

Prague

12. | LEDEN
2021

ONCO JOURNAL

ODBORNÝ ONKOLOGICKÝ ČASOPIS PRO MEZIOBOROVOU SPOLUPRÁCI



CO MŮŽEME OČEKÁVAT V ONKOLOGII V ROCE 2021

PRECIZNÍ ONKOLOGIE – BUDOUCNOST
ONKOLOGICKÉ LÉČBY – V NAŠICH
PODMÍNKÁCH JEŠTĚ NEZAČALA

ABSTRAKTA PŘEDNÁŠEK
PRAGUEONCO



12. | *Prague*
ONCO
ONCOLOGY COOPERATION
V I R T U A L

12. pražské mezioborové
onkologické kolokvium

WORLD INTERDISCIPLINARY ONCOLOGY MEETING
LÉKAŘI A SESTRY RŮZNÝCH OBORŮ SPOLEČNĚ PROTI ZHOUBNÝM NÁDORŮM

20.–22. ledna 2021

Nakladatelství a vydavatelství:

We Make Media, s. r. o.

IČO: 276 566 24

Jednatelka:

MUDr. Ivana Kaderková

Adresa:

Italská 1583/24, 120 00 Praha 2
Česká republika

tel.: +420 778 476 475

e-mail: info@wemakemedia.cz

web: www.wemakemedia.cz

Elektronická verze dostupná na:

www.worldmednet.cz

Odpovědná redaktorka:

PhDr. Jana Vytlačilová

Jazykové redaktorky:

Mgr. Michala Zavadilová
PhDr. Hana Kaiserová

Zlom a grafická úprava:

We Make Media, s. r. o.

ISBN (tisk): 978-80-88400-08-0

ISBN (on-line): 978-80-88400-09-7

ISSN (tisk): 1804-225

ISSN (on-line): 2694-9784

**Redakce nezodpovídá za obsah
zveřejněné inzerce a reklamy.**



we make media

Obsah

Slovo úvodem

L. Petruželka

6

Abstrakty

Hlavní lékařská sekce

10

Paralelní lékařská sekce

29

Posterová sekce

49



Prezident kolokvia:

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

Vědecký sekretář:

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Organizační výbor:

MUDr. Alexandra Aschermannová
 MUDr. Jaroslava Barkmanová
 doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
 prof. MUDr. David Cibula, CSc.
 prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc.
 prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA
 prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc.
 Assoc. Prof. Filip Janku, MD, PhD
 MUDr. Ivana Krajsová, MBA

prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.
 doc. MUDr. Evžen Křepela, CSc.
 MUDr. Ludmila Křížová
 MUDr. Josef Mališ
 MUDr. Martin Matějů, Ph.D.
 MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA
 doc. MUDr. David Pavlišta, Ph.D.
 prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
 prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.
 PhDr. Dagmar Škochová, MBA
 MUDr. Jan Špaček
 prof. MUDr. Radek Špišek, Ph.D.
 prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
 Bc. Michaela Tůmová
 MUDr. Jiří Votruba, Ph.D.
 doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

Záštitu nad kolokviem převzaly





PRECIZNÍ ONKOLOGIE – BUDOUCNOST ONKOLOGICKÉ LÉČBY – V NAŠICH PODMÍNKÁCH JEŠTĚ NEZAČALA

prof. MUDr. L. Petruželka, CSc.

*„Většina lidí spotřebuje víc energie na rozho-
vory o problémech než na jejich řešení.“*

**Henry Ford, americký průmyslník 2. polovi-
ny 19. a 1. poloviny 20. století**

*„Věda se rozrostla katastrofálně, tragicky. Ne-
lze zvládnout všechny informace oboru, ani je-
jich poměrně malou část. Z toho resultují pro
některé osoby těžké výčitky. Je obtížné stanovit
ideální typ moderního vědeckého pracovníka,
jeho rozložení vědomostí. Svůj obor samozřej-
mě má znát, některé jeho části intensivně, ale
má mít i určité všeobecné vzdělání a doplňo-
vat si je, aby mohl někdy pochopit neočekáva-
né souvislosti a vztahy.“*

**Vladimír Vondráček: Úvahy psycholog-
ko-psychiatrické, 1975**

Douglas Hanahan a Robert A. Weinberg de-
finovali na přelomu nového tisíciletí základní
odlišnosti v buněčné biologii charakterizující
nádorový růst na molekulární úrovni, které jsou
zároveň podkladem nového konceptu preciz-
ní onkologie. Onkologická léčba byla ve svých
počátcích založena na empirii a postupně roz-
poznávání všech na molekulární úrovni probí-
hajících procesů postupně umožňuje selektivní
vyřazení klíčových signálních struktur. Moleku-
lárně cílené léky narušují základní intracelu-

lární signální dráhy, přičemž protinádorového
účinku může být dosaženo též cílením léčiva
proti strukturám nádorového stromatu. Inova-
tivní molekulárně biologické metody umožňu-
jící identifikaci molekulárního „podpisu“ téměř
každého zhoubného nádoru jsou předpokla-
dem klinického uplatnění precizní medicíny
v onkologii. Každé nádorové onemocnění je
z „molekulárního“ pohledu unikátní a stejně
unikátní je každý nemocný. Koncepte vyčleně-
ní „vzácných onemocnění“ v onkologii je klinic-
ky obsoletní. Vychází z minulé pregenomické
éry s dělením nádorů podle primární lokalizace
a morfologie a je založena na epidemiologické
bázi podle prevalence a incidence daného ná-
doru. Podat správnou léčbu s nejvyšší účinností
správnému pacientovi je cílem všech onkolo-
gů, ale v éře precizní cílené molekulární léčby
se v klinické praxi ne zcela daří. Předpokladem
uplatnění v klinické praxi je plné pochopení ze
strany plátců péče. Úhrada NGS vyšetření je
pozitivním signálem. V klinické praxi převažuje
u většiny zhoubných nádorů konvenční onkolo-
gická léčba. Precizní onkologie poskytuje zatím
výhodu oproti konvenční léčbě u relativně limi-
tovaného počtu nemocných s identifikovanou
molekulární targetabilní aberací. Molekulárně
lze identifikovat cílenou terčovou léčbu nebo
použití imunoterapie inhibitory kontrolních
bodů imunitní reakce. Pro klinickou aplikaci je
předpokladem projednání aplikace v „moleku-



lárním boardu“, který je podle mých informací plně funkční v našem Komplexním onkologickém centru v Praze a v MOÚ v Brně. Pro volbu cílené léčby nelze logicky vycházet z výsledků klinických studií na základě konceptu „one-size-fits-all“. Je možné využít výsledky klinických souborů označovaných jako „basket“ nebo „umbrella“ trial, ale převážně se jedná o unikátní výběr léčby (terčová léčba a cílená imunoterapie) pro individuálního pacienta. Naším cílem je „uznání“ doporučení molekulárního boardu plátcí péče. Naše současná zkušenost je neutešená, pravděpodobně až budoucnost ukáže. Problém není jen lokální, ale je diskutován ve všech zemích s vyspělou onkologickou péčí. Znovuobrozená imunoterapie „checkpoint“ inhibitory a inovativní terčová léčba změnila pohled lékařů na konvenční léčbu. Nádorově agnostická léčba vykazuje protinádorový účinek nezávisle na lokalizaci primárního nádoru nebo tkáně, ze které nádor vzniká, a je cíleně účinná podle přítomnosti pro nádor specifické molekulární aberace. Inovativní agnostický přístup k léčbě je použitelný napříč solidními nádory bez ohledu na pokročilost onemocnění. Příkladem „agnostického“ přístupu je léčba

„checkpoint“ inhibitory u mikrosatelitově nestabilních karcinomů jakékoliv lokalizace v zažívacím traktu a indikace larotrektinibu k léčbě solidních karcinomů s prokázanou NTRK fúzí bez ohledu na primární lokalizaci nádoru. Na tentokrát virtuální konferenci PragueONCO bude prostupovat problematika precizní onkologie napříč všemi sekcemi. Výstupy budou jistě úderné, a ne pouze ideologicky virtuální.

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

E-mail: lubos.petruzelka@vfn.cz

LITERATURA

- Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell 2000;100: p. 57–70.
- Hodson R. Precision oncology. Nature 2020, September 24; 585.
- Vokinger K. Drug cost does not reflect benefit. Lancet Oncol 2020; 21: p. 664–670.
- Polley E. Basket and Umbrella Trial Designs in Oncology. Dose Selection for Cancer Treatment Drugs. Stanford Medicine 2017, May.



HLAVNÍ LÉKAŘSKÁ SEKCE

STATE OF THE ART

SINGLE CELL SEQUENCING

K. SMETANA ML.¹, L. LACINA¹, M. KOLÁŘ²

¹Institute of Anatomy and BIOCEV / First Faculty of Medicine, Charles University, Czech Republic

²Institute of Molecular Genetics of the Academy of Sciences, Czech Republic

Keywords: *single cell sequencing, whole genome scale, transcriptoma, cancer-associated fibroblasts, cancer diagnostic*

Incidence of malignant tumours is increasing worldwide and necessitates novel therapeutical options and, in turn, detailed diagnosis. The diagnostic dataset is based on the combination of conventional biochemistry, histology, immunohistochemistry and molecular features of tumours. Genetic profile of the patient can be used to personalize the care and employ targeted or biological therapy. This approach was revolutionized in recent years by introduction of the so called ‘-omics’ methods, which enabled to profile mutations and expression activity of the tumour mass at whole-genome scale.

It is accepted that tumours are heterogeneous. Beside the cancerous populations, they contain noncancerous cells such as immune cells and cancer-associated fibroblasts. These populations interact in many ways and create a malignant ecosystem. This ecosystem is an essential biological phenomenon and its understanding is crucial for successful therapy. However, the ‘-omics’ methods until recently analysed the tumour as a bulk tissue and neglected its inner structure.

The introduction of single-cell sequencing can overcome the handicaps of the bulk tumour analyses. Every single cell in the tumour ecosystem can be characterised individually and transcription activity of its genes can be determined. Cell types and their subpopulations

can be subsequently identified using robust bioinformatic analyses, which are made possible due to massive improvement in computational resources.

In this lecture, we present our understanding of the heterogeneity of normal dermal fibroblasts under the influence of melanoma cells in 3D *in vitro* model of heterogeneous spheres. Using single-cell sequencing, we categorized fibroblasts into three main groups based on the activity of (i) genes encoding extracellular matrix, (ii) ID genes and (iii) genes coding for proinflammatory factors and influencing TGF- β signalisation.

In summary, the single-cell sequencing represents an attractive tool for cancer research with perspective of translation to clinical diagnostics.

E-mail: karel.smetana@lf1.cuni.cz

ONKOGYNEKOLOGIE

PROGNOSTICKÉ A PREDIKTIVNÍ TESTOVÁNÍ V ONKOGYNEKOLOGII

P. DUNDR

Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: *mikrosatelitová instabilita, molekulární klasifikace, BRCA*

Molekulární testování se v onkogynekologii stává standardní součástí rutinních diagnostických postupů. Výrazný rozvoj problematiky však vyžaduje kontinuální implementaci nových poznatků a postupů do praxe a v tomto ohledu je zcela zásadní úzká klinicko-patologická spolupráce. Cílem následujícího sdělení



je diskutovat možnosti molekulárního testování s ohledem na jejich prognostický a prediktivní význam. Probrány jsou tři základní okruhy zahrnující problematiku testování mikrosatelitové instability, komplexního molekulárního testování u karcinomu endometria a testování somatických mutací genů *BRCA 1/2* u pacientek s karcinomem ovaria. S ohledem na testování mikrosatelitové instability jsou diskutovány nejen technické možnosti (exprese na úrovni MMR proteinů, testování instability mikrosatelitů metodou fragmentační analýzy a testování metodou NGS), ale i praktický význam včetně screeningu Lynchova syndromu a predikování odpovědi na imunoterapii. Hodnocení MSI je také nezbytnou součástí molekulární klasifikace karcinomů endometria, která nabývá na významu zejména v případě málo diferencovaných endometroidních karcinomů. Molekulární klasifikace endometroidního karcinomu endometria do čtyř základních typů (POLE ultramutovaný, mikrosatelitově instabilní [MMR deficientní], NSMP [nespecifický molekulární profil; „copy number low“] a p53 mutovaný [„copy number high“]) je prognosticky významná a má reálný léčebný dopad. Význam molekulárního testování je ale i v rámci diferenciální diagnostiky při stanovení histologického typu nádoru u nádorů s nejednoznačnou morfologií a imunofenotypem. Testování somatických mutací genů *BRCA 1* a *BRCA 2* u pacientek s karcinomem ovaria je pro účely indikace léčby PARP inhibitory v ČR standardně dostupné již od roku 2018, v rámci přednášky bude diskutována stávající situace i možnosti rozšířeného testování dalších genů podílejících se na procesu homologní rekombinace.

Poděkování: práce byla podpořena MZČR (projekt RVO 64165).

E-mail: pavel.dundr@vfn.cz

PD-1 INHIBITORY A ADC JAKO NOVÝ STANDARD V LÉČBĚ KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA?

R. KOCIÁN

Onkogynekologické centrum Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: karcinom děložního hrdla, checkpoint inhibitor, pembrolizumab, ADC, tisotumab vedotin

ÚVOD

Karcinom děložního hrdla je preventabilní nádor. V časných stadiích je kurabilní primárně chirurgicky nebo chemoradioterapií, a to s velmi dobrou prognózou. Pacientky diagnostikované s pokročilým metastatickým nebo recidivujícím onemocněním doposud neměly mimo bevacizumab jiné možnosti cílené terapie.

CÍL

Představit dostupnou evidenci a možnosti cílené terapie pokročilého metastatického recidivujícího karcinomu děložního hrdla. Kromě antiangiogenní terapie se v ní výrazněji uplatňují checkpoint inhibitory (PD-1) a konjugáty protilátka–léčivo (ADC), zkoumají se kombinace s PARPi nebo terapeutické vakcíny.

METODIKA

Pomocí databáze PubMed byly vyhledány a analyzovány aktuální recenzované publikace věnující se imunoterapii checkpoint inhibitory a ADC terapii karcinomu děložního hrdla, dále byly zpracovány relevantní klinické studie z ClinicalTrials.gov a ESMO® a ASCO® abstrakta.

ZÁVĚR

První úspěch cílené terapie bevacizumabem (GOG240) je nyní následován nadějnou léčbou PD-1 inhibitorem a ADC terapií. Ve studii fáze II Keynote-158 (NCT02628067) pembrolizumab prokázal trvalý protinádorovou účinnost a bezpečnost. Bylo dosaženo celkové léčebné odpovědi u 14,3 % (95% CI: 7,4–24,1%); CR u 2,6 % a PR u 11,7 % s mediánem sledování 11,7 měsíce. Na základě uvedeného byl pembrolizumab schválen FDA pro pacientky s PD-L1+ karcinomem děložního hrdla s progresí při nebo po předchozí chemoterapii. Tisotumab vedotin (ADC) pak ve studii innovaTV 204 (Genmab, NCT03438396) prokázal obdobně povzbudivé ORR 24 % (95% CI: 15,9–33,3 %); CR u 7 % a PR u 17 % s mediánem DOR 8,3 měsíce (95% CI: 4,2 – nedosaženo). Důležité informace o účinnosti přinesou mnohé probíhající studie kombinující různé modalitby léčby.

E-mail: kocianroman@seznam.cz



KARCINOM PRSU

UMÍME (SI) PŘIZNAT CHYBU?

D. PAVLIŠTA

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

Klíčová slova: práce s chybou, kognitivní disonance

Celý život se učíme a děláme chyby, díky kterým se zdokonalujeme a posouváme dále. Dnešní společnost ale chyby netoleruje. Obzvláště ne v medicíně, kde jsou chyby nepřijatelné. Prezentace se věnuje managementu vlastních chyb, základním principům sebeospravedlňování a jeho vlivu na naše jednání.

E-mail: d.pavlista@seznam.cz

INTERVALOVÝ KARCINOM – NA VINĚ JE RADIOLOG?

P. STEYEROVÁ

Radiodiagnostická klinika VFN v Praze

Klíčová slova: karcinom prsu, intervalový karcinom, mamografie, screeningy

Intervalový karcinom prsu je karcinom, který se manifestuje mezi dvěma intervaly pravidelného mamografického screeningu. Tyto nádory mají většinou větší velikost, vyšší stadium a horší prognózu, srovnatelnou s nádory detekovanými mimo screeningový program (v rámci diagnostických vyšetření pacientek se symptomy).

Výskyt intervalových karcinomů ve screeningovém systému je nevyhnutelný (jedná se cca o 20 % z celkem zachycených nádorů), nicméně

počet takto diagnostikovaných nádorů záleží na množství faktorů. Na straně nádoru je to agresivita některých typů karcinomů (u pravých intervalových karcinomů se jedná častěji o HER pozitivní či triple negativní subtyp karcinomu), jejich vzhled v zobrazovacích metodách (např. vyšší frekvence intervalových nádorů je u lobulárního typu karcinomu, který bývá na mamografii hůře detekovatelný) či například uložení nádoru; na straně pacientky jsou to faktory jako mladší (premenopauzální) věk, pozitivní rodinná anamnéza, nižší BMI; v oblasti diagnostiky pak zejména denzita prsu a k ní vztažené problémy s detekcí a dále různé faktory, které odrážejí kvalitu zobrazení a hodnocení snímků, techniky a organizace screeningového programu.

Z hlediska diagnostiky rozlišujeme několik typů intervalových karcinomů podle změny obrazu v mamografii: pravý intervalový karcinom (vzniklý *de novo* v místě, které bylo mamograficky dobře vyšetřitelné), který reprezentuje největší podíl intervalových karcinomů (cca 50 %), dále karcinom okultní či s minimálními známkami (oblast nehodnotitelná či jen obtížně detekovatelný nález na předchozí mamografii) (cca 30 %) a dále karcinom přehlédnutý, tedy chybně interpretovaný mamografický nález (cca 20 %).

Míra intervalových karcinomů se ve světě pohybuje mezi 7 až 43 / 10 000 screeningů. Tento široký interval odráží zejména různost screeningových systémů a přístup k diagnostice v různých zemích; dobrou zprávou je, že v České republice se pohybujeme na spíše dolním intervalu této hranice. V této přednášce budeme společně diskutovat různé přístupy, kterými lze výskyt intervalových karcinomů ovlivnit.

E-mail: steyerovap@gmail.com



PRECIZNÍ MEDICÍNA

TESTOVÁNÍ A LÉČBA NÁDORŮ S NTRK FÚZÍ

T. BÜCHLER

Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Klíčová slova: nádor, léčba, selektivní ovlivnění, inhibitor, entrektinib, larotrekтинib

Inhibitory kinázy tropomyosinového receptoru (TRK) nabízejí možnost selektivního ovlivnění této signální dráhy s dramatickým a dlouhodobým účinkem na nádory, u nichž se nachází fúze genů pro neurotrofní receptory s tyrosinkinázovou aktivitou (NTRK). Vzhledem k nízké incidenci těchto aberací u běžných typů solidních nádorů dospělých je identifikace pacientů s touto aberací v klinické praxi velkým problémem.

