

Leden 2018

Prague²⁰¹⁸ ONCO JOURNAL

Odborný onkologický časopis pro mezioborovou spolupráci



Co můžeme očekávat v onkologii v roce 2018

„Záleží nám na budoucnosti
české onkologie“

„Aktuální možnosti vzdělávání
mladých onkologů“



STIVARGA®

– PRVNÍ PERORÁLNÍ MULTIKINÁZOVÝ INHIBITOR
– SCHVÁLENÝ PRO LÉČBU mCRC, GIST A HCC¹

V indikaci mCRC dle studie CORRECT fáze III:

- 23% snížení rizika úmrtí (OS HR 0,77)²
- 51% redukce rizika progresie onemocnění (OS HR 0,49)²
- 30% zlepšení mediánu OS (p=0,0052)²

mCRC – metastatický kolorektální karcinom; GIST – gastrointestinální stromální tumor; HCC – hepatocelulární karcinom

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Stivarga, poslední revize textu: 7. 8. 2017. 2. Grothey et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer who have progressed after standard therapies. Lancet 2012; 381 (9863):303-12.

Zkrácené informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4. 8. SPC.

Název přípravku: Stivarga 40 mg potahované tablety. Složení: regorafenibum 40 mg v 1 tabletě. Indikace:* 1) Monoterapie dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří byli dříve léčeni dostupnými typy léčby nebo kteří nejsou vhodnými pro dostupné typy léčby. Tyto typy léčby zahrnují chemoterapii na bázi fluoropyrimidinů, anti VEGF léčbu a anti EGFR léčbu. 2) Monoterapie dospělých pacientů s neresekovatelnými nebo metastazujícími gastrointestinálními stromálními nádory (GIST), u kterých došlo k progresi na předchozí léčbě imatinibem a sunitinibem nebo kteří tuto léčbu netolerovali, 3) Monoterapie dospělých pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří byli předtím léčeni sorafenibem. Dávkování a způsob podání: U všech indikací je doporučená dávka 160 mg 1x denně po dobu 3 týdnů s následujícím 1týdenním obdobím bez léčby. Tablety regorafenibu by se měly polykat celé a zapíjet vodou po lehkém jídle, které neobsahuje více než 30 % tuku. Případné úpravy dávky se mají provádět v krocích po 40 mg (jedna tableta) podle individuální bezpečnosti a tolerance.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. Zvláštní upozornění a opatření:* doporučuje se provádět: vyšetření krevního obrazu a koagulačních parametrů hlavně u pacientů se stavy predisponujícími ke krvácení a u těch, kteří jsou léčeni léky, které zvyšují riziko krvácení, vyšetření jaterních funkcí před léčbou a počas léčby (jaterní testy každé dva týdny během prvních 2 měsíců) a pečlivě monitorovat celkovou bezpečnost u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) není přípravek Stivarga doporučen. Doporučuje se měření krevního tlaku před zahájením a po dobu léčby, léčit případnou hypertenzi a v případě

hypertenzní krize léčbu přípravkem Stivarga vysadit, sledovat pacienty s anamnézou ischemické choroby srdeční s ohledem na klinické známky a příznaky ischemie myokardu. U pacientů, u kterých se vyvine syndrom reverzibilní zadní encefalopatie (PRES) je doporučeno ukončit léčbu přípravkem Stivarga a provádět kontrolu hypertenze a podpůrnou léčbu dalších příznaků. V případě významné dermatologické toxicity, hypertenze, krvácení, srdeční ischemie/infarktu, GIT perforace a píštěle, zhoršení infekčních příhod, trvalých nebo recidivujících významných abnormalit biochemických a metabolických laboratorních vyšetření nebo před závažným chirurgickým výkonem zvažt přerušit léčbu (trvalé či přechodné). U pacientů léčených přípravkem Stivarga, u kterých by se objevila hypotyreóza, je nutná hormonální substituční léčba. V případě suspektního předávkování by měl být přípravek Stivarga okamžitě vysazen, měla by být zahájena lékařem prováděná nejlepší podpůrná péče a pacient by měl být sledován až do klinické stabilizace. Neexistují dostatečné údaje o pacientech, kteří ukončili léčbu sorafenibem kvůli toxicitě související s sorafenibem nebo jen tolerovali nízkou dávku (<400 mg denně) sorafenibu. Jedna denní dávka 160 mg přípravku Stivarga obsahuje 2,427 mmol (nebo 55,8 mg) sodíku a 1,68 mg lecitínu (odvozeného ze sóje). Fertilita, těhotenství a kojení: Ženy ve fertilním věku musí být informovány, že regorafenib může způsobit poškození plodu. Ženy ve fertilním věku a muži by měli používat účinnou antikoncepci během léčby a až 8 týdnů po ukončení terapie. Přípravek Stivarga lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud to je nezbytné nutné a po pečlivém zvážení přínosů pro matku a rizika pro plod, během léčby nekojit. Interakce: Inhibitory CYP3A4, UGT1A9, P-glykoproteinu, BCRP a induktory CYP3A4, substráty UGT1A1 a UGT1A9, BCRP, P-glykoproteinu, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6, antibiotika a látky sekvestrující žlučové kyseliny. Inhibitory a induktory BCRP a P-glykoproteinu mohou ovlivňovat expozici M 2 a M 5. Nežádoucí účinky:* Nejzávažnějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených přípravkem Stivarga jsou závažné poškození jater,

krvácení, gastrointestinální perforace a infekce. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky jsou bolest, kožní reakce ruka-noha, astenie/únava, průjem, snížení chuti k jídlu a příjmu potravy, hypertenze a infekce. Ostatní klinicky významné nežádoucí účinky byly hlášeny s nižší četností. Podrobnější informace naleznete v SPC přípravku Stivarga. Podmínky uchovávání: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Lahvičku uchovávejte dobře uzavřenou a vysušenou ponechte v lahvičce. Držitel rozhodnutí o registraci:* Bayer AG, 513 68 Leverkusen, Německo. Registrační číslo: EU/1/13/858/001-002. Datum poslední revize textu:* 7. 8. 2017. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, v indikaci 1) je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, není hrazen v indikacích 2) a 3). * Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER, s. r. o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.

*Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku (indikace, zvláštní upozornění a opatření, nežádoucí účinky, držitel rozhodnutí o registraci, datum revize textu, úhrada ze zdravotního pojištění). L.CZ.MKT.09.2017.0213

Stivarga®
(regorafenib) tablets



První anonce

„10. pražské mezioborové onkologické kolokvium“

Lékaři a sestry společně proti zhoubným nádorům

World Interdisciplinary Oncology Colloquium

23.–25. 1. 2019

Clarion Congress Hotel Prague****

Freyova 33, Praha 9, Česká republika

Informace budou průběžně zveřejňovány na www.PragueONCO.cz.

Pořadatel a organizátor kolokvia

We Make Media, s. r. o. / tel.: +420 778 476 475

e-mail: info@pragueonco.cz / www.PragueONCO.cz



we make media



PŘEV RATNÉ OBJEVY NOVÝCH LÉKŮ VZNIK AJÍ V LABORATOŘÍCH, **ALE RODÍ SE UŽ V NAŠICH SRDCÍCH.**

Přes 100 let pohání zaměstnance MSD společná touha: vyvíjet léky a vakcíny, které zlepšují miliony lidských životů. S podobnou péčí se věnujeme novým veterinárním přípravkům. Uvědomujeme si však, že je před námi ještě dlouhá cesta, proto klademe důraz na výzkum a vývoj. Stejně úsilí věnujeme zlepšování dostupnosti lékařské péče a spolupráci s těmi, kteří sdílejí naše nadšení pro zdravější svět. Víme, že to zvládneme. Dáváme do toho vše.

Chcete vědět více o našem poslání? Navštivte www.msd.cz





„9. pražské mezioborové onkologické kolokvium“

24.–26. 1. 2018

Clarion Congress Hotel Prague ****
Freyova 33, Praha 9, Česká republika

Lékaři a sestry různých oborů
společně proti zhoubným nádorům.

Vydavatel PragueONCO Journal 2018:
We Make Media, s. r. o.

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

Odpovědná redaktorka:

PhDr. Jana Vytlačilová

Jazykové redaktorky:

PhDr. Hana Kaiserová

Mgr. Simona Smithová

Zlom a grafická úprava:

We Make Media, s. r. o.

Redakce nezodpovídá za obsah
zveřejněné inzerce a reklamy.

ISBN: 978-80-87339-36-7



we make media

Obsah

Unikátní léčba pro unikátního pacienta.
Vize nebo reálná budoucnost?

