 2014; 4(9): 1088–1101.
7. Klinger M, Zheng J, Elenitoba-Johnson KS et al. Next-generation IgVH sequencing CLL-like monoclonal B-cell lymphocytosis reveals frequent oligoclonality and ongoing hypermutation. *Leukemia*. In press 2015.

Studium selekce genomických abnormalit v průběhu chronické lymfocytární leukemie

Analysis of Genomic Abnormalities Selection during Chronic Lymphocytic Leukemia Course

Plevová K.^{1,2}, Malčíková J.^{1,2}, Radová L.¹, Pál K.¹, Brázdilová K.^{1,2}, Pospíšilová Š.^{1,2}

¹ Centrum molekulární medicíny, CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

² Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je onemocnění s velmi variabilním klinickým průběhem, čemuž odpovídá také vysoká heterogenita CLL z hlediska získaných genomických abnormalit. Navíc terapie CLL představuje výrazný selekční tlak přispívající k akumulaci dalších defektů. Podle našich výsledků se u každého šestého pacienta s intaktním genem *TP53* před léčbou selektuje v relapsu nemoci klon s mutací. Rozpoznání pacientů náchylných k zisku mutace *TP53* je klinicky významné a mohlo by vést k jejich směřování k alternativním léčebným postupům. Naším cílem proto bylo zjistit, jaké genomové aberace předcházejí poškození *TP53* a jaké se společně s ním selektují. Získané poznatky poukazují na zvýšenou nestabilitu genomu leukemického klonu již před léčbou. Při analýze vzorků z relapsu jsme u většiny pacientů zjistili významné navýšení počtu chromozomálních abnormalit. Častým nálezem bylo komplexní poškození genomu typu chromotripse, které bylo spojeno s obzvláště špatným klinickým průběhem CLL.

Klíčová slova

chronická lymfocytární leukemie – gen *TP53* – chromotripse

Summary

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) represents a disease with highly variable clinical course, which is reflected also in significant CLL heterogeneity in terms of genomic defects identified. CLL-related therapy represents an important selection pressure contributing to further accumulation of genomic abnormalities. According to our recent data, *TP53* mutation occurs in a disease relapse in every sixth patient with the intact gene before treatment. Identification of such patients prior therapy administration is clinically important as it may open a possibility to provide them alternative treatment options. Therefore, our aim was to assess genomic abnormalities preceding and accompanying *TP53* defect selection. Our findings point to the increased genomic instability of pre-treatment leukemic clones. Gain of additional genomic defects was noticed in the majority of relapse samples. Complex genomic rearrangements, called chromothripsis, were observed recurrently and were associated with a very adverse clinical course.

Key words

chronic lymphocytic leukemia – *TP53* gene – chromothripsis

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je onemocnění s velmi variabilním klinickým průběhem a různorodou odpovědí na léčbu. Také z cytogenetického hlediska je CLL velmi heterogenní. Nádorový klon je složen ze subklonálních populací neseoucích různé aberace, jejichž zastoupení

se může v průběhu nemoci měnit [1]. Výrazný selekční tlak představuje podání chemo(imuno)terapie. Přibližně u třetiny pacientů v relapsu expanduje leukemický klon s rozsáhlejším poškozením genomu, než jaké bylo přítomno v původním mateřském klonu před léčbou [2,3].

Obzvláště nepříznivý průběh CLL a špatná odpověď na terapii asociují s delecí oblasti 17p13, která kóduje nádorový supresor *TP53* [4]. Ve většině případů je jeho druhá alela inaktivována mutací (mut-*TP53*). Výsledky z našeho pracoviště dokládají, že se u kaž-

Tato práce byla podpořena z grantu MZ ČR AZV 15-31834A.

This work was supported from the grant MZ ČR AZV 15-31834A.

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. Karla Plevová, Ph.D.

Centrum molekulární biologie

a genové terapie

Interní hematologická

a onkologická klinika

LF MU a FN Brno

Černopolská 9

613 00 Brno

e-mail: karla.plevova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 20. 3. 2016

Přijato/Accepted: 5. 4. 2016

dého šestého pacienta s intaktním *TP53* (*wt-TP53*) před léčbou selektuje v relapsu klon s *mut-TP53*. Velmi malý klon s danou mutací přitom bývá přítomen již před léčbou [5]. Zajímalo nás, s jakými změnami genomu je defekt *TP53* získaný po léčbě asociován, neboť rozpoznání pacientů náchylných k zisku *mut-TP53* je klinicky významné a mohlo by vést ke směřování těchto pacientů k alternativním léčebným postupům.

Pro studium chromozomálních abnormalit jsme zvolili analýzu na cyto-genetických čípech Affymetrix. Díky systematické analýze mutací v *TP53*, která byla prováděna opakovaně v průběhu nemoci, jsme na našem pracovišti identifikovali 60 pacientů s *de novo mut-TP53* v relapsu CLL. Přibližně u poloviny z nich (32/60) jsme provedli vyšetření na čípech nejméně ze dvou vzorků – první s *wt-TP53* byl získán před léčbou a druhý s *mut-TP53* v relapsu CLL; u dvou pacientů jsme vyšetřili i třetí vzorek z dalšího relapsu CLL, ve kterém byla přítomna odlišná mutace *TP53* než při předešlém relapsu.

Ve vzorcích s *wt-TP53*, získaných před léčbou, jsme nenalezli žádnou cytogenetickou změnu společnou pro všechny pacienty. Lze tedy předpokládat, že pokud se u této skupiny vyskytuje společná abnormalita podmiňující selekci *mut-TP53*, bude se pravděpodobně jednat o mutaci nebo skupinu mutací, které by bylo možné identifikovat jinými metodami, např. pomocí masivně-paralelního sekvenování. I data získaná pomocí čipů však napovídala, že u sledovaných pacientů byla zvýšená nestabilita genomu, protože u dvou třetin z nich byl již ve fázi s *wt-TP53* přítomen komplexní karyotyp. To je významně více, než bylo zjištěno pomocí čipových technologií v běžné populaci CLL [3]. Dalším zajímavým poznatkem bylo, že samostatná *del(13q)* stanovená před léčbou metodou FISH, která je spojena s dobrou prognózou CLL, může být u pacientů se selekcí *mut-TP53* v relapsu častým nálezem. Možné vysvětlení souvisí s tím, že

i u těchto pacientů se vyskytoval komplexní karyotyp, který nebyl stanoven rutinními vyšetřovacími metodami, a že u většiny byla zjištěna také nemutovaná přestavba imunoglobulinových genů, která je spojena se zvýšenou agresivitou nemoci.

Dále jsme se zaměřili na analýzu vzorků se získanou *mut-TP53* v relapsu CLL. Zjistili jsme, že u většiny pacientů došlo k významnému navýšení počtu chromozomálních abnormalit. Nejčastější získanou změnou byla ztráta druhé *wt-TP53* alely prostřednictvím delece nebo ztráty heterozygotnosti bez změny počtu kopií genu v důsledku zdvojení mutované alely a ztráty intaktní alely *TP53*. Tento nálezn odpovídá spektru defektů *TP53* popsanému u CLL [4]. K zisku přídatného poškození docházelo také na dalších chromozomech. Častým nálezem byla chromotripse – komplexní poškození genomu, kdy v rámci jediné události došlo k roztržení chromozomu a jeho následnému náhodnému pospojování ve snaze zachovat integritu genetické informace [6]. Tento jev byl popsán u řady nádorů s častým výskytem u osteosarkomů a glioblastomů a naopak nízkou četností u mnohočetného myelomu či karcinomu prsu [7]. Obecně bývá spojován s poškozením *TP53*. V našem souboru měli pacienti s chromotripsí významně kratší celkové přežití i přežití od záhytu *mut-TP53*. Tuto skutečnost lze spojovat s tím, že v důsledku chromotripse může dojít ke vzniku fúzních genů, které přispívají k agresivnímu chování nádoru. Proto se v současné době zabýváme analýzou chromotripse u našich pacientů a identifikací *de novo* fúzních genových variant a stanovením jejich funkčního dopadu. Dále se u studovaného souboru rekurentně vyskytovaly např. delece na chromozomu 9, které dosud nebyly v souvislosti s CLL popsány. Minimální deletované oblasti kódovaly několik proteinů významných pro správnou segregaci chromozomů v průběhu mitózy, či proteiny s úlohou při spouštění apoptózy. Stojí

za zmínku, že u pacientů s delecemi na 9. chromozomu došlo k zisku více přídatných aberací ve srovnání se vzorkem z *wt-TP53* fáze, než ve skupině pacientů bez tohoto defektu.

Již dříve jsme popsali, že u CLL pacientů se získanou *mut-TP53* může v dalším relapsu dojít k expanzi klonu nesoucího odlišnou mutaci v genu *TP53* [5]. U dvou pacientů jsme srovnali klon s původní a s novou mutací. Bylo patrné, že oba pocházejí ze společného mateřského klonu, neboť s ním sdílely společné abnormality. V obou případech nesl nový *mut-TP53* klon rozsáhlejší chromozomální poškození než klon, který expandoval v předešlém relapsu.

Závěrem lze shrnout, že většina pacientů se ziskem *mut-TP53* v relapsu CLL měla zvýšenou nestabilitu genomu a již před léčbou nesla komplexní chromozomální změny. V souvislosti se ziskem *mut-TP53* docházelo k akumulaci dalších, často komplexních chromozomálních defektů s charakterem chromotripse. Dosud však stále není jasné, zda existuje možnost, jak rozpoznat pacienty v riziku této nepříznivé klonální evoluce. Touto otázkou se v současné době intenzivně zabýváme.

Literatura

- Schuh A, Becq J, Humphray S et al. Monitoring chronic lymphocytic leukemia progression by whole genome sequencing reveals heterogeneous clonal evolution patterns. *Blood* 2012; 120(20): 4191–4196.
- Knight SJ, Yau C, Clifford R et al. Quantification of subclonal distributions of recurrent genomic aberrations in paired pre-treatment and relapse samples from patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2012; 26(7): 1564–1575.
- Ouillette P, Collins R, Shakhani S et al. Acquired genomic copy number aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 118(11): 3051–3061.
- Malcikova J, Smardova J, Rocnova L et al. Monoallelic and biallelic inactivation of TP53 gene in chronic lymphocytic leukemia: selection, impact on survival, and response to DNA damage. *Blood* 2009; 114(26): 5307–5314.
- Malčíková J, Staňo Kozubík K, Tichý B et al. Detailed analysis of therapy-driven clonal evolution of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2015; 29(4): 877–885.
- Stephens PJ, Greenman CD, Fu B et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* 2011; 144(1): 27–40.
- Rode A, Maass KK, Willmund V et al. Chromothripsis in cancer cells: an update. *Int J Cancer* 2016; 138(1): 2322–2333.

Studium funkčních vlastností sestřihových variant aktivací indukované deaminázy exprimovaných u B buněčných malignit

Study of the Functional Properties of Activation Induced Deaminase Splice Variants Expressed in B-cell Malignancies

Zápražná K.¹, Malčíková J.¹, Tom N.¹, Radová L.¹, Réblová K.¹, Atchison M.², Pospíšilová Š.¹

¹Centrum molekulární medicíny, CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

²Department of Biomedical Sciences, University of Pennsylvania, School of Veterinary Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Souhrn

Aktivací indukovaná deamináza (AID) zanáší mutace do imunoglobulinových (Ig) genů a zajišťuje tak sekundární rozrůznění protilátek potřebné k úspěšnému zvládnutí infekce. AID je nezbytná pro správné fungování adaptivní imunity, je však známo, že deregulace exprese a mutační aktivity AID přispívá k onkogenezi. AID je fyziologicky exprimována v aktivovaných B lymfocytech, které diferencují do plazmatických buněk produkujících protilátky v germinálních centrech sekundárních lymfoidních orgánů. Aberantní exprese AID se vyskytuje primárně u leukemií a lymfomů vzniklých ze zralých B lymfocytů, ale i u jiných typů leukemií a dokonce i u solidních nádorů. U chronické lymfocytární leukemie (CLL), Ph-pozitivní lymfoblastické leukemie (Ph+ ALL) a u lymfomu z plášťových buněk (MCL) podléhá AID alternativnímu sestřihu. Proti zdravým B lymfocytům se zde navíc vyskytují čtyři alternativně sestřižené transkripty AID, které se liší od standardní varianty AID v C terminální doméně. Úkolem tohoto projektu bylo objasnit, zda alternativní sestřih v C terminální doméně AID mění její funkční vlastnosti, neboť takto deregulovaná AID by mohla přispívat ke genomické nestabilitě nádorových buněk. Výsledky tří funkčních testů však ukazují, že sestřihové varianty AID jsou v našem modelu katalyticky neaktivní a pravděpodobně tedy nehrají významnou roli v patogenezi CLL, Ph+ ALL a MCL.