Při prokázání fúzní translokace některého NTRK genu je indikována terapie inhibitorem TRK. V současnosti jsou v Evropské unii registrovány dva léky tohoto typu – entrektinib a larotrekтинib. Přímé srovnání mezi těmito léky neexistuje, avšak podle výsledků jednoramenných prospektivních studií se jejich účinnost zdá být srovnatelná. Oba léky jsou určeny nemocným, kteří již nemají žádnou jinou vhodnou možnost léčby. Entrektinib je indikován také k léčbě pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic.

Prakticky využitelné metody testování NTRK genových fúzí jsou imunohistochemie (IHC), fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) a různé způsoby genetického testování, nejčastěji metodou masivního paralelního sekvenování nové generace (NGS – Next Generation Sequencing). Pro klinickou praxi se doporučuje u nádorů s nízkou incidencí NTRK genových fúzí (tedy běžné nádory dospělých) dvoustupňové testování. V prvním kroku se otestuje vzorek pomocí validované IHC. Při pozitivním výsledku následuje ověření pomocí RNA NGS. U nádorů s vysokou incidencí NTRK genových fúzí (například sekreční karcinom prsu) je NGS doporučena hned jako první krok.

E-mail: tomas.buchler@ftn.cz

KOMPLEXNÍ PREDIKTIVNÍ TESTOVÁNÍ METODOU NGS A MOLEKULÁRNÍ NÁDOROVÉ BOARDY

P. DUNDR

Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: NGS, molekulární nádorový board

Prediktivní testování u onkologicky nemocných pacientů je standardem již mnoho let a obvyklým přístupem je selektivní testování aberací jednotlivých genů s přímou vazbou mezi konkrétní změnou a příslušným lékem. V souvislosti s rozvojem znalostí týkajících se molekulárních aberací vyskytujících se u různých typů nádorů a s tím souvisejícím potenciálem léčebných možností se však v určitých indikacích jako výhodnější jeví komplexní molekulární testování, které umožní vyhodnocení terapeutických možností u každého jednotlivého pacienta v podstatně širším kontextu, než umožňuje sekvenční analýza jednotlivých genů. Recentně jsou k dispozici i ESMO guideline definující indikace a využití komplexního molekulárního testování metodou NGS v klinické praxi. V ČR v letošním roce proběhlo několik jednání mezi zástupci odborných společností patologů a onkologů (SČP, ČOS), na kterých byly definovány požadavky týkající se komplexního molekulárního testování u karcinomu plic, střeva, prsu a dalších diagnóz. Aktuálně probíhají jednání s plátcí zaměřené na možnost implementace tohoto testování do rutinní praxe. V souvislosti s tím je ale nutné nastavení algoritmů a postupů, které zajistí maximální využitelnost a praktický přínos takového testování. Kromě vlastní interpretace nalezených aberací na molekulární úrovni je tedy nutné i jejich vyhodnocení s ohledem na potenciální léčebné možnosti. K tomu je nutná úzká mezioborová spolupráce v rámci molekulárních nádorových boardů. V rámci stávajícího sdělení bude diskutována problematika komplexního molekulárního testování s aktuálním stavem v ČR. Zmíněny jsou i možnosti reportování výsledků komplexního molekulárního testování zahrnující tři základní klasifikace: JCR (Joint consensus recommendation), ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets) a OncoKB (databáze Memorial



Sloan Kettering Cancer Center). Podrobně také bude diskutována problematika molekulárních nádorových boardů i s ohledem na jejich složení, optimální dobu odezvy a další aspekty.

Poděkování: práce byla podpořena MZČR (projekt RVO 64165).

E-mail: pavel.dundr@vfn.cz

ALPELISIB – KAZUISTIKA

S. HLOUŠEK

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: *precizní medicína, terčová terapie, tailoring, next generation sequencing*

Kazuistika představuje případ mladého pacienta s karcinomem prsu, který byl léčen standardně radikální operací a následnou adjuvantní léčbou. U pacienta v průběhu adjuvantní hormonální léčby došlo ke generalizaci základního onemocnění do skeletu, pro tuto generalizaci byl dále léčen v paliativním režimu. K léčbě byly využity základní modalita – hormonoterapie, chemoterapie a lokálně analgeticky i radioterapie. I přes všechny tyto modalita docházelo k progresi onemocnění a možnosti další léčby se tenčily, proto se využilo vyšetření NGS (next generation sequencing), které odhalilo mutaci v genu *PIK3CA*. Pro tuto patogenní variantu genu je dostupná terčová léčba, která by byla pro pacienta vhodná. Komplikací získání této léčby ovšem byla nečekaná administrativní a logistická zátěž, kterou se nakonec podařilo překonat úsilím všech zúčastněných stran a pacient nyní tuto léčbu podstupuje.

Případ tak prezentuje moderní přístup současné precizní medicíny k zajištění cílené léčby individualizované pro konkrétního pacienta a jeho nádorové onemocnění, který ovšem naráží na nemedicínské překážky znesnadňující a oddalující léčbu pacienta.

E-mail: stanislav.hlousek@vfn.cz

KONTROVERZE V LÉČBĚ GASTROINTESTINÁLNÍCH NÁDORŮ

OPTIMÁLNÍ SEKVENCE LÉČBY U PACIENTŮ S METASTATICKÝM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM S PROKÁZANOU BRAF MUTACÍ – VÝSLEDKY STUDIÍ VS. BĚŽNÁ KLINICKÁ PRAXE

R. NĚMEČEK, I. KISS

Masarykův onkologický ústav, Brno

Klíčová slova: *BRAF, encorafenib, cetuximab, kolorektální karcinom*

Mutace BRAF (mBRAF) se vyskytuje u cca 10 % pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) a bývá asociována s pravostrannou lokalizací primárního nádoru, peritoneální diseminací a špatnou prognózou. Stanovení mBRAF se doporučuje již iniciálně při diagnóze mCRC současně s vyšetřením RAS a MMR, neboť má prognostický a prediktivní význam. Přítomnost mBRAF ukazuje na kratší celkové přežití (OS) a rychlou progresi onemocnění (kratší PFS). Pacienti s mBRAF se většinou nedožijí třetí linie léčby a i do druhé linie postupuje méně nemocných než obvykle. Z tohoto důvodu se doporučuje zahájit léčbu režimem s vysokou četností léčebných odpovědí (RR) a potenciálem prodloužit PFS i OS – u pacientů v dobrém celkovém stavu je preferován triplet FOLFOXIRI v kombinaci s bevacizumabem. Z prediktivního hlediska ukazuje mBRAF na rezistenci k anti-EGFR (mono)terapii zejména ve druhé a dalších liniích léčby. V první linii jsou výsledky studií s přidáním anti-EGFR protilátek k chemoterapii FOLFOX či FOLFIRI u pacientů s mBRAF kontroverzní, přesto je i zde rezistence k tomuto typu cílené léčby velmi pravděpodobná. Primární skepse s omezenou účinností chemoterapie ve druhé linii léčby byla v roce 2019 vystřídána nadšením z výsledků studie BEACON potvrzující signifikantní navýšení RR a prodloužení PFS i OS při použití trojkombinace cetuximabu (anti-EGFR monoklonální protilátka) s encorafenibem (BRAF inhibitor) a binimetinibem (MEK inhibitor). Z updatovaných výsledků studie BEACON vyplynulo, že dvojkombinace cetuximabu s encorafenibem přináší (při nižší toxicitě) té-



měř identické výsledky jako triplet, a tudíž je v současné době preferovaným režimem. Běží klinické studie s cílem potvrdit efektivitu EGFR + BRAF inhibice i v první linii léčby mCRC.

E-mail: nemecek@mou.cz

JAKÉ JSOU MOŽNOSTI CÍLENÉ TERAPIE U PACIENTŮ S METASTATICKÝM KARCINOMEM ŽALUDKU?

M. ZEMANOVÁ

1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: karcinom žaludku, terčová léčba, trastuzumab, ramucirumab, copanlisib, genomický profil

Rakovina žaludku patří stále mezi nejzhoubnější druhy solidních nádorů, a to i přes určité léčebné pokroky a klesající incidenci. Cílená, nebo výstižněji terčová léčba je umožněna díky stále lepšímu a přesnějšímu rozpoznání nádorového profilu a molekulárních cílů. V Evropě byl dosud registrován jen trastuzumab v kombinaci s chemoterapií v první linii u nádorů HER2/neu pozitivních a ramucirumab v monoterapii nebo v kombinaci s paklitaxelem ve druhé linii léčby. Další terče s potenciálním klinickým přínosem představují receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR), poly(ADP-ribosa)polymeráza (PARP), mammalian target of rapamycin (mTOR), c-MET a receptor pro fibroblastický

růstový faktor (FGFR). Další cestou, jak rozšířit možnosti terčové terapie, je využití databáze z nádorového genomového atlasu (The Cancer Genom Atlas – TCGA). Již známá terčová léčiva je možné porovnat s definovanými molekulárně genetickými změnami v nádorech žaludku. V publikované studii byly léky považovány za potenciálně účinné, pokud terčové geny vykazovaly zvýšení počtu kopií, funkci s aktivací onkogenu nebo jiné specifické změny reagující na schválené léky. Až 50 % nádorů žaludku by mohlo být léčitelných již známými přípravky. V této studii byl hlavním lékem identifikovaným pro použití u nádorů žaludku copanlisib, inhibitor PI3K. V databázi pacientů s TCGA genetická predikce odpovědi na léky identifikovala více pacientů se změnami citlivými na copanlisib (20 %, 78 z 393 pacientů) než na trastuzumab (13 %, 52 z 393 pacientů), což bylo způsobeno hlavně vysokou incidencí funkčních mutací PIK3CA. Takové molekulární testování se začíná využívat k prosazení terčových terapií „off-label“. Tento přístup ovšem vyžaduje pečlivé zvážení. I když terčové přípravky prokázaly účinnost u široké škály malignit, není ani při známých datech z molekulárního profilování účinnost léčby zajištěna a vyžaduje ověření kontrolovanou studií. Nicméně pro klinické studie by pacienti s rakovinou měli být vybíráni na základě genomického profilu jejich nádoru.

E-mail: milada.zemanova@vfn.cz



NÁDORY GENITOURINÁRNÍHO TRAKTU

SYSTÉMOVÁ TERAPIE NEMETASTATICKÉHO KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

T. BÜCHLER

Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Klíčová slova: androgenový receptor, karcinom prostaty, léčba, studie

Léčba molekulami cílenými na androgenový receptor (ARTA – androgen-receptor targeted agents) byla původně určena jen nemocným s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty (CRPC). Novější klinické studie však ukazují, že léčba ARTA účinkuje i v dřívějších fázích onemocnění, tedy i u pacientů s metastatickým kastročně senzitivním karcinomem prostaty (CSPC) a u nemetastatického CRPC (nmCRPC).

Pacienti s rychle rostoucím prostatickým specifickým antigenem (PSA) navzdory androgenové deprivaci (ADT) při negativním výsledku standardních zobrazovacích metod (CT hrudníku, břicha a malé pánve a scintigrafie skeletu) mají vysoké riziko vzniku metastatického onemocnění. Standardním postupem u těchto pacientů s nmCRPC bylo až donedávna sledování s opakovaným testováním PSA a opakováním restagingu při jeho významnějším nárůstu. Pacienti v těchto situacích často sami požadují léčbu a někteří lékaři občas přidávali k ADT bikalutamid i bez důkazu o jeho prospěchu. Guidelines Evropské urologické asociace z roku 2018 nedoporučovaly léčbu pacientů s nmCRPC mimo klinické studie.

V současnosti máme data o účinnosti tří hormonálních antagonistů – darolutamidu, apalutamidu a enzalutamidu v léčbě nmCRPC. Metodika studie a kritéria pro zařazení pro tři studie s uvedenými léky byly podobné. Absence metastáz byla stanovena konvenčním stagingem (CT trupu a scintigrafie skeletu). Podmínkou bylo celkové PSA ≥ 2 ng/ml s postupným nárůstem navzdory kastročním hodnotám testosteronu. Pacienti museli mít dobu zdvojnásobení PSA (PSA doubling time) kratší než 10 měsíců. Byla povolena lokální lymfadenopatie (pod úrov-

ní bifurkace aorty) menší než 2 cm ve studiích ARAMIS (darolutamid) a SPARTAN (apalutamid) a menší než 1,5 cm ve studii PROSPER (enzalutamid). Ve všech uvedených studiích bylo prokázáno prodloužení doby do vzniku metastáz a také prodloužení celkového přežití.

E-mail: tomas.buchler@ftn.cz

LOKÁLNÍ TERAPIE NEMETASTATICKÉHO KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

O. ČAPOUN

Urologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: nemetastatický karcinom prostaty

Hlavním cílem lokální léčby nemetastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty (nmCRPC) je prevence vzniku nebo řešení komplikací z růstu nádoru v malé pánvi. Mezi ně patří mj. obtížné močení, hematurie, obstrukce distálních močovodů spojená s hydronefrózou a renální insuficiencí, vznik píštělí nebo obstrukce rekta. Představíme tři klinické scénáře a dvě hlavní možnosti léčby, tj. salvage radikální prostatektomie a paliativní radioterapii včetně brachyradioterapie. Je však nutné zmínit, že obecná doporučení k lokální léčbě nmCRPC neexistují, nejlepší vědecká data představují soubory kazuistik, a k dispozici nejsou žádné randomizované studie. Vliv lokální léčby nmCRPC na možné přerušení hormonální léčby, nebo dokonce prodloužení nádorově specifického či celkového přežití zůstává v současnosti pouze hypotézou generující spekulaci.

E-mail: otakar.capoun@vfn.cz

REZERVY V PSYCHOSOCIÁLNÍ PODPOŘE PACIENTŮ S KARCINOMEM PROSTATY A MOŽNÝ VLIV NA KVALITU ŽIVOTA A ADHERENCI K TERAPII

M. POSPÍCHAL

Univerzita Karlova

Klíčová slova: psychoonkologie, psychosociální podpora, karcinom prostaty, opora, muži, adherence k léčbě



Opora blízkých patří mezi klíčové psychosociální faktory, které mohou výrazným způsobem zvýšit kvalitu života nemocného. V rámci přednášky se zaměříme na současné rezervy v psychosociální podpoře u pacientů s karcinomem prostaty, a to jak z pohledu adherence k terapii, tak v kontextu případných psycho-neuroimunologických vlivů. Současné výzkumy v této oblasti ukazují na možnou souvislost mezi psychickým stavem pacienta a případnou progresí nemoci na straně jedné nebo procesu uzdravování na straně druhé. Poukážeme na rozdíly ve schopnosti čerpat oporu mezi ženami a muži. Nastíníme možnosti práce s pacienty muži pohledem psychoonkologie.

E-mail: martin-pospichal@centrum.cz

KARCINOM MOČOVÉHO MĚCHÝŘE: DOPORUČENÉ POSTUPY V LOKÁLNÍ TERAPII A OPERATIVĚ

V. SOUKUP

Urologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: karcinom močového měchýře, lokální terapie, operativa

Pacienti s tumory Ta, T1 a tumorem *in situ* (NMIBC – non-muscle-invasive bladder cancer) nejsou běžně léčeni na onkologii. V době diagnózy má 75 % pacientů NMIBC. Tyto nádory lze zcela odstranit transuretrální resekci. Charakteristickou vlastností je vysoká četnost recidiv, která dosahuje v rámci dlouhodobého sledování až 80 %. Významné je i riziko progresy, tedy přechodu do invaziv-

ní formy karcinomu, která je spojená se špatnou prognózou. V léčbě pacientů s NMIBC usilujeme o snížení četnosti recidiv prostřednictvím zvýšení kvality transuretrální resekce a pomocí intravezikální léčby. Intravezikální léčba je podle doporučení Evropské urologické společnosti indikována u každého pacienta s NMIBC. U pacientů s nízkým rizikem recidivy/progrese by mělo být provedeno bezprostřední pooperační (do 6 hodin od výkonu) intravezikální podání cytostatika s velkou molekulou, například Mitomycinu C, které působí na nádorové buňky uvolněné během transuretrální resekce. U pacientů se středním rizikem je nutné navázat další ambulantní intravezikální chemoterapií. Pacient dochází na výplachy močového měchýře iniciálně v týdenních a následně měsíčních intervalech. Celkově léčba trvá 6 až 12 měsíců, je dobře tolerovaná, dokáže snížit riziko recidivy NMIBC, ale nedokáže ovlivnit riziko progresy. U vysoce rizikových pacientů je standardem intravezikální léčba vakcínou BCG (Bacillus Calmette-Guerin). Jedná se o živou vakcínu odvozenou od tuberkulózního mykobakteria. Léčba BCG vakcínou je účinnější než intravezikální chemoterapie, dokáže ve větší míře snížit riziko recidivy a zdá se, že v krátkodobém horizontu dokáže snížit i riziko progresy. Léčba je však ve srovnání s intravezikální chemoterapií spojena s větším výskytem nežádoucích účinků. Závažné nežádoucí účinky ve smyslu BCG sepse mohou vzniknout v souvislosti s traumatickou katetrizací močového měchýře, kdy se mykobakterie dostanou do krevního oběhu. V případě selhání léčby vakcínou BCG je jediným onkologicky bezpečným způsobem léčby radikální cystektomie.

E-mail: viktor.soukup@seznam.cz



KARCINOM PLIC

MOLEKULÁRNĚ CÍLENÁ LÉČBA KARCINOMU PLIC – STANDARD A NOVINKY

J. SKŘIČKOVÁ

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno

Klíčová slova: karcinom plic, nemalobuněčný karcinom plic, cílená léčba, inhibitory tyrosinkinázy EGFR, ALK inhibitory, BRAF inhibitor

Cílená (terčová) biologická léčba se zatím využívá u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Jedná se o preparáty, které zasahují selektivně do nitrobuněčných pochodů v nádorové buňce.

V našem sdělení se budeme nejprve zabývat inhibitory tyrosinkinázy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Jsou to nízkomolekulární látky, které vazbou na EGFR, jenž je ve velkém počtu exprimován na povrchu nádorových buněk, blokují signální dráhy do buněčného jádra. V léčbě pokročilého NSCLC jsou po stanovení diagnózy v současnosti využívány inhibitory tyrosinkinázy (TKI) EGFR první, druhé a třetí generace – erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib i dakomitinib u nemocných s průkazem aktivačních mutací genu EGFR. Pro překonání získané rezistence díky mutaci T790M byl vyvinut osimertinib.

Z ALK inhibitorů jsou k dispozici krizotinib, který je indikován i pro léčbu dospělých pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC, dále alektinib, ceritinib, brigatinib. Selektivní silný ALK- a ROS1-TKI, který vykazuje aktivitu proti rezistentním mutacím po léčbě ALK inhibitory první a druhé generace, je lorlatinib.

BRAF inhibitor dabrafenib v kombinaci s trametinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s mutací V600 genu BRAF.