L. Petruželka 6

Kolega

B. Konopásek 9

Koncepce české onkologie

P. Tesařová 12

Curriculum vitae zahraničních účastníků PragueONCO 2018

Ignacio Durán 14

Paul Cornes 15

Filip Janku 16

Funda Meric-Bernstam 18

Marc Peeters 19

Nir Peled 20

Elżbieta Senkus-Konefka 22

Peter Schmid 23

Nise Hitomi Yamaguchi 24

Christoph Zielinski 26



„9. pražské mezioborové onkologické kolokvium“

24.–26. 1. 2018

Clarion Congress Hotel Prague ****
Freyova 33, Praha 9, Česká republika

Lékaři a sestry různých oborů
společně proti zhoubným nádorům.

Prezident kolokvia:

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

Vědecký sekretář:

doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Organizační výbor:

MUDr. Alexandra Aschermannová
MUDr. Jaroslava Barkmanová
prof. MUDr. David Cibula, CSc.
prof. MUDr. Jan Daneš, CSc.
doc. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.
doc. MUDr. David Felzl, Ph.D., MBA
prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc.
doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.
prim. MUDr. Ivana Krajsová, MBA
doc. MUDr. Eva Králíková, CSc.
prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.
doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.
MUDr. Josef Mališ
prof. MUDr. Pavel Pařko, DrSc.
MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.
PhDr. Dagmar Škochová, MBA
doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
Bc. Michaela Tůmová
prim. MUDr. Jiří Votruba
doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

Články

- Vplyv polymorfizmu MDR1 (3435T > C)
na terapeutický výsledok u pacientok
s mammárnym karcinómom liečených tamoxifénom
M. Čižmáriková, M. Wagnerová,
V. Habalová, L. Mirossay 29
- EORTC – mezinárodní organizace pro akademický
klinický výzkum v onkologii
M. Vošmik, P. Tuček, I. Sirák, J. Petera 35
- Novinky ze San Antonia
P. Tesařová 39

Abstrakty

- Lékařská sekce 43
- Paralelní sekce 63
- Postery 85



Pacientům s mCRPC Xofigo[®] prodlužuje celkové přežití cílenou léčbou kostních metastáz¹

Xofigo[®] vs. placebo:

- Signifikantně prodlužuje celkové přežití o 3,6 měsíce
- Signifikantně oddaluje výskyt první symptomatické skeletální příhody o 5,8 měsíce
- Nižší výskyt nežádoucích účinků než placebo

Xofigo[®] je indikováno pro léčbu kostních metastáz u pacientů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz.²

Reference:

1. Parker C, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369(3):213–23.
2. Xofigo[®] SPC.

Zkrácené informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4. 8. SPC.

Název přípravku: Xofigo 1100 KBQ/ML **Dostupné lékové formy:** Injekční roztok **Složení:** Jeden ml roztoku obsahuje radium-223 dichloridum 1100 kBq (radium223 dichlorid, radium Ra 223 dichloride), což odpovídá radium223 0,58 ng k referenčnímu datu. Jedna injekční lahvička obsahuje 6 ml roztoku (radium223 dichloridum 6,6 MBq k referenčnímu datu). **Indikace:** Přípravek Xofigo je indikován k léčbě dospělých mužů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Xofigo je podáván v dávce o aktivitě 55 kBq na kilogram tělesné hmotnosti ve 4 týdenních intervalech. Je podáváno 6 injekcí přípravku Xofigo. Přípravek Xofigo je určen pro intravenózní podání. Musí být podán pomalou injekcí (obvykle do 1 minuty). Intravenózní sonda nebo kanyla musí být před a po aplikaci injekce přípravku Xofigo propláchnuta isotonickým roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) určeným pro injekční podání. **Kontraindikace:** Pro podání přípravku Xofigo neexistují žádné známé kontraindikace. **Zvláštní upozornění a opatření*:** *Suprese kostní dřeně:* U pacientů léčených přípravkem Xofigo byla hlášena suprese kostní dřeně, konkrétně trombocytopenie, neutropenie, leukopenie a pancytopenie. Proto musí být na počátku léčby a před každou dávkou přípravku Xofigo provedeno hematologické vyšetření pacientů. Pokud nedojde k obnovení hodnoty absolutního počtu neutrofilů (ANC) a hemoglobinu během 6 týdnů po posledním podání přípravku Xofigo i přes podávanou standardní péči, měla by další léčba přípravkem Xofigo pokračovat pouze po pečlivém vyhodnocení poměru přínos/riziko. Pacienti s prokázaným ohrožením rezervy kostní dřeně, např. po předchozí cytotoxické chemoterapii a/nebo ozařování (EBRT) nebo pacienti s karcinomem prostaty s pokročilou difúzní infiltrací kosti (EOD4; „superscan“), by měli být léčeni s opatrností, protože u nich byla pozorována zvýšená incidence hematologických nežádoucích účinků jako je neutropenie a trombocytopenie. Přípravek Xofigo zvyšuje výskyt průjmu, nauzey a zvracení, které mohou mít za následek dehydrataci. Je třeba pečlivě sledovat perorální příjem tekutin a hydrataci pacientů. Pacienti mají být upozorněni, aby vyhledali lékařskou pomoc, trpí-li závažným nebo déle trvajícím průjemem, nauzeou, zvracením. Pacienti, kteří vykazují známky nebo příznaky dehydratace nebo hypovolémie, mají být okamžitě léčeni. *Grohnová choroba a ulcerózní kolitida:* Vzhledem k tomu, že se přípravek Xofigo vylučuje stolicí, může radiace způsobit zhoršení akutního zánětlivého střevního onemocnění, proto pacientům s akutním zánětlivým onemocněním střev by měl být přípravek Xofigo podán pouze po pečlivém vyhodnocení poměru přínos/riziko. *Kompresní míchy:* U pacientů s neléčenou hrozcí nebo přítomnou kompresí míchy by měla být léčba pomocí standardní péče, jak je klinicky indikována, dokončena před zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Xofigo. *Fraktury kostí:* U pacientů s frakturami kostí by měla být před zahájením nebo znovuzahájením

léčby přípravkem Xofigo provedena ortopedická stabilizace fraktur. *Osteonekróza čelisti:* U pacientů léčených bisfosfonáty a přípravkem Xofigo nelze vyloučit zvýšené riziko vzniku osteonekrózy čelisti. Avšak všichni pacienti s osteonekrózou čelisti dostávali před nebo v průběhu léčby bisfosfonáty a předchozí chemoterapii. *Sekundární maligní nádory:* Přípravek Xofigo přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiální expozici u pacienta, která může být spojena se zvýšeným rizikem rakoviny a vrozených defektů. Zejména může být zvýšené riziko osteosarkomu, myelodysplastického syndromu a leukémie. *Pomocné látky se známým účinkem:* V závislosti na podaném objemu může tento léčivý přípravek obsahovat až 2,35 mmol (54 mg) sodíku v jedné dávce. Nutno zvít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku. V případě neúmyslného předávkování na radiační bezpečnost, tak požadavkům na farmaceutickou kvalitu. Příjem, uchovávání, používání, manipulace a likvidace radiofarmak podléhají předpisům a/nebo příslušným povolením kompetentního úředního orgánu a měla by být přijímána, používána a podávána pouze oprávněnými osobami v určených klinických podmínkách. **Fertilita, těhotenství a kojení:** *Fertilita:* Nejsou k dispozici žádné údaje u člověka o účinku přípravku Xofigo na fertilitu. Pacienti by měli zvážít možnost konzervace spermií před léčbou. *Těhotenství a kojení:* Přípravek Xofigo není indikován u žen. *Antikoncepce u mužů:* Vzhledem k možnosti účinků na spermatogenezi související s ozáření by mělo být mužům doporučeno, aby používali účinné metody antikoncepce během léčby a až 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Xofigo. **Interakce:** Protože nemůže být vyloučena interakce s vápníkem a fosfáty, podávání přípravků s těmito látkami a/nebo vitamínem D by mělo být několik dnů před zahájením léčby přípravkem Xofigo přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky ($\geq 10\%$) u pacientů léčených přípravkem Xofigo byly průjem, nevolnost, zvracení a trombocytopenie. Nejzávažnější nežádoucí účinky byly trombocytopenie a neutropenie. Mezi časté nežádoucí účinky patří pancytopenie, neutropenie, leukopenie a reakce v místě aplikace injekce. Ostatní klinicky významné nežádoucí účinky byly hlášeny s nižší četností. Podrobnější informace naleznete v SPC přípravku Xofigo. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávání přípravku Xofigo by mělo být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

Držitel rozhodnutí o registraci: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/13/873/001. **Datum poslední revize textu*:** 14. 8. 2017. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz (opatření obecné povahy–OOP). Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER, s. r. o., Siemsenova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.

* Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku. L.C.MA.09.2017.0189



Science For A
Better Life



▼ prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.



Unikátní léčba pro unikátního pacienta. Vize, nebo reálná budoucnost?

Nastal čas ukončit stárnoucí koncepci „vzácných nádorů“. Každý nádor je „vzácný“, každý pacient je „vzácný“. Budoucnost je v „unikátní léčbě“ pro každého pacienta.