Klíčová slova

aktivací indukovaná deamináza – somatická hypermutace – imunoglobuliny – alternativní sestřih – chronická lymfatická leukemie

Summary

Activation induced deaminase (AID) introduces mutations in the immunoglobulin (Ig) genes, thus promoting secondary antibody diversification needed for successful management of infections. AID is a powerful mutator essential for the proper functioning of adaptive immunity. Deregulation of AID expression and activity contributes to tumorigenesis. In the context of normal physiology, AID is expressed in the activated B-cells which differentiate to antibody-producing plasma cells in the germinal centers in the secondary lymphoid organs. AID aberrant expression is found primarily in leukemias and lymphomas arising from the mature B-lymphocytes but also in other types of malignancies including solid tumors. In addition to its aberrant expression, AID is alternatively spliced in chronic lymphocytic leukemia (CLL), Ph-positive lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) and mantle cell lymphoma (MCL) and thus generates four new transcription variants which differ from the full-length AID in the C-terminal domain. The aim of this project was to investigate whether alternative splicing changes AID functional properties because such changes could render even a more potent mutator capable of enhancing genomic instability of cancer cells. The results of three functional tests show, however, that in our model system all alternatively spliced AID variants behaved as catalytically inactive. We conclude that alternative splicing of AID probably does not play a significant role in the pathogenesis of CLL, Ph+ ALL and MCL.

Key words

activation-induced deaminase – somatic hypermutation – immunoglobulin – alternative splicing – chronic lymphocytic leukemia

Výzkum je financován z programu SoMoPro II, který je podpořen EU. Výzkum je dále spolufinancován Jihomoravským krajem.

Tento materiál odráží pouze postoje autora a EU není odpovědná za jakékoli možné použití informací obsažených v takovém materiálu.

This work was financed from the SoMoPro II Programme, co-financed by European Union and the South-Moravian Region.

This publication reflects only the author's views and the Union is not liable for any use that may be made of the information contained therein.

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. Kristína Zápražná, Ph.D.

Centrum molekulární medicíny
CEITEC – Středoevropský
technologický institut, MU
Kamenice 5
625 00
e-mail: kzaprazna@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 20. 3. 2016

Přijato/Accepted: 5. 4. 2016

Aktivací indukovaná deamináza (AID) je významný mutační faktor, který hraje nezastupitelnou roli při diverzifikaci protilátek během imunitní odpovědi [1]. AID je fyziologicky exprimována téměř výhradně v B lymfocytech germinálních center sekundárních lymfoidních orgánů během probíhající infekce. Tento enzym specificky mutuje imunoglobulinové (Ig) geny. Ve variabilních úsecích Ig indukuje AID s vysokou četností somatické hypermutace (SHM), které vedou ke změně vazebného místa pro protilátky. AID mutuje také konstantní oblast Ig, tzv. signály přesmyku, a indukuje tak dvouřetězcové zlomy v DNA potřebné k přesmyku Ig tříd (CSR) z IgM do IgG, IgA a IgE izotypů. Na molekulární úrovni AID deaminuje deoxycytidin (dC) na deoxyuridin (dU), který je z DNA efektivně odstraňován hned několika reparačními mechanismy. Zatímco globálně opravy DNA zajišťují přesnou replikaci a stabilitu genomu, reparace dU v Ig genech programově zanáší do DNA chyby, které ústí v SHM nebo zlomy chromozomů při CSR. Četnost SHM ve variabilních oblastech Ig dosahuje 10^{-4} až 10^{-3} mutací/buňku/generaci, což je až milionkrát více než frekvence spontánní mutagenese. Velmi vysoký mutační potenciál AID je regulován hned na několika úrovních a je specificky cílen do Ig genů, přesto však stopy necílené AID aktivity nacházíme v nižší míře po celém genomu. Překvapivě AID deaminuje i řadu proto-onkogenů jako např. *c-MYC*, *PIM1*, *PAX5*, *RHOH* [2] či nádorový supresor *TP53* [3]. AID-indukované mutace jsou však z těchto genů ve zdravých buňkách velmi efektivně odstraňovány a projeví se až v případech poruch reparačních drah, které jsou často deregulovány během maligní transformace a nádorového bujení.

CLL je nejrozšířenější leukemie dospělých v západním světě. Jedná se o velmi heterogenní onemocnění s variabilním klinickým průběhem. AID je u CLL expri-

mována asi u poloviny pacientů. Několik výzkumných skupin ukázalo asociaci mezi expresí AID a špatnou prognózou onemocnění [4,5]. U CLL byla navíc prokázána zvýšená exprese čtyř alternativně sestřížených transkriptů, které se od standardní varianty AID liší delecemi a insercemi v C terminální doméně [6]. Takto pozměněný protein ztrácí aminokyseliny, které jsou důležité pro vazbu CSR faktorů [7], regulaci jaderné lokalizace a stability AID proteinu [8,9], ale pravděpodobně i pro samotné sbalení AID proteinu, jeho oligomerizaci a katalytickou aktivitu [10]. Zatímco *ex vivo* kultivace CLL buněk prokázaly, že standardní varianta AID je v těchto buňkách plně funkční [5], význam a funkce alternativně sestřížených AID transkriptů zůstává nejasná [6,10]. V rámci tohoto projektu jsme si položili otázku, zda alternativní sestříh AID přispívá k deregulaci její aktivity, a to jak ke změně frekvence hypermutací, tak k rozdílnému cílení hypermutací v genomu. Vytvořili jsme model pro studium aktivity sestříhových variant AID v primárních myších B lymfocytech ve tkáňových kulturách. Jednotlivě alternativně sestřížené transkripty jsme exprimovali v AID^{-/-} myších buňkách a poté jsme jejich aktivitu porovnávali ve třech funkčních testech. Potenciál sestříhových variant AID indukovat SHM jsme sledovali pomocí hlubokého sekvenování nové generace, přesmyk z IgM do IgG1 pomocí průtokové cytometrie a indukci dvouřetězcových zlomů pomocí ligační PCR. Výsledky všech zmíněných testů ukazují, že sestříhové varianty AID ztrácí svou fyziologickou funkci a jsou zcela neaktivní při indukci SHM, CSR i dvouřetězcových zlomů.

V průběhu této studie byly vydány dvě publikace zabývající se funkcí sestříhových variant AID. Práce Rebhandl et al poukazuje na nízkou expresi AID variant na proteinové úrovni [11]. Sala et al demonstrovali, že sestříhové varianty AID jsou katalyticky neaktivní v bakteriálních

mutačních testech a neovlivňují aktivitu standardní varianty AID při přesmyku Ig tříd [12]. Na základě našich výsledků i ostatních publikovaných prací usuzujeme, že přestože se sestříhové varianty AID vyskytují u CLL ve zvýšené míře, jsou katalyticky neaktivní a jejich případná role v patogenezí CLL se liší od standardní varianty AID.

Literatura

1. Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S et al. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase(AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell* 2000; 102(5): 553–563.
2. Pasqualucci L, Neumeister P, Goossens T et al. Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. *Nature* 2001; 412(6844): 341–346.
3. Kumar R, DiMenna LJ, Chaudhuri J et al. Biological function of activation induced deaminase (AID). *Biomed J* 2014; 37(5): 269–283.
4. Palacios F, Moreno P, Morande P et al. High expression of AID and active class switch recombination might account for a more aggressive disease in unmutated CLL patients: link with an activated microenvironment in CLL disease. *Blood* 2010; 115(22): 4488–4496. doi: 10.1182/blood-2009-12-257758.
5. Patten PE, Chu CC, Albesiano E et al. IGHV-unmutated and IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia cells produce activation-induced deaminase protein with a full range of biologic functions. *Blood* 2012; 120(24): 4802–4811. doi: 10.1182/blood-2012-08-449744.
6. Wu X, Darce JR, Chang SK et al. Alternative splicing regulates activation induced cytidine deaminase (AID): implications for suppression of AID mutagenic activity in normal and malignant B cells. *Blood* 2008; 112(12): 4675–4682. doi: 10.1182/blood-2008-03-145995.
7. Wu X, Giraldez P, Platt JL et al. The double-edged sword of activation induced cytidine deaminase. *J Immunol* 2005; 174(2): 934–941.
8. Aoufouchi S, Falli A, Zober C et al. Proteasomal degradation restricts the nuclear lifespan of AID. *J Exp Med* 2008; 205(6): 1357–1368.
9. McBride KM, Barreto V, Ramiro AR et al. Somatic hypermutation is limited by CRM1-dependent nuclear export of activation-induced deaminase. *J Exp Med* 2004; 199(9): 1235–1244.
10. van Maldegem F, Jibodh RA, van Dijk R et al. Activation induced cytidine deaminase splice variants are defective because of the lack of structural support for the catalytic site. *J Immunol* 2010; 184(5): 2487–2491. doi: 10.4049/jimmunol.0903102.
11. Rebhandl S, Huemer M, Zaborsky N et al. Alternative splice variants of AID are not stoichiometrically present at the protein level in chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Immunol* 2014; 44(7): 2175–2187. doi: 10.1002/eji.201343853.
12. Sala C, Mattiuz G, Pietrobono S et al. Splice variants of activation induced deaminase (AID) do not affect the efficiency of class switch recombination in murine CH12F3 cells. *PLoS One* 2015; 10(3): e0121719. doi: 10.1371/journal.pone.0121719.

Erratum

Při redakčním zpracování podkladů pro sborník došlo k nezařazení osmi abstrakt přijatých příspěvků. Za tuto skutečnost se autorům velmi omlouváme a příspěvky touto formou dodatečně uveřejňujeme v elektronické verzi sborníku.

Redakce časopisu Klinická onkologie

VIII. Nežádoucí účinky protinádorové léčby

VIII/102. MANAGEMENT NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ IMUNOONKOLOGICKÉ LÉČBY V PRAXI

LAKOMÝ R., POPRACH A.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Kontrolní body imunitní reakce (checkpointy) na buňkách imunitního systému hrají důležitou roli v udržení imunologické homeostázy. K dnešnímu datu byla objevena řada checkpointů s aktivačním nebo inhibičním potenciálem. Blokáda inhibičních checkpointů na T lymfocytech pomocí monoklonálních protilátek může vést k narušení křehké rovnováhy s vážnými následky. Hlavní je potlačení imunologické tolerance vlastních tkání, což se může odrazit v rozvoji vedlejších účinků, které se svým charakterem podobají autoimunitním onemocněním (autoimunitně podmíněné vedlejší účinky – irAEs). K dnešnímu datu jsou v EU registrovány tři monoklonální protilátky proti inhibičním checkpointům: anti-CTLA-4 protilátka ipilimumab a dvě anti-PD-1 protilátky nivolumab a pembrolizumab. Probíhá však intenzivní výzkum s dalšími anti-PD-1 a anti-PD-L1 protilátkami s velmi nadějnými výsledky. Vzhledem k univerzálnímu mechanismu účinku lze očekávat, že se moderní imunoterapie stane zásadní metodou v léčbě široké řady malignit. Pro maximální využití potenciálu dnešní imunoterapie musíme být připraveni na její specifickou toxicitu a musíme znát základní pravidla pro její řešení. Nevládnutí vedlejšího účinku může vést k předčasnému ukončení léčby a podlčení pacienta nebo naopak ke zvýšení morbidit, případně mortality. Pro lepší pochopení mechanismů toxicity je nezbytný další výzkum. **Cíl:** Shrnutí aktuálních poznatků o toxicitě protilátek proti kontrolním bodům imunitní reakce (anti-CTLA-4, anti-PD-1) a doporučené postupy pro jejich řešení. **Závěr:** Imunoterapie je dnes již standardní léčebná metoda u pokročilého maligního melanomu. Největším úskalím moderní imunoterapie jsou možné autoimunitně podmíněné vedlejší účinky. Znalost toxicity a její řešení jsou velmi důležité pro dosažení maximálního efektu léčby a bezpečnou aplikaci.