Inhibitor angiogeneze je nintedanib. Je indikován ve 2. linii léčby u adenokarcinomu společně s docetaxelem.

Monoklonální protilátka, která blokuje VEGFR, je bevacizumab, který je v kombinaci s chemoterapií na bázi platinového derivátu po dobu 4 cyklů a pak podávaný do progresu (pokračovací udržovací léčba) indikován u nemocných s NSCLC jiné než skvamózní morfologie. Nectinumab je plně humánní monoklonální protilátka typu IgG1 s vysokou vazebnou afinitou k extracelulární vazebné doméně EGFR. Ramucirumab je plně humánní monoklonální protilátka typu IgG1 s vysokou afinitou k extracelulární vazebné doméně receptoru typu 2 pro VEGF.

Díky preparátům biologické léčby došlo v případě NSCLC ke zlepšení přežití především u neoperabilních místně pokročilých a metastatických NSCLC.

E-mail: skrickova.jana@fnbrno.cz

TRENDY V MULTIMODÁLNÍ LÉČBĚ LOKÁLNĚ POKROČILÉHO NSCLC

R. SOUMAROVÁ, T. KOHLOVÁ

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Klíčová slova: karcinom plic, multimodální léčba, konkomitantní chemoradioterapie

Skupina pacientů se stadiem IIIA-N2 NSCLC je velmi heterogenní a léčba musí být diskutována v multidisciplinárním týmu. Standardním přístupem pro většinu pacientů s N2 postižením je konkomitantní chemoradioterapie. U vysoce vybrané populace je možná indukční chemoterapie nebo chemoradioterapie následovaná chirurgickým výkonem.

Indukční terapie u pacientů s lokálně pokročilým operabilním NSCLC má teoretické výhody: *in vivo* hodnocení odpovědi na chemoterapii, časná léčba mikrometastatického onemocnění, snížení rezistence vůči lékům v důsledku včasné expozice léčbě a downstaging se zlepšením resekability. Studie s indukční chemoterapií prokazují benefit v procentu patologické odpovědi zejména v oblasti mediastinálních uzlin, ale bez rozdílu v přežití pacientů. Metaanalýzy neprokázaly žádný přínos indukční radioterapie pro



celkové přežití. Novým zajímavým přístupem je neoadjuvantní chemoimunoterapie.

Neresekeabilních je 30 % nemocných stadia IIIA a IIIB. Zlatým standardem léčby u této skupiny byla doposud konkomitantní chemoradioterapie (CHT/RT). Konkomitantní, tedy současné podání chemoterapie a radioterapie, vede k lepšímu pětiletému celkovému přežití (OS) o 4,5 % ve srovnání s léčbou sekvenční. Přesto se takto léčení nemocní ve většině případů dožijí relapsu onemocnění (cca v 90 %). Kombinace durvalumabu jako udržovací, resp. konsolidační léčby po radikální CHT/RT u pacientů s lokálně pokročilým inoperabilním NSCLC byla hodnocena ve studii PACIFIC.

ZÁVĚR

Konkomitantní chemoradioterapie je doporučena pro inoperabilní pacienty stadia II a III. Udržovací léčba s durvalumabem po konkomitantní chemoradioterapii u stadia IIIA a IIIB je již součástí mezinárodních a národních doporučení.

Neoadjuvantní chemoterapie je možností léčby u pacientů s resekeabilním IIIA (N2) NSCLC. Adjuvantní chemoterapie po léčbě neoadjuvantní musí být pečlivě zvažována na základě definitivního histopatologického nálezu. Adjuvantní radioterapie v případě R0 resekce indikována není. Do budoucna se jako slibná u lokálně pokročilého onemocnění jeví možnost neoadjuvantní imunoterapie.

E-mail: renata.soumarova@fnkv.cz

CHIRURGICKÁ LÉČBA RAKOVINY PLIC SE ZAMĚŘENÍM NA LÉČBU ČASNÝCH STADIÍ

R. LISCHKE

III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN v Motole, Praha

Klíčová slova: karcinom plic, chirurgie plic

Chirurgická léčba je základním kamenem léčby u časných stadií nemalobuněčného karcinomu plic. Zlatým standardem je lobektomie a systematická mediastinální lymfadenektomie. U vyso-

ce rizikových pacientů může být ve velmi selektovaných případech zvažena sublobární resekce. Videosistovaná miniinvazivní resekce se stává metodou volby pro rychlejší zotavení pacientů, nižší morbiditu a srovnatelnou onkologickou efektivitu ve srovnání s otevřenými výkony. Roboticky asistované resekce se rovněž stávají metodou volby chirurgické léčby.

Pro dobré výsledky je klíčová centralizace do vysokoobjemových specializovaných center. V ČR byla v rámci sekundární centralizace vytvořena síť vysoce specializovaných pneumoonkochirurgických center, kde by chirurgická léčba měla být soustředěna.

E-mail: robert.lischke@fnmotol.cz

PŘEDSTAVENÍ SCREENINGOVÉHO PROGRAMU PLICNÍ RAKOVINY

M. VAŠÁKOVÁ

Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Klíčová slova: karcinom plic, screeningový program

Bronchogenní karcinom představuje jeden z nejzávažnějších nádorů s nejhorší prognózou a vysokou mortalitou. Česká republika patří k zemím s nejvyšším výskytem rakoviny plic, ročně u nás na ni umírá téměř 3 500 mužů a 1 500 žen. Současné epidemiologické trendy jsou velmi nepříznivé, zvláště stoupá incidence i mortalita u žen. Více než 70 % nemocných je detekováno v neresekeabilním stadiu. Jejich prognóza není uspokojivá a léčba je ekonomicky velmi nákladná, zejména i s ohledem na nově vstupující centrové léky. K operaci reálně dospěje pouze 15 % nemocných. Cestu k časně detekci a zvýšení proporce potenciálně léčitelných pacientů ukazují dvě velké studie. Je to americký National Lung Screening Trial (NLST) a evropský (holandsko-belgický) NELSON Trial. Oba celopopulační programy použily nízkodávkové CT (LDCT) přístroje. Obě studie proběhly na desetitisícových populacích a prokázaly zvýšení operability a signifikantní prodloužení přežití klientů zařazených do aktivního ramene studie ve srovnání s kontrolní skupinou. Konkrétně to



bylo o 20 %, respektive 26 %. Na základě pozitivních výsledků těchto studií je v ČR připraven projekt časně detekce rakoviny plic ve spolupráci s praktickými lékaři, radiology, onkology, hrudními chirurgy a se zástupci ministerstva zdravotnictví a plátců. Cílovou populací projektu budou kuřáci se zátěží alespoň 20 balíčkoroků ve věku 55–74 let. Součástí projektu bude i motivace zařazených jedinců k odvykání kouření. Celospolečenský dopad screeningu by dle předpokladu založeného na výsledcích výše uvedených studií spočíval ve významném snížení úmrtnosti na karcinom plic. Při současné mortalitě kolem 5 400 nemocných by teoreticky bylo možné zachránit až 300 lidí. Provedená studie může mít širší dopad na společnost tím, že budou detekovány jiné závažné nemoci, jako jsou intersticiální plicní procesy a emfyzém, v preklinické fázi.

E-mail: martina.vasakova@ftn.cz

NOVÉ METODY A TECHNOLOGIE V ZOBRAZENÍ PLICNÍCH NÁDORŮ

D. ZOGALA

Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: nukleární medicína, umělá inteligence, PET, radiomika, teranostika

Význam diagnostických metod v managementu nádorů plic narůstá. Pokročilé zobrazování hraje vedle molekulárního histologického a genetického vyšetření zásadní roli v rozhodování o způsobu léčby. Možnosti precizní charakterizace nádorových ložisek dosahují postupně většího detailu. Zažíváme explozivní růst inovativních technologií, které přináší nový vhled do funkce a morfologie nádorového procesu s tím, jak se zlepšuje prostorové rozlišení a processing obrazové informace přístrojů a vyvíjí se nová radiofarmaka. Tyto koncepty přinášejí velké množství dat a analýza takovýchto „big data“ je výrazně ulehčována pomocí strojového učení a umělé inteligence. Vzniká tak platforma pro sledování závislosti obrazových charakteristik na genotypu tzv. radiomiku. Diagnostika fúzuje s terapií v rámci „teranostického“ konceptu.

Obrazová kvalita a časové rozlišení přístrojů poroste s nasazením celotělových PET scannerů, což zřejmě povede i k poklesu radiační zátěže pro pacienty a otevře nové horizonty analýzy dynamiky distribuce radiofarmak. Spektrum dostupných radiofarmak přinese další diagnostické možnosti, nad omezení dobře etablované FDG. Objevují se nové možnosti kvantifikace nálezů a jejich vliv na možnost řízení léčby je analyzován. V zobrazování a radionuklidové terapii tedy dochází k evoluci, která přinese větší možnost personalizace léčby pro individuálního pacienta a individuální charakteristiky nemoci.

Prezentujeme přehledovou přednášku o nových trendech v zobrazování nádorů plic se zaměřením na nukleární medicínu.

E-mail: david.zogala@vfn.cz

NOVÉ INDIKACE IMUNOTERAPIE

NOVÉ TRENDY V IMUNOTERAPII (TRIPLE NEGATIVNÍHO) KARCINOMU PRSU

Z. BIELČIKOVÁ

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: triple negativní karcinom prsu, imunoterapie

Triple negativní karcinom prsu (TNBC) je heterogenní onemocnění. TNBC je ve vztahu k imunoterapii (IO) nevhodnějším subtypem, a to zejména pro jeho mutační nálož, infiltraci T-lymfocyty (TILs) a overexpresi PD-L1. Senzitivita k checkpoint inhibitorům je podmíněna zastoupením a významem jednotlivých biomarkerů v imunogramu a liší se mezi onemocněním časným a metastatickým. Identifikace subtypů vhodných k IO počítá s možností nalezení subtypů imunitně aktivovaných s vysokou senzitivitou k IO i subtypů, které by k IO mohly být citlivé v kombinaci s chemoterapií a/nebo cílenou terapií.

Z dostupných dat je známo, že aktivace imunitní odpovědi (přítomnost TILs) zlepšuje prognózu časného TNBC a zvyšuje jeho chemosenzitivitu. Dvojice neoadjuvantních studií (Keynote-522 a Impassion031) deklaruje přínos



IO v kombinaci s chemoterapií založené na antracyclinech a taxanech (a karboplatině ve studii Keynote-522) u pacientek s vysoce rizikovým TNBC stadia II–III. V obou studiích z IO profitovaly jak nemocné PD-L1 negativní, tak zejména nemocné PD-L1 pozitivní, u kterých patologické kompletní remise (pCR) dosáhlo téměř 70 % z nich.

V léčbě metastatického TNBC lze efekt IO očekávat zejména v I. linii léčby a při kombinaci IO s chemoterapií. Otázka nejvhodnějšího partnera k IO není zcela jasná, korelace mezi efektem IO a PD-L1 pozitivitou je ale zřejmá.

Přenáška pojednává o základních faktech IO v léčbě TNBC, postavení jednotlivých biomarkerů a dopadech aktuálních dat na klinickou praxi.

E-mail: zuzana.bielcikova@vfn.cz

IMAGING PSEUDO-PROGRESSION IN PATIENTS ON IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR THERAPY

L. LAMBERT

General University Hospital in Prague

Keywords: *immunotherapy, pseudo-progression, checkpoint inhibitor therapy*

Immunotherapy invokes activation of the immune system, initial enlargement of current lesions and the appearance of new lesions usually within the first weeks from the initiation of the treatment in up to 10% of patients. Early and precise recognition of pseudo-progression can prevent premature discontinuation of immunotherapy. Several criteria to discern pseudo-progression (unconfirmed progressive disease) from true hyper-progression (confirmed progressive disease) have been described (irRC, iRECIST, imRECIST). They are based on early restaging within 4–8 weeks with the evidence of subsequent drop in tumour burden. However, pseudo-progres-

sion can last up to 3 months. Some patients may benefit from treatment beyond progression or progression followed by stabilization. Apart from morphological criteria, attempts have been made to recognize pseudo-progression by the means of MR spectroscopy, MR with super-paramagnetic nanoparticles, PET/CT, perfusion imaging.

E-mail: Lukas.Lambert@vfn.cz

TUMOR-AGNOSTICKÁ IMUNOTERAPIE

J. ŠPAČEK

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Klíčová slova: *cílená terapie, imunoterapie, biomarker, personalizovaná medicína, NGS*

Tumor-agnostická terapie je obecně druh systémové cílené léčby, při které se k terapii maligních onemocnění používají léky na základě znalostí genetických a molekulárních vlastností konkrétního nádoru bez ohledu na příslušnou histologii nebo tkáň, kde nádorové bujení začalo. Tumor-agnostická terapie používá stejný lék k terapii všech typů nádorů, které mají specifickou genetickou mutaci nebo vykazují určitý biomarker, zvyšující pravděpodobnost léčebné odpovědi na daný lék. Nádorové nemoci jsou mimořádně heterogenní, ale heterogenní jsou i hostitelé nemoci. Klíčem ke zvýšení efektivity cílené terapie je tedy správně vybraný pacient (personalizovaná medicína), ale i nádor (genomicky unikátní). V listopadu 2018 schválil americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) larotrektrinib k léčbě solidních nádorů s velmi specifickými genetickými rysy. Toto schválení a dvě nedávná schválení FDA pro pembrolizumab jsou považována za průlomové události ve vývoji léčiv aplikovaných nezávisle na lokalitě vzniku a histologii nádoru. Co ale přesně znamená léčit pacienta v nové éře personalizované precizní tumor-agnostické terapie?

E-mail: jan.spacek@vfn.cz



MIKROBIOM

ROLE STŘEVNÍ MIKROBIOTY A METABOLITŮ V NÁDOROVÉ TRANSFORMACI

K. KOSTOVČÍKOVÁ

Mikrobiologický ústav AVČR, v. v. i.

Klíčová slova: mikrobiom, dieta, kolorektální karcinom, střevní zánět, imunitní odpověď

Složení a metabolická aktivita střevní mikrobioty zásadně ovlivňují fyziologické i patologické procesy jedince. V současnosti je již opouštěna myšlenka jednoho patogenního organismu, který by způsobil nádorovou transformaci. Spíše se tedy uvažuje o komplexních změnách střevní mikrobioty (dysbióze), které vytvoří vhodné podmínky pro vznik onemocnění a jsou tedy úzce spojeny se vznikem a průběhem různých onemocnění včetně těch nádorových. Důležitými zástupci dysbiotické komunity jsou pak především ti, kteří jsou schopni aktivně využít virulenci (fitness) faktory svého genomu. Podíl na vzniku neoplazie tak mají mikrobi, kteří produkují toxické metabolity nebo snadno adherují na epitel a vytvářejí biofilm. Ke škodlivým mikrobům, kteří ovlivňují střevní bariéru, proliferaci buněk a podporují vznik zánětu a následně i kolorektálního karcinomu, patří například *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* i *Candida albicans*.

Složení střevní mikrobioty a produkce konkrétních metabolitů jsou ovlivněny přítomností substrátu. Ten může často pocházet z diety, kterou daný jedinec konzumuje. Proto je dieta důležitý faktor, který rychle a zásadně mění podmínky pro vznik onemocnění. V myších modelech střevního zánětu a nádoru jsme pozorovali signifikantně horší průběh zánětu u skupin konzumujících dietu bohatou na mléčný protein kasein nebo jednoduché sacharidy. Vysokokaseinová dieta byla také spojena s větším množstvím chemicky indukovaných nádorů ve střevě. Přestože obě diety zvyšují prozánětlivou odpověď organismu, mechanismy jejich působení se liší. Dieta bohatá na kasein podporuje infiltraci a aktivaci monocytů, zatímco dieta bohatá na cukry poškozuje střevní bariéru a aktivuje neutrofile.

Střevní mikrobiota a její metabolity tedy mohou do jisté míry ovlivnit tíži se zánětem spojené nádorové transformace.

E-mail: klimesov@biomed.cas.cz

THE ROLE OF MICROBIOTA IN PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY AND NEOPLASTIC DISEASES. CONTRIBUTION OF GERM-FREE MODELS OF HUMAN DISEASES

H. TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, M. KVERKA, K. KOSTOVČÍKOVÁ, ET AL.

Institute of Microbiology, Czech Academy of Sciences of the Czech Republic, Czech Republic

Keywords: microbiota, inflammatory diseases, neoplastic diseases

Recently developed culture-independent methods to characterize the gut microbiota has renewed interest in its role in host health and disease. Association was identified between changes in the composition of gut microbiota and the development of diseases, both enteric and systemic. Numerous immunologically mediated chronic diseases may occur as a result of disturbance of intestinal microbiota composition („dysbiosis“), impaired mucosal barrier function and changes in immunoregulating mechanisms.

An irreplaceable role in the efforts to elucidate the role of microbiota in the pathogenetic mechanisms of inflammatory and neoplastic diseases, is played by gnotobiology. Experimental animals as models of human disease (induction of disease or genetically manipulated models) reared in germ-free breeding isolators are used for comparison with conventionally bred experimental animals (colonized with normal microbiota) for the purpose of monitoring the participation of commensal bacteria in the development of diseases. Moreover, germ-free animals can be colonized by defined strains of bacteria or by microbiota from patients (“humanized mouse”), and the participation of microbiota components in the development of diseases can thus be directly observed. Using gnotobiological methods we have



shown eg. that gut microbiota transferred from intestinal biopsy samples of patients with IBD promotes intestinal inflammation. Moreover we demonstrated the impact of gut microbiota composition on colitis-associated colon cancer development. Identification microbiota components, elucidation of molecular mechanisms of their action and efforts to find various means of manipulating the gut microbiota of research animals would aid to develop new approaches in disease prevention and treatment.

E-mail: tlaskalo@biomed.cas.cz

K ČEMU MÁME MIKROBIOM?

P. VÍDEŇSKÁ

Masarykova univerzita, RECETOX, Brno

Klíčová slova: *mikrobiom, střevo, chronická onemocnění, autoimunitní onemocnění, vývoj mikrobiomu*

Mikroorganismy žijí v komplexních ekosystémech ovlivňujících se navzájem a ovlivňujících i své bezprostřední okolí. Jedno z nejkomplexnějších, a přesto donedávna přehlížených mikrobiálních společenstev se vyskytuje v tlustém střevě, kde hraje velice důležitou roli ve zdraví člověka. Kromě známých funkcí střevního mikrobiomu, jako je napomáhání trávení potravy, dodávání důležitých živin, produkce vitamínů, neurotransmitterů, mastných kyselin s krátký-

mi řetězci a enzymů, má mikrobiom celou řadu dalších důležitých funkcí, kam patří podílení se na rozvoji střevní stěny, imunitního systému i nervové soustavy. Nepatogenní bakterie ve střevě pomáhají člověku také pouze tím, že jsou ve střevě přítomny, a zamezují tak pomnožení bakterií patogenních.