6

Rozvoj diagnostiky a léčby solidních nádorů přinesl na počátku třetího tisíciletí další snížení mortality zhoubných nádorů. Nemocní mají mnohem větší šanci na uzdravení nebo na delší život, než tomu bylo na konci tisíciletí minulého. Nové léčebné postupy značně zvýšily šanci na delší přežití též u nemocných s pokročilým metastazujícím onemocněním, které bylo v minulosti dlouhodoběji neřešitelné. Pokrok lékařské péče o nenádorová onemocnění (především kardiovaskulární choroby) ve vyspělých zemích vede k prodlužování střední doby života a paradoxně přispívá k početnému navýšení nádorů v populaci, která je více ohrožená. Obdobně vedou zlepšené výsledky onkologické léčby a významnější prodlužování celkové doby přežití k nárůstu počtu nemocných, kteří vyžadují stálou onkologickou péči.

Rozpoznáním biologického chování nádorových onemocnění na úrovni genů, proteinů a dalších molekul podílejících se na přenosu maligního signálu se postupně daří měnit vnímání a přístup onkologů při volbě léčebného postupu. Končí období stejné léčby pro všechny nemocné ve stejném klinickém stadiu a se stejným morfologickým typem nádoru. S rozvojem molekulárněbiologických metod bude v dohledné době k dispozici „molekulární podpis“ nádoru pro každého nemocného. Budoucnost je v „unikátní“ léčbě pro každé-

ho „unikátního nemocného“. Onkologie zaznamenává v posledních letech bouřlivý rozvoj. Podařilo se změnit vnímání výběru léčby rozpoznáním biologického chování nádorových onemocnění na úrovni genů, proteinů a dalších molekul, které se podílejí na přenosu maligního signálu.

Postupem času dochází k individualizaci (personalizaci) léčby, která bude v budoucnosti znamenat unikátní léčbu pro každého unikátního nemocného. Znamená to, že neexistuje mylně označovaná skupina „vzácných onemocnění – rare tumors“, neboť každé onemocnění je samo o sobě „vzácné“. Celá řada událostí v poslední době dramaticky ovlivňuje a v blízké budoucnosti budou stále více ovlivňovat možnosti onkologické léčby:

1. K dispozici jsou a budou „stovky“ nových cílených léků, které mohou přímo zasáhnout signální struktury, které se podílejí na onkogenezi.
2. Molekulární identifikace rozdílů dříve morfologicky téměř identických nádorů vede k reklasifikaci nádorových onemocnění a expanzivnímu nárůstu nových klinicko-molekulárně-patologických jednotek.
3. Implementace nových biotechnologií umožňuje významně zpřesnit předpověď rizika relapsu (prognostické faktory) časných stadií onemocnění a předpovědět účinnost vybrané léčby (prediktivní faktory).



4. Tekutá biopsie („liquid biopsy“), znamenající vyšetření genových vlastností nádoru z krve pomocí fragmentů nádorové DNA, není náhradou rozboru odebraného vzorku nádorové tkáně, ale stává se skutečností při genotypizaci nádoru, monitorování minimální reziduální choroby, časné detekci recidivy a umožňuje sledovat vznik rezistence v reálném čase, jedná se však o metodu doplňující.

5. Průlomem je znovuoobrození imunoterapie – po období skepse je imunoterapie onkology vnímána jako znovunalezená a perspektivní léčebná modalita. Cílená imunoterapie s využitím inhibitorů signálních bodů imunitního systému se stala klinickou realitou. Inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi působí aktivaci nádorem paralyzovaného imunitního systému. Imunoterapie se od ostatních léčebných modalit odlišuje tím, že necílí na nádor samotný, ale využívá k odpovědi na boj s nádorovým onemocněním přirozené schopnosti pacientova imunitního systému. Inhibitory imunitních kontrolních bodů se vážou na PD-1 receptory na T buňkách, tím blokují negativní signál spuštěný PD-1/PD-L1 interakcí a obnoví protinádorovou funkci T buněk. Klinickou realitou se stala cílená imunoterapie v léčbě nemocných nejen s maligním melanomem, ale též u nemocných s karcinomy plic, ledvin a močového měchýře. Znamená novou šanci pro nemocné dosáhnout dříve nepoznané dlouhodobé léčebné odpovědi. Problémem k řešení je správný výběr nemocných – léčebné odpovědi nelze dosáhnout u všech pacientů a cílem je nalézt signální faktory pro předpověď účinnosti tohoto způsobu léčby.

Onkologická léčba nemůže ustrnout na proklamaci správné léčby pro správného pacienta neboli léčby „na míru“, nastává čas změny k proaktivnímu přístupu vyžadujícímu její reorganizaci (transformaci). Příprava změny (koncept proaktivního personalizovaného přístupu) by měla být v onkologii zahájena co nejdříve a není namístě ztrácet čas diskuzí, zdali léčba má být ponechána úzce zaměřenému specialistovi podle zastaralé představy o „primárně postiženém orgánu“. Odrazem průlomových změn je klinická realizace prediktivní, preventivní, personalizované a participující onkologie:

Prediktivní: prostřednictvím prediktivní genomiky a molekulárních biomarkerů lze odhalit riziko onemocnění před jeho klinickou manifestací.

Preventivní: vysoce specifická a efektivní terapie může být aplikována ještě předtím, než se objeví klinická symptomatologie.

Personalizovaná: diagnostika a léčba prováděná individuálně podle unikátního molekulárního profilu každého jedince.

Participující: aktivní medicína ze strany klienta/pacienta, z pasivního jedince se stane aktivní jedinec spolupovědný a spolurozhodující o svém zdraví.

*prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK VFN
a ÚVN, ÚRO NNB, IPVZ, Praha
e-mail: Lubos.Petruzelka@vfn.cz*

PRO PACIENTY S REFRAKTERNÍ/RELABOVANOU ALL¹ AŽ VÁŠ PRVNÍ ZÁSAH NEMINE CÍL

- **signifikantně více** pacientů dosáhlo **CR/CRi** ve srovnání se standardní chemoterapií* (**80,7 %** vs. 29,4 %; n = 218; p < 0,001)²
- **téměř 4x více** pacientů podstoupilo následnou **HSCT** ve srovnání se standardní chemoterapií* (**41 %** vs. 11 %; n = 218; p < 0,001)²

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC.

Zkrácená informace o přípravku BESPONSA[®] 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Složení - léčivá látka: Jedna injekční lahvička obsahuje 1 mg inotuzumabum ozogamicinum a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek BESPONSA je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých s relabující nebo refrakterní CD22-pozitivní akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) z prekurzorů B-buněk. U dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní (Ph+) relabující nebo refrakterní ALL z prekurzorů B-buněk je vyžadováno předchozí selhání léčby alespoň 1 inhibítorem tyrosinkinázy (TKI). **Dávkování a způsob podávání:** Pacientům s plánovanou transplantací hematopoetických kmenových buněk (HSCT) je doporučena doba podávání léčby 2 cykly. Třetí cyklus je zvažován jen u pacientů, kteří po 2 cyklech nedosáhnou kompletní remise (CR) nebo kompletní remise s neúplnou obnovou hematologických parametrů (CRI) a negativního minimálního reziduálního onemocnění (MRD). U pacientů, kteří nepodstoupí HSCT, lze podávat další léčebné cykly až do maximálního počtu 6 cyklů. U pacientů, kteří během 3 cyklů nedosáhnou CR/CRi, se má léčba ukončit. Doporučená celková dávka v prvním cyklu je pro všechny pacienty 1,8 mg/m² na cyklus, podávána ve 3 dílčích dávkách v 1. den (0,8 mg/m²), 8. den (0,5 mg/m²) a 15. den (0,5 mg/m²). Doporučená celková dávka v následných cyklech je 1,5 mg/m² na cyklus, podávána ve 3 dílčích dávkách v 1. den (0,5 mg/m²), 8. den (0,5 mg/m²) a 15. den (0,5 mg/m²) u pacientů, kteří dosáhli CR/CRi, nebo 1,8 mg/m² na cyklus, podávána ve 3 dílčích dávkách v 1. den (0,8 mg/m²), 8. den (0,5 mg/m²) a 15. den (0,5 mg/m²) u pacientů, kteří nedosáhli CR/CRi. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Venookluzivní nemoc/syndrom obstrukce jaterních sinusů (VOD/SOS) nebo probíhající těžké onemocnění jater v anamnéze. **Zvláštní upozornění:** Pečlivě sledovat příznaky VOD/SOS. Kontrolovat krevní obraz kvůli možnému výskytu myelosuprese/cytopenie. Mohou se vyskytnout reakce spojené s podáváním infuze. **Interakce:** Zvážit současné podávání s léky prodlužujícími QT interval. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Pacienti ve fertilním věku musí během užívání přípravku BESPONSA používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. U zvířat byla prokázána reprodukční toxicita. Není známo, zda se metabolity inotuzumabu ozogamicinu vylučují do lidského mateřského mléka, kojení má být během léčby přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobovat únavu, proto je nutná zvýšená opatrnost. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími (≥2%) závažnými nežádoucími účinky u pacientů léčených přípravkem BESPONSA byly infekce, febrilní neutropenie, krvácení, bolest břicha, pyrexie, VOD/SOS a únava. **Předávkování:** Předávkování může vést ke stejným nežádoucím účinkům jako reakce pozorované při doporučené terapeutické dávce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** Injekční lahvička z hnědého skla třídy I s chlorobutylovou pryžovou zátkou a uzávěrem s odtrhovacím víčkem a obsahující 1 mg prášku. Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/17/1200/001. **Datum poslední revize textu:** 29. 6. 2017. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek není hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