VIII/304. FUNKČNÍ GERIATRICKÉ VYŠETŘENÍ A TESTY – JEJICH VYUŽITÍ V ONKOLOGII

PALÁCOVÁ M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Více jak 60 % nádorů vzniká u pacientů starších 65 let. S přibývajícím věkem stoupá i počet komorbidit. Biologie nádorů a jejich odpověď na terapii se může lišit v různém věku. Naše léčebné rozhodnutí by mělo být dále ovlivněno předpokládanou délkou života, fyziologickým stavem pacienta, jeho komorbiditami a také postojem pacienta k terapii. Především u adjuvantní indikace onkologické léčby je podstatným faktorem ovlivňující naše rozhodnutí předpokládaná doba života. Skupina starých nemocných je v klinických studiích zastoupena pouze minoritně a tudíž chybí v mnoha situacích tzv. evidence-based doklad o přínosu terapie pro pacienta. Staří nemocní jsou z hlediska věku děleni do tří věkových skupin – skupina mladých nemocných ve věku 65–75 let, skupina starých pacientů ve věku 76–85 let a na skupinu nejstarších nemocných nad 85 let věku. Správné posouzení pacienta by mělo vést k indikaci efektivní a bezpečné onkologické terapie. Samotný chronologický věk není spolehlivý k posouzení předpokládané doby života, ke stanovení funkčních rezerv a posouzení procentuálního výskytu možných komplikací. Více jak polovinu nemocných starších 70 let lze klasifikovat funkčně jako „staré dospělé“ a lze je léčit standardními léčebnými postupy. U druhé poloviny vzhledem k jejich celkovému stavu, množství a závažnosti komorbidit potřebujeme více „komplexní pohled“ a tady bychom si měli pomoci tzv. vyhodnocovacími testy. Komplexní geriatrické ohodnocení (CGA) zahrnuje posouzení kognitivních funkcí (demence, delirium, deprese), dále hodnotí performance status, funkční stav, výskyt pádů, nutriční stav, komorbidit, socioekonomickou situaci, polyfarmacii a psychosociální stav. Cílem CGA je predikce funkčního věku onkologického pacienta. Nevýhodou tohoto testu je jeho náročnost nejenom pro samotného pacienta, ale i časová náročnost pro zdravotnický personál. Proto se v posledních letech objevují další testy k posouzení funkčního věku starého onkologického pacienta, které jsou jednodušší k realizaci nejenom pro samotného pacienta, ale podstatně časově méně náročné i pro zdravotnický personál. Mezi nejčastěji používané patří IADL, G8. Realizace jednotlivých funkčních testů se pohybuje od 5 min až do někdy i hodiny. V běžné klinické onkologické praxi se funkční vyšetření liší nejenom typem použitého testu, ale i věkem pacienta. V některých zemích se vyšetřují všichni onkologicky nemocní pacienti od 70 let, převažuje ale věk od 75 let. V ČR jsou onkologem využívány funkční testy velmi limitovaně.

VIII/306. PREDIKCE TOXICITY CHEMOTERAPIE U STARŠÍCH NEMOCNÝCH

JUREČKOVÁ A.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

U starších pacientů podstupujících chemoterapii (CHT) jsou nejčastěji se vyskytujícími vedlejšími účinky CHT (NÚL) myelosuprese, mukozitida, renální toxicita, kardiální toxicita a neurotoxicita. Několik retrospektivních studií neprokázalo, že toxicita u starších onkologicky nemocných nad 70 let je závažnější nebo prolongovaná. Nicméně tyto výsledky nemohou být generalizovány na veškerou populaci gerontoonkologicky nemocných z následujících důvodů: zahrnuto

bylo velmi málo pacientů starších 80 let, tudíž informace o nejstarších pacientech jsou minimální. Dalším důvodem je selekce pacientů, kteří byli do studií na základě vstupních kritérií zařazeni, a tím pádem tato skupina nereprezentuje běžnou populaci starších nemocných. Posledním důvodem jsou léčebné CHT režimy, kde byla v rámci studií nižší dávková intenzita. Tato data jsou důležitá ale z jednoho důvodu – prokazují, že věk není kontraindikací k podání CHT. Selekce pacientů je extrémně důležitá s cílem maximalizace benefitu u pacientů především s nádory prsu, kolorektálního karcinomu a nádoru plic. Vyšší věk je spojen se změnami ve farmakodynamice i farmakokinetice CHT, které zvyšují riziko toxicity. V rámci farmakodynamiky dochází k redukci reparace poškození DNA. Farmakokinetické změny zahrnují pokles v glomerulární filtraci (GFR) a objemu distribuce hydrosolubilních látek. V důsledku věku dochází také k poklesu aktivity cytochromu P450. Může dojít také k poklesu střevní absorpce, ale tato neovlivňuje dostupnost cytostatik. Byl vyvinut MAX2 index, na základě kterého lze stanovit individuální riziko toxicity CHT (Extermann). Jiní autoři vyvinuli nástroje, do kterých zakomponovali i CGA s cílem získat individuální riziko závažné toxicity CHT. Huria et al vyvinuli skórovací algoritmus na predikci toxicity u starších nemocných s nádory. Přítomnost následujících faktorů predikuje toxicitu CHT grade 3–5: 1. věk nad 72 let, 2. typ nádoru (gastrointestinální nebo genitourinární), 3. standardní dávka CHT, 4. polychemoterapie, 5. hemoglobin u žen nižší jak 10 g/dl, u mužů pod 11 g/dl, 6. clearance kreatininu pod 34 ml/min, 7. poškození sluchu, 8. jeden nebo více pádů v posledních šesti měsících, 9. limitace v chůzi – pouze jeden blok, 10. nutná asistence při podávání léků, 11. pokles sociální aktivity v důsledku fyzického nebo emocionálního zdraví. Dalším možným nástrojem, jak zjistit toxicitu CHT, je CRASH skóre. V tomto modelu jsou nejlepšími faktory pro hematologickou toxicitu hodnota diastolického TK, IADL, hodnota LDH a typ CHT. Pro nehematologickou toxicitu jsou nejlepšími parametry performance status, kognitivní funkce, nutriční stav a typ CHT. Problémem posledně jmenovaného je jeho náročnost na čas. Součástí rozhodovacího algoritmu by měla být samozřejmě i předpokládaná doba života, která může být u určitého procenta starších nemocných jedním z důvodů, které ovlivní samotné podání adjuvantní CHT.

VIII/310. ATYPICKÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY TRASTUZUMAB EMTANSINU

PAVČÍKOVÁ L., OBERMANNOVÁ R., PETRÁKOVÁ K., VYZULA R.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Východiska: Trastuzumab emtansin (Kadcyla) představuje konjugát monoklonální protilátky trastuzumabu a mikrotubulárního cytostatika DM1. Kadcyla se selektivně váže na receptor Her2, komplex je internalizován do buňky a za pomoci lysozomálních enzymů rozložen. Uvolněný cytotoxický DM1 inhibuje polymerizaci, což vede k zástavě buněčného cyklu a apoptóze. Mezi závažné nežádoucí účinky Kadcyla patří trombocytopenie, vomitus, zácpa, průjem, dušnost a pneumonitida. **Popis případu:** Kazuistika popisuje případ 57leté pacientky s metastatickým ER 80 %, PR 20 %, Her2+ invazivním duktálním karcinomem prsu s diseminací do jater a mediastina, léčené od roku 2007. Od 03/2015 probíhala 5. linie paliativní terapie Kadcylou. Po podání 3. série byla pacientka akutně hospitalizovaná pro progresi dušnosti a celkové zhoršení stavu. Pro značně elevované D-dimery (64,2 mgFEU/l) bylo provedeno CT AG plic, které vyloučilo plicní embolii, odhalilo ale intersticiální pneumonitidu. Laboratorně byla zjištěna trombocytopenie, anémie, elevace jaterních testů odpovídající známým nežádoucím účinkům Kadcyla. V klinickém obrazu dále dominovala ischemie článků prstů HKK vedoucí až k vzniku nekrotického ložiska. Zahájili jsme terapii kortikoidy, LMWH a oxygenoterapii s dobrým klinickým efektem a ústupem dušnosti. Laboratorně však došlo k další elevaci D-dimerů (93,35 mgFEU/l), prohloubení trombocytopenie a klinicky k progresi ischemie prstů HKK. V diferenciální diagnostice byla zvažována diseminovaná intravaskulární koagulace a mikrotrombotizace na autoimunitním podkladě. Laboratorní výsledky ani klinický obraz tuto etiologii nepotvrdily. Dle doppleru drobných cév HKK byl potvrzen obleněný tok v digitálních artériích při mikrotrombotizaci. Po konzultaci revmatologa, hematologa a angiologa byla zavedena pulzní kortikoterapie a vazodilatační léčba, která vedla jak k rychlému zlepšení celkového stavu (ústupu dušnosti s normalizací RTG nálezu, ústupu trombocytopenie), tak k zlepšení lokálního nálezu na prstech HKK, obnovení prokrvení a ústupu ischemie. S ohledem na výsledky vyšetření jsme nález uzavřeli jako periferní mikroangiopatii s hyperkoagulačním stavem vzniklou jako nežádoucí účinek Kadcyla. Pro závažnost nežádoucích účinků byla léčba Kadcylou ukončena. **Závěr:** Kazuistika popisuje případ pacientky léčené Kadcylou, u níž se manifestovaly atypické nežádoucí účinky, a to závažná plicní toxicita a netypická cévní toxicita projevující se reverzibilní ischemií článků prstů. Léčba komplikací si vyžádala multidisciplinární spolupráci a terapií došlo k postupnému vymizení popisovaných nežádoucích účinků.

XXI. Nádory skeletu a sarkomy

XXI/254. DENOSUMAB V LÉČBĚ OBROVSKOBUNĚČNÉHO KOSTNÍHO NÁDORU

ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ D.¹, MAHDAL M.², ZAMBO I.³, TUČEK Š.¹, JANÍČEK P.², TOMÁŠ T.², PAZOUREK L.², JUREČKOVÁ A.¹, POCHOP L.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, ² I. ortopedická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, ³ I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Východiska: Obrovskobuněčný kostní nádor (OBN) je raritní mezenchymální nádor kosti charakterizovaný lokálně agresivním růstem i metastatickým potenciálem. Histologicky obsahuje obrovské vícejaderné buňky typu osteoklastů a vlastní nádorové mononukleární (stromální) buňky. Stromální buňky exprimují RANK ligand, a tím pomocí RANK receptoru aktivují osteoklasty. Campanaccioho klasifikace rozlišuje tři stadia. U agresivního stadia nádor destruuje kortikalis, expanduje mimo kost. Chirurgická léčba je spojena s vysokým výskytem lokálních recidiv (LR). Nádor je chemo- i radiorezistentní. Denosumab je novou léčebnou možností v léčbě OBN, dle současných doporučení je indikován k léčbě metastatické nemoci (MTS), k léčbě inoperabilního nádoru, k léčbě neoadjuvantní v případě hrozby mutilujícího výkonu. Je doporučován rovněž jako léčba předoperační u LR. **Soubor pacientů a metody:** Vyhodnotili jsme první zkušenosti s podáváním denosumabu u OBN. V období 2013–2016 bylo léčeno 10 pacientů, dávkování 120 mg s nasycovací dávkou den 1., 8., 15., 28., dále a 28 dnů, s minimální dobou podání šest měsíců. V případě předoperační léčby pro recidivu následovala pooperační léčba denosumabem po dobu dalších šest měsíců. Efekt léčby byl hodnocen každé tři měsíce klinickým vyšetřením, RTG/UZ vyšetřením. U operovaných pacientů pak histologickým vyšetřením komparovaným s výsledkem předléčebné histologizace. **Výsledky:** Příznivá odpověď byla zaznamenána u všech léčených pacientů. Zásadní byla i redukce nutnosti užívání analgetik. Předoperačně byl denosumab použit v osmi případech, z toho 4× u LR. Pooperačně byla v pěti případech histologicky potvrzena

absence nádorových buněk. Jeden pacient pokračuje v léčbě 29 měsíců. Dva pacienti léčeni pro MTS postižení (SD 30 měsíců, PR po 6 měsících). V jednom případě byla zaznamenána stomatologická komplikace. **Závěr:** Denosumab je novou a efektivní léčebnou možností v případě lokoregionálně pokročilého, rekurentního nebo metastatického OBN. Jde o léčbu relativně novou. Dosud není k dispozici dostatečné množství dat o bezpečnosti dlouhodobého podávání denosumabu bez chirurgického řešení, neexistuje jednotné doporučení pro léčbu předoperační i délku podání pooperačně. Zcela chybí data o riziku vzniku další lokální recidivy či progresi metastatické nemoci po přerušení denosumabu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