Velmi důležité je zejména osidlování střeva mikroorganismy v počátcích života, kdy mikrobiom ovlivňuje vývoj imunitního systému. Jako klíčové faktory se ukazují způsob porodu, výživa, antibiotická léčba nebo příjem probiotik. U klasického porodu je zdrojem osidlujících bakterií zejména vaginální a střevní mikrobiom matky, zatímco u císařského řezu je to prostředí a kůže matky. V pozdějším věku je mikrobiom stabilnější a méně náchylný na velké změny. Mezi faktory, které jej ovlivňují, patří léčba antibiotiky, strava, životní styl, onemocnění, stres, věk, genetika a další.

Shrneme-li to, mikrobiom je z hlediska lidského zdraví velmi důležitý, a pokud dojde k narušení rovnováhy mikrobiomu, může dojít k rozvoji mnoha onemocnění, zejména chronických a autoimunitních. Při studiu těchto multifaktoriálních onemocnění je nicméně potřeba sledovat nejenom samotný mikrobiom, ale také celou řadu dalších faktorů, což se neobejde bez mezioborové spolupráce.

E-mail: petra.videnska@recetox.muni.cz



PARALELNÍ LÉKAŘSKÁ SEKCE

NEUROONKOLOGICKÁ SEKCE

ATYPICKÁ LÉZE TURECKÉHO SEDLA

M. BOMBIC¹, M. KEREKANIČ¹, M. ŠVAJDLER²

¹ Neurochirurgické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

² Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň

Klíčová slova: adenom hypofýzy, kavernózní hemangiom, turecké sedlo, endoskopická endonazální resekce, neurochirurgie, krvácení

ÚVOD

Adenom hypofýzy představuje v indikovaných případech nejčastější neurochirurgicky řešitelný nádor tureckého sedla. Indikace, terapie i komplikace operační léčby patří v současnosti mezi poměrně dobře prozkoumané oblasti. V našem sdělení představujeme případ raritní atypické léze tureckého sedla s komplikovaným peroperačním průběhem.

KAZUISTIKA

Pacientka, 42 let, bez významných komorbidit, byla několik let sledována pro horšící se bolesti hlavy, palpitace a pocit zvýšeného pocení. Neurologický nález byl po celou dobu normální. Na MRI byl popsán adenom hypofýzy. Následující vyšetření MRI vždy potvrdila uvedenou diagnózu. Vyšetření perimetru odhalilo stacionární skotom v horním temporálním kvadrantu. Endokrinolog opakovaně prokázal normální hladiny hypofyzárních hormonů. Po dobu 9letého sledování se potíže pacientky zhoršovaly. Vzhledem k postupné radiologické progresi objemu tumoru byla indikována endoskopická resekce nádoru. Peroperačně jsme odhalili velmi tuhý tumor. V průběhu operace došlo k silnému, obtížně stavitelnému krvácení, které nás přinutilo vzdát se radikality resekce. Po úspěšném zvládnutí této komplikace byl další klinický průběh bez pozoruhodností. Nezaznamenali jsme žádnou neurologickou morbiditu. Velmi překvapivý byl výsledek histologického vyšetření – šlo o ka-

vernózní hemangiom. Vzhledem k významné diskrepanci mezi radiologickým a peroperačním zjištěním a histologickým nálezem jsme znovu konzultovali patologa. Při druhém čtení bylo doplněno imunohistochemické vyšetření. Léze byla opět klasifikována jako kavernózní hemangiom. Vzhledem k přítomnosti rezidua léze pacientka podstoupila stereotaktické ozáření a je nyní sledována.

ZÁVĚR

Incidence kavernózních hemangiomů tureckého sedla a kavernózního splavu je velmi nízká. Vzhledem k prostorově významně omezenému operačnímu přístupu může mít krvácení z kavernomu v průběhu endoskopické operace katastrofální následky. Naše práce se kromě popisu případu zabývá rozdíly mezi kavernózními hemangiomy selární oblasti a kavernomy mozku, předoperační identifikací diagnostických znaků a možnostmi léčby.

E-mail: bombicm@gmail.com

CÍLENÍ PROTEÁZ V MIKROPROSTŘEDÍ MALIGNÍCH MOZKOVÝCH NÁDORŮ

P. BUŠEK¹, D. KONEČNÁ², M. ZUBAL¹, R. MATEU¹, J. CH. WIDEN³, M. BOGYO³, A. ŠEDO¹

¹ Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK, Praha

² Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK, Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

³ Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, USA

Klíčová slova: proteázy, mozkové nádory, glioblastom

Deregulace exprese a enzymové aktivity proteáz v maligně transformovaných buňkách a stromatu je jednou z charakteristických vlastností nádorů. Podobně jako u jiných nádorů přispívají



proteázy významně i k charakteristikám maligních nádorů mozku – mj. k růstu nádorových buněk, jejich schopnosti invadovat do okolní tkáně a k novotvorbě cév. Zvýšená přítomnost některých proteáz v nádorovém mikroprostředí však také skýtá možnost jejich využití jako biomarkerů a nových terapeutických cílů.

Ve spolupráci s dalšími pracovišti vyvíjíme a v preklinických modelech testujeme přístupy cílení především secernovaných a membránových proteáz fibroblastového aktivačního proteinu (FAP) a kathepsinů. Pro fluorescenční a PET/SPECT aplikace využíváme látky založené na vysoce selektivních nízkomolekulárních inhibitech FAP, které se specificky váží do aktivního místa proteázy. Tyto látky se akumulují v nádorovém mikroprostředí, což kromě vizualizace nádorů nabízí i možnost jejich terapeutického použití. Další oblast výzkumu představuje užití proteázami aktivovaných průb pro fluorescenční zobrazení nádorové tkáně. Budou prezentovány naše předběžné výsledky testování kathepsiny aktivovatelných průb pro peroperační zobrazení glioblastomů.

PODĚKOVÁNÍ

Práce probíhá v rámci projektu „Centrum nádorové ekologie – výzkum nádorového mikroprostředí v organizmu podporujícího růst a šíření nádoru“ (reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000 785), který je podpořen z Operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání.

E-mail: petr.busek2@lf1.cuni.cz

KAZUISTIKA PACIENTA SE SPINÁLNÍ METASTÁZOU GLIOBLASTOMU

M. HENDRYCH¹, P. SOLÁR², H. VALEKOVÁ², R. JANČÁLEK², Z. MACKERLE², M. VEČEŘA³, A. KOPKOVÁ³, O. SLABÝ³, R. LAKOMÝ⁴, P. POSPÍŠIL⁵, T. KAZDA⁵, J. CHRÁSTINA², J. ŠÁNA³, M. HERMANOVÁ¹

¹ I. ústav patologie, FN u svaté Anny a LF MU, Brno

² Neurochirurgická klinika FN u svaté Anny a LF MU, Brno

³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

⁴ Klinika komplexní onkologické péče MOÚ a LF MU, Brno

⁵ Klinika radiační onkologie MOÚ a LF MU, Brno

Klíčová slova: glioblastom, NF1 mutace, NOTCH3 mutace, ARID1A mutace, metastáza glioblastomu

ÚVOD

Glioblastom (GBM) představuje nejčastější a velmi agresivní primární nádorové onemocnění mozku. Výskyt sekundárních metastatických ložisek GBM je velmi raritní, a proto i pochopení molekulárních alterací vedoucích k rozvoji jeho metastatického potenciálu není úplně objasněno.

POPIS PŘÍPADU

43letá pacientka byla hospitalizovaná pro organický psychosyndrom vyvolaný GBM WHO G4 IDH-wildtype frontálního laloku vpravo a podstoupila radikální resekci s následnou konkomitantní chemoradioterapií dle Stuppova protokolu. Pět měsíců po resekci se u pacientky rozvinula quadraparéza pro intraspinální metastázu GBM. Následně byla primární i sekundární tkáň GBM vyšetřena sekvenací nové generace za využití Illumina TruSight Tumor 170. Ve vzorku metastázy bylo prokázáno dvojnásobné množství bodových mutací. Současně v obou vzorcích byly prokázány mutace v genech TP53, PTEN a RB1, typické pro mezenchymální subtyp GBM. Mimo jiné byly ve vzorku metastázy detekovány inaktivační mutace v genu NF1 (Arg1026Ile, Trp1831Ter), dvě varianty genu NOTCH3 (Pro1505Thr – varianta nejistého významu, Cys1099Tyr – patogenní varianta), nová varianta genu ARID1A (Arg1046Ser) nejistého významu a fúze genů EIF2B5-KIF5B.

ZÁVĚR

Na základě literární rešerše by pravděpodobně právě inaktivace genů NF1, NOTCH3 a ARID1A mohla, alespoň z části, vysvětlit invazivitu a získaný metastatický potenciál prezentovaného případu GBM.

Tato práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví České republiky – Koncepční rozvoj výzkumné organizace (MMCI00209805) a Grantovou agenturou Masarykovy univerzity (MUNI/A/1429/2019).

E-mail: michal.hendrych@fnusa.cz



PŘEDSTAVENÍ EVROPSKÉHO PROJEKTU GLIMR 2.0

R. JANČÁLEK

Neurochirurgická klinika FN u sv. Anny v Brně

Klíčová slova: gliální nádor, centrální nervová soustava

Péče o pacienty s gliálními nádory CNS vyžaduje stále komplexnější přístup. V poslední době jsme svědky nebývalého rozmachu moderních MR metod poskytujících řadu zobrazovacích biomarkerů. Klinicky použitelné výstupy pokročilých MR metod (MR spektroskopie, MR perfuze a další) jsou ovšem závislé na standardizaci celého postupu získávání dat, tedy na nastavení MR skeneru, adekvátním zpracování získaných obrazových dat a jejich správném vyhodnocení a interpretaci, což vyžaduje multioborovou spolupráci.

European Cooperation in Science and Technology (COST) je organizace se sídlem v Bruselu financovaná Evropskou unií, jež umožňuje vědcům koordinovat společné výzkumy. COST slouží jako platforma pro spolupráci a propojování široké škály vědců se stejnými oblastmi zájmu s cílem umožňovat sdílení informací, zkušeností a zapojení mladých vědců.

V roce 2019 uspěl se svou žádostí o vytvoření COST Action skupiny projekt Glioma MR Imaging 2.0 (GliMR, <https://glimr.eu>), který spojuje výzkumné týmy zabývající se problematikou MR zobrazování u gliálních nádorů napříč Evropou. Cílem projektu GliMR je vybudování panevropské sítě mezinárodních expertů na výzkum gliálních nádorů, patientských organizací, odborníků na zpracování dat a MR zobrazení, stejně jako odborníků ze zainteresovaných klinických oborů. Výstupem projektu by mělo být vytvoření společné multioborové platformy pro vývoj a aplikaci pokročilých MR zobrazovacích metod vedoucích ke zlepšení diagnostiky, sledování a hodnocení výsledků léčby u klinických studií a v klinické praxi. Díky začlenění vědeckého týmu Centra neuroonkologické sekce ČOS Brno a FN u sv. Anny v Brně má Česká republika – jako jedna z participujících

zemí – významné zastoupení v tomto evropském projektu, což je podtrženo i získáním volené pozice Vice-Chair. Budeme rádi, pokud povede větší povědomí o projektu Glioma MR Imaging 2.0 k zapojení dalších výzkumných skupin.

E-mail: radim.jancalek@fnusa.cz

KOMPLEXNÍ LÉČBA POSTKONTRASTNĚ SE NA MR NESYTÍCÍCH HYPODENZNÍCH GLIÁLNÍCH NÁDORŮ

O. KALITA¹, L. HRABÁLEK¹, M. HALAJ¹, Y. KLEMENTOVÁ², M. DOLEŽEL², E. ČECHÁKOVÁ³, J. DRÁBEK⁴, M. HAJDÚCH⁴, P. HOK⁵, P. HLUŠTÍK⁵, L. TUČKOVÁ⁶

¹ Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

² Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

³ Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁴ Ústav molekulární a translační medicíny LF UP v Olomouci

⁵ Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁶ Laboratoř molekulární patologie, Oddělení patologie LF UP a FN Olomouc

Klíčová slova: hypodenzní gliální nádor, magnetická rezonance, diagnostika

ÚVOD

Prvotní rozvaha o léčebné strategii nádoru mozku vychází z předoperačního vyšetření a klinického nálezu a následně je modifikována definitivní histologií. V případě nálezu hypodenzního, na MR postkontrastně se nesytícího nádoru uvažujeme o prognosticky mnohem příznivější diagnóze a průběhu onemocnění. Cílem této práce je zhodnotit výskyt diagnóz v této skupině a zhodnotit změny MR postkontrastního sycení, vznik progresu (bez upgradu) a maligní transformace a léčebné strategie.

METODA

V období od ledna 2009 do června 2019 byli retrospektivně vybráni pacienti, kteří podstoupili resekci (primooperace, reoperace) a měli před primovýkonem na MR postkontrastně se nesytící nádor. Byly získávány informace o všech operacích, klinickém stavu nemocných, časo-



vém vývoji MR (T1 s kontrastem, T2, FLAIR), FLT PET, časovém vývoji histologických, imunohistochemických, molekulárně genetických a cytogenetických vyšetření.

VÝSLEDKY

Výše uvedeným způsobem bylo vybráno 78 pacientů; grade II – 47 pacientů, grade III – 22 pacientů, grade IV – 9 pacientů. Ve skupině grade II byla u 79,3 % potvrzena IDH1 mutace a u grade III u 50 %. Ve skupině grade II byl medián OS 187,9 měsíce, ve skupině grade III 71,1 měsíce a ve skupině grade IV 25,2 měsíce. Onkoterapii po první operaci v grade II mělo 14 pacientů (RT – 13 pacientů, neoadjuvantní CHT – 1 pacient). Onkologickou léčbu po první operaci v grade III mělo 77,8 % a v grade IV všichni pacienti. Dále bude diskutována časová distribuce progresu nádorů, maligní transformace a její vztah k léčebné strategii.

ZÁVĚR

U LGG se spíše vracíme k opakované resekci a váháme s aplikací onkoterapie, kdy základními rozhodovacími body jsou věk, reziduum nádoru, histologická a genetická charakteristika TU, přání pacienta a doporučení vycházející z publikovaných studií. U HGG naopak spíše doporučujeme onkoterapie. U LGG (především u oligodendrogliálních nádorů) je větší tendence k opakované progresi bez upgradingu. Ve všech skupinách lze vysledovat před vznikem postkontrastního syčení na MR již změna T2/FLAR sekvencí. Léčebná strategie je přísně individualizovaná.

E-mail: ondrej.kalita@fnol.cz

EXTRANEURÁLNÍ METASTÁZY MOZKOVÝCH GLIOMŮ

J. MRAČEK

Neurochirurgická klinika LF UK a FN v Plzni

Klíčová slova: mozkový gliom, metastázy, centrální nervový systém

Metastazování mimo centrální nervový systém bývá u mozkových gliomů považováno za raritní. Mezi tradiční příčiny nízkého výskytu metastáz

bývají řazeny: absence lymfatického systému v CNS, mechanické bariéry, neschopnost přežívání gliomových buněk extrakraniálně a krátké přežívání nemocných s high-grade gliomem. Řada prací však výše uvedené hypotézy zpochybňuje. Gliomy mohou extraneurálně metastazovat cestou hematogenní, lymfogenní, likvorovými cestami, transdurálně, v souvislosti s intrakraniální operací tumoru a ventrikuloperitoneálním shuntem. Ukazuje se, že se zřejmě nejedná o tak řídký projev mozkového gliomu. Incidence metastazování bývá uváděna v současnosti 6–25 %, tato možnost by proto neměla být v klinické praxi opomíjena. Cílem metastáz bývají nejčastěji uzliny, kosti, plíce, mícha, játra, měkké tkáně a kůže. Extraneurální metastázy zhoršují již tak špatnou prognózu nemocných s high-grade gliomy. V našem sdělení prezentujeme současné poznatky a ojedinělý případ nemocné s mnohočetnými multiorgánovými metastázami mozkového glioblastomu.

E-mail: mracek@fnplzen.cz

MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE LOW-GRADE GLIOMŮ DĚTSKÉHO VĚKU

M. ZÁPOTOCKÝ¹, D. SUMERAUER¹, A. VÍCHA¹, A. MIŠOVE¹, J. ZÁMEČNÍK², L. KRŠKOVÁ²

¹ Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

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

Klíčová slova: dětská neuroonkologie, low-grade gliom, BRAF alterace, biologická léčba

ÚVOD A CÍL

Low-grade gliomy dětského věku (pLGG) jsou nejčastějšími nádory centrální nervové soustavy (CNS). Jelikož existuje významná heterogenita pLGG, bylo naším cílem je biologicky charakterizovat se zaměřením na vzácné podtypy a možnosti biologické léčby.

METODY

U pacientů diagnostikovaných na Klinice dětské hematologie a onkologie FN v Motole od roku 2000 jsme analyzovali demografic-



ká data a provedli molekulárně genetickou charakterizaci pLGG. Všechny vzorky jsme nejprve vyšetřili na přítomnost nejčastějších alterací (např. KIAA1540-BRAF, BRAFV600E) pomocí RT-PCR a Sangerova sekvenování. Dále jsme identifikovali vzácnější a nové alterace pomocí RNA sekvenování, FusionPlex panely od ArcherDx, které spolehlivě fungují i s hraničními parafinovými vzorky. U vzácných typů a neobvyklých pLGG jsme provedli celogenomovou metylační array (Illumina Infinium EPIC) umožňující analýzu epigenetického pozadí a zároveň určení chromozomálních alterací.

VÝSLEDKY

Od roku 2000 bylo v našem centru diagnostikováno 350 pacientů s pLGG, ze kterých 250 prodělalo biopsii. Nejčastější molekulární alterací u pLGG byla fúze KIAA1549-BRAF (38 %), nejčastěji nalezená u pilocytárních astrocytomů zadní jámy lební a zrakové dráhy (OPG). BRAFV600E (19 %) byla nejčastěji zastoupena u hemisferálních gangliogliomů, difuzních astrocytomů a pleomorfních xantastrocytomů, ale byla nalezena i u 24 % OPG. Hemisferální glioneuronální nádory byly charakterizovány nejčastěji FGFR1 alteracemi – hotspot mutace (ex12 a ex14), genové fúze (FGFR1-TACC1) nebo duplikace kinázové domény (FGFR1-TKD). Pomocí RNA-Seq se podařilo odhalit vzácné a nové fúze genů FGFR2/3, RAF1, NTRK1/2/3, ale také ROS1 a ALK. IDH gliomy představují 13 % hemisferálních pLGG a jsou často asociované s Li-Fraumeni syndromem. U gliomů míchy jsme našli vzácné BRAF a nové NTRK fúze. U 25 pacientů s pLGG byla zahájena léčba BRAF, MEK nebo NTRK inhibitory v závislosti na typu alterace.

ZÁVĚR

U většiny pacientů se nám podařilo identifikovat molekulární alteraci v MAPK dráze nebo mimo ni. To má význam pro diagnostiku, prognózu a určení možnosti biologické léčby.