*HiDAC, FLAG nebo MXN/Ara-C

ALL = akutní lymfoblastická leukémie; **Ara-C** = cytarabin; **CR** = kompletní remise; **CRi** = kompletní remise s neúplnou obnovou hematologických parametrů; **FLAG** = fludarabin + cytarabin + faktor stimulující kolonie granulocytů; **HiDAC** = vysoké dávky cytarabinu; **HSCT** = transplantace hematopoetických kmenových buněk; **MXN** = mitoxantron.

Literatura: 1. BESPONSA[®] - Souhrn údajů o přípravku (SPC); 2. Kantarjian HM, et al. New Engl J Med. 2016;375:740-53.

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



▼ doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.



Kolega

Jedním ze základních předpokladů dobré klinické praxe je schopnost lékaře empaticky a skutečně partnersky přistupovat k pacientovi.

Jedním ze základních předpokladů dobré klinické praxe je schopnost lékaře empaticky a skutečně partnersky přistupovat k pacientovi. O vztahu lékař–pacient se hovořilo, hovoří a bude ještě hovořit hodně. Lékařská etika se stala nenahraditelnou součástí pregraduální výuky na lékařských fakultách a je vyžadována trvale během další výchovy lékaře u pacientova lůžka. Jsem dost starý, abych mohl srovnat období před 50 lety se současností. Došlo k významným a chválným změnám.

Dovolte mi však zamyslet se trochu nad jinou problematikou, a tou je vzájemný vztah lékař–lékař–zdravotník. O té se neučí, nepožaduje se a každý si ji vykládá trochu jinak. Mladý lékař, jen se trochu „otrká“, je specialistou, kterému nebude nic povídat jeho kolega z minulého století. Jde zejména o jeho spolupracovníky z jiných oborů. Tam jsou jeho odborné kvality zajisté větší a on toho patřičně využívá.

Na Wikipedii nalezneme pod heslem „kolega“ vysvětlení, že jde o člověka pracujícího ve stejném či podobném zaměstnání. Kolegialita je chápána jako vzájemná podpora, ohleduplnost, soudržnost mezi lidmi majícími společné zájmy, patřícími do téhož kolektivu, majícími totéž zaměstnání apod.

Nenacházíme zde ani náznak něčeho pejorativního. My se však s takovým pojetím setkáváme běžněji: „Kolego, to nemyslíte vážně! Kolego, o vašem návrhu nebudeme diskutovat, je natolik absurdní, že za diskuzi nestojí. Ko-

lego, studoval jste vůbec všeobecné lékařství? Kolegové u vás nedocenili závažnost situace.“ A tak podobně. Televizní program je doslova zaplněný seriály se zdravotnickou tematikou (Ordinace v růžové zahradě, Modrý kód, Chirurgové, Dr. House a další). Téma je pro diváky atraktivní, někdy i poučné. I všemocný lékař je popisován z lidské stránky a jeho kolegiální vztahy se nevy-mykají běžnému životu. Ne že bych byl jejich divákem, ale vzpomínám si na seriál z roku 1978 – Nemocnice na kraji města. Mám dojem, že vztahy mezi zdravotníky byly během 20 dílů popsány s větším pochopením a profesionalitou, než jak se tomu děje v 780 dílech současné Ordinance.

V žádném případě bych nechtěl působit dojmem stárnoucího moralisty a mravokárce. Se špatnými kolegiálními vztahy se setkáváme stejně jako s těmi dobrými. Jsem přesvědčen, že těch správných je více a zaslouží si, aby se o nich mluvilo. My si jich musíme vážit, pěstovat je a starat se o ně. Dovolte mi několik postřehů z posledních let.

Byl jsem jednou volán na konzilium na III. interní kliniku. Označení „klinika prof. Charváta“ bylo do jisté míry zárukou nejen profesionálně dokonalého jednání, ale projevovalo se i ve společenské úrovni. Ani na konziliu jsem nebyl zklamán: „Sundejte si kabát a posadte se, hned voláme ošetřujícího lékaře.“ Za dva dny poté jsem byl na jiném konziliu. A jako na jiné planetě. „Kterej vy jste? Co chcete?“



Zlomil jsem si pravou pažní kost v chirurgickém krčku. Jedni lékaři doporučovali chirurgické řešení, jiní konzervativní postup. Prý ať se rozhodnu. Nakonec to za mě udělal výrok jednoho staršího traumatologa: „Chceš léčit rentgenový snímek, nebo svou ruku?“ A můj postoj byl poté jasný. Ale rentgen též odhalil vícečetná sklerotická ložiska nejasné etiologie. Mladší rentgenolog mi nekompromisně sdělil, že se jedná o metastatický proces bez možnosti jiného vysvětlení. Protože jsem viděl, že nejde o svérázný humor, tak jsem se k snímku přihlásil. Trval však na svém. Jako onkologové máme dost zkušeností se sdělováním závažné diagnózy. Když se však jedná o nás, stáváme se většinou pouze pacienti. Zmohl jsem se na jedině: „Neměl bys tam něco šetrnějšího?“ Další vyšetření však ještě jiná vysvětlení přece jen připustila. Vzájemná pomoc je téměř samozřejmostí. Mnohokrát jsme pomohli kolegovi a očekáváme podobné od něj. Požádal jsem svého mladšího kolegu o věc, která pro něj nebyla zajisté složitá, pro mou rodinu

však velmi důležitá. Chtěl jsem využít jeho významného postavení na společenském žebříčku. Z jeho strany přišel příslib, žádné odmítnutí, ale pouze mlčení. Po čase jsem se připomněl. Opět příslib a zase nic. Nestojím ani za odpověď? Zamrzelo mě to. Ještě že jde o výjimku! Stojíme na prahu nového roku a již budeme nuceni psát eRecepty. Nedokážu si vůbec představit další období bez kolegiální pomoci mladších lékařů a té se mi dostalo vrchovatě.

Protože již ukončuji svou profesní kariéru, dotýkají se mne vzájemné vztahy mezi zdravotníky citelněji. Onkologii se věnuji 50 let. Odcházím plně do důchodu a nerad bych slyšel shovívavé: „Kolego, co vlastně chcete? Buďte rád, že jste se dožil svého věku.“

*doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.
Onkologická klinika 1. LF a VFN v Praze
e-mail: bkonop@vfn.cz*



TAGRISSO®
osimertinib

PROKÁZANÁ ÚČINNOST

CÍLENÁ LÉČBA



Výsledky ze studie AURA3¹

- Medián PFS při léčbě TAGRISSO byl 10,1 měsíce, vs. 4,4 měsíce při léčbě platina-pemetrexed (HR=0,30; 95% CI: 0,23-0,41; p<0,001)
- ORR 71% při léčbě TAGRISSO vs. 31% při léčbě platina-pemetrexed¹

TAGRISSO je perorální EGFR TKI třetí generace registrovaný pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s prokázanou mutací **EGFR T790M**^{2,3}

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU TAGRISSO®

▼ TENTO LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK PODLÉHÁ DALŠÍMU SLEDOVÁNÍ.