XXI/265. PATOFYZIOLOGICKÉ MECHANIZMY KOSTNÍ NÁDOROVÉ NEMOCI A MOŽNOSTI FARMAKOTERAPIE

GRELL P., HOLÁNEK M.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

V ČR je ročně diagnostikovaných téměř 55 000 zhoubných onemocnění (mimo nemelanomových nádorů kůže). Pokročilé onkologické onemocnění, tedy přítomnost metastatického postižení, je zjištěno u cca 15 000 pacientů. Metastatické postižení skeletu je jedním z nejčastějších míst diseminace zhoubných nádorů. Kostní metastázy nacházíme u více než třetiny pacientů s nádory ledvin a plic, u více než dvou třetin pacientů s nádorem prsu a prostaty, a postižení skeletu je přítomné téměř u každého pacienta s mnohočetným myelomem. Z předchozích počtů vyplývá, že kostními metastázami je ročně nově diagnostikováno více než 4 500 pacientů a téměř u poloviny z nich nacházíme postižení páteře. V posledních letech došlo ke značnému posunu v řešení kostního postižení a zvláště pacienti s nádory prsu a prostaty mohou dosahovat přežití několika let s výbornou kvalitou života. V prezentaci se věnujeme patofyziologii kostní nádorové nemoci. Dále budou shrnuty možné klinické důsledky (skeletal related events – SRE) – komplikace tohoto postižení, ke kterým patří bolest, hyperkalcemie, narušení integrity kosti a vznik patologických fraktur a komprese nervových struktur, především komprese míchy. To může značným způsobem ovlivnit kvalitu života onkologického pacienta, omezovat jeho běžné denní aktivity a zkrátit celkové přežití. Léčba kostního postižení by měla být multidisciplinární za účasti klinického onkologa, radiačního onkologa, spondylo-ortopeda (chirurga), radiologa a neurologa. V rámci rozhodovacího procesu při postižení páteře využíváme systémy hodnotící stabilitu páteře. Kromě lokálních metod jako je chirurgická intervence a radioterapie, by nedílnou součástí léčby měla být i farmakoterapie snižující riziko vzniku kostních komplikací. Řadíme sem bisfosfonáty a inhibitor RANKL. Obě skupiny léků snižují riziko vzniku SRE, prodlužují dobu do vzniku SRE a působí i analgeticky. Správná a včasná diagnóza kostních metastáz a následná adekvátní komplexní léčba může výrazně přispět ke zlepšení kvality života velké části onkologických pacientů.

XXIII. Nádory plic, průdušek a pleury

XXIII/354. MŮŽEME OČEKÁVAT ZÁSADNÍ NÁSTUP IMUNOONKOLOGIE V LÉČNĚ NÁDORŮ

FÍNEK J.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Jsmo na začátku nové epochy systémové léčby zhoubných novotvarů. Epochy velkých nadějí, možná i zklamání, vše záleží jen na nás. V centru pozornosti imunoterapie již není pouze maligní melanom, plicní karcinomy, není nádorová skupina, kde by se imunoterapie novými molekulami nezkoušela. Imunoterapie nemalobuněčného plicního karcinomu: Jakkoli se karcinom plic zdál zprvu nepravděpodobným cílem pro rozvíjející se imunoterapii, nakonec se tento nádor ukázal být touto léčbou velice dobře ovlivnitelný. Nivolumab (Opdivo™) prokázal u skvamózního nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) pozitivní výsledky. Studie CheckMate 017 prokázala v rameni s nivolumabem prodloužení přežití, v rameni s nivolumabem byl medián OS 9,2 měsíce, u docetaxelu 6,0 měsíce (HR 0,59; 95% CI 0,44–0,79), jednoho roku se dožilo 42 % nemocných léčených nivolumabem a 24 léčených chemoterapií, ve studii CheckMate 057 nemocní s nivolumabem měli medián OS 12,2 měsíce, nemocní léčení docetaxelem 9,4 měsíce. Jednoho roku se dožilo 50,5 % nemocných léčených nivolumabem a 39 % docetaxelem. Nový přístup imunoterapie k malignímu melanomu: Výsledky Studie CheckMate 067 na ASCO 2015: Ve studii se jednalo o komparaci ipilimumabu (CTLA-4 inhibitor) samotného a nivolumabu (inhibitor PD-1) s ipilimumabem v léčbě metastatického maligního melanomu naivního k systémové léčbě. Hlavními cíli studie byla monitorace PFS a OS. Medián PFS u ipilimumabu samotného byl 2,9 měsíce (95% CI 2,8–3,4), nivolumab sám nabídl PFS medián 6,9 měsíce (95% CI 4,3–9,5). Kombinace obou léků, ipilimumabu a nivolumabu, nabídla nejdelší PFS 11,5 měsíce (95% CI 8,9–16,7). Nivolumab je jeden z dnes již mnohých PD-1/PD-L1 inhibitorů atakujících imunitní kontrolní body, které byly studovány v léčbě NSCLC. Pembrolizumab (Keytruda™) prokázal ve fázi IB klinické studie u NSCLC schopnost nabídnout ORR u všech nemocných 19,4 %, u nemocných s vysokou expresí ligandu PD-L1 byla tato odpověď 45,2 %. Další molekulou, anti-PD-L1 protilátkou byl avelumab, testovaný u NSCLC s představou menší četnosti autoimunních reakcí. Nové cíle pro PD-1/PD-L1 „checkpoint“ blokádu: Pembrolizumab byl zkoušen ve fázi IB u rekurentních či pokročilých nádorů hlavy a krku, kdy 25 % nemocných reagovalo nápadným zmenšením nádoru, 57 % alespoň nějakým zmenšením. Nivolumab prokázal u nemocných s hepatocelulárním karcinomem ve 48 % zastavení růstu. U 8 ze 42 nemocných se nádor zmenšil o více než 30 % a u dvou došlo ke kompletní odpovědi. 62 % nemocných žilo po jednom roce od zahájení léčby. **Závěr:** Jsme na počátku nové éry, éry imunoterapie solidních nádorů, ve stavu značné euforie. Reálný život je téměř vždy jiný, než jsme si vysnili. Snad si naše očekávání (a našich nemocných) nezkazíme sami svojí nedočkavostí a zbrklostí.

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

XXXI/305. POLYFARMACIE, POLYPRAGMAZIE A VYBRANÉ LÉKOVÉ INTERAKCE U STARŠÍCH ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

KOZÁKOVÁ Š.¹, GONĚC R.^{1,2}

¹ Ústavní lékárna, MOÚ, Brno, ² Úsek klinických hodnocení, MOÚ, Brno

Multimorbidita ve stáří vede v klinické praxi lékaře často k polyfarmakoterapii. Ta, ač často nezbytná, bývá ve stáří nejednou i riskantní, neboť starší lidé jsou celkově více vulnerabilní. Geriatřičtí pacienti jsou osoby vyššího věku (formálně nad 65, prakticky nad 75 let). Involuční změny a postupující morbidita (obvykle polymorbidita) podstatně ovlivňují jejich funkční potenciál, adaptabilitu, regulační mechanismy a toleranci stresu. Potřebují specializovanou koordinaci služeb, často aktivní dozor nad zdravotním a funkčním stavem. Jsou totiž v permanentním riziku náhlé ztráty soběstačnosti, výskytu pozdních nežádoucích účinků farmakoterapie, institucionální péče. Zúžuje se terapeutické rozmezí, klesá compliance, stoupá interindividuální variabilita účinku a zvyšuje se riziko lékových interakcí. Základním požadavkem na farmakoterapii ve stáří je jednoduchost, účelnost a účinnost. Polypragmazie ve vyšším věku může být často riziková a neúčinná, mnohdy také škodlivá. Její nežádoucí účinky mohou zásadním způsobem alterovat klinický obraz chorob. Rozdíly mezi reakcí na tutéž dávku léku ve stáří mohou být v pásmu 4–40násobku průměru. Tato variační šíře účinku je ve stáří téměř pravidlem a nereflektují ji ani doporučení výrobců. Obecně doporučené dávky tak u mnoha starých pacientů mohou být příliš vysoké. Analogicky ke stárnutí populace v celé společnosti také lékařská věda prodělává fenomén označovaný jako „geriatrizace medicíny“, který znamená významnou převahu starších mezi všemi léčenými pacienty. Tento aspekt je zjevný ve všech medicínských oborech od primárních péčí až po různé velmi úzce specializované oblasti medicíny (onkologie, dialýza, ortopedické operace, kardiochirurgie atd.).

Jmenný rejstřík

A					
Abrahámová J.	III/121, XIX/216, XXXII/137	Bouchal P.	XXXII/195, XXXII/199	Duda M.	XVII/251
Adam V.	XXXII/196	Brančíková D.	XII/178, XIX/161, XIX/166, XXII/247, XXIV/116	Dudková V.	V/78
Adam Z.	XXVII/180	Bravencová Z.	XV/187	Dufková V.	IV/366
Adamčík L.	XVII/251	Brázdilová K.	XXVII/177, XXVII/183	Đurech M.	XXXII/189, XXXII/190, XXXII/201
Adamkov M.	XXXII/135	Brhel P.	III/129	Đuríková H.	XXXII/198
Adámková Krákorová D.	XIX/118, XXI/254	Brychtová Y.	XXVII/177, XXVII/183	Duša J.	XXIII/323
Alexanrová R.	XII/143	Březková V.	I/327	Dušek L.	I/145, I/146, I/328, II/124, II/125, III/121, III/126, XII/178, XVI/352, XVIII/318, XXXII/136, XXXII/137
Almáši M.	XXVII/180	Bubancová I.	XXIV/134	Dušková J.	I/145, I/328, II/125
Andel J.	XXIII/323	Büchler T.	XIX/216, XXV/66, XXV/68, XXV/75, XXXII/137	Dušková K.	XXV/72
Anderková L.	XII/178	Buka D.	XXXII/137, XXXII/209	Dvorský J.	VI/312
Andrašina T.	XIX/164, XIX/317	Bulík M.	V/18	Dvořáčková J.	XV/187
Antoš F.	VI/275	Bunganič B.	XXXII/140	Dvořáčková N.	XV/187
Atchison M.	XXVII/214	Burkoň P.	XXI/271, XXIII/8	Dvořák J.	VIII/213, XIX/216, XXIV/207, XXV/75, XXV/173, XXXII/137, XXXII/209
Audyová M.	XII/232	Bušek P.	XXXII/140, XXXII/181	Dvořák V.	I/145, I/328, II/125
		Bútová R.	XXXII/181	Dvořáčková M.	XXVIII/3
B				Dymáčková R.	XI/88, XXIII/8
Babjuk M.	I/151, XXV/72	C		Džubák P.	XXXVII/211
Babula P.	XXXII/194	Caisová V.	XXXII/131	E	
Bačíková A.	XXXII/208	Caltová K.	XXIV/134	Eber Z.	XVIII/321
Bajčiová V.	II/5, III/179, XXVIII/330	Cetkovská P.	VIII/245	Ehrmann J.	V/53, XXXII/20
Balvan J.	XXXII/132, XXXII/192, XXXII/196	Cienciala J.	XXI/268, XXI/269, XXI/270	Elfmaková N.	XII/178
Barkmanová J.	III/179	Ciprová T.	XII/232	F	
Bártek J.	XXXII/20	Coufal O.	XV/55, XXI/57	Fabian P.	V/293, XV/169, XV/311, XIX/118, XXI/58, XXIV/191, XXIX/315, XXXII/221
Bartoňková H.	XXIV/191	Coufalová D.	XXXII/189	Fadrus P.	XXVI/24, XXVI/205, XXXII/181
Bartoš J.	XXIV/207, XXV/75, XXV/173	Č		Fait V.	XV/169, XVI/359, XXI/57
Bartošík M.	XXXII/171, XXXII/198	Čviertka K.	XXVI/25	Faktor J.	XXXII/195, XXXII/199
Bartošová Z.	I/327	Čapák I.	XXV/65, XXV/71	Falk M.	XXXII/208
Bartoušková M.	XVIII/242	Čapov I.	XXIII/7, XXIII/324	Falková I.	XXXII/208
Batko S.	XIX/243	Čepelová M.	XXVIII/3	Faltejsová-Vychytilová P.	XXXII/69
Bažout M.	XXI/58, XXI/117	Černá R.	XXV/71	Fedorko M.	XXV/174, XXXII/69
Bednařík O.	XIX/161, XXIV/116	Červená R.	XVI/358	Fencí P.	V/250
Bělina F.	XXXII/136	Červinka M.	XXIV/134	Fenclová Z.	III/129
Belšánová B.	XVIII/318, XXVI/22, XXXII/136, XXXII/141	Čoupek P.	XXIII/8	Feranec R.	XXIV/261
Bencsiková B.	XX/120	Čoupková I.	XXIII/8, XXIII/324	Ferda J.	XXV/76
Bendaříková M.	XXIV/116	D		Ferko A.	XVIII/318
Benej M.	XXIII/7, XXIII/324	Daneš J.	I/145, I/328, II/125, XIV/308	Fiala O.	XVIII/240, XXV/68
Beneš V.	XXVI/22	Daňová B.	XVI/355	Filipová A.	XXXII/137
Benešová K.	XII/178	Dastych M.	X/341	Filipovič M.	XXI/268
Benešová L.	XVIII/318, XXVI/22, XXXII/136, XXXII/141	Demlová R.	XXXI/363, XXXII/184	Fínek J.	VIII/213, VIII/245, XV/222, XVIII/240, XXIII/354, XXV/67, XXV/76, XXVII/378
Bergerová T.	VIII/213	Depeš D.	XXXII/208	Fischerová T.	XV/222
Berkovcová J.	V/172, XVIII/223	Divíšková E.	XXVII/177	Fojtík P.	XVII/295
Bešše A.	XXXII/181	Dobiášová B.	XXX/119	Fojtů M.	XXXII/192, XXXII/196
Bielčíková Z.	V/113	Dolečková J.	XXV/67	Freibergerová M.	XXIV/116
Bílek O.	XXIII/324	Dolešová L.	XXIII/138, XXIII/219	Frgalová J.	VI/332
Binková H.	XXXII/192, XXXII/194, XXXII/208	Doležel J.	XXV/65, XXV/71, XXV/174, XXXII/69	Frič P.	XXXII/140
Blaha M.	XIX/243	Donátová Z.	XXV/73	Frola L.	XVIII/280
Bohatá Š.	XXIV/116	Dostálová S.	XXXII/196	Fryba V.	XIV/217, XVIII/185
Bohoněk M.	IV/370	Doubek M.	XXVII/177, XXVII/183, XXVII/186		
Borský M.	XXVII/183	Drábek J.	XXIII/176		
Bortlíček Z.	II/124, XXV/66, XXV/67, XXV/68	Duba J.	XXV/67		
Bouchal J.	XXXII/20	Duba M.	XXVI/205		
		Dubová M.	X/249, XXII/204		