E-mail: michal.zapotocky@fnmotol.cz

ZÁKLADNÍ VÝZKUM V ONKOLOGII

ODKAZ JAROSLAVA HEYROVSKÉHO: ELEKTROCHEMICKÉ METODY V SOUČASNÉ NÁDOROVÉ DIAGNOSTICE

M. BARTOŠÍK¹, L. MORÁŇOVÁ¹, M. ANTON², R. HRSTKA¹

¹RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

Klíčová slova: elektrochemie, biosenzory, diagnostika, nádorové biomarkery, HPV infekce, bodové mutace, biočipy

Elektrochemická analýza biomakromolekul má v České republice bohatou tradici. Na jejím počátku stál profesor Jaroslav Heyrovský, který za svůj objev polarografie obdržel v roce 1959 Nobelovu cenu za chemii. Následující dekády přinesly řadu objevů, ale skutečný rozmach elektrochemie jako metody využitelné pro analýzu nádorových biomarkerů na bázi nukleových kyselin (NK, tj. DNA a RNA) nebo proteinů nastal až začátkem 90. let 20. století. Mezi její výhody patří relativně nízké náklady, rychlost analýzy, nenáročná obsluha přístrojů a paralelní detekce vzorků na miniaturizovaných elektrodových čípech vhodných pro personalizovanou decentralizovanou medicínu.

Biosenzory využívající elektrochemii NK nabízejí širokou škálu aplikací, např. detekci genových mutací, virových nebo jiných patogenních NK, krátkých nebo dlouhých nekódujících RNA, onkogenních mRNA, metylované DNA nebo volné cirkulující nádorové DNA. U elektrochemie proteinů dominuje vývoj imunosenzorů pro detekci proteinových biomarkerů nebo lektinových biosenzorů pro analýzu glykoproteinů.

V naší laboratoři se věnujeme vývoji metod pro detekci specifických nádorových biomarkerů, zejména stanovení HPV infekce u prekancerózní děložního hrdla, analýze prostatických biomarkerů na bázi RNA nebo rozlišení bodových mutací u genů KRAS či BRAF u kolorektálního karcinomu a karcinomu pankreatu.

Elektrochemická analýza by tak mohla být zajímavým nástrojem v současné genomice,



proteomice i glykomice, včetně diagnostiky nádorových onemocnění.

Práce byla podpořena grantovým projektem GAČR 19-02014S a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

E-mail: martin.bartosik@mou.cz

PROSTATE-SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN (PSMA) AS A TARGET FOR PROSTATE CANCER IMAGING AND THERAPY

C. BAŘINKA, Z. NOVÁKOVÁ

Institute of Biotechnology of the Czech Academy of Sciences, BIOCEV, Vestec, Czech Republic

Keywords: prostate-specific membrane antigen, glutamate carboxypeptidase I, antibody engineering antibody-drug conjugate

PSMA has become a high value biomarker for the diagnosis and treatment of prostate cancer (PCa), as the protein is markedly overexpressed in high grade, androgen independent, and metastatic PCa tumours. Our laboratory has a longstanding interest in understanding structural aspects and physiological functions of PSMA as well as in the development of (macromolecular) ligands specifically targeting the enzyme. We have recently developed monoclonal antibodies (mAbs) recognizing human PSMA with high affinity and specificity. We cloned individual mAbs and using protein engineering methods we produced several variants of said mAbs, including single chain Fv fragments (scFv), Fab fragments and bispecific fusions. These antibody variants and their derivatives were further characterized in depth using an array of biochemical and biophysical assays as well as murine models of prostate cancer. Collectively, our data provide an experimental basis for the further development of antibody fragments as research reagents and for potential future clinical use.

E-mail: cyril.barinka@ibt.cas.cz

DLOUHÉ NEKÓDUJÍCÍ RNA – LNCRNA (LONG NON-CODING RNA) A JEJICH TERAPEUTICKÝ VÝZNAM U PACIENTŮ S KARCINOMEM LEDVIN

K. KOUČKÁ¹, R. VÁCLAVÍKOVÁ², P. SOUČEK¹, K. ŠEBOROVÁ², O. FIALA³

¹Biomedicínské centrum LF UK v Plzni

²Státní zdravotní ústav, Praha

³Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň

Klíčová slova: lncRNA, karcinom ledvin, RT-PCR

Karcinom ledvin je jednou z nejčastějších urologických malignit a Česká republika patří mezi země s nejvyšším výskytem tohoto karcinomu na světě. Pacienti s tímto onemocněním často nemají žádné příznaky, jsou diagnostikováni náhodně během jiných vyšetření a to je hlavní problém v úspěšné terapii. Na molekulární úrovni neexistují žádné ukazatele léčebné odpovědi, které by byly zavedeny v klinické praxi, což je hlavním motivem této studie. Dlouhé nekódující RNA (long non-coding RNA/lncRNA) se zdají být zajímavými kandidáty jakožto ukazatele léčebné odpovědi.

Hlavním cílem této studie bylo identifikovat konkrétní lncRNA spojené s léčebnou odpovědí pacientů s karcinodem ledvin a vyhodnotit možné spojení stanovených lncRNA s klinicko-patologickými daty pacientů.

Pro účely této studie bylo zpracováno 40 vzorků nádorové tkáně pacientů s karcinodem ledvin, kde 20 pacientů vykazovalo léčebnou odpověď na tyrosinkinázové inhibitory a „checkpoint“ inhibitory a 20 pacientů nikoliv. Stanovení proběhlo pomocí RT2 lncRNA PCR Arrays.

Na základě porovnání expresního profilu všech sledovaných lncRNA byli kandidáti se signifikantním rozdílem v expresi mezi dobře a špatně odpovídajícími pacienty identifikováni lncRNA ADAMT-S9-AS2, CRNDE, EMX2OS a lncARSR. Tyto lncRNA jsou vhodnými kandidáty pro další podrobné studium z hlediska jejich funkce v buňkách karcinomu ledvin a jejich regulačního vztahu k expresnímu profilu těchto nádorových pacientů.



Tato studie byla finančně podpořena Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt INTER-COST č. LTC19020 a projekt LTAUSA19032), projekt FIND project n. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16/16_019/0000787 ("Fighting Infectious Diseases") a GAUK č. 1074120.

E-mail: kamila.koucka@lfp.cuni.cz

DROSOPHILA MODELS TO STUDY TUMOURS, MUTAGENS, CARCINOGENS, AND ANTI-CANCER AGENTS

**R. SIDOROV, G. PESTSOV,
Y. ATROSHCHENKO**

L.N. Tolstoy Tula State Pedagogical University, Russia

Keywords: *mosaic tumour, cell competition, adenosine, adenosine receptor, equilibrative nucleoside transporter, somatic recombination, mutagen, carcinogen, tumour progression*

INTRODUCTION

Drosophila represents an emerging system for modelling carcinogenesis and designing short-term and high-throughput systems for the detection of mutagens, carcinogens, and anti-cancer agents. Its relevance to the mammalian system is provided by the use of orthologous genes from the evolutionary pathways controlling cell growth and multiplication, as well as different hallmarks of cancer. *Drosophila* has advanced genetic tools allowing recapitulation of the main steps of the carcinogenesis, including somatic mutation by LOH in the consequence of induced and spontaneous targeted mitotic crossing-over, cell-autonomous silencing or co-expression of the relevant genes and markers via the MARCM technique, and analysing the developmental fate of the generated tumour and non-tumour clones.

AIM

With the combination of such methods we demonstrate the design and efficiency of different carcinogen screening systems with adjusted specificity and sensitivity to mammalian carcinogens. Also we assemble a system for registe-

ring and demonstrating selective anti-tumour properties of the adenosine receptor mutation in the imaginal disc epithelium, depending on adenosine transport and signalling and independent on the particular regulatory pathway damaged in the epithelial tumour clone.

METHODS

As a main approach, we use generating *in vivo* mosaic clones, homozygous for mutations in tumour suppressor genes evolutionary conserved with mammals, and autonomously co-expressing in the resulting somatic clones regulatory transgenes modifying the effect of the mutated tumour suppressors, or providing fluorescent labelling of the tumour and control clones for their readily detection at different developmental stages.

CONCLUSION

We formulated the model of selective elimination of the different types of tumour clones in the epithelium based on the properties of adenosine receptor, the equilibrative nucleoside transporter, and the cell competition status of the mosaic clone determining availability and concentration of adenosine in its micro-environment.

E-mail: sidorov.r.a@gmail.com

PLASTICITY AND INTRATUMORAL HETEROGENEITY OF CELL SURFACE ANTIGEN EXPRESSION IN BREAST AND PROSTATE CANCER

S. DRÁPELA^{1,2,3}, J. REMŠÍK⁴, K. SOUČEK^{1,2}

¹Department of Cytokinetics, Institute of Biophysics of the Czech Academy of Sciences, Brno, Czech Republic

²International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital in Brno, Czech Republic

³Department of Experimental Biology, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁴Human Oncology & Pathogenesis Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, U.S.A



Keywords: tumour heterogeneity, cancer plasticity, chemoresistance, metastasis, breast cancer, prostate cancer

BACKGROUND

The intratumoral heterogeneity, often driven by epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), significantly contributes to chemoresistance and disease progression in adenocarcinomas.

AIM

To uncover the molecules that accompany, mirror and regulate cancer plasticity and mechanisms responsible for transcriptional reprogramming of cancer cells and help to identify potential biomarkers and therapies that specifically target tumour- and metastasis-initiating cells and prevent cancer relapse and macrometastatic outgrowth.

METHODS

We introduced a high-throughput screening platform to identify surface antigens that associate with epithelial-mesenchymal plasticity and chemoresistance in well-defined pairs of cancer cell lines. Using multicolor flow cytometry, we then analyzed the expression of most robustly changed antigens and identified a surface signatures, in breast tumours and docetaxel resistant prostate cancer.

RESULTS

We found that surface CD9, CD29, CD49c and Integrin $\beta 5$ are lost in breast cancer cells that underwent EMT *in vivo*. The tetraspanin family member CD9 was concordantly down-regulated both *in vitro* and *in vivo* and associated with epithelial phenotype and favorable prognosis. We also revealed several antigens directly linked to the resistance to antimicrotubule agents and poor prognosis in prostate cancer patients.

CONCLUSION

We propose that the overall landscape of the surface fingerprints reflects the epithelial-mesenchymal plasticity in breast cancer and associate with docetaxel resistance in prostate cancer.

E-mail: ksoucek@ibp.cz

7-KETOCHOLESTEROL A JEHO VÝZNAM U BUNĚK KARCINOMU PRSU *IN VITRO*

A. SPÁLENKOVÁ¹, M. EHRlichOVÁ¹, P. SOUČEK²

¹Státní zdravotní ústav, Praha

²Biomedicínské centrum LFP UK

Klíčová slova: karcinom prsu, terapie, oxysterol, 7-ketocholesterol, tamoxifen

Oxysteroly jsou deriváty cholesterolu, které hrají roli v řadě patologických stavů, včetně nádorových onemocnění. Ovlivňují proliferaci, apoptózu či migraci a *in vitro* studie ukazují i vliv na působení některých chemoterapeutik. Tato studie je zaměřena na význam 7-ketocholesterolu u karcinomu prsu.

Vliv 7-ketocholesterolu (7-KC) byl analyzován ve třech buněčných liniích karcinomu prsu – estrogen receptor (ER) pozitivních linií MCF-7 a T47D a v ER negativní linii BT-20. Nejprve byla otestována buněčná viabilita v přítomnosti 7-KC a stanovena hodnota IC50 pro 7-KC. Následně byla stanovena hodnota IC50 pro tamoxifen, a to jak samotný v čistém médiu, tak v přítomnosti různých koncentrací 7-KC. Buněčná viabilita byla stanovena pomocí CellTiter-Blue Cell Viability Assay. Následně byla studována kaspázová aktivita v buňkách v přítomnosti tamoxifenu, 7-KC nebo jejich kombinace. K měření této aktivity byl využit Caspase-Glo 3/7 Assay. V neposlední řadě byla analyzována buněčná migrace u všech linií v přítomnosti 7-KC pomocí přístroje xCELLigence.

Inkubace buněk v kombinaci tamoxifenu a 7-KC (15, 12,5 a 10 μM) způsobila mírné, ale statisticky signifikantní zvýšení hodnoty IC50 pro tamoxifen v porovnání s tamoxifinem samotným. U buněčné linie T47D nebyla změna IC50 signifikantní. Naopak u linie BT-20 došlo k signifikantnímu snížení IC50 v případě všech analyzovaných koncentrací 7-KC (15, 12,5, 10, 5 μM). S těmito výsledky korespondovala také kaspázová aktivita, která byla zvýšená v případě buněčné linie BT-20 a koinkubace s tamoxifinem a 7-KC. Analýza buněčné migrace ukázala zvýšený migrační potenciál u všech studovaných buněčných linií v přítom-



nosti 7-KC (10 a 5 μ M v případě MCF7 a BT-20 a 5 a 2,5 μ M u T47D).

V této studii jsme tedy zjistili významný vliv 7-KC na účinnost tamoxifenu. Tento vliv je odlišný v různých buněčných liniích. 7-KC dále zvyšuje migrační potenciál buněk v případě všech třech linií. Tyto výsledky značí, že 7-KC je významný kandidát pro naše budoucí studie.

Podpořeno projekty AZV č. 17-28470A, GAČR 19-03063S a INTER-COST č. LTC19020.

E-mail: alzbeta.spalenkova@szu.cz

CHARAKTERIZACE ROLE DLOUHÝCH NEKÓDUJÍCÍCH RNA (LNCRNA) U PACIENTEK S KARCINOMEM OVARIÍ

K. ŠEBOROVÁ¹, S. BJØRKLUND², V. HLAVÁČ³, J. BOUDA⁴, L. ROB⁵, M. HRUDA⁵, V. KRISTENSEN², P. SOUČEK³, R. VÁCLAVÍKOVÁ¹

¹ Biomedicínské centrum LFP UK

² Institute of Medical Genetics, University of Oslo, Norsko

³ Státní zdravotní ústav, Praha

⁴ Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

⁵ Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Klíčová slova: karcinom ovarií, RNA sekvenování, dlouhé nekódující RNA

Ovariální karcinom je závažné maligní onemocnění doprovázené vysokou mírou mortality. Jednou z příčin vysoké mortality je rozvoj rezistence k chemoterapii. V mechanismu rozvoje rezistence hrají roli i tzv. dlouhé nekódující RNA (lncRNA), které jsou důležitými regulačními elementy v řadě procesů.

Do pilotní studie bylo zařazeno celkem 23 pacientek s karcinodem ovarií se známou odpovědí na adjuvantní chemoterapii (13 pacientek senzitivních k terapii, 10 rezistentních k podávané terapii). Pro studium expresního profilu byla zvolena metoda RNA sekvenování s deplecí rRNA. Tento přístup nám umožnil stanovit expresi u kódujících i nekódujících RNA (RiboCop rRNA Deple-

tion Kit + SENSE Total RNA-Seq Library Prep Kit). Připravené knihovny byly sekvenovány na přístroji NextSeq 500 (Illumina). Analýza dat byla provedena nástrojem LncPipe, který zahrnuje kontrolu kvality dat (FastQC), stanovení protein-kódujícího potenciálu genů (CPAT), kvantifikaci dat (Kallisto) a diferenciální analýzu exprese (EdgeR).

Diferenciální analýza exprese mezi pacientkami senzitivními a rezistentními k podávané chemoterapii odhalila několik deregulovaných lncRNA. Díky vyvinutému pipeline hodnocení lncRNA profilu byla pozorována signifikantní změna exprese mezi těmito skupinami u LINC-AKAP7-1, LINC-HTR7-10, LINC-TSKU-1, CRISPLD-2-AS-2 a LINC-HNRHNPC-2. Tyto jmenované lncRNA jsou kandidátními biomarkery pro další studie jejich role v rozvoji rezistence.

Diferenciální analýza expresního profilu lncRNA ukázala 5 kandidátních lncRNA v rozvoji rezistence. Tyto lncRNA budou podrobeny dalším analýzám a *in vitro* experimentům pro zjištění jejich možné funkce. Též bude provedena validační studie na větším setu pacientek pro ověření výsledků a případné použití jako biomarkerů účinnosti terapie.

Tato studie byla podpořena Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt INTER-COST č. LTC19020), Grantovou agenturou ČR (projekt č. 19-10543S), Ministerstvem zdravotnictví (projekt č. NU20-09-00174), Univerzitou Karlovou (projekt PROGRES Q28, projekt GAUK č. 1074120).

E-mail: karolina.seborova@lfp.cuni.cz

STĚŽEJNÍ NOVINKY V ONKOLOGICKÉM VÝZKUMU V ČR

VÝSLEDKY PILOTNÍ FÁZE HODNOCENÍ KORELACE NÁDOROVÝCH LOŽISEK ZACHYCENÝCH MULTIPARAMETRICKOU REZONANCÍ S WHOLE MOUNT HISTOGRAMEM POMOCÍ SPECIÁLNÍHO SOFTWARE

V. ADAMCOVÁ, R. ZACHOVAL

Urologická klinika 3. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha



Klíčová slova: nádorová ložiska, metoda whole mount, multiparametrická magnetická rezonance

CÍLE

Porovnat histologické řezy zpracované metodou whole mount (WM) s T2 váženými axiálními sekvencemi (T2WI) multiparametrické magnetické rezonance (mpMRI), která byla provedena před radikální prostatektomií (RP).

METODIKA

Vyhodnotili jsme deset pacientů, kteří před laparoskopickou RP podstoupili 1,5T mpMRI s endorektální cívkou.

Histologický preparát byl zpracován metodou WM histogramů v řezech à 5–6mm se samostatně zpracovaným apexem a bází, průměrná délka apexu byla 7,4mm. Do WM řezů byla zakreslena jednotlivá nádorová ložiska a bylo definováno dominantní ložisko (nejvyšší ISUP skóre a rozměr). V korespondujících řezech T2WI (definovány podle délky apexu, v 5–6mm intervalech) radiolog zakreslil suspektní léze.

Za pomoci speciálního grafického softwaru vytvořeného za tímto účelem byly porovnány jednotlivé korespondující řezy. Vyhodnotili jsme zastoupení nádorových ložisek v korespondujících histologických a T2WI řezech a jejich procentuální překrytí mezi histologickým a T2WI řezem jak celkově, tak pouze pro dominantní ložiska.

VÝSLEDKY

Průměrný věk pacientů 60 let (50–77), průměrné PSA před RP 7,8 ng/ml (4–12), průměrná velikost prostaty 38ml (22–55). Celkem bylo zpracováno 43 řezů. Celkový počet ložisek zachycených na histologických řezech byl 85, průměrné ISUP skóre bylo 2,8. Celkem mpMRI identifikovala 44 ložisek, průměrné PIRADS skóre 4,06.

Ve WM řezech nádorová ložiska zabírala v průměru 10,3% plochy řezu (0–21), v T2WI nádorová ložiska zabírala 7,7% plochy (0–23). Procentuální přesah ložisek mezi WM řezem a mpMRI byl v průměru 35,7% (0–100).