Název přípravku: TAGRISSO 40 mg potahované tablety, TAGRISSO 80 mg potahované tablety. Složení a léková forma: Jedna tableta obsahuje osimertinibum 40 mg (jako osimertinibi mesilas) nebo osimertinibum 80 mg (jako osimertinibi mesilas). Dávkování a způsob podání: Doporučená dávka je 80 mg osimertinibu jednou denně. Je možné upravit dávkování z důvodu nežádoucí toxicity; přerušení dávkování a/nebo snížení dávky na 40 mg osimertinibu jednou denně (viz SPC). Použití přípravku TAGRISSO není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Opaknost má být věnována při léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a terminálním stádiem selhání ledvin. Bezpečnost a účinnost přípravku TAGRISSO nebyla stanovena u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Přípravek TAGRISSO se užívá perorálně. Indikace: Přípravek TAGRISSO je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s prokázanou mutací T790M receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká tečkováná se nesmí užívat souběžně s přípravkem TAGRISSO. Zvláštní upozornění: Hodnocení stavu mutace: Při zvažování použití přípravku TAGRISSO je důležité stanovit přítomnost mutace T790M EGFR s použitím DNA získané ze vzorku nádorové tkáně nebo cirkulující nádorové DNA (ctDNA) ze vzorku plazmy. Intersticiální plicní nemoc (ILD): U pacientů s akutními projevy a/nebo nevyváženým zhoršováním respiračních symptomů (např. dušnost, kašel a horečka) je nutné přerušit podávání přípravku TAGRISSO na dobu do vyšetření symptomů. Při potvrzení diagnózy ILD je nutné přípravek TAGRISSO trvale vysadit. Prodloužení QTc intervalu: Přípravek TAGRISSO se nemá používat u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu. U pacientů s měřitelným srdečním selháním, abnormálními elektrolyty nebo užívajících léčivé přípravky prodloužující QTc interval se má zvážit pravidelné monitorování EKG a elektrolytů. Při prodloužení QTc intervalu nad 500 ms u nejméně 2 separátních měření EKG se má přípravek vysadit a znovu nasadit v souladu s doporučenou úpravou dávkování. Přípravek TAGRISSO se má trvale vysadit u pacientů, u kterých dojde k prodloužení QTc intervalu v kombinaci s kteroukoli následující komplikací: Torsades de Pointes, polymorfni komarová tachykardie, známky/příznaky závažné arytmie. U pacientů s rizikovými srdečními faktory a při stavech, které mohou ovlivnit LVEF, je třeba zvážit monitorování srdeční činnosti včetně vyšetření LVEF na počátku a v průběhu léčby. U pacientů, u kterých se objeví relevantní příznaky/symptomy během léčby, je třeba zvážit sledování srdeční činnosti včetně vyšetření LVEF.* Pacienti s příznaky a symptomy s podezřením na keratitidu mají být okamžitě odesláni k oftalmologovi.* Schopnost řídit a obsluhovat stroje: Přípravek TAGRISSO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Interakce: Inhibitory CYP3A4 pravděpodobně neovlivňují expozici osimertinibu. Silné indukory CYP3A4 (např. fenytoin, rifampicin a karbamazepin) mohou snižovat plazmatické koncentrace osimertinibu, proto by jejich podávání souběžně s přípravkem TAGRISSO mělo být vyloučeno. Sfédné silné indukory CYP3A4 (např. bosentan, etavirenz, etravirin, modafinil) mohou též snižovat expozici osimertinibu a mají se používat s opatností nebo zcela vyloučit. Látky, které modifikují žaludeční pH, mohou být souběžně podávány s přípravkem TAGRISSO bez jakýchkoli omezení. Osimertinib je in vitro kompetitivním inhibitorem transportéru BCRP a může zvýšit expozici substrátů BCRP. Pacienti užívající souběžně léčiva s chováním v organismu závislým na BCRP a s úzkým terapeutickým indexem, mají být pečlivě monitorováni na známky změněné tolerance souběžné léčby. Riziko snížení expozice hormonálními antikoncepčními látkami nelze vyloučit. Těhotenství a kojení: Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, že v průběhu léčby nesmí otěhotnět. Ženy i muži mají být poučeni, aby používali účinnou antikoncepci v předepsaném období po ukončení léčby. Přípravek TAGRISSO se nemá podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytné. Kojení má být po dobu léčby přípravkem TAGRISSO přerušeno. Nežádoucí účinky: Většina nežádoucích účinků byla intenzity stupně 1 nebo 2. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjem a vyrážka. Velmi časté: průjem, stomatitida, keratitida*, vyrážka, suchá kůže, paronychie, pruritus, snížení počtu trombocytů, snížení počtu leukocytů, snížení počtu neutrofilů. Časté: intersticiální plicní nemoc. Méně časté: prodloužení QTc intervalu. Uchování: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Držitel rozhodnutí o registraci: AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. Registrační čísla: EU/1/16/1086/001-004. Datum revize textu SPC: 6. 7. 2017. Referenční číslo dokumentu: 06072017AP1

Výde léčivého přípravku v závislosti na lékařském předpisu a přípravku zatím není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, pečlivě prostudujte souhrn údajů o přípravku, který naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

© AstraZeneca 2017. Registrovaná ochranná známka TAGRISSO je majetkem AstraZeneca plc.

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

REFERENCE:

1. T. S. Mok, Y.-L. Wu, M. J. Ahn et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *NEJM* 2016, DOI: 10.1056/NEJMoa1612674.
2. SPC Tagrisso
3. Cross DM, Ashraf S, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov*. 2014; 4:1046-1061.

AstraZeneca



▼ doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.



Koncepce české onkologie

12

Česká onkologie potřebuje koncepci. Výbor společnosti by na ní měl pracovat. Koncepce není ale jen organizační struktura onkologické péče nebo schéma rozdělení moci či peněz plynoucích do systému. Koncepce je především vize, jak bude onkologická péče vypadat a fungovat za deset nebo dvacet let, jak bude hrazená, kdo a kde ji bude provádět, jak budeme vzdělávat a motivovat mladé onkology, jak bude probíhat onkologická prevence a jak se bude na zhoubné nádory umírat. Koncepce je strategie, jak učinit českou onkologii evropsky konkurenceschopnou. Členové výboru byli zvoleni širokou onkologickou obcí, a proto mají zodpovědnost za to, kam česká onkologie kráčí. Dobrá koncepce je pro budoucnost české onkologie zcela

zásadní. Pragmatickou motivací je fakt, že se doc. Dušek nikdy nemýlí v přesnosti odhadu počtu nových nemocných s malignitou v příštích letech. Díky neúprosné statistice není vyloučeno, že z životaschopné a udržitelné koncepce české onkologie budou v budoucnu těžit osobně i někteří členové výboru onkologické společnosti.

*doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze
e-mail: petra.tesarova@lf1cuni.cz*

Když je čas důležitý, dosáhnout rovnováhy může znamenat rozdíl



Inlyta[®]
axitinib tablety

Cílená léčba

Přípravek INLYTA[®] je silný
a selektivní inhibitor VEGFR-1, -2 a -3¹

Dávkování

Přípravek INLYTA[®]
má jednoduché
a flexibilní dávkování
s perorálním podáním⁴

Účinnost

Přípravek INLYTA[®]
přináší signifikantně
vyšší PFS a ORR
ve srovnání
se sorafenibem²

Otázky v 2. linii léčby mRCC

Kvalita života

Přípravek INLYTA[®] pomáhá udržet
kvalitu života vašich pacientů³

Snášenlivost

Přípravek INLYTA[®] je obecně
dobře tolerovaný VEGFR-TKI²

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

Složení - léčivá látka: Axitinibum 1 mg, 5 mg nebo 7 mg v jedné tabletě. Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy 33,6 mg, 58,8 mg nebo 82,3 mg; a další pomocné látky. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem po selhání předchozí léčby sunitinibem nebo cytokinů. **Dávkování a způsob podávání:** zahajovací dávka 5 mg 2x denně perorálně, po 2 týdnech lze zvýšit na 7 mg 2x denně pokud krevní tlak pacienta není > 150/90 mmHg. Po dalších 2 týdnech lze zvýšit na maximální dávku 10 mg 2x denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivo nebo pomocné látky. **Zvláštní upozornění:** hlášeny případy srdečního selhání, hypertenze, dysfunkce štítné žlázy, doporučena opatrnost u pacientů s arteriálními a venózními tromboembolickými příhodami v anamnéze. Hlášeno zvýšení hodnot hemoglobinu a hematokritu, krvácivé příhody, gastrointestinální perforace, tvorba píštělí, komplikace při hojení ran, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie, proteinurie, nefrotický syndrom, zvýšení ALT, AST a bilirubinu. Léčivý přípravek obsahuje laktózu. **Interakce:** S inhibitory či induktory CYP3A4/5, CYP 1A2 a CYP2C19. **Těhotenství a kojení:** Studie neprováděny, nedoporučeno. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Malý vliv, možné závratě a/nebo únava. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější: průjem, hypertenze, únava, dysfonie, nauzea, snížená chuť k jídlu, syndrom palmární-plantární erytrodysestázie. **Předávkování:** Neexistuje specifická léčba. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** 26 nebo 56 tablet v Al/Al blistru, 60 nebo 180 tablet v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/12/777/001-006, 010-012. **Datum poslední revize textu:** 22.5.2017. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek je hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku.

Reference : 1. Hu-Lowe DD, et al. Clin Cancer Res 2008;14:7272-7283. 2. Rini BI, et al. Lancet 2011;378:1931-1939. 3. Cella D, et al. Br J Cancer 2013;108:1571-1578. 4. INLYTA[®] – Souhrn údajů o přípravku (SPC).