G		
Gabrielová L.	XV/169, XXI/57	
Gál B.	XXXII/141	
Galoczová M.	XXXII/199	
Ganevová M.	XXVIII/3	
Gaték J.	XV/51	
Goněc R.	VIII/340, XXXI/305, XXXI/339	
Grega T.	I/146, III/147	
Gregor J.	XVI/352	
Grell P.	XXI/265	
Gremlica D.	XXVI/25	
Greplová K.	V/371	
Grolich T.	XVII/314, XVIII/279, XXXII/139	
Gromesová B.	XXVII/180	
Grosman R.	XXI/268, XXI/270	
Grygarkova I.	XXIII/175, XXIII/176	
Gumulec J.	XXXII/132, XXXII/192, XXXII/194, XXXII/196, XXXII/208	
Guňka A.	XXV/170	
Gurlich R.	XV/54	
Gurská S.	XXXII/220	
H		
Hácová M.	XVI/59	
Hadži Nikolov D.	XXXII/137	
Hajdúch M.	XXIII/175, XXIII/176, XXVI/210, XXVII/211, XXXII/215, XXXII/220	
Halámková J.	XI/82, XI/85	
Hálková T.	XVIII/318, XXVI/22, XXXII/136, XXXII/141	
Hamerlík P.	XXXII/20	
Hanáková L.	XIX/165	
Hanáková M.	XXXI/363	
Hanoun G.	XXVI/70, XXVI/205	
Hanuš M.	V/78, XXV/64, XXV/73	
Haruštiak T.	V/250	
Hátlová J.	XXXII/209	
Havlíčková J.	IX/326	
Havránek K.	XXVII/378	
Hejduk K.	XXV/67	
Hejzlarová V.	XXV/75	
Hernychová L.	XXXII/188, XXXII/189	
Hlavsá J.	XIX/161, XIX/164, XIX/319, XIX/320	
Hlobílková A.	XXI/117	
Hoch J.	XXXII/141	
Holánek M.	V/113, VIII/329, XXI/265	
Holečková P.	XXII/248	
Holubec L.	VIII/245, XX/244	
Holubová M.	XXXII/192	
Horáček J. M.	XXVII/142, XXVII/206, XXVII/379	
Horáková Z.	XXXII/194, XXXII/208	
Horký O.	V/172	
Hornofová L.	V/250	
Horová R.	XXXI/363	
Horváth T.	IX/326	
Horváthová M.	IX/326	
Hoskovec D.	XVIII/239	
Hošek P.	XVIII/240	
Houserková D.	V/53	
Hrabal P.	XXXII/140	
Hrnčířiková I.	I/327	
Hrstka R.	XXXII/171, XXXII/198	
Hudáč A.	V/325	
Hudcová K.	XXXII/194, XXXII/215	
Hupp T.	XXXII/189	
Huser M.	VIII/2	
Hynková L.	XXI/271	
CH		
Chamzin A.	XXV/71	
Chasovskýkh A.	XXIII/175, XXXII/220	
Chlapek P.	XXXII/193	
Chovanec J.	V/371, IX/264, XXIII/324, XXIV/191, XXIV/260	
Chovanec Z.	XXIII/7	
Chrenko V.	XV/169, XXI/58	
Chudacek J.	XXIII/175	
I		
Iliev R.	XXXII/69	
J		
Janačíková Nováková T.	IV/366	
Jančálek R.	V/18	
Jandáková E.	XXIV/116	
Janiček P.	XXI/254	
Janouškovcová H.	VIII/213	
Jarkovský J.	XII/178, XIX/243, XXV/65, XXV/71	
Jarolím L.	XXV/72	
Jebavý L.	XXVII/142, XXVII/206, XXVII/379	
Jelínek P.	VI/312, VI/332, VIII/372	
Jílek P.	XI/86	
Jínek T.	XVII/251	
Jung K.	XXXII/221	
Juráček J.	XXV/174	
Jurečková A.	VIII/306, XX/120, XXI/254	
K		
Kabáthová J.	XXVII/186	
Kafková L.	XXXII/171	
Kajo K.	XXXII/135	
Kala Z.	XVII/314, XVIII/279, XVIII/280, XVIII/318, XVIII/377, XIX/164, XIX/317, XIX/319, XXXII/139	
Kališová K.	VIII/213, XVIII/240	
Kalita O.	XXVI/25, XXXII/20	
Kantorová B.	XXVII/183, XXVII/186	
Kantorová I.	IX/326	
Karban J.	XXXII/171	
Katolická J.	XXV/63, XXV/73, XXV/77	
Kazda T.	V/18, XXI/271	
Kello M.	XXXII/135	
Keřkovský M.	XXI/266, XXVI/205	
Kiacová H.	XXV/64	
Kilic E.	XXXII/221	
Kimleová K.	XIV/217, XVIII/185	
Kislanová A.	XVI/218	
Kiss I.	XVIII/294, XIX/118, XIX/286	
Klabusay M.	XXXII/133	
Kleiblová P.	XIV/308	
Klein J.	XXIII/175, XXIII/323	
Klika P.	II/124	
Klvačová L.	XXIV/116	
Kmochová K.	XXXII/140	
Kocák I.	XVIII/93, XXI/58, XXI/117, XXV/74	
Kocáková I.	V/172, XVIII/93, XXI/58, XXI/117, XXV/74	
Kocourková J.	XII/232	
Kočková H.	XXVII/183	
Kodet R.	XXVIII/3	
Kohoutek M.	XV/200, XV/202, XVI/218, XIX/203, XXV/170	
Kolářová I.	V/113, XXIV/191	
Kolek V.	XXIII/6, XXIII/176, XXV/67	
Konečný M.	XXIII/138, XXIII/219	
Konieczná A.	XXXII/133	
Kopecký J.	XVI/253	
Kopic J.	VI/275	
Korunková H.	VIII/213, XV/222, XXV/76	
Kosařová Z.	XXXII/139	
Kostřica R.	XXXII/192, XXXII/194, XXXII/208	
Kotašková J.	XXXII/186	
Koudeláková V.	XXIII/176	
Koukalová R.	XVI/361	
Kovalčíková P.	II/124	
Kozáková Š.	VIII/340, XXXI/305, XXXI/339	
Koželský P.	XIV/217, XVIII/185	
Králíková E.	III/128	
Králová V.	V/78, XXV/73	
Kramář F.	XXVI/22	
Krásenská M.	XV/110, XV/311	
Krejčí E.	V/172	
Krejčí M.	XXVII/180	
Kreseová J.	XXVIII/3	
Krošláková K.	XVI/182	
Krotká M.	IV/233	
Kroupa R.	VIII/337	
Krsička P.	XV/169	
Krška Z.	XVIII/239	
Kryšková L.	XII/231	
Křen L.	XXVI/24, XXVI/205, XXXII/181	
Křikava I.	IX/326	
Křížová A.	XXXII/132	
Kubaczková V.	XXVII/180	
Kubáčková K.	XXV/68	
Kubala E.	XVI/253, XVIII/241	
Kubatka P.	XXXII/135	
Kubeček O.	XVI/253	
Kubeš J.	VII/29, XVIII/252	
Kubová B.	XV/187	
Kudělová J.	XXX/348	
Kudláček A.	XXIII/8	
Kulhánková J.	VIII/213	
Kunertová O.	IV/366	
Kupec M.	XIX/216	
Kupsa T.	XXVII/142, XXVII/206, XXVII/379	
Kyclová J.	XVIII/279	
Kýsela P.	XIX/317	