Dominantní ložiska ve WM řezech zabírala v průměru 10,9% plochy řezu (6,7–21), v T2WI do-

minantní ložiska zabírala 9,8% plochy (6–22,8). Procentuální přesah ložisek mezi WM řezem a T2WI byl v průměru 58,4% (35–93,7).

ZÁVĚR

Nádorová ložiska zabírala v jednotlivých řezech relativně malé procento plochy. Celkový procentuální překryv ložisek byl malý, avšak v případě dominantních ložisek byla korelace mezi mpMRI a WM velká.

E-mail: vanda.adamcova@ftn.cz

ROLE OF CHEMOKINES AND THEIR GENE POLYMORPHISMS IN RESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)

M. DRÖSSLEROVÁ¹, M. ŠTERCLOVÁ¹, A. TAŠKOVÁ², ET AL.

¹Department of Respiratory Medicine, 1st Medical Faculty of Charles University and Thomayer University Hospital in Prague, Czech Republic

²Department of Thoracic Surgery, Thomayer University Hospital in Prague, Czech Republic

Keywords: chemokines, gene polymorphisms, NSCLC

OBJECTIVES

A network of chemokines is a part of immune reaction targeted against tumour cells. Chemokine expression is influenced by their gene polymorphisms. The role of chemokines and their gene polymorphisms is not still clear in role of resectable NSCLC.

AIM

Our aim was to compare chemokine concentrations (CCL2, CCL8, CXCL12) in plasma of patients with resectable NSCLC to those without cancer. To find out whether the chemokine concentrations differ according to stage of the disease. We assessed gene polymorphisms CCL2 rs3760396, CCL8 rs3138035, CXCL12 rs1804429. To find out whether the gene polymorphisms differ between NSCLC patients and those without cancer.

MATERIAL, METHODS

We enrolled 69 patients undergoing surgery for



proven/suspected NSCLC (37 males – mean age 66 years, 32 females – mean age 64 years). They underwent standard diagnostic and staging procedure to determine resectability, then surgery was performed. We diagnosed 42 patients with NSCLC, 27 patients in the control group had benign lung pathologies and remained as the control group. We assessed chemokine concentrations in peripheral blood by ELISA LSBio Kits. We assessed gene polymorphisms CCL2 rs3760396, CCL8 rs3138035, CXCL12 rs1804429 by quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) with TaqMan hydrolysis probes. Parametric statistics was used for results analysis.

RESULTS

There was no difference in concentrations of chemokines in plasma of NSCLC patients and control group. The CXCL12 concentrations positively correlated with the tumour extent expressed by clinical stage (mean values: stage I 5.08 ng/ml; SEM 0.59; stage II and IIIA 7.82 ng/ml; SEM 1.06; $p = 0.022$). Patients with NSCLC stages II+IIIA had significantly higher CXCL12 concentrations than control group (mean values: stage II+IIIA 7.82 ng/ml; SEM 1.06; control group 5.3 ng/ml; SEM 0.46; $p = 0.017$). There was no difference in gene polymorphisms (CCL2 rs3760396 or CCL8 rs3138035 or CXCL12 rs1804429) between NSCLC patients and control group (CCL2 rs3760396 $p = 0,160$; CCL8 rs3138035 $p = 0,589$; CXCL12 rs1804429 $p = 0,233$).

CONCLUSION

The CXCL12 relates tumour growth and might be a biomarker of advanced disease. We might need to include more patients to find out more about gene polymorphisms.

e-mail: marie.drosslerova@ftn.cz

AKUPUNKTURA JAKO LÉČEBNÁ MODALITA AKUTNÍ TOXICITY V RADIOTERAPII NÁDORŮ HLAVY A KRKU – VÝSLEDKY PROSPEKTIVNÍ RANDOMIZOVANÉ STUDIE

R. DYMÁČKOVÁ, I. SELINGEROVÁ, T. KAZDA, M. SLÁVIK, J. HALÁMKOVÁ, M. ŠVAJDOVÁ, P. ŠLAMPA, O. SLÁMA
Masarykův onkologický ústav, Brno

Klíčová slova: akupunktura, hlava a krk, radioterapie, toxicita, tradiční čínská medicína

ÚVOD

Akupunktura je u nás známá jako metoda používaná v terapii bolesti. Její terapeutické možnosti jsou ale širší, může se například uplatnit v podpůrné terapii nežádoucích účinků onkologické léčby.

CÍL

Cílem této prospektivní randomizované otevřené klinické studie bylo zhodnotit význam akupunktury při léčbě akutní toxicity během kurativní a adjuvantní chemo/radioterapie u pacientů s nádorem hlavy a krku. Byla hodnocena kožní a slizniční toxicita, xerostomie, vnímání chuti, nevolnosti a bolesti související s léčbou. Jako sekundární cíl byla hodnocena spotřeba analgetik a antiemetik a chronická toxicita.

METODY

Pacienti byli randomizováni do dvou skupin. Mezi stratifikační faktory patřil typ radioterapie (kurativní vs. adjuvantní) a indikace chemoterapie (ano vs. ne). První skupina byla kontrolní, kdy byla poskytnuta standardní podpůrná péče. Druhá skupina byla intervenční, kdy byla použita navíc akupunktura. Ta byla zahájena při prvních známkách toxicity terapie. Do studie bylo zařazeno celkem 60 pacientů.

VÝSLEDKY

Ve všech sledovaných parametrech, kromě spotřeby antiemetik, měli lepší výsledky pacienti z akupunkturního ramene.

Příkladem je kožní toxicita, která byla v akupunkturní skupině signifikantně nižší vůči kontrolní skupině v průběhu radioterapie ($p = 0,002$) i během tří měsíců po radioterapii ($p < 0,001$).

ZÁVĚR

Výsledky studie poukazují na to, že akupunktura vedla ke statisticky významnému snížení bolesti, akutní kožní a slizniční toxicity a xerostomie při radioterapii u pacientů s karcinomem hlavy a krku. Také byla signifikantně nižší spotřeba analgetik a významné snížení chronické toxicity v akupunkturní skupině. Tato studie splnila svůj cíl poukázat na možnost kombinovaného pří-



stupu k onkologickým pacientům, kdy je možné ke standardní léčbě nabídnout pacientům i další alternativu vedoucí ke snížení toxicity onkologické léčby.

E-mail: radana.dymackova@mou.cz

DURVALUMAB PLUS PLATINUM/ETOPOSIDE VERSUS PLATINUM/ETOPOSIDE IN FIRST-LINE TREATMENT OF ES-SCLC (CASPIAN TRIAL)

L. HAVEL

Department of Pneumology, Thomayer University Hospital, Prague, Czech Republic

Keywords: *small-cell carcinoma, immunotherapy, chemotherapy*

Small-cell carcinoma in its extensive form is a devastating malignancy with very limited survival. Using immunotherapy played only an insignificant role in higher treatment lines. Atezolizumab was the first one to be applied in first-line treatment in combination with etoposide/carboplatin chemotherapy. The presented work documents durvalumab activity in the same indication.

E-mail: libor.havel@ftn.cz

VLIV LABORATORNÍCH PARAMETRŮ NA DOBU DO PROGRESE A CELKOVÉ PŘEŽITÍ U PACIENTŮ S GENERALIZOVANÝM MALIGNÍM MELANOMEM LÉČENÝCH ANTI-PD-1 INHIBITORY

J. KOPECKÝ, O. KUBEČEK, P. PRIESTER, M. ŽIARAN

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Klíčová slova: *maligní melanom, imunoterapie, nivolumab, pembrolizumab*

ÚVOD

Standardem léčby generalizovaného maligního melanomu je terapie checkpoint inhibitory. V současné době nemáme biomarkery

předvídající léčebnou odpověď. Parametry jako poměr neutrofilů k lymfocytům (NLR), krevních destiček k lymfocytům (PLR), lymfocytů k monocytům (LMR) či systémový zánětlivý index (SII) prokazují prognostický potenciál napříč solidními tumory. Cílem studie bylo zhodnotit prognostický význam NLR, PLR, LMR a SII u pacientů s maligním melanomem léčených v první linii anti-PD-1 terapií.

METODA

Retrospektivně byla hodnocena data pacientů léčených nivolumabem či pembrolizumabem v první linii pro maligní melanom. Cut-off hodnoty pro jednotlivé poměry byly stanoveny následovně: NLR 3, PLR 160, LMR 2 a SII 750. Následně byl hodnocen jejich vliv na PFS a OS a objektivní léčebnou odpověď.

VÝSLEDKY

Analyzováno bylo 64 pacientů s věkovým průměrem 66 let. Nejčastějším histologickým typem byl nodulární melanom a 22 % pacientů mělo BRAF mutaci. V době analýzy 25 % pacientů pokračovalo v léčbě, 38 % bylo bez progresu a 48 % bylo naživu. Nejlepší léčebná odpověď byla CR 20 %, PR 16 %, SD 22 % a PD 42 %. Medián PFS a OS pro celou skupinu byl 6,9 a 14,7 měsíce. Byl prokázán statistický vliv jednotlivých poměrů v úvodu terapie na PFS a OS, ne však pro dynamiku hodnot v čase.

ZÁVĚR

Laboratorní parametry hodnotící zánětlivé prostředí pomocí poměrů jako NLR, PLR, LMR a SII se ukazují jako užitečný nástroj ke zhodnocení prognostického vlivu na výsledky léčby v úvodu léčby. Tyto výsledky je však nutné validovat.

E-mail: jindrich.kopecky@fnhk.cz

JAK SPÍ ONKOLOGICKY NEMOCNÍ V ČESKÉ REPUBLICCE?

K. MAULENOVÁ

Amelie, z.s.

Klíčová slova: *onkologicky nemocný, spánek, nespavost, insomnie, onkologická léčba, psychoonkologie, psychika, vedlejší účinky léčby*



Onkologicky nemocní jsou ve zvýšené psychické, fyzické i sociální zátěži a kvalitní spánek je pro ně klíčový. Krátkodobá nespavost se projevuje mimo jiné sníženou pozorností, v dlouhodobém horizontu má nespavost hlubší dopady, k nimž patří například zhoršení paměti, zvýšená pravděpodobnost výskytu příznaků deprese, úzkosti, bolesti a snížení imunity, což je především u onkologických pacientů závažný problém.

Ze zahraničních výzkumů vyplývá, že problémy s nespavostí zažívá více než polovina onkologických pacientů v léčbě či po ní. Srovnatelné informace o této populaci v České republice nebyly dosud dostupné, a proto jsme realizovali mapující výzkum na toto téma. Cílem bylo zmapovat spánek, jeho případné obtíže a možnosti řešení u onkologických pacientů v ČR, zjistit, jaká situace je v porovnání se zahraničím a případně iniciovat další kroky směřující k výzkumu a osvětě v oblasti spánku jako jedné ze základních potřeb člověka.

Výzkum probíhal formou online formuláře. Celkem jej vyplnilo téměř 400 onkologicky nemocných.

Výsledky potvrdily zahraniční studie a rozsah problému se spánkem onkologických pacientů v ČR. Většina respondentů před léčbou neměla problémy se spánkem, po diagnóze u více než dvou třetin vzorku došlo k narušení spánku, u více než poloviny v rozsahu akutní nespavosti. Téma spánku nadto u většiny vzorku nebylo mapováno lékaři, a pokud ano, jako řešení byla nejčastěji doporučována farmakologická léčba.

Řešení nespavosti či jiných obtíží se spánkem má své opodstatnění a je jen ke škodě všech zúčastněných, pokud se jim nepřikládá dostatečná váha.

E-mail: psycholog@amelie-zs.cz

KLINICKÉ MOŽNOSTI SLEDOVÁNÍ MINIMÁLNÍ REZIDUÁLNÍ NEMOCI POMOCÍ CÍLENÉ TEKUTÉ BIOPSIE

**M. MINÁRIK^{1,2}, B. BELŠÁNOVÁ¹,
E. STREITOVÁ¹, T. HÁLKOVÁ³, R. PTÁČKOVÁ³,**

**J. PUDIL⁴, L. PETRUŽELKA⁵, M. RYSKA⁴,
M. LEVÝ⁶, F. PAZDÍREK², J. HOCH²,
M. SVATOŇ⁷, M. PEŠEK⁷, L. BENEŠOVÁ³**

¹Elphogene, s.r.o., Praha

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

³Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES), Genomac výzkumný ústav, s.r.o., Praha

⁴Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN, Praha

⁵Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

⁶Chirurgická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

⁷Klinika TRN FN Plzeň

Klíčová slova: detekce, kvantifikace, tekutá biopsie

Detekce a kvantifikace cirkulující nádorové DNA (ctDNA) v plazmě onkologických pacientů, často označovaná jako „tekutá biopsie“, je řadu let cenným nástrojem v klinické diagnostice nemalobuněčného karcinomu plic. Nejčastější využití této nové metody neležela při vyšetřování řídicích aktivačních i rezistentních EGFR mutací v predikci léčebné odpovědi na nízkomolekulární EGFR inhibitory v případech, kdy standardní metody tkáňových biopsií neposkytují dostatečnou výtěžnost pro molekulární vyšetření. Významné je použití pro časně sledování nástupu léčebné rezistence, především v důsledku klonální amplifikace anti-EGFR rezistentních klonů T790M, C797S, případně dalších.

Výše popsaný způsob využití tekuté biopsie je často označován jako „tumor-informed“, kdy jsou v ctDNA hledány specifické markery (nejčastěji genové mutace typu InDel – krátké inzercce nebo delece malého počtu nukleotidových bází), které byly identifikovány v nádorové tkáni. Jedná se tak v podstatě o cílenou detekci mutací v ctDNA, na rozdíl od „tumor-naive“ tekuté biopsie, kdy je ctDNA v plazmě vyšetřována NGS sekvenováním rozsáhlých genových panelů bez znalosti mutačního profilu nádoru. Vyšetřování předem známých mutací v ctDNA, které můžeme pro přehlednost označit termínem „cílená tekutá biopsie“, má výhodu ve výrazně nižších nákladech na provedení testu, kdy na rozdíl od nákladného hlubokého NGS sekvenování lze využít např. dostupné techniky kvan-



titativní PCR (qPCR) nebo digitální PCR (dPCR). Nižší náklady též umožňují opakované provádění testu v průběhu léčby za účelem predikce dalšího průběhu nemoci, sledování účinnosti podávané chemoterapie nebo detekce progresu nádoru. Tento postup tzv. vyšetřování minimální reziduální choroby (MRD – minimal residual disease) je někdy označován jako sledování molekulární reziduální choroby (molecular residual disease), neboť umožňuje časný záchyt nádorových změn ještě před jejich klinickou manifestací i detekcí zobrazovacími metodami.

V příspěvku budou uvedeny naše zkušenosti provádění výše uvedených vyšetření s využitím vlastní technologie oncoMonitor™ pro cílenou tekutou biopsii kolorektálního karcinomu a karcinomu plic.

E-mail: mminarik@elphogene.cz

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S APLIKACÍ SPACEOAR HYDROGELU V RÁMCI KURATIVNÍ RADIOTERAPIE KARCINOMU PROSTATY

T. NOVOTNÝ¹, M. LUKEŠ¹, P. HOLÝ², V. VIK³

¹ Urosanté – urologická a andrologická klinika, Praha

² Department of Urology, Kingston Hospital NHS Trust, Velká Británie

³ Gennet, Praha

Klíčová slova: SpaceOAR, hydrogel, karcinom prostaty, radioterapie, toxicita

ÚVOD

Nejčastější komplikací radioterapie karcinomu prostaty jsou gastrointestinální (GI) a genitourinální (GU) toxicita. SpaceOAR hydrogel minimalizuje tato rizika a zlepšuje tak kvalitu života pacientů podstupujících radiační terapii.

CÍL

SpaceOAR hydrogel představuje jednoduchou, rychlou a bezpečnou metodu k minimalizování nežádoucích účinků radioterapie.

MATERIÁL A METODY

SpaceOAR hydrogel je biodegradabilní materiál. Po implantaci zůstává v perirektální tukové

tkáni cca tři měsíce. Po šesti měsících se přirozeně vstřebává.

Od října 2019 do října 2020 jsme aplikovali SpaceOAR hydrogel u 81 pacientů s diagnostikovaným karcinomem prostaty před kurativní radioterapií. Jedná se o soubor pacientů s průměrným věkem 65 let (51–82 let) s diagnostikovaným karcinomem prostaty. Dle TNM klasifikace představovalo T2 stadium 86% pacientů a T3 stadium 14%, průměrné iPSA 12,8 ng/ml (3,8–87,2 ng/ml). Velikost prostaty dle MRI byla 18–84 ml (průměr 41 ml).

Hydrogel byl zaváděn v analgosedaci v litotické poloze transperinálně, za použití USG navigace, do prostoru mezi konečník a prostatu.

V rámci pooperační kontroly (5–7 dnů) podstoupili pacienti vyšetření moči, uroflowmetrii, USG rezidua a MRI pánve. V dalším sledování byla pacientům provedena v intervalu tří, resp. šesti měsíců MRI pánve k posouzení regrese velikosti hydrogelu.

VÝSLEDKY A ZÁVĚR

U všech pacientů proběhla aplikace hydrogelu bez komplikací. U žádného pacienta po aplikaci nedošlo ke změně mikčních a defekačních stereotypů. Doba celkového sledování byla 1–12 měsíců od aplikace, s dobou od ukončení radioterapie 1–11 měsíců. Akutní GI toxicita stupně 1 byla diagnostikována u dvou pacientů (1,62%) bez nutnosti léčby. Zbytek souboru bez projevů akutní GI toxicity. Chronická GI toxicita v našem souboru (t. č. 63 pacientů) nebyla prokázána. Naše výsledky potvrzují data ze zahraničních center, kde je aplikace hydrogelu běžnou součástí přípravy pacienta před radioterapií.

E-mail: tomas.novotny@urosante.cz



DÁVKY NA SRDCE PŘI AKCELEROVANÉ PARCIÁLNÍ IRADIACI LEVÉHO PRSU TECHNIKOU PERIOPERAČNÍ MULTIKATETEROVÉ BRACHYTERAPIE S VYSOKÝM DÁVKOVÝM PŘÍKONEM

D. POHANKOVÁ¹, V. NOVOTNÁ¹, I. SIRÁK¹, P. JANDÍK², L. KAŠAOVÁ¹, J. GREPL¹, P. PALUSKA¹, A. ASQAR², J. PETERA¹

¹ Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové

² Chirurgická klinika FN Hradec Králové

Klíčová slova: brachyterapie, APBI, kardiotoxicita

ÚVOD

Adjuktivní radioterapie (RT) u karcinomu prsu snižuje riziko lokální recidivy i mortality na toto onemocnění, nicméně u levého prsu zvyšuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Současná RT má několik technických možností snížení dávek na srdce. Naším cílem bylo analyzovat kardiální dávky při použití akcelerované parciální iradiace prsu technikou multikateterové brachyterapie (MC-APBI).