Souhrnné údaje o přípravku jsou také k dispozici na adrese:

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

INL-2017.02.001

Pfizer Oncology



Ignacio Durán, MD, PhD

Hospital Universitario Virgen del Rocio,
Seville, Spain

14

Ignacio Durán is a medical oncologist with interests in clinical and translational research and teaching. He has been the Coordinator of the Genitourinary Oncology Program at the Medical Oncology Department in Hospital Universitario Virgen del Rocio, Seville, Spain since 2012. He is also an Associate professor at the Faculty of Medicine (University of Seville) and collaborates as a co-investigator at the Institute of Biomedicine of Seville (IBIS).

Dr. Durán earned his medical degree in 1997 at the Universidad de Salamanca, Spain, and went on to attain his doctorate in 2005 at the Universidad Complutense, Spain, with highest commendation. Between 2004 and 2007, he completed a fellowship in drug development and genitourinary tumors at the Princess Margaret Cancer Centre in Toronto, Canada, and a master's degree in the teaching of medicine at the University of Toronto.

Dr. Durán is a member of the American Society of Clinical Oncology, the European Society of Medical Oncology, and the Spanish Society of Medical Oncology. His major research interests include genitourinary tumors and anticancer clinical drug development. He has authored numerous publications covering diverse areas of medical oncology in peer-reviewed scientific journals. Throughout his career, Dr. Durán is recipient of the ASCO Foundation Merit Award, the Novartis Young Canadian Investigator Award, and the University Health Network Outstanding Research Presentation Award.



Dr. Paul Cornes BM, BCH, MA, MRCP, FRCR

Consultant Oncologist,
Comparative Outcomes Group,
Bristol, UK

Current Status, Position

Paul Cornes (BM BCH) is oncologist in Bristol. He is working for the Comparative Outcomes Group.

Education

Dr. Cornes is a Bachelor of Medicine, Bachelor of Surgery. He is part of the steering group for the European School of Oncology Working Party on the Access to Innovation in Cancer Treatment as well as faculty for the annual ECCO European Cancer Organisation meeting supporting innovation and cost-effective care. He took the same role for the Rotating Presidency Meeting of the EU Health Ministry in Riga. He encourages physicians to embrace health economics as part of routine medical practice.

Research

He is part of the British Medical Journal “Round Table” group on Biosimilars as well as a faculty member for the DIA Regulators Meeting on Biosimilars. He has been an adviser on medicines and biosimilars policy to several national health systems – both in the EU and beyond.



Assoc. Prof. Filip Janku M.D., Ph.D.

University of Texas Health Science Center
Houston Graduate School of Biomedical
Sciences, Houston

16

Dr. Janku is an Assistant Professor in the Department of Investigational Cancer Therapeutics (Phase I Program) at MD Anderson Cancer Center. He completed a medical oncology fellowship in 2005, and then served as a consultant medical oncologist in Ireland for three years. Before coming to MD Anderson, he served as a Principal Investigator for numerous research studies and received several grants to support the development of a Clinical Trials Program. In September 2007, he earned his Ph.D. degree in biochemistry. From February 2009 to February 2011, he was a fellow in the Department of Investigational Cancer Therapeutics where he gained invaluable experience in using molecularly targeted therapeutics and early drug development. Since joining the Department of Investigational Cancer Therapeutics in 2011, he has written several phase I protocols, which are currently accruing patients. In addition, he is a PI for several first-in-human/first-in-class clinical studies. This department currently has more than 100 phase I trials on its priority list, most of which involve novel, targeted agents, several of those being first-in-human studies. He received multiple awards for his research efforts, including four Merit Awards from ASCO as well as an AACR Scholar-in-Training Award. He has published 63 articles in highly respected, peer-reviewed journals. He has a long-standing interest in molecular factors underlying sensitivity or resistance to cancer therapies. He has a strong track record in translational research and, if successful, he is prepared to translate his research to patient care.

Positions and Employment

- 2003–2005 Assistant Professor, Department of Oncology, Charles University Prague, First Faculty of Medicine
- 2005–present Consultant Medical Oncologist, St. James Hospital, University Teaching Hospital of Trinity College Dublin, Ireland
- 2006–2009 Consultant Medical Oncologist, Cancer Services, Bon Secours Hospital, Cork, Ireland, Cork
- 2006–2009 Senior Lecturer, University College, Cork
- 2011–present Assistant Professor, Department of Investigational Cancer Therapeutics, Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center (MD Anderson), Houston, TX
- 2012–present Associate Member, The University of Texas Health Science Center Houston Graduate School of Biomedical Sciences, Houston, TX

Other Experience and Professional Memberships

- 2006–2009 Transfusion Committee, Bon Secours Hospital
- 2007–2009 Ethical Committee, Bon Secours Hospital
- 2008–2009 Drug and Therapeutics Committee, Bon Secours Hospital
- 2008–2009 Ethical Committee, University College
- 2010–2011 Molecular Testing Evaluation Committee, MD Anderson



- 2011–present Clinical Trials Committee,
Irish Medicines Board
- 2011–present CTS Steering Committee, MD Anderson
- 2012–2013 Medical Practice Committee, MD Anderson
- 2013–present Clinical Research Committee,
MD Anderson
- 2015–present Institutional Review Board, MD Anderson

Honors

- 2003 Merit Award, American Society of
Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting
- 2010 Merit Award, ASCO Annual Meeting
- 2010 Bristol-Myers Squibb Award,
Clinical/Translational Research
- 2010 Merit Award, ASCO, ASCO-NCI-EORTC
Meeting on Molecular Markers
- 2011 AACR Scholar-in-Training Award,
AACR Conference on Targeting
PI3K/mTOR Signaling
- 2011 Merit Award, ASCO Annual Meeting
- 2014 Kimmel Award, Kimmel Foundation

Contribution to Science

Dr. Janku demonstrated that therapeutic matching with PI3K/mTOR inhibitors in patients with advanced cancers and PIK3CA or PTEN aberrations can lead to increased

response in early phase clinical trials compared to patients treated without therapeutic matching. This work has been published in most prestigious journals such as *Journal of Clinical Oncology*, *Cell Reports*, *Cancer Research* and *Molecular Cancer Therapeutics*. His contribution to the field was recognized at the national and international level and he is leading as a national PI the NCI MATCH clinical trial arms targeting PTEN aberrant cancers.

Dr. Janku has been systematically working to develop a liquid biopsies program. He demonstrated that liquid biopsies can be used in lieu of tumor tissue for molecular profiling in cancer to determine molecular targets, response to therapy, prognosis and clonal evolution.

He had a key role in a development of an oncolytic bacteria *clostridium novyi-NT*, which has significant activity in variety of cancers with significant level of hypoxia. Complete List of Published Work in his Bibliography: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/myncbi/filip.janku.1/bibliography/48519896/public/>

Research Support and/or Scholastic Performance

Dr. Janku has a role of Principal Investigator in 15 ongoing and 3 completed studies.



Funda Meric-Bernstam, MD, PhD

MD Anderson Cancer Center

18

Funda Meric-Bernstam is the Chair of the Department of Investigational Cancer Therapeutics - the Phase I Program at MD Anderson Cancer Center, the Medical Director of the Institute for Personalized Cancer Therapy (IPCT), Professor in the Divisions of Cancer Medicine and Surgery, and The Nellie B. Connally Chair in Breast Cancer at MD Anderson Cancer Center.

Dr. Meric-Bernstam has a basic and translational research program that is focused on molecular therapeutics, predominantly on PI3K/Akt/mTOR signaling, to delineate the mechanism of action of each agent targeting this pathway and the molecular alterations useful to prospectively identify patients who will benefit most from each agent, and optimal combination therapies. Her research is focused on identifying molecular mark-

ers to predict and monitor drug response and novel biomarker-driven combinations. As the Medical Director of the Institute for Personalized Cancer Therapy at MD Anderson, she has not only led large efforts of genomic testing within the institution, but has a) helped build a framework for rapid assessment of actionability of genomic alterations; b) established a Precision Oncology Decision Support Team who can provide point of care input for actionability; c) launched the public website "<http://www.personalizedcancertherapy.org>" providing access to expert curation of information on therapeutic relevance of specific genes/variants; d) created databases and clinical trial alert systems to facilitate accrual to genotype-selected trials across the institution; and e) monitors trial enrollment after genomic testing to identify approaches to obstacles to trial enrollment.



Marc Peeters, MD, PhD

Antwerp University, Belgium

Marc Peeters is Professor of oncology at the Antwerp University, Belgium. He is head of the oncology department at the Antwerp University Hospital and coordinator of the Multidisciplinary Oncology Center Antwerp. He is also chairman of the College of Oncology. Previously, he was Coordinator of the Digestive Oncology Unit at the University Hospital in Ghent, Belgium. He completed his medical studies at the Catholic University in Leuven, Belgium and his training in Internal Medicine at the UZ Gasthuisberg in Leuven. He underwent additional training in Oncology and Digestive Oncology at the UZ Gasthuisberg, the Institut Gustave Roussy in Villejuif – Paris, the University of Pennsylvania Hospital in Philadelphia, the Royal Marsden Hospital in London, and the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York.