L							
Laclav M.	XXXII/140						
Laco J.	XXIV/134						
Lajbl Večeřová K.	XIX/216						
Lakomý R.	VIII/94, VIII/102, XVI/96, XVI/361, XVI/362, XXV/66, XXVI/24, XXVI/205, XXXII/181						
Lasotová N.	X/249						
Lejdarová H.	IV/370						
Lischke R.	XXVIII/3						
Lisnerová L.	VIII/245, XX/244						
Liška V.	VIII/245						
Lochmanová J.	V/172						
Loubalová Z.	XXXII/215						
Loučka M.	IX/97						
Lžičařová E.	XXIV/191, XXV/71						
M							
Máca K.	XXII/204						
Macík D.	XXV/65						
Macková D.	IX/326						
Mahdal M.	XXI/254						
Machackova T.	XXXII/221						
Macháček J.	VII/48						
Májek O.	I/145, I/146, I/328, II/125, III/147						
Majer I.	XXIII/138, XXIII/219						
Malá T.	XII/232						
Malčíková J.	XXVII/177, XXVII/186, XXVII/214						
Malúšková D.	III/127, XVI/352, XV/65						
Marečková N.	XXV/65						
Marek F.	XVIII/377, XIX/161						
Marel M.	I/150						
Markus J.	XXIII/138, XXIII/219						
Marx J.	VI/275						
Maryáš J.	XXXII/199						
Masařík M.	XXXII/132, XXXII/192, XXXII/194, XXXII/196, XXXII/208						
Matějka V.	XVIII/240						
Matoušková M.	V/78, XXV/64, XXV/73, XXV/335						
Matzenauer M.	XXVI/25						
Mayer J.	XXVII/186						
Mazanec J.	XIX/319						
Megová M.	XXVI/210						
Mechl Z.	XVI/351, XIX/161, XXI/266, XXII/247						
Melichar B.	V/53, XVIII/242, XXV/66, XXV/68, XXXII/137, XXXII/215						
Mergancová Ja.	XVI/59						
Mergancová Ji.	XVI/59						
Merhautová J.	XXXII/184						
Mihál V.	XXVII/211						
Minářík M.	XVIII/318, XXVI/22, XXXII/136, XXXII/141						
Mináříková P.	XXXII/136						
Minář L.	XXIV/116						
Mladosievičová B.	VIII/1						
Mlčochová H.	XXV/174, XXXII/221						
Mlčochová J.	XVIII/223						
Mlčochová S.	XXIII/176, XXXII/215						
Mojžíš J.	XXXII/135						
Molnářová V.	XVI/253						
Moravčík P.	XIX/320						
Mouková L.	I/375, XXIV/191						
Müller P.	XXXII/190, XXXII/201						
Mužík J.	II/124, II/125, III/121, III/122, III/123, III/126, III/127, XVI/352						
N							
Náležinská M.	IX/264						
Navrátil M.	VII/29, XV/311						
Navrátilová M.	XV/311, XXI/271						
Nedvěd J.	XII/178						
Nekvindová J.	XXIV/134						
Němec L.	XXIX/315						
Němeček D.	XVII/296						
Němeček R.	XVIII/223, XVIII/292						
Nenutil R.	V/104, XV/52, XXXII/188						
Netuka D.	XXVI/22						
Neuman E.	XXVI/24						
Neumanová R.	VII/224						
Ngo O.	I/145, I/146, I/328, II/125, III/147						
Novák J.	III/122, III/123, III/127						
Nováková M.	XXXII/196						
Nováková P.	XXII/248						
Nováková V.	XXXII/133						
Novosadová H.	XXIII/138, XXIII/219						
Novotný I.	XIX/161						
Novotný M.	XXXII/188						
O							
Obermannová R.	III/336, VIII/310, XVII/299						
Ondrák M.	VI/316, XVIII/321						
Ondrová B.	VII/29, XVIII/252						
Ondrušek R.	XV/187						
Ostáková J.	XII/368						
Ostřížková L.	XVIII/377, XIX/161, XIX/164						
Ožanová Z.	XXXII/69						
P							
Pacal M.	XXI/117						
Pacík D.	XXV/174, XXXII/69						
Pagáčová E.	XXXII/208						
Pála M.	XXII/248						
Palácová M.	V/113, VIII/304, XV/108, XV/114, XV/309, XV/311						
Palička V.	XXIV/134						
Pařížková R.	XXIV/116						
Pastorek M.	XXXII/190, XXXII/201						
Pavčíková L.	VIII/310						
Pavelka Z.	XXXI/246						
Pavlík T.	II/124, XXV/68						
Pavlíková J.	VI/332						
Pavlová Š.	XXVII/177						
Pavlovský Z.	XVII/314						
Pazdro A.	V/250						
Pazourek L.	XXI/254						
Pěč M.	XXXII/135						
Pečačová Z.	V/250						
Pejčoch R.	X/249, XXII/204, XXII/247, XXIV/191						
Peltanová B.	XXV/174						
Penka I.	XIX/164, XIX/317, XIX/319						
Penka M.	XXVII/180						
Pernikářová V.	XXXII/195						
Pešek M.	XXIII/9, XXXII/141						
Pešťál A.	XXIII/7, XXIII/324						
Petera J.	XXXII/209						
Peterková H.	XII/178						
Petráková K.	V/113, VIII/310, VIII/372, XV/106, XXIV/191, XXX/119						
Petrošová B.	IV/366						
Petrová M.	III/129						
Petruželka L.	V/113, XIV/308, XVIII/239, XXXII/141						
Pinkas J.	XXXII/171						
Pitronová S.	XV/187						
Plevová K.	XXVII/177, XXVII/186						
Podhorec J.	XIX/118						
Podlešák T.	XXII/248						
Pochop L.	XXI/254						
Pokladníková J.	XI/83						
Polanská M.	XXXII/192						
Poprach A.	VIII/94, VIII/102, XVI/96, XVI/361, XVI/362, XXI/197, XXV/65, XXV/66, XXV/68, XXXII/221						
Pospíšil P.	XVI/358						
Pospíšilová Š.	XXVII/177, XXVII/183, XXVII/186, XXVII/214						
Pospíšková M.	XV/200, XV/202, XVI/182, XVI/218, XIX/203, XXV/170						
Potočková J.	XXIII/176, XXVI/210						
Pour L.	XXXVII/180						
Prášek M.	IX/326						
Procházka V.	XVII/314, XVIII/279, XVIII/280, XVIII/377, XIX/164, XIX/319						
Procházková I.	XXXII/195						
Prokopová A.	XXIII/175, XXXII/220						
Prošvic P.	I/343						
Příbylová L.	XXV/67						
Pudil J.	XVIII/239, XVIII/318, XIX/243						
R							
Rabčanová M.	XXVI/210						
Rabien A.	XXXII/221						
Radová L.	XXVII/180, XXVII/214, XXXII/139, XXXII/221						
Radová R.	XXXII/69						
Rathouzská Š.	V/172						
Raudenská M.	XXXII/132, XXXII/192, XXXII/194, XXXII/196						
Réblová K.	XXXVII/214						
Repko M.	XXI/267, XXI/268, XXI/270						
Richter I.	XXIV/207, XXV/75, XXV/173, XXXII/137, XXXII/209						
Romaňáková M.	XII/231, XII/313						
Romančinová J.	IV/233						
Roubec J.	XXIII/322						
Růčková E.	XXXII/189						
Rudá J.	XI/87						
Rumanová K.	XX/120						
Rusín Š.	VI/332						
Růžička F.	IX/326						
Rybecká S.	XXXII/69						
Rybková D.	XV/200						
Ryska M.	XVIII/239, XVIII/318, XIX/243, XXXII/141						
Ryška A.	XXXII/137, XXXII/209						

Ř					
Ředinová M.		XIII/365			
Řehák Z.		XXI/197, XXIV/191			
Říčař J.		VIII/245			
Řihák V.		XXIII/323			
Říhová B.		XXV/71			
S					
Salvét J.		XXVII/378			
Sedláčková E.		III/179			
Sedláková I.		XXIV/134			
Sedlaříková L.		XXVII/180			
Seifert B.		I/145, I/146, I/328			
Selingerová I.		V/371, XV/311			
Semyakina A.		XXVI/22			
Schmidt I.		III/122			
Schneiderová M.		XV/169			
Sirák I.		XXXII/209			
Sirotek L.		VI/312, VI/316, VI/332, XVIII/321			
Sitorová V.		XXXII/209			
Skála M.		VI/275			
Skálová H.		XVIII/185, XVIII/239			
Skoupilová H.		XXXII/171			
Skovajsová M.		I/145, I/148, I/328, XIV/308			
Skříčková J.		XXIII/10			
Skřivanová K.		XII/178			
Skuhrová Francová H.		XXVII/183			
Slabá K.		XXXII/139, XXXII/221			
Slabý O.		XVIII/223, XXV/174, XXVI/24, XXXII/69, XXXII/139, XXXII/181, XXXII/184, XXXII/221			
Sláma O.		III/126, IX/264, XI/88, XII/143			
Slavík H.		XXVII/211			
Slavík M.		XXI/117, XXI/270			
Sláviková V.		XXXII/193			
Smrčka M.		V/18, XXVI/70			
Sobotka M.		IX/326			
Součková L.		XXXI/246			
Sova M.		XXVI/24			
Spáčilová K.		V/53			
Srovnal J.		XV/114, XXIII/175, XXVI/210, XXVII/211, XXXII/220			
Staník M.		XXV/65, XXV/71, XXV/174, XXXII/69			
Staňková Š.		XIV/217			
Starý J.		XXVIII/3			
Stehlíková J.		I/376			
Steyerová P.		XIV/308			
Stračina T.		XXXII/196			
Střítecký J.		III/128			
Stuchlík D.		XVI/59			
Suchá R.		XXXII/195			
Suchánek Š.		I/145, I/146, I/328, II/125, III/147			
Sukop A.		XV/54			
Suková J.		XXII/248			
Sumerauer D.		VII/29			
Svěrák T.		XII/178			
Svoboda M.		V/114, XV/311, XVIII/223, XVIII/292, XXXII/139			
Svoboda T.		V/113, XXIV/262, XXVII/378			
Svobodová I.		XIX/243			
Svobodová M.		XXXII/192			
Szkorupa M.		XXIII/175			
Š					
Šafanda M.		VIII/245, XX/244			
Šachlová M.		X/342, XIX/161, XXXII/139			
Šána J.		XXVI/205, XXXII/181			
Šavolt J.		IX/326			
Šedo A.		XXXII/140, XXXII/181			
Šedo J.		IV/152			
Šefr R.		VI/316, XVIII/321			
Šenkyřík M.		X/341			
Ševčíková S.		XXVII/180			
Šimová J.		XV/187			
Šimša J.		XVII/296			
Šindelářová B.		XXVII/378			
Šišková L.		XXIII/323			
Škrha J.		XXXII/140			
Škrovina M.		XVII/251			
Šlampa P.		V/18, XVI/358, XXI/271, XXIV/191			
Šmardová J.		XXVII/177			
Šmejkalová D.		XVI/212			
Šnajdauf M.		V/250			
Šonová B.		IV/366			
Špaček J.		XXIV/134			
Špelda S.		IX/326, XXIII/95			
Špeldová J.		XXIII/95			
Špenerová M.		XXVII/211			
Šporíková Z.		XXIII/176, XXVI/210, XXXII/215			
Šprláková-Puková A.		XXI/266, XXI/268, XXVI/24			
Štaffová K.		XXVI/210			
Šteffl M.		X/249, XXII/204			
Štěrbá J.		XXXI/246, XXXII/193			
Štourač P.		XXIV/116			
Štouračová A.		XXI/266			
Šulc D.		XVI/212			
Šutorová V.		XII/313, XII/373			
T					
Tesařová E.		IV/370			
Tichotová L.		IV/366			
Tichý B.		XXVII/183			
Tom N.		XXVII/214			
Tomáš T.		XXI/254			
Tomášek J.		XIX/118			
Tomášková H.		XV/187			
Tošner J.		XXIV/134			
Trbušek M.		XXVII/177			
Trčka F.		XXXII/190, XXXII/201			
Trenz A.		XVIII/377			
Trenzová N.		I/327			
Trojanec R.		XXIII/176, XXVI/210, XXXII/215			
Trojanová P.		XVI/253			
Třebický F.		XXII/248			
Třeška V.		XVIII/318			
Tuček Š.		XIX/118, XXI/254			
Tučková I.		XXXII/136			
Tučková L.		XXVI/210			
Tůmová L.		XI/84			
Tvarůžek J.		XVIII/321			
Tyrpekl K.		XIII/365			
U					
Ulrych J.		XIV/217, XVIII/185			
Urban O.		XVII/295			
Uvírová M.		XV/187			
V					
Vaculovičová M.		XXXII/196			
Vagunda V.		XXV/71			
Vagundová M.		XXV/71			
Váhalíková M.		XXIII/175, XXXII/220			
Valík D.		V/371			
Vaněk J.		XXVII/142, XXVII/206, XXVII/379			
Vaničková Z.		XXXII/140			
Vasílev K.		XXVII/378			
Vašina J.		XIX/118, XXI/197			
Vašinová Galiová M.		XXXII/171			
Vavrouchová K.		XXXI/363			
Vávrová E.		XXVII/186			
Večeřa M.		XXXII/181			
Verner P.		XXV/64			
Veselá L.		XXII/248			
Veselská R.		XXXII/193			
Veselý Š.		XXV/72			
Vinakurau S.		VII/29, XVIII/252			
Vítek P.		VI/275, XVIII/252			
Vlachová Z.		XXVI/25			
Vočka M.		XVIII/239			
Vojta P.		XXVI/211			
Vojtěchová G.		III/147			
Vojtěšek B.		XXXII/171, XXXII/188, XXXII/189, XXXII/190, XXXII/198, XXXII/201			
Vojtíšek R.		XXV/76, XXVII/378			
Vokurka S.		VIII/213, XXVII/378			
Volejníková J.		XXVII/211			
Vondráček V.		XVIII/252			
Vonková B.		XXVII/186			
Vošmik M.		XVII/298			
Votavová M.		VIII/213, XXVII/378			
Vrána A.		XXII/248			
Vrána D.		XXVI/25			
Vrbková J.		XXIII/175, XXIII/176, XXVI/210, XXXII/215, XXXII/220			
Vrtělová P.		XV/169			
Vrzalová M.		XXIII/8			
Vybíhal V.		XXVI/24, XXVI/70, XXVI/205			
Výbohová D.		XXXII/135			
Vychytilová P.		XXXII/184			
Vychytilová-Faltejsová P.		XVIII/223, XXXII/139			
Vykoukalová E.		I/376			
Vyskočil J.		VI/332, VIII/372			
Vyzula R.		VIII/310, XXV/66, XXXII/139			
W					
Waczulíková I.		XXXIII/138, XXXIII/219			
Wágnerová M.		XV/307			