METODY

Do studie bylo zařazeno 68 pacientek léčených 2012–2018 MC-APBI dávkou 34 Gy v 10 frakcích 2× denně na klinický cílový objem (CTV). Byla kalkulována střední dávka na srdce (MHD), střední a maximální dávka na levou přední sestupnou arterii (LAD mean/max) a střední dávka na levou komoru (LV mean) a tyto hodnoty byly transformovány na dávky biologicky ekvivalentní normofrakcionaci (EQD2). Dále byl zhodnocen vliv vzdálenosti mezi srdečními strukturami a CTV a objemu CTV (V100) na tyto dávky.

VÝSLEDKY

Průměr EQD2 pro MHD, LAD mean/max a LV mean byly 0,93 + 0,41 Gy (0,32–2,20), 1,58 + 1,09 Gy (0,41–5,56), 2,58 + 1,88 Gy (0,66–9,18) a 1,34 + 0,6 Gy (0,46–3,42). Výsledky MHD, LAD mean/max a LV mean byly v korelaci se vzdáleností mezi CTV a těmito strukturami, ale všechny dávky byly pod doporučenými limity (German Society of Radiation Oncology). MHD a LV mean byly významně dependentní na V100. U žádné pacientky nebyla zaznamenána klinická kardiotoxicita.

ZÁVĚR

MC-APBI vedla v souboru našich pacientek k velmi nízkým kardiálním dávkám a jeví se jako elegantní metoda pro selektované pacientky s časným stadiem levostranného karcinomu prsu.

Projekt byl podpořen grantem GAUK.

E-mail: denisa.pohankova@fnhk.cz

CYTOREDUKTIVNÍ NEFREKTOMIE A JEJÍ VLIV NA CELKOVÉ PŘEŽITÍ PACIENTŮ S METASTATICKÝM RENÁLNÍM KARCINOMEM LÉČENÝCH CÍLENOU LÉČBOU, DATA Z REGISTRU RENIS

A. POPRACH, M. HOLÁNEK, R. CHLOUPKOVÁ, R. LAKOMÝ, M. STANÍK, O. FIALA, B. MELICHAR, K. KOPEČKOVÁ, M. ZEMANOVÁ, I. KISS, I. PENKA, J. BOHOŠOVÁ, T. KAZDA, T. BÜCHLER
MOÚ, Brno

Klíčová slova: cytoreduktivní nefrektomie, metastatický renální karcinom, studie

Role cytoreduktivní nefrektomie (CN) je stále velmi diskutovaná u pacientů s metastatickým renálním karcinodem (mRCC). Závěry prospektivní studie CARMENA vedly mnoho odborníků ke snížení indikací tohoto výkonu, ačkoliv lze jak design, tak i některé závěry této práce rozporovat. Na druhou stranu máme řadu retrospektivních prací potvrzujících významný příznivý vliv správně indikované CN na přežití pacientů léčených jak cílenou léčbou (TT), tak nově i imunoterapií. V naší analýze jsme se zaměřili na pacienty z registru RenIS, kteří měli synchronně metastatický renální karcinom (celkem 730 pacientů) a byli léčeni TT. Rozdělili jsme je do dvou kohort dle přítomnosti CN: s CN a následnou TT vs. jen s TT. Zkoumali jsme dobu do progresu onemocnění, celkové přežití, počty odpovědí a vliv určitých prognostických faktorů na tyto veličiny (věk pacientů, grade tumorů, přítomnost jednoho vs. dvou rizikových faktorů a jiné). Výsledky potvrdily, že CN má stále svou velmi důležitou roli u pacientů s mRCC, nutná je správná indikace, nejlépe v rámci multioborových komisí.

E-mail: poprach@mou.cz



PALIATIVNÍ SEKCE

BODY AND MIND ANEB TĚLO A DUŠE Z PERSPEKTIVY ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

M. ANDERS

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: deprese, úzkost, porucha, kvalita života, cytokiny, antidepressiva

Depresivní a úzkostné poruchy se vyskytují až u 20, resp. 10 % onkologicky nemocných, ve srovnání s 5, resp. 7 % prevalence v minulém roce. Tato komorbidní onemocnění snižují významně kvalitu života a negativně ovlivňují dobu přežití onkologicky nemocných. Je dlouhodobě známo, že některá nádorová onemocnění, především pankreatu a plic, mohou svou endokrinní aktivitou způsobovat depresivní symptomy, podobně jako chemoterapie a kortikoidy. K intenzivně zkoumaným teoriím vzniku komorbidních afektivních poruch patří tzv. makrofágová teorie, kde významnou roli hrají cytokiny (především IL-6 a 10, TNF-alfa, IFN-gama), jež mohou indukovat typické depresivní příznaky tím, že ovlivňují metabolické cesty vzniku neurotransmiterů, způsobují tím jejich depleci, umožňují vznik neurotoxicky působících látek se schopností vazby na specifické receptory a narušují neuroneogenezi, ke které dochází i v dospělém mozku člověka. Studie ukazují, že až 73 % depresivních pacientů se nedostává odpovídající léčba a pouze 5 % je léčeno specialisty.

Příznaky lze pozitivně ovlivnit psychoterapií (kognitivně-behaviorální) a při psychofarmakologické léčbě je třeba zohlednit interakci antidepressiv s podávanou chemoterapií, ale také možnost, že tato mohou prohloubit již přítomné příznaky nádorového onemocnění. Mezi látky první volby patří sertralin, citalopram, escitalopram, ale také s ohledem na interakční potenciál moderní antidepressiva agomelatin a vortioxetin.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165 a Q27/LF1.

E-mail: martin.anders@vfn.cz

NOVÉ MOŽNOSTI SYSTÉMOVÉ LÉČBY KARCINOMU ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

K. KOPEČKOVÁ

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

Klíčová slova: karcinom štítné žlázy, sorafenib, lenvatinib, vandetanib, kabozantinib

Diferencované karcinomy představují 90 % všech malignit štítné žlázy. Medián přežití u radiojod refrakterních (RAF) karcinomů (10–20 % všech nádorů) je 2,5–3,5 roku. Nové poznatky v oblasti molekulární genetiky byly základem pro vývoj nových léčiv systémové terapie. Multikinázový inhibitor sorafenib je registrován pro léčbu RAF diferencovaného karcinomu na základě randomizované klinické studie s placebem, ve které bylo dosaženo delší doby dogrese onemocnění u pacientů léčených sorafenibem o 5 měsíců. Druhým nově registrovaným léčivem je lenvatinib se stejnou indikací a dobou dogrese onemocnění 18,3 měsíce. Medulární karcinom je vzácný nádor štítné žlázy. Prvním registrovaným léčivým přípravkem pro tuto diagnózu je multikinázový inhibitor vandetanib následovaný kabozantinibem. V registrační studii vandetanibu nebylo mediánu doby dogrese dosaženo a odhadovaná doba na základě statistického modelování byla 30,5 měsíce. Doba dogrese onemocnění v klinické studii s kabozantinibem byla 11,2 měsíce ve srovnání se 4,0 měsíci pro placebo.

E-mail: Katerina.Kopeckova@fnmotol.cz

PROFYLAXE A LÉČBA ŽILNÍHO TROMBOEMBOLIZMU U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

J. KVASNIČKA

1. interní klinika a Tromboembolické centrum Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: profylaxe, žilní tromboembolismus

Dle epidemiologických studií mají onkologičtí pacienti 4× až 7× vyšší riziko žilního tromboembolizmu (dále VTE) a u 5 až 10 % dojde k manifesta-



ci VTE během prvního roku diagnózy rakoviny. VTE je pak u nich spojen se zvýšenou morbiditou a mortalitou a obvykle nepříznivě ovlivní i výsledky samotné onkologické léčby. Z těchto důvodů je dnes u onkologicky nemocných pacientů prováděna farmakologická prevence VTE, pokud nemají zvýšené riziko krvácení.

U onkologicky nemocných pacientů je v případě jejich hospitalizace pro jiné závažné onemocnění, jako je akutní srdeční insuficience (NYHA II, III), akutní respirační onemocnění, nespecifické zánětlivé onemocnění GIT, závažné infekční onemocnění (dnes zejména infekce covid-19), a u imobilních onkologicky nemocných pacientů během cytostatické léčby doporučována profylaxe s LMWH s. c. K posouzení výše rizika VTE je u těchto hospitalizovaných nemocných možné použít skórovací systém IMPROVE hodnotící i výši rizika krvácení.

U ambulantně léčených onkologicky nemocných není zatím rutinní farmakologická profylaxe s LMWH s. c. doporučována, mimo nemocné se zvýšeným rizikem VTE, hodnoceným podle skórovacího systému dle Khorany (skóre ≥ 2). To jsou zejména nemocní s ca pankreatu. Riziko vzniku symptomatického VTE je u těchto nemocných během prvních šesti měsíců léčby až v 9,6 %. Na základě provedených klinických studií jsou mimo LMWH k profylaxi VTE u ambulantně léčených onkologických nemocných s vysokým rizikem VTE doporučena i nová přímá perorální antikoagulantia (DOAC) rivaroxaban nebo edoxaban. V Evropě však dle EMA (Evropská léková agentura) není zatím jejich indikace pro primární profylaxi VTE povolena.

K léčbě VTE u onkologicky nemocných je však již možné použít i DOAC. Indikaci k léčbě VTE mají uvedenou ve svých SPC. Jejich výhodou je, že se mimo sledování stavu renálních funkcí a možné interakce s některými onkologickými léky (ovlivňujícími CYP 450 a P-glykoprotein) nemusí laboratorně kontrolovat jejich antikoagulační účinek. U nemocných s nádorovými chorobami GIT nebo v případě vyššího rizika krvácení jsou pak k léčbě VTE stále indikovány i LMWH s. c. v terapeutických dávkách.

E-mail: j.kvasnicka@vfn.cz

POSTAVENÍ PRRT V TERAPII NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ

E. SEDLÁČKOVÁ

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: neuroendokrinní nádor, radiofarmaka, PRRT

Přítomnost membránových somatostatinových receptorů SSR 1–5 vázaných na G-protein je poměrně specifickou vlastností dobře diferencovaných neuroendokrinních nádorů G1 a G2, vzácněji i G3. Toho lze s úspěchem využívat v diagnostice při použití radiofarmak, která se na ně vážou (zvl. na SSR 2 a 5) V praxi používáme Octreotid, Tectrotyd a Somakit (Ga-68 PET/CT). Tato vyšetření neslouží pouze ke stagingu onemocnění, ale jsou i prediktorem efektu léčby cílené na somatostatinové receptory. Jde jednak o terapii somatostatinovými analogy s antisekretorickým i antiproliferačním efektem, jednak o léčbu otevřenými zářiči – radioreceptorovou peptidovou terapii PRRT. S registrací a úhradou Lutatheru je možno PRRT podávat i v České republice. Sdělení se zabývá postavením PRRT v algoritmu léčby NET.

E-mail: evasedl@vfn.cz

AKTUÁLNÍ SITUACE POSKYTOVÁNÍ PRRT U NEN V ČR

K. TÁBORSKÁ¹, L. LANČOVÁ¹, P. VLČEK¹, D. ZOGALA²

¹ KNME 2. LF UK a FN v Motole, Praha

² ÚNM 1. LF UK VFN v Praze

Klíčová slova: ¹⁷⁷Lutecium, neuroendokrinní tumor

Po úspěšné registraci ¹⁷⁷Lu-oxodotretotidu (Lutathera) Státním úřadem pro kontrolu léčiv a stanovení úhrady je nyní tato léčba dostupná i v České republice. Léčba Lutatherou je určena pro nemocné s neresekovatelným nebo metastazujícím tumorem gastroenteropankreatického původu (GEP-NET) v progresi, dobře diferencovaným (G1 a G2), u kterých byla scintigraficky verifikována přítomnost somatostatinových receptorů. Mimo indi-



kace zůstávají pacienti s jinou lokalizací primárního tumoru než gastroenteropankreatickou, např. plicní karcinoidy nebo NET ovaria, a léčba je nevhodná i pro pacienty s renální insuficiencí (clearance kreatininu < 50ml/min). Indikace k léčbě bude provádět multidisciplinární tým, který zahrnuje jak lékaře oboru nukleární medicíny (NM), tak onkology specializující se na léčbu NET. Lutatheru je doporučeno podávat za hospitalizace, neboť je nutná monitorace vitálních funkcí při konkomitantním podání infuze aminokyselin jako nefroprotektiva. Kvůli radiační ochraně osob v okolí léčeného je vhodná aplikace na lůžkovém oddělení pracoviště NM a předpokládá se proto přibližně pětidenní hospitalizace nemocného. Po propuštění nemocného do domácí péče onkolog sleduje v předepsaných intervalech případnou renální, hematologickou a hepatální toxicitu terapie, včas informuje pracoviště NM, neboť v takovém případě je nutné další podání Lutatheru odložit nebo léčbu ukončit.

Podmínkou podání je, aby pracoviště NM mělo povolení Státního úřadu pro jadernou bezpečnost (SÚJB) a aby mělo uzavřenou smlouvu s příslušnou zdravotní pojišťovnou. VZP uzavřela smlouvu s následujícími pracovišti: Krajská nemocnice Liberec, VFN v Praze, Nemocnice České Budějovice, FN Hradec Králové, MOÚ Brno, FN Olomouc. Povolení SÚJB k nakládání se ¹⁷⁷Lu mají v současné době následující pracoviště: FN v Motole, FN Olomouc, FN Ostrava, VFN v Praze a FN Hradec Králové. Za daných podmínek je tedy léčba proveditelná na lůžkovém oddělení NM ve FN Olomouc a FN Hradec Králové.

E-mail: katerina.taborska@fnmotol.cz

POSTAVENÍ PRRT V TERAPII NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ

M. ZIMOVJANOVÁ, Z. BIELČIKOVÁ
Onkologická klinika VFN v Praze

Klíčová slova: karcinom prsu, metastatické postižení CNS, GPA

ÚVOD

Oblast CNS je častou lokalizací, ve které dochází k manifestaci metastáz u pacientek s karcino-

mem prsu. U HER2 pozitivního onemocnění dochází k metastazování do mozku až u 50 % nemocných, u TNBC u 25 až 50 %, také data pacientek s karcinomem prsu a s přítomností germinální *BRCA 1/2* mutace prokazují postižení CNS až v 50 %. Méně častý je výskyt mozkových metastáz u hormonálně pozitivního onemocnění v 10 až 15 %, nicméně nádory s prokázanou PI3K mutací mohou metastazovat do mozku až u 30 % pacientek. S přibývajícím léčebnými možnostmi stoupá počet nemocných, u kterých je systémově karcinom prsu kontrolován a CNS je jedinou nebo první lokalizací metastatického onemocnění. Teoretickým vysvětlením této situace může být existence hematoencefalické bariéry a možný eflux cytostatik endotelem mozkových cév. Prognóza pacientek s postižením CNS se u jednotlivých podtypů karcinomu prsu liší. Tzv. diagnosticky specifický index (Graded Prognostic Assessment – GPA) na podkladě vyhodnocení výkonnostního stavu, věku nemocné, subtypu nádoru, počtu mozkových metastáz a rozsahu diseminace mimo CNS umožňuje určit předpokládanou dobu života konkrétní nemocné.

MATERIÁL A METODY

Na pracovišti Onkologické kliniky VFN jsme v letech 2015 až 2020 diagnostikovali a léčili 73 nemocných s karcinomem prsu, u kterých se v průběhu onemocnění vyvinuly metastázy v CNS. V retrospektivním vyhodnocení tohoto souboru jsou popsány základní charakteristiky nemocných a jejich nádorů s imunohistochemickými parametry, stanovením doby od diagnózy karcinomu prsu k postižení CNS, počet a lokalizace metastáz a dále jednotlivé systémové a lokální možnosti léčby, které jsme u pacientek použili.

ZÁVĚR

Pacientky s mozkovými metastázami karcinomu prsu mají obecně špatnou prognózu, která se ale liší dle jednotlivých subtypů onemocnění. Vyhodnocení prognózy za pomoci indexu GPA umožňuje individualizovat a optimalizovat léčbu nemocných s touto diagnózou. Zatím nemáme k dispozici jednoznačně efektivní možnosti, které by výskyt metastáz karcinomu prsu v CNS snížily či jejich vzniku zcela zabránily.

E-mail: martina.zimovjanova@vfn.cz



POSTEROVÁ SEKCE

VÝSLEDKY PILOTNÍ FÁZE HODNOCENÍ KORELACE NÁDOROVÝCH LOŽISEK ZACHYCEŇNÝCH MULTIPARAMETRICKOU REZONANCÍ S WHOLE MOUNT HISTOGRAMEM POMOCÍ SPECIÁLNÍHO SOFTWARE

V. ADAMCOVÁ, R. ZACHOVAL

Urologická klinika 3. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Keywords: nádorová ložiska, metoda whole mount, multiparametrická magnetická rezonance

CÍLE

Porovnat histologické řezy zpracované metodou whole mount (WM) s T2 váženými axiálními sekvencemi (T2WI) multiparametrické magnetické rezonance (mpMRI), která byla provedena před radikální prostatektomií (RP).

METODIKA

Vyhodnotili jsme deset pacientů, kteří před laparoskopickou RP podstoupili 1,5T mpMRI s endorektální cívkou.

Histologický preparát byl zpracován metodou WM histogramů v řezech à 5–6 mm se samostatně zpracovaným apexem a bází, průměrná délka apexu byla 7,4 mm. Do WM řezů byla zakreslena jednotlivá nádorová ložiska a bylo definováno dominantní ložisko (nejvyšší ISUP skóre a rozměr). V korespondujících řezech T2WI (definovány podle délky apexu, v 5–6 mm intervalech) radiolog zakreslil suspektní léze.

Za pomoci speciálního grafického softwaru vytvořeného za tímto účelem byly porovnány jednotlivé korespondující řezy. Vyhodnotili jsme zastoupení nádorových ložisek v korespondujících histologických a T2WI řezech a jejich procentuální překrytí mezi histologickým a T2WI řezem jak celkově, tak pouze pro dominantní ložiska.

VÝSLEDKY

Průměrný věk pacientů 60 let (50–77), průměr-

né PSA před RP 7,8 ng/ml (4–12), průměrná velikost prostaty 38 ml (22–55). Celkem bylo zpracováno 43 řezů. Celkový počet ložisek zachycených na histologických řezech byl 85, průměrné ISUP skóre bylo 2,8. Celkem mpMRI identifikovala 44 ložisek, průměrné PIRADS skóre 4,06.

Ve WM řezech nádorová ložiska zabírala v průměru 10,3% plochy řezu (0–21), v T2WI nádorová ložiska zabírala 7,7% plochy (0–23). Procentuální přesah ložisek mezi WM řezem a mpMRI byl v průměru 35,7% (0–100).

Dominantní ložiska ve WM řezech zabírala v průměru 10,9% plochy řezu (6,7–21), v T2WI dominantní ložiska zabírala 9,8% plochy (6–22,8). Procentuální přesah ložisek mezi WM řezem a T2WI byl v průměru 58,4% (35–93,7).

ZÁVĚR

Nádorová ložiska zabírala v jednotlivých řezech relativně malé procento plochy. Celkový procentuální překryv ložisek byl malý, avšak v případě dominantních ložisek byla korelace mezi mpMRI a WM velká.