Dr. Peeters is Secretary of the Flemish Society of Gastroenterology. He is treasurer of the Belgian Group of Digestive Oncology and member of the Belgian Society of Medical Oncology, The European Society of Medical Oncology, The American Society for Clinical Oncology and the gastrointestinal group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

His research interests have included the identification of molecular markers and therapy modulation in digestive tumours. He has been involved in many clinical studies on therapeutic agents for gastrointestinal tumours. He published numerous articles in peer reviewed journals and was author of several chapters in oncology books.



Professor Nir Peled M.D., Ph.D., FCCP

Herzliya Medical Center, St. Herzliya,
Israel Specialty

20

- Expert in Internal Medicine, Pulmonology and Medical Oncology
- Prof. Peled focuses on Personalized Medicine and Immuno-Oncology in LUNG CANCER & novel technologies to diagnose the disease

Clinical Experience

- Head of the Thoracic Cancer Unit at Davidoff Cancer Center, Rabin Medical Center
 - Head of the Research and Detection Unit for Thoracic malignancies at the Sheba Medical Center
 - Senior pulmonologist and lung cancer specialist—Herzliya Medical Center
- 2011–present Pulmonologist & Medical Oncologist, Davidoff Cancer Center, Israel
- 2008–2010 Lung Cancer Fellowship (Fulbright Award; IASLC Award; ASCO Merit Award), University of Colorado Denver, Denver, USA. Supervisors: prof. Paul A. Bunn, prof. Fred R. Hirsch
- 2007–2008 Residency in Clinical Oncology. Davidoff Cancer Center, Israel
- 2005–2007 Residency in Pulmonology; Rabin Medical Center, Israel
- 2000–2003 Residency in Internal Medicine; Rabin Medical Center, Israel
- 1999 Volunteer humanitarian mission in Vietnam

1994–1998 Doctor of Medical Service of the IDF

Education

- 1986–1995 Rappaport Faculty of Medicine, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, Israel. MD Graduate, Cum Laude
- 1992–1998 Rappaport Faculty of Medicine, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, Israel. Ph.D. in Medical Science
- 2007 Certified as an expert Pulmonologist
- 2008–2010 Fellowship in Medical Oncology, Thoracic Program (Fulbright Award). University Colorado Cancer Center (UCCC)

Session

- Member of the Thoracic Oncology Assembly of the European Respiratory Society (ERS)
- Chair of the Early Detection & Prevention Committee of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)

Academic Appointment

- Associated Professor at the Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University
- 2010 Prof. Peled has achieved the MERIT award from the American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- 2008 Received the IASLC Fellowship/Young Investigator Award



2007 Received the Young Investigators Honorable Mention Award by the American Academy of Sleep Medicine (AASM)

Publications and Articles

- Prof. Peled focuses on the wide clinical perspective of respiratory diseases and lung cancer and studies specifically the biomarkers of lung cancer, personalized based medicine in lung cancer treatment and Immuno-Oncology.
- Prof. Peled has published more than 100 peer-reviewed manuscripts mainly in the field of lung cancer and other pulmonary diseases, wrote several book chapters, reviewer for numerous international journals.
- Prof. Peled is collaborating with the top opinion leaders in the field of lung cancer, including with Prof. Paul Bunn, Prof. Fred Hirsch, Prof. Jean Paul Sculier, Prof. Adi Gazdar, Prof. Tony Mok and others.

List of titles on:

http://www2.tau.ac.il/Person/medicine/researcher_data.asp?type_data=publications&id=adflkeid&el_name=Peled&ef_name=Nir&dep_num=0100&sub_dep_num=0124



Elżbieta Senkus-Konefka, MD, PhD

Department of Oncology and Radiotherapy,
Medical University of Gdańsk, Poland

22

Elżbieta Senkus is a senior lecturer at the Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdańsk, Poland. She graduated from the Medical University of Gdańsk in 1991 (diploma *cum laude*) and finished training in radiation oncology in 1998 and in medical oncology in 2004. In 1995 she obtained a PhD on brachytherapy of cervical cancer.

Her main scientific interest in breast cancer is molecular basis of disease in high-risk patients. She is the Faculty Member for the Breast Cancer of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and European School of Oncology (ESO). She is also involved in developing international guidelines for early and metastatic breast cancer as the Section Editor of the ESMO Guidelines Committee. Elżbieta Senkus is actively involved in clinical research, including national and international academic and industry-sponsored programs. She has coordinated 2 national phase III studies and currently is responsible for coordinating some international programs on a national basis.

Elżbieta Senkus serves as a Specialty Editor for the „The Breast” journal and has been actively involved in undergraduate and postgraduate teaching, including courses organized by the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), ESMO and ESO.

Elżbieta Senkus-Konefka is a member of ESMO, the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and of the Mensa International. Since 2013 she

has been a member of the Steering Committee of the EORTC Breast Cancer Group (BCG), of which she is now the Secretary-Elect. She has contributed to over 100 peer-reviewed publications, fifteen book chapters and was an editor of a textbook. Cumulated *impact factor* of publications: 427; 2479 citations, h-score 21 (Scopus database, viewed Sep. 17, 2017).

She has two sons of 22 and 20. Her hobbies include traveling, horse-back riding, skiing and designing jewellery.



Professor Peter Schmid

Barts Cancer Institute a Cancer Research UK
Centre of Excellence
Queen Mary University of London

Professor Peter Schmid was appointed as Chair in Cancer Medicine at Barts Cancer Institute, Queen Mary University London, in 2013. He is Clinical Director of Breast Cancer at the St. Bartholomew Cancer Centre and Honorary Consultant Medical Oncologist at Barts Hospital. Professor Schmid is also Lead of the Centre of Experimental Cancer Medicine at Barts Cancer Institute and the Barts/Brighton Experimental Cancer Medicine Centre. He leads the academic breast cancer programme and the cancer immune therapy group at Barts Cancer Institute.

Professor Schmid trained in medicine at Ludwig-Maximilians-University Munich, Technical University of Munich and University of Aberdeen. He was awarded scholarships by the 'Studienstiftung des deutschen Volkes', the 'Hanns-Seidel-Foundation', and the 'Deutscher Akademischer Austauschdienst'. Professor Schmid completed a MD on mitochondrial creatine kinase at the Technical University Munich. He subsequently trained at the University Hospital Charité in Berlin in internal medicine, haematology and oncology, where he became head of breast cancer research and the phase I programme. He completed his PhD at the Charité University in Berlin in 2005 and was awarded the "habilitation and venia legendi" and an external readership by the Charité University in 2006. From 2005–2010, Prof. Schmid was a Senior Clinical Lecturer and Director of the Hammersmith Early Clinical Trials Unit at Imperial College London. In 2010, he was appointed as Foundation Chair in Cancer Medicine at the University of Sussex, and he was Director of the Clinical Investigation and Research Unit at Brighton and Sussex University Hospitals until his move to Barts.

Professor Schmid's specialist cancer interests are breast cancer, cancer immune therapy and early drug development. His research interests lie in stratified cancer medicine utilising novel biomarkers and innovative, biomarker-driven clinical trial strategies to develop new treatment strategies. Professor Schmid has successfully led more than 20 national/international academic clinical studies, ranging from phase I to III, and several translational research programmes. He leads a collaborative group to establish circulating tumour DNA as a biomarker and is principal investigator of 2 ongoing, prospective international biomarker studies on predictive epigenetics from circulating tumour DNA.

Professor Schmid is a member of several national and international cancer organizations and research groups and has been involved in international consensus meetings on the management of breast cancer. Professor Schmid is a member of ESMO breast cancer Faculty, the UK NCRN breast cancer study group and of the breast cancer and translational research steering groups of the German cooperative group of medical oncology. He has authored or co-authored 145 publications and has published a book on the management of bone metastases (3rd edition).



Nise Hitomi Yamaguchi, M.D., Ph.D.

Clinical Director and Chief Medical Oncologist
at Instituto Avanços em Medicina, São Paulo,
Brazil

24

Professional Background

Professor Nise Hitomi Yamaguchi, graduated in Medicine and did her Master's degree in Immunology and her PhD in Pulmonology, in the area of Molecular Biology of Tumors at the University of São Paulo. She holds an expert certification in Immunology, Clinical Oncology and Medical Oncology from the Brazilian Medical Association and from the European Society of Medical Oncology (ESMO). She actively participated in the 2004–2005 campaign for the ratification by the Brazilian Senate of the Framework Convention on Tobacco Control of the World Health Organization. She also took part in several clinical studies of lung cancer and other cancers in the last 20 years at the University of São Paulo.