Z				Ž	
Zábojníková M.	XVI/218	Zbožínková Z.	V/113	Žák D.	VI/312
Zahradníková M.	XXXII/188	Zdražilová Dubská L.	V/371	Žák P.	XXVII/142, XXVII/206, XXVII/379
Zambo I.	XXI/254	Zemanová M.	V/250, XVII/297, XXV/68	Žaloudík J.	II/331
Zapletal O.	VI/312, XV/169, XXI/57, XXI/58, XXI/117	Zetelová A.	XVIII/280	Žampachová V.	XIX/282
Zápražná K.	XXVII/214	Zezulová M.	XVIII/242	Ženka J.	XXXII/131
Zárubová L.	XV/54	Zichová A.	XXVIII/3	Žitňanská L.	XIX/216
Zavoral M.	I/145, I/146, I/328, II/125, III/147, XXXII/136, XXXII/140, XXXII/141	Zikán M.	XXIV/263	Žížalová J.	XIV/308
Zbořil V.	XVIII/377	Zimovjanová M.	XIV/308, XV/309	Žmolíková J.	XV/187
		Zlámalová N.	V/53	Žuffa P.	XXIII/323
		Zvaríková M.	XXIV/255, XXX/119		
		Zvolský M.	III/122, III/128, III/179		
		Zycháčková K.	XIX/203		

Instrukce pro autory – příprava příspěvku k publikování v časopisu Klinická onkologie

I. OBECNÉ INFORMACE

- Časopis Klinická onkologie **přijímá k publikaci originální práce, přehledové články, kazuistiky a ostatní rukopisy** (aktuality, informace, dopisy redakci, diskuze, sdělení, zprávy ze sjezdů, recenze knih a další oznámení).
- Články by měly být původní a obsahovat jinde nepublikované skutečnosti. Podmíněně lze publikovat poznatky, které byly publikovány v nerecenzované formě anebo formou abstrakt.
- Přijímány jsou články **v češtině, slovenštině a v angličtině**.
- Články a ostatní příspěvky zasílejte prostřednictvím on-line redakčního systému dostupného na adrese <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>. Obdržení článku je redakcí potvrzeno automatickou korespondencí, pakliže se tak do 2 pracovních dnů nestane, prosíme, kontaktujte redakci (klinickaonkologie@mou.cz) k ověření situace. V systému budete moci po přihlášení se svým uživatelským jménem a heslem sledovat, v jakém stadiu redakčního zpracování se Váš příspěvek nachází. Poté Vám také bude e-mailem sdělen výsledek recenzního řízení.
- Materiály **převzaté z jiných pramenů a publikací** mohou být publikovány jen s písemným souhlasem vlastníka autorských práv (nejčastěji nakladatelství, které publikaci vydalo).
- Články k publikaci jsou vybírány výkonou redakční radou jednou měsíčně. Každý rukopis originální práce, přehledové práce a kazuistiky je hodnocen v recenzním řízení (*peer review*), přičemž se zachovává oboustranná anonymita. Pro přijetí manuskriptu k publikaci redakční rada vyžaduje pozitivní hodnocení dvou hodnotících expertů. Jsou-li posudky kontroverzní, je vyžádán další nezávislý posudek, nebo rozhoduje výkonná redakční rada.

- Autoři před konečným tiskem obdrží z nakladatelství Ambit Media, a.s., článek v pdf souboru ke **korektuře chyb** podle ČSN 88 0410. Je třeba bezpodmínečně dodržet termín vrácení autorské korektury určený odpovědným redaktorem pro každé číslo.
- Příprava rukopisu vychází z příslušných ČSN a musí splňovat pravidla pro publikování v biomedicínských časopisech stanovených organizací ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

II. PŘÍPRAVA PŘÍSPĚVKU

Články musí být vytvořeny v textových editorech programů **Microsoft Word** nebo **OpenOffice**, alternativně lze zvolit jiný editor a uložit soubor ve formátu RTF.

1. Název příspěvku / Title

Stručný a výstižný **název práce** v českém, nebo slovenském, jazyce a anglický překlad názvu. Pokud je primárním jazykem angličtina, připravte český, nebo slovenský překlad názvu práce. Podobně postupujte i v případě souhrnu.

2. Souhrn (abstrakt) / Summary

Souhrn je vyžadován pouze u původní práce, přehledu a kazuistiky, a to **o rozsahu 200–300 slov**. **Přípravě souhrnu věnujte obzvláště velkou pozornost. Reprezentuje Váš příspěvek v databázi PubMed a často rozhoduje o tom, zda si čtenář přečte článek celý.**

Souhrn musí být rozčleněn na tyto části:

- Východiska*,
- Materiál a metody* nebo *Soubor pacientů a metody*, u přehledových článků *Cíl*, u kazuistiky *Pozorování* nebo *Případ*,
- Výsledky* (pouze u původní práce),
- Závěr* (*není nutné u přehledové práce*).

Anglický souhrn (Summary) musí korespondovat s výše uvedeným vnitřním členěním, tj. musí být rozdělen na:

- Background*,
- Materials and Methods* nebo *Patients and Methods*, nebo *Purpose* (*u přehledových článků*), *Case* nebo *Observation* (*u kazuistik*),
- Results*,
- Conclusion* (*není nutné u přehledové práce*).

V nezbytném případě a na požádání je redakce schopna zajistit překlad názvu a souhrnu do angličtiny.

3. Klíčová slova / Key words

Minimálně musí být zadána **3 a maximálně 8** klíčových slov. **Minimálně 3 klíčová slova, která nejlépe vystihují problematiku a obsah Vaše příspěvku, je nutné vybrat z databáze klíčových slov Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, a jejich českého překladu MeSH-CZ, http://www.medvik.cz/medvik/search_titles.do?source=mesh.** Doporučujeme Vám, abyste česká klíčová slova vybírali až poté, co budete mít určena **anglická klíčová slova (key words)**. Přestože je žádoucí, aby všechna klíčová slova pocházela z databáze MeSH, ne vždy to je možné. Proto dalších až 5 klíčových slov si můžete zvolit sami. Vždy však v databázi MeSH ověřte, že Vámi zvolené klíčové slovo, zejména to v angličtině, nemá v databázi MeSH jiný význam, než pro který jste si ho zvolili!

4. Podporující agentury a sponzoři / Contributors and Supporting Agencies

Uveďte případné poděkování grantovým agenturám, sponzorům, nadacím nebo soukromým společnostem, podporujících Vaši práci. Jako příklad uvádíme formulaci: „Práce byla

realizována za podpory Interní grantové agentury MZ ČR (IGA MZ ČR) pod grantovým číslem NS/10357-3.“ V angličtině: „This study was supported by the following research programme of the Internal Grant Agency, Ministry of Health of the Czech Republic: NS/10357-3.“

5. Vlastní text rukopisu / Manuscript

Uspořádaný a výstižný text rukopisu pište ve dvojitěm řádkování a všechny stránky číslyte. Doporučené písmo: Times New Roman, 12 bodů. Maximální rozsah pro kazuistiku je omezen na 5 stran (s možností 5 různých příloh nad rámec textu, např. obrázky, tabulky), ostatní rukopisy na 3 strany (s použitím pouze 1 fotografie či tabulky). Původní a přehledové práce nemají rozsah rukopisu omezen, rukopis původní práce musí být opět členěn na: a) *Východiska* nebo Úvod, b) *Materiál a metody nebo Soubor pacientů a metody*, c) *Výsledky*, d) *Diskuze*, e) *Závěr*. V části b) musí být zmíněn informovaný souhlas a/nebo schválení etickou komisí. V případě práce s laboratorními zvířaty musí být navíc uvedeno, že projekt splňoval normy pro práci s laboratorními zvířaty a byl schválen příslušnou komisí pro práci s laboratorními zvířaty. Rukopis přehledové práce a kazuistiky nemusí mít závazné vnitřní členění, doporučujeme ho však uvést *Úvodem* a dále rozčlenit do logických kapitol.

Text musí obsahovat odkazy na případné grafy, obrázky, fotografie či tabulky, a to v následující podobě: (graf 1), (obr. 1), (tab. 1). V textu rukopisu uvádějte citace jednotně, a to arabskými číslicemi v hranaté závorce [], seřazené v návazném pořadí. Nestandardní zkratky vysvětlíte již při prvním po užití. Při psaní textu neukončujte každý jeho řádek enterem, nezaměňujte písmeno „O“ s číslicí „0“, stejně tak písmeno „l“ s číslicí „1“ apod.

6. Poděkování / Acknowledgements

Uvedte případné poděkování spolupracovníkům, kteří nejsou mezi spoluautory příspěvku.

7. Literatura / References

Citovány by měly být pouze práce v bezprostřední souvislosti s publikovanou prací. Úprava bibliografických referencí vychází z normy ISO 690 a přizpůsobuje se formátu citací v databázi MEDLINE/PubMed. Citace seřadte ve vzestupném číselném pořadí, které se musí shodovat s pořadím citace v textu. V citaci uvádějte všechny autory při počtu do tří. Při větším počtu autorů vypište první tři a následně použijte zkratku: „et al“. Na konci citace označte stránky. Práce v tisku a/ nebo odeslané k publikaci mohou být zahrnuty do seznamu citací.

Formát citací – příklady

Originální a přehledové práce:

- Zitterbart K, Kadlecová J, Zavřelová I et al. Pilotní studie exprese izoforem proteínu p73 u meduloblastomu: možný podíl p53-homologního proteínu s potenciálním prognostickým významem v tumorigenезi embryonálních nádorů CNS. *Klin Onkol* 2006; 19(4): 228–233.
- Nielsen T, Hsu F, Jensen K et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(16): 5367–5374.
- Brdička R, Bruchová H. Vznika a rozmach čipových technologií. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl 2): 331–332.

Knihy a kapitoly z knih:

- Adam Z, Tomiška M, Vorlíček J. Další primární kožní lymfomy. In: Adam Z, Vorlíček J (eds). *Hematologie II*. 1. vyd. Praha: Grada 2001: 303–310.
- Kozler P (ed.). *Intrakraniální nádory*. 1. vyd. Praha: Galén 2007.

Článek ve sborníku:

- Baselga J, Rothenberg ML, Tabernero J. TGF-β1, pSMAD and TGFβ-related markers in Patients with advanced metastatic cancer. *Abstract 3638. Proc Amer Assoc Cancer Res* 2006; 47: 854.
- Lukešová M, Vašíčková P, Macháčková E et al. Charakterizace intragenových delecí BRCA1 genu detekovaných metodou MLPA u pacientek s dědičnou predispozicí ke vzniku nádoru prsa a ovaria. *Abstrakt 191*. In: Edukační sborník. XXX. Brněnské onkologické dny a XX. Konference pro sestry a laboranty. Brno, 11.–13. května 2006.

Článek v tisku:

- Tian D, Araki H, Stahl E et al. Signature of balancing selection in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. In press 2002.

CD-ROM/DVD:

- Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002.

Monografie na internetu:

- Foley KM, Gelband H (eds). *Improving palliative care for cancer* [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Internetové stránky:

- Linkos.cz [internetová stránka]. Česká onkologická společnost ČLS JEP, Česká republika; c2000-06 [aktualizováno 16. prosince 2006; citováno 2. ledna 2007]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz>.
- Svod.cz [internetová stránka]. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Masarykova univerzita, Česká republika; c2006, [aktualizováno 17. dubna 2007; citováno 17. dubna 2007]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>.
- Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Podrobný výčet příkladů citací naleznete na internetových stránkách Národní lékařské knihovny USA (US National Library of Medicine). Z těchto stránek jsme rovněž čerpali některé z výše uvedených vzorů.