E-mail: vanda.adamcova@ftn.cz

PROGNOSTICKÝ VÝZNAM PROTEINU C-MYB U OSTEOSARKOMU

K. ŘÍHOVÁ¹, L. VYMĚTALOVÁ², M. ŠRÁMEK², F. TRČKA², S. DRÁPELA³, K. SOUČEK³, I. KUBELKOVÁ⁴, I. STANICZKOVÁ ZAMBO⁵, M. HERMANOVÁ⁵, D. ZAPLETALOVÁ⁶, P. MÚDRÝ⁶, D. ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ⁷, L. KNOPFOVÁ², P. BENEŠ²

¹ Ústav experimentální biologie Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity, Brno

² Ústav experimentální biologie Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity Brno; Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u Sv. Anny v Brně

³ Ústav experimentální biologie Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity, Brno; Mezi-



národní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u Sv. Anny v Brně; Biofyzikální ústav Akademie věd ČR

⁴ Ústav patologie Fakultní nemocnice Brno

⁵ I. ústav patologie Fakultní nemocnice u Sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

⁶ Klinika dětské onkologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

⁷ Masarykův onkologický ústav, Brno

Klíčová slova: c-Myb, osteosarkom, chemosenzitivita, metastázy, celkové přežití, prognóza

ÚVOD

Aberantní aktivace onkogenu c-Myb podporuje proliferaci a přežívání buněk a přispívá tak k jejich maligní transformaci. Nedávné studie popsaly produkci tohoto proteinu v buněčných liniích odvozených od osteosarkomu.

CÍL

Cílem této studie je posouzení významu proteinu c-Myb v progresi osteosarkomu s využitím nádorových buněčných linií, myších modelů *in vivo* a retrospektivní klinické studie.

METODY

Pomocí technologie CRISPR/Cas9 jsme připravili osteosarkomové buněčné linie 143B a SAOS-2 LM5 deficientní v produkci proteinu c-Myb. U těchto linií jsme pomocí průtokové cytometrie analyzovali jejich citlivost k metotrexátu a doxorubicinu. Následně jsme u uvedených linií stanovili jejich schopnost vytvářet plicní metastázy *in vivo* u imunodeficientních myších kmenů. S využitím archivního materiálu jsme zahájili retrospektivní imunohistochemickou studii s cílem posoudit asociaci exprese proteinu c-Myb v primárním nádoru s klinicko-patologickými charakteristikami u pacientů s HG osteosarkomem.

VÝSLEDKY A ZÁVĚR

Deficience v produkci c-Myb vedla ke zvýšení chemosenzitivity linie SAOS-2 LM5 a výrazně potlačila schopnost těchto buněk tvořit experimentální metastázy. Analýza archivního materiálu u 93 pacientů diagnostikovaných a léčených na MOÚ a KDO FN Brno ukázala

heterogenitu v produkci c-Myb v tkáni osteosarkomů. Expese tohoto proteinu byla nižší než v předchozích studiích u karcinomů střeva a mléčné žlázy. Přesto byla pozorována statisticky významná asociace mezi frekvencí c-Myb-pozitivních buněk a celkovým tříletým přežitím u pacientů s osteosarkomem. U dětských pacientů korelovala zvýšená expese c-Myb s výskytem metastáz. Na základě těchto výsledků je možné usuzovat, že protein c-Myb představuje negativní prognostický faktor u pacientů s osteosarkomem.

PODĚKOVÁNÍ

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV18-07-00073.

E-mail: pbenes@sci.muni.cz

REAL-WORLD OUTCOMES OF RAMUCIRUMAB/PACLITAXEL THERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION (GEJ) ADENOCARCINOMA IN THE CZECH REPUBLIC – UNADJUSTED COMPARISON TO REGISTRATION PHASE 3 RAINBOW TRIAL RESULTS FOR THE NON-ASIAN POPULATION

V. HABĚTÍNEK¹, B. MELICHAR², R. OBERMANNOVÁ³, L. OSTRŽÍKOVÁ⁴, J. BARTOŠ⁵, L. PETRUŽELKA⁶, L. BROŽOVÁ⁷, K. HEJDUK⁷

¹Eli Lilly and Company, Prague, Czech Republic

²Department of Oncology, Palacky University Medical School and Teaching Hospital, Olomouc, Czech Republic

³Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

⁴Internal Hematology and Oncology Clinic, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

⁵Department of Clinical Oncology, Regional Hospital Liberec, Liberec, Czech Republic

⁶Department of Oncology, General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic

⁷Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic



Keywords: ramucirumab/paclitaxel, gastric adenocarcinoma, gastroesophageal junction carcinoma, RAINBOW trial

BACKGROUND

The Health Insurance Bureau and The Institute of Biostatistics & Analysis from Masaryk University Brno initiated a patient registry about ramucirumab (RAM) with paclitaxel (PAC) for the treatment of advanced gastric/GEJ adenocarcinoma (aGC/GEJ). An independent assessment of registry real-world evidence (RWE) was performed. We report registry results based on data collected between 1/FEB 2018 and 2/MAR 2020, in light of results from non-Asian patients (pts) in the RAINBOW trial (NCT01170663).

METHODS

Adult pts with aGC/GEJ progressing after prior platinum and/or fluoropyrimidine-based therapy, ECOG performance status 0–1, meeting criteria for reimbursement of RAM/PAC in the Czech Republic (CR) were included in the registry. The primary (progression free survival [PFS]) and secondary endpoints (overall survival [OS], objective response, and safety) were assessed by descriptive statistics, frequency tables and Kaplan-Meier analysis. A one-sample log-rank test ($\alpha = 0.05$) was used to compare PFS between the registry pts and the non-Asian pts in RAINBOW.

RESULTS

The median PFS was similar between registry pts (N =1 27) and non-Asian pts in RAINBOW (3.9 months (m) [95% CI: 3.3–4.9] vs. 4.2m [95% CI: 3.9–4.9]; $p = 0.39$). No formal comparison of registry pts OS (9.3m [95% CI: 6.7–12.7]) was made with RAINBOW non-Asian pts OS (8.5m [95% CI: 7.4–9.8]). Five registry pts reported adverse events.

CONCLUSIONS

RWE indicates that treatment of aGC/GEJ with RAM/PAC in the CR is effective and outcomes are consistent with efficacy for non-Asian pts in RAINBOW trial.

E-mail: habetinek_vladimir@lilly.com

KOMPLEXNÍ DIAGNOSTIKA PEDIATRICKÝCH NÁDORŮ CNS A NÁDORŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ

**L. KRŠKOVÁ¹, M. ZÁPOTOCKÝ²,
A. MÍŠOVÉ², K. VÁŇOVÁ², D. SUMERAUER²,
T. NĚMEČKOVÁ¹, B. ŠÍPALOVÁ¹,
J. ZÁMEČNÍK¹, M. KOBLÍŽEK¹, L. ŠTOLOVÁ²,
P. JENČOVÁ², P. BROŽ², A. VÍCHA²**

¹ Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN v Motole, Praha

² Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Keywords: nádory CNS, nádory měkkých tkání, cílená terapie, molekulární diagnostika

ÚVOD

Úspěšnost terapie nádorů dětského věku se v posledních desetiletích zvýšila přibližně na 80%. Řada dětí však po terapii nádorového onemocnění může trpět dlouhodobými následky chemoterapie i radioterapie. Klíčovým krokem ve vývoji cílené terapie je odhalení molekulární podstaty pediatrických malignit.

Nádory centrálního nervového systému (CNS) jsou druhou nejčastější skupinou nádorů dětského věku (20–25 %). Zahrnují heterogenní skupinu nádorů s různou lokalizací, věkem při prezentaci, histologickými podtypy a klinickým chováním.

Obdobně u nádorů měkkých tkání (STT) molekulární diagnostika napomáhá ke zpřesnění diagnózy. Vzhledem k tomu, že více než polovina dosud popsáných nádorů měkkých tkání je charakterizovaná fúzními geny, má v jejich diagnostice molekulární vyšetření nezastupitelné místo.

METODY

V diagnostice nádorů dětského věku využíváme k detekci fúzních genů RT-PCR, popř. RNA sekvenování nové generace (NGS) s využitím Archer FusionPlex kitů, které jsou vhodné i pro analýzu archivovaného materiálu ve formě FFPE bloků.

Pro mutační analýzy používáme Sangerovu sekvenaci, popř. custom panely NGS. U vzácných typů provádíme celogenomovou metylační



array (Illumina Infinium EPIC) umožňující analýzu epigenetického pozadí a zároveň určení chromozomálních alterací, popř. SNP array k určení chromozomálních alterací jako výchozího bodu dalších molekulárních analýz.

VÝSLEDKY

Pomocí NGS FusionPlex kitů jsme vyšetřili 86 dětských pacientů s nádory CNS. Fúzní gen jsme detekovali u 55 (64 %). U dvou pacientů byla na základě detekce fúzního genu již podána cílená terapie pomocí NTRK inhibitorů. Dále jsme pomocí Archer FusionPlex kitů vyšetřili 49 pacientů s STT a detekovali 26 (53%) fúzních genů, z nichž tři dosud nebyly publikované.

ZÁVĚR

Použití moderních molekulárních technik nám umožňuje vylepšit chápání patogeneze řady nádorů. Zároveň umožňuje potvrdit morfologickou diagnózu, ale poskytuje nám i důležité informace k personalizované terapii a k identifikaci účinných molekulárních biomarkerů.

E-mail: lenka.krskova@lfmotol.cuni.cz

TOLERANCE RADIOTERAPIE U HETEROZYGOTŮ RADIOSENZITIVNÍCH SYNDROMŮ

**R. LOHYNSKÁ¹, E. MAZANÁ¹, J. HORNOVÁ¹,
A. NOVÁKOVÁ-JIREŠOVÁ¹, J. ČEJKOVÁ¹,
R. KOŽEVNIKOVÁ¹, M. KOPECKÁ²,
M. PÁLA³, M. LANGOVÁ⁴**

¹Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

²2. LF UK, Praha

³Ústav radiační onkologie Onkologické kliniky 1. LF UK a NNB, Praha

⁴Oddělení lékařské genetiky TN, Praha

Keywords: radioterapie, akutní a pozdní poradiační reakce

ÚVOD

Zvýšená vnímavost k radioterapii u homozygotního pacienta s germinálními mutacemi radiosenzitivních syndromů je spojena se značnou morbiditou a publikovanou mortalitou. Radioterapie u heterozygotů radiosenzitivních syndromů je standardně indikována,

i když může u části pacientů znamenat zvýšené riziko akutních i pozdních poradiačních reakcí. Cílem práce bylo zhodnocení vlivu radioterapie u potenciálně radiosenzitivní skupiny pacientů.

PACIENTI A METODY

V radioterapeutické ambulanci bylo ve spolupráci s genetikem a onkology identifikováno 27 pacientek/pacientů se známou germinální mutací genu pro reparaci DNA (6× CHEK2, 5× ATM, 4× NBN, 3× MUTYH, 3× geny Fanconiho anémie a 2× geny pro Xeroderma pigmentosum, 2× BLM, 2× SBDS, 2× MLH1, 1× RAD51, 1× BRIP1; čtyři pacienti byli duální heterozygoti nesoucí dvě mutace různých genů). 85% pacientů bylo ozářeno pro karcinom prsu, 7% pro ca ORL oblasti, 4% pro ca rekta a 4% pro seminom.

VÝSLEDKY

V současné době žije 25 pacientů, kteří byli vyšetřeni radiačním onkologem se zhodnocením poradiačních reakcí a kteří vyplnili dotazník kvality života EORTC QLQ 30. V našem souboru byla zjištěna závažná pozdní toxicita (grade 3 dle RTOG) po radioterapii pouze u jedné pacientky po radioterapii s heterozygotní mutací ATM (rs879254095, intronová varianta s posunem čtecího rámce a předčasným ukončením translace). U pacientky se vyskytla půl roku po RT těžká indurace podkoží, fibrózy prsu, atrofie kůže s teleangiectáziemi a barevnými změnami kůže a lymfedém horní končetiny.

ZÁVĚR

U nosičů heterozygotních germinálních mutací genů účastnících se reparační DNA je třeba zohlednit dostupná literární data ohledně vedlejších účinků radioterapie. U většiny pacientů (ani u duálních heterozygotů) není třeba modifikovat léčebný režim radioterapie. V našem souboru byla identifikována mutace rs879254095 v genu ATM asociovaná se zvýšenou pozdní poradiační toxicitou.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní Thomayerova nemocnice – TN, 00064190)

E-mail: radka_ka@yahoo.com



PRIMARY OUTCOME ANALYSIS OF INVASIVE DISEASE-FREE SURVIVAL FOR MonarchE: ABEMACICLIB PLUS ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY FOR HIGH-RISK EARLY BREAST CANCER

J. O'SHAUGHNESSY¹, S. JOHNSTON², N. HARBECK³, M. TOI⁴, YH. IM⁵, M. REINISCH⁶, Z. M. SHAO⁷, P. L. KELLOKUMPU LEHTINEN⁸, C. S. HUANG⁹, A. TRYAKIN¹⁰, M. GOETZ¹¹, H. RUGO¹², E. SENKUS¹³, L. TESTA¹⁴, M. ANDERSSON¹⁵, K. TAMURA¹⁶, G. STEGER¹⁷, L. DEL MASTRO¹⁸, J. COX¹⁹, T. FORRESTER¹⁹, S. SHERWOOD¹⁹, X. LI¹⁹, R. WEI¹⁹, M. MARTIN²⁰, P. RASTOGI²¹, V. HABETINEK (NON-AUTHOR PRESENTER)²²

¹Texas Oncology, US Oncology, USA

²Royal Marsden NHS Foundation Trust, UK

³LMU University Hospital, Germany

⁴Kyoto University Hospital, Japan

⁵Samsung Medical Center, Republic of Korea

⁶Brustzentrum Kliniken Essen-Mitte, Germany

⁷Fudan University Shanghai Cancer Center, China

⁸Tampere University Hospital TAYS, Finland

⁹National Taiwan University Hospital, Taiwan

¹⁰N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Federation

¹¹Mayo Clinic, USA

¹²University of California San Francisco Comprehensive Cancer Center, USA

¹³Medical University of Gdańsk, Poland

¹⁴IDOR, Brazil

¹⁵Rigshospitalet, Denmark

¹⁶Shimane University Hospital, Japan

¹⁷Medical University of Vienna, Austria

¹⁸Università di Genova, Italy

¹⁹Eli Lilly and Company, USA

²⁰Universidad Complutense, Spain

²¹University of Pittsburgh, USA

²²Eli Lilly and Company, Czech Republic

Keywords: abemaciclib, endocrine therapy, invasive disease-free survival, monarchE

INTRODUCTION

MonarchE (phase 3, open-label) evaluated abemaciclib + endocrine therapy (ET) vs. ET-alone in node-positive, HR+, HER2-, high-risk early breast cancer that resulted in a statistically significant improvement in invasive disease-free survival (IDFS) at a pre-planned interim analysis.

METHODS

Following the positive interim analysis, patients continued to be followed for IDFS, distant recurrence and overall survival. 5,637 patients were randomized (1 : 1) to standard-of-care adjuvant ET with/without abemaciclib (150mg BD for 2 years). Patients with ≥ 4 positive nodes, or 1–3 nodes and either grade 3 disease, tumor size ≥ 5 cm, or central Ki-67 $\geq 20\%$ were eligible. We present results of the primary outcome IDFS analysis which was planned after ~ 390 IDFS events.

RESULTS

At the primary outcome analysis, median follow-up of ~ 19 months (mo) in both arms. With 395 IDFS events observed, abemaciclib + ET continued to demonstrate superior IDFS vs. ET-alone ($p = .0009$; HR = 713). Two-year IDFS rates were 92.3% (abemaciclib + ET) and 89.3% (ET-alone). With 324 distant relapse-free survival (DRFS) events observed, abemaciclib+ET improved DRFS vs. ET-alone ($p = .0009$; HR = .687). Two-year DRFS rates were 93.8% (abemaciclib + ET) and 90.8% (ET-alone).

A key secondary endpoint was efficacy in patients with centrally assessed high Ki-67 ($\geq 20\%$) (Ki-67H, $n = 2498$). Abemaciclib + ET demonstrated superior IDFS vs. ET-alone ($p = .0111$; HR = .691) and 2-year IDFS rates of 91.6% and 87.1%, respectively.

CONCLUSIONS

Abemaciclib + ET demonstrated a clinically meaningful improvement in IDFS in the study population with a statistically significant improvement in IDFS in patients with central Ki-67 $\geq 20\%$. Reused with permission SABCS® 2020.

Vladimir Habetinek

E-mail: habetinek_vladimir@lilly.com



ULTRASENSITIVE DETECTION OF CIRCULATING TUMOUR DNA MAY PREDICT RECURRENCE IN PATIENTS WITH EARLY STAGES MELANOMA

J. POLÍVKA¹, M. GOUDA², HJ. HUANG², ET AL.

¹Department of Histology and Embryology and Biomedical Center, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Czech Republic

²Department of Investigational Cancer Therapeutics (Phase I Clinical Trials Program), The University of Texas MD Anderson Cancer Center, U.S.A.

Keywords: melanoma, droplet digital PCR, liquid biopsy, *BRAF*^{V600E}

BACKGROUND

Up to 70% of patients with resected high-risk melanoma develop disease recurrence within 5 years. Adjuvant immunotherapy or targeted therapy can reduce the recurrence rate below approximately 60%; however, it is at the cost of possible toxicity including long-term side effects.

AIM

We hypothesize that detection of plasma-derived circulating tumour DNA (ctDNA) from patients with resected melanoma can identify patients in high-risk of disease recurrence.

METHODS

We developed an ultrasensitive and specific droplet digital PCR – based method (Bio-Rad) to detect *BRAF*^{V600E}-mutated ctDNA in pre-amplified cell-free DNA with sensitivity up to

1 mutant copy in the wild-type background. Plasma samples from patients with surgically resectable melanoma and *BRAF*^{V600E} mutation in tumour tissue were collected on the day of surgery and during follow-up visits for *BRAF*^{V600E} ctDNA detection. Results were correlated with clinical outcomes.

RESULTS

Total of 23 patients with resectable melanoma (stage 1, n = 5; stage 2, n = 9; stage 3, n = 7; stage 0, n = 2) with *BRAF*^{V600E} mutation in tumour tissue were enrolled. *BRAF*^{V600E}-mutated ctDNA was detected in 11 (48%) patients before surgery and in 8 (35%) patients after surgery. Patients with ctDNA in samples collected after surgery had more disease recurrences (4/8, 50% vs. 0/11, 0%; P = 0.02) and shorter disease-free survival than patients without ctDNA in samples collected after surgery (P = 0.03).

CONCLUSIONS

Our early data demonstrate that ultrasensitive droplet digital PCR method can detect ctDNA in patients with resectable melanoma and that patients with detectable ctDNA in blood samples collected after surgery have superior disease-free survival.

Funding: Supported by program LTAUSA19080, INTER-EXCELLENCE, INTER-ACTION, Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic.

E-mail: polivkajiri@gmail.com