Redakce doporučuje, aby v citacích byly uvedeny české a slovenské práce zabývající se danou tematikou. Zároveň redakční rada žádá autory, aby citovali též články uveřejněné v časopise *Klinická onkologie*. Citovanost prací z *Klinické onkologie* je uznáním odborné úrovně tohoto časopisu. **Podrobnou databázi článků našeho časopisu *Klinická onkologie* naleznete na internetových stránkách www.linkos.cz, v sekci archiv. K tomuto požadavku bude přihlíženo i při recenzích.**

8. Obrázky, grafy, tabulky, schémata, fotografie

Obrazové přílohy mějte pro následující vkládání připraveny v samostatných souborech ve formátech tiff (tif), eps nebo jpg s minimální kompresí (nekládejte do Wordu či Power Pointu), číslyte v pořadí, v jakém jsou citovány v textu. Obrázky je třeba mít v potřebné tiskové kvalitě v min. rozlišení 300 dpi, a to v min. šířce 700 pixelů. Tabulky je třeba vytvořit pomocí MS Word/OpenOffice či MS Excel. Podobně grafy a schémata je třeba dodat v editovatelné podobě (MS Excel) včetně zdrojových dat. Grafické soubory vytvořené pomocí statistických programů (např. Statsoft STATISTICA a další) vkládejte v běžných vektoro-

vých formátech (např. emf, wmf, svg apod.), v žádném případě je nezasílejte ve formátu MS Word! Pokud velikost všech obrázků přesáhne 15 MB, je třeba redakci kontaktovat a domluvit se na vhodném způsobu předání materiálů. Názvy a popisy obrázků, grafů, tabulek, schémat a fotografií se

vkládají do patřičného pole v elektronickém redakčním systému. **Pokud je potřeba detailnějších popisů a vysvětlivek**, např. když byly k popisu částí obrázku použity symboly, šipky, číslice, písmena, atd., **pak musí být uvedeny za vlastní text rukopisu nebo v samostatném souboru.**

III. ZÁVĚREM

V případě jakýchkoli dotazů nebo nerosvonalostí nás prosím neváhejte kontaktovat na e-mailové adrese: simona.novakova@ambitmedia.cz nebo klinickaonkologie@mou.cz, případně na telefonu +420 533 337 308. Těšíme se na spolupráci.

Redakční systém

Články a ostatní příspěvky zasílejte k publikování v časopisu Klinická onkologie prostřednictvím on-line redakčního systému dostupného na adrese <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>.

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.
doc. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

výkonný redaktor

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwierka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Ludovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha

prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
doc. MUDr. Jozef Mardiac, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Beata Mladosičiová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., 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. Jan Klusterský, Brusel

prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno

MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
doc. MUDr. Ivan Pleško, DrSc., Bratislava
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2016

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz.

Časopis Klinická onkologie je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR.

Nakladatel: Ambit Media, a. s., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5-Smíchov, tel./fax: +420 222 352 573/572.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Simona Nováková, e-mail: simona.novakova@ambitmedia.cz.

Adresa redakce: Ambit Media, a. s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno.

Grafická úprava: Karel Zlevor.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2016 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: e-mail: předplatne@ambitmedia.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Mgr. Blanka Turínová, MBA, e-mail: blanka.turinova@ambitmedia.cz, tel.: +420 724 811 983.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 27. 4. 2016.

HROZÍ VAŠIM PACIENTKÁM s pokročilým karcinomem prsu* RIZIKO PROGRESE na hormonální léčbě?

Zvolte kombinovanou léčbu přípravky
AFINITOR® a **exemestan**, která
SNIŽUJE RIZIKO PROGRESE
nebo úmrtí **O 55%** oproti hormonální
monoterapii¹ (HR=0,45; CI: 0,38-0,54).

*AFINITOR® je v kombinaci s exemestanem indikován k léčbě postmenopauzálních žen s HR+ HER2- pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidními inhibitory aromatáz. Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění.

Reference: 1. J. Baselga et al, Everolimus in Postmenopausal Hormone-
-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer; N Engl J Med; December 2011
2. SPC přípravku AFINITOR® 03/2015

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

Zkrácená informace AFINITOR® 5 mg tablety AFINITOR® 10 mg tablety

Stožení: Léčivá látka: Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidními inhibitory aromatáz. Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (≥65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů s mírným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 7,5 mg denně, u pacientů se středním zhoršením funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 5 mg denně, u pacientů se závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh C) se podávání AFINITORU v dávce 2,5 mg denně doporučuje jen v případech, kdy očekávaný prospěch převáží míru rizika. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů užívajících Afinitor byla popsána neinfekční pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zvaženo přerušení léčby až do ústupu klinických příznaků. Při léčbě Afinitorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivace virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky precitlivlosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, deriváty jodu a mateřídoušky. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy náležo před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nesepecifické esterase pumpy P glykoproteinu (Pgp). Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo Pgp, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, klaritromycin, nefazodon, ritanavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin, *imatinitil*, verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, *dromedaron*, amprenavir, fosamprenavir, grapefrutový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/Pgp. Induktory CYP3A4 nebo Pgp, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nervalin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo Pgp. *Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému. *Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* infekce, anemie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dyzgezie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, vyrážka, svědění, únava, astenie, periferní otoky, úbytek tělesné hmotnosti. *Časté:* trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypertriglyceridemie, hypofosfátemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalemie, dehydratace, hypokalcemie, nespavost, edém očních víček, hemoragie, hypertenze, kašel, dušnost, zvracení, sucho v ústech, bolesti břicha, slizniční zánět, bolest v ústech, dyspepsie, dysfagie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, suchá kůže, onemocnění nehtů, mírná alopecie, akné, erytém, onychokláze, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), kožní exfoliace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, nepravidelný menstruační cyklus, pyrexie. *Méně časté:* plícní embolismus, akutní selhání ledvin. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchování:** Uchovávejte v původním obalu, chráňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Afinitor 5 mg - EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg - EU/1/09/538/004. **Datum registrace:** 03.08.2009. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.03.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

CZ160345968/03/2016

Začněte ji léčit včas

Nově schválená indikace*

PERJETA® ▼

Standard v první linii léčby¹ pacientů s HER2 pozitivním metastazujícím karcinomem prsu²

* **Nově v neoadjuvantní léčbě** pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu^{3,4}

▼ PERJETA® 420 mg koncentrát pro infuzní roztok

Účinná látka: pertuzumabum. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/13/813/001. **Indikace:** Přípravek PERJETA je indikován k použití v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem u dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění. Přípravek PERJETA je indikován k neoadjuvantní léčbě v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií u dospělých pacientů s HER2-pozitivním, lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recurence. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na pertuzumab nebo na kteroukoli pomocnou látku **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název podávaného přípravku zřetelně zaznamenán (nebo vyznačen) v pacientově dokumentaci. Při použití léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně přípravku PERJETA, byl hlášen pokles ejekční frakce levé srdeční komory. Přípravek PERJETA nebyl hodnocen u pacientů s hodnotou ejekční frakce levé srdeční komory $\leq 50\%$ před léčbou, s anamnézou městnavého srdečního selhání, s poklesem ejekční frakce levé srdeční komory na $< 50\%$ během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem nebo u pacientů se stavy, které mohou negativně ovlivnit činnost levé srdeční komory, nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinu $> 360\text{ mg/m}^2$ doxorubicinu nebo jeho ekvivalent. Před použitím přípravku PERJETA s antracyklinu má být pečlivě zváženo a vyhodnoceno kardiální riziko v závislosti na potřebě léčby individuálního pacienta. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti ze studie TRYPHAENA, pokud jde o postupné nebo souběžné podávání přípravku PERJETA s epirubicinem jako součástí režimu FEC. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti týkající se podání přípravku PERJETA s doxorubicinem. Podání přípravku PERJETA bylo spojeno s reakcemi na infuzi a hypersenzitivními reakcemi. Při podání přípravku PERJETA se doporučuje pečlivé sledování pacienta během podávání a po dobu 60 minut po první infuzi a během podávání a po dobu 30 – 60 minut po dalších infuzích. **Klinicky významné interakce:** Nebyly zjištěny žádné známky jakékoli farmakokinetické interakce mezi přípravkem PERJETA a trastuzumabem, docetaxelem nebo dalšími cytostatiky. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky ($> 10\%$) stupně 3 až 4 dle NCI-CTCAE (verze 3) byly neutropenie, febrilní neutropenie a leukopenie a nejčastějšími závažnými nežádoucími příhodami byly febrilní neutropenie, neutropenie a průjem. V klíčové klinické studii CLEOPATRA se dysfunkce levé srdeční komory po dalším roce sledování vyskytla s frekvencí $< 10\%$ (5,4 % ve skupině léčené přípravkem PERJETA a 8,6 % ve skupině s placebem, včetně symptomatické systolické dysfunkce levé srdeční komory u 1,2 % ve skupině léčené přípravkem PERJETA a 3,3 % pacientů ve skupině s placebem). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená úvodní dávka přípravku PERJETA je 840 mg podaná v intravenózní infuzi trvající 60 minut následovaná každé 3 týdny udržovací dávkou 420 mg podávanou po dobu 30 až 60 minut. Léčivé přípravky mají být podávány postupně. Přípravek PERJETA a trastuzumab mohou být podány v libovolném pořadí. Pokud je pacient léčen docetaxelem, má být podán po přípravku PERJETA a trastuzumabu. Po každé infuzi přípravku PERJETA a před zahájením další infuze trastuzumabu nebo docetaxelu se doporučuje období 30 až 60 minut sledování. Pacienti mají být léčeni přípravkem PERJETA do progrese nemoci nebo do nepříjatelné toxicity. **Dostupná balení přípravku:** PERJETA 420 mg koncentrát pro infuzní roztok. Jedna injekční lahvička se 14 ml koncentrátu obsahuje pertuzumabum 420 mg o koncentraci 30 mg/ml. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku během používání po dobu 24 hodin při teplotě 30 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je za další použití a uchování před použitím odpovědný uživatel. **Datum poslední revize textu:** 18.9.2015. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci HER2-pozitivního metastazujícího karcinomu prsu, v indikaci neoadjuvantní léčby HER2- pozitivního karcinomu prsu úhrada nebyla dosud stanovena.** Další podmínky viz. www.sukl.cz.

Varování pro těhotné a potenciálně těhotné ženy - Používání přípravku PERJETA je třeba se vyhnout během těhotenství, pokud by potenciální benefit pro matku nepřevážil potenciální riziko pro plod. Neexistují žádné studie týkající se přípravku PERJETA u těhotných žen a bezpečné užívání přípravku PERJETA během těhotenství a laktace nebylo prokázáno. • Před zahájením užívání přípravku PERJETA ověřte, zda není žena těhotná. Ženy s možností otěhotnění by měly užívat účinnou antikoncepci při léčbě přípravkem PERJETA nebo po dobu 6 měsíců od poslední dávky. • Pacientky, které otěhotněly během léčby přípravkem PERJETA nebo do 6 měsíců od poslední dávky, je nutné pečlivě monitorovat pro oligohydramnion. • Jestliže byl přípravek PERJETA užíván během těhotenství nebo pacientka během léčby nebo 6 měsíců od poslední dávky otěhotněla, je nutné bezprostředně ohlásit expozici na Roche linku +420 602 298 181. • Budou požadovány další informace v souvislosti s expozicí přípravku PERJETA během těhotenství a dále v prvním roce života kojence. To umožní společnosti Roche/Genentech lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku PERJETA a poskytovat náležitě informace zdravotnickým orgánům, poskytovatelům zdravotnické péče a pacientům.

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

Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku PERJETA, nebo na adrese: Roche s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Literatura • <http://www.links.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/12-zhoubny-novotvar-prsu-c50/> • ¹Swain SM, Baselga J, Kim SB et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:724-734. • ²Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Five-year analysis of the Phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel in addition to trastuzumab and/or pertuzumab. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl); abstr 505. • ³Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* (2013) 24 (9): 2278-2284. • PERJETA: Souhrn údajů o přípravku 18.9.2015