Among other positions and functions, she was a member of the Committee for International Affairs of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Scientific Director of the Sociedade Brasileira de Cancerologia, representative of the Office of the Minister of Health for the State of São Paulo, President of the Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (Brazilian Society of Clinical Oncology) of the State of São Paulo, President and cofounder of the Associação Brasileira de Cuidados Paliativos (Brazilian Association of Palliative Care), Vice President and cofounder of the Sociedade Brasileira de Psico-Oncologia (Brazilian Society of Psycho-Oncology). Currently she is the Director of Institutional Relations of the Associação Brasileira de Mulheres Médicas (Brazilian Association of Medical Women), is a cofounder and Board Member of the World Prevention Alliance, which organizes the Annual Meetings of the Directors of National Cancer In-

stitutes from around the world and stimulates the European Commission's Projects for Development at the International Institute for Research and Prevention (iPRI), based in Lyon, France, where she is a senior scientist; and a member of the Task Force on Tumor Immunology of the American Cancer Society (AACR).

She has founded in 2004 and since works as a coordinator of the biannually-held Latin American Forum on Tobacco Control, which discusses and encourages the implementation of public policies for the prevention of lung cancer in the region. She also founded and coordinates the Latin American Lung Cancer Conferences, held by the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), Denver, CO, USA.

She is the Clinical Director of a Oncology Clinic, the Instituto Avanços de Medicina, where she has treated more than 12,000 patients and their families. She also participates in the Clinical Research Group and in the Clinical Oncology Service of Hospital Israelita Albert Einstein, in São Paulo City.

Main Areas of Interest and Research

Lung Cancer and Solid Tumors, Tumor Immunology, Personalized Medicine (or Precision Medicine) and Translational Research, dominating the area of molecular genetics and its practical applications.

Certifications

- School of Medicine – University of São Paulo, graduation 1982.



- Course of Humane Medicine at Lukas Klinik-Arlesheim-Switzerland, 1983.
- Certification in Basic Sciences and Clinical Sciences by the Educational Commission for Foreign Medical Graduates of Philadelphia, PA (1985).
- Specialist in Immunology – Associação Médica Brasileira (Brazilian Medical Association) and Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia (Brazilian Society of Allergy and Immunology) (1992).
- Master's Degree in Tumor Immunology – School of Medicine/Universidade de São Paulo (1993).
- PhD in Pulmonology (concentration area of Molecular Biology of Tumors) – FM/USP (2002) in conjunction with MD Anderson Cancer Center-Houston.
- Specialist Degree in Medical Oncology (TECa Certification) – Associação Médica Brasileira (1991).
- Expert-ESMO – European Society of Medical Oncology (1998) and recertification 2016 in Denmark for the European Union.

Recent Continuing Medical Education Courses Activity

- III Advanced Course on Oncology: Gynecological and Breast Cancer, organized by the European School of Oncology, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, held in Porto Alegre, 1989.
- Brazil-Baltimore Interchange Symposium, on Selected Oncological Subjects promoted by University of Maryland Cancer Center, 1990.
- Seminar on Methodology of Clinical Studies in Oncology, promoted by the European School of Oncology and Brazilian Society of Clinical Oncology, held in São Paulo, 1992.
- Continuing Education Activity, Theory Into Practice: The Role of Oral Ganciclovir For CMV Retinitis and CMV Disease, University of Alabama School of Medicine, Washington, D.D., 1995.
- First International Meeting of Clinical Researchers and Government Regulatory Agencies, held in Guarujá, SP (2004).
- In Latin American Conference on Clinical Research, RS, Gramado, 2010.
- An eight-month Course on Principles and Practice of Clinical Research, conducted by the Department of Continuing Education at Harvard Medical School, Boston, MA, 2010.

Current Positions and Functions

- Clinical Director and Chief Medical Oncologist at Instituto Avanços em Medicina, São Paulo, SP, since 1994.
- Medical Researcher and Assistant – Department of Clinical Oncology of Hospital Israelita Albert Einstein, since 2014.
- President of the International Membership Committee of the IASLC – International Association for the Study of Lung Cancer, since 2011.
- Founder and Executive Chair since 2004 of the Latin American Conferences on Lung Cancer (LALCa), biannually promoted by the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).
- Member of the Scientific Committees of the World Lung Cancer Conferences promoted by IASLC since 2004 in the United States-Denver (2013), Austria (2015), Japan (2017).
- Founder and Coordinator, since 2004, of the Latin American Forums for the Prevention of Lung Cancer and Anti-Smoking Policies, with the participation of representatives of the World Health Organization – Free Tobacco Initiative, Pan American Health Organization, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), in addition to universities, movements and non-governmental organizations, public health managers and medical societies.
- Member of the European Commission of Prevention – Research Institute of Lyon, France, for projects of the Building Capacities for Low and Middle Income Countries Program, since 2010.
- Effective Member of the Clinical Immunology Society, since 2016.
- Capital Delegate for the Associação Paulista de Medicina (Paulista Medical Association), since 2011, 2017–2020.

She has authored or co-authored several publications and a number of professional articles.



Univ. Prof. Dr. Dr. h.c. Christoph Zielinski

Medical University Vienna, Austria;
and Cancer Research Center, Tufts University,
Boston, Mass., 1979–1981

26

Specialization: Internal Medicine and Medical Oncology

Professorship for Medical Experimental Oncology, 1992

**Doctor h.c. awarded by Titu Maiorescu University,
Bucharest, in 2013**

Professional Experience

Current Academic Positions

- Director, Department of Medicine I consisting of the Clinical Divisions of:
 - Oncology (Chairperson: Prof. Christoph Zielinski; www.onkologie-wien.at),
 - Hematology and Hemostaseology (Chairperson: Prof. Ulrich Jaeger),
 - Infectious Diseases (Chairperson: Prof. Wolfgang Graninger),
 - Bone Marrow and Stem Cell Transplantation,
 - Palliative Medicine (awarded by ESMO; Chairperson: Prof. Herbert Watzke),
 - Intensive Care (Chief Physician: Prof. T. Staudinger),
 - Institute of Cancer Research (Chairperson: Prof. M. Sibilica)

Medical University Vienna, Austria,
www.meduniwien.ac.at/innere-med-1

- Director, Comprehensive Cancer Center, Medical University Vienna and General Hospital, Vienna, Austria, www.ccc.ac.at

Research Interests and Publications

• Main Areas of Research Interest:

- Breast cancer
- Lung Cancer
- Clinical Drug Development
- Translational Research
- Personalized Medicine in Oncology

• Scientific Achievements and Areas of Publications in Oncology:

In over 450 Publications (Reviews and Original Papers) published in Peer Review Journals (see <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=zielinski%20c>), areas of publications on experimental research, clinical trials (including prospective randomised clinical trials), translational research and epidemiology included. Coeditor of the book “The State of Oncology 2013” (P. Boyle, R. Sullivan, C. Zielinski, O.W. Brawley; International Prevention Research Institute, France, 2013).

Clinical Trials

Principal Investigatorships

- Abundance of trials sponsored by
- the Department of Medicine I of the Medical University Vienna (Academic Trials)
 - the Central European Cooperative Oncology Group
 - Pharmaceutical Industry



Participation in Patient Advocacy Groups

- Founder of the Viennese Patients' Rights Advocacy Group "Living with Cancer", 1999 www.leben-mit-krebs.at
- Vice President of the Vienna Chapter of the Austrian "Krebshilfe"
- Founder of the Austrian Chapter of "Europa Donna"

Central European Cooperative Oncology Group (CECOG) www.cecog.org

President, 1999–now

Main Areas of Responsibility:

- Design, implementation, performance, coordination, analysis and publication of randomized clinical studies performed in over 150 Academic Centers in 23 Countries of Eastern and Southeastern Europe

as well as

- Generation of Consensus Statements among experts in the respective field on the Diagnosis and Treatment of:
 - Breast Cancer,
 - Lung Cancer (NSCLC), and
 - Colorectal Cancers

Publications:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=CECOG>

Activities within the European Society for Medical Oncology (ESMO) and other Important Scientific Societies

- Local Officer, ESMO 2012 Meeting in Vienna, Austria
- Member of the Media Committee 2011–2013
- Member of the Scientific Committee 2011–2012
- Member of the Executive Committee 2014

Further Memberships

- American Society for Clinical Oncology (ASCO)
- American Association for Cancer Research (AACR)
- Austrian Society for Hematology and Oncology

Editorial Positions

Christoph Zielinski is editor or member of the editorial board of many peer-review journals focussing on oncology.

Nový standard ve 2. linii mRCC²

ÚČINNOST & SPOLEHLIVOST

– TŘI SIGNÁLNÍ DRÁHY*

– TROJÍ EFEKT 

**CABOMETYX[®]**
(kabozantinib) tablety
60 mg | 40 mg | 20 mg

CABOMETYX[®] je indikován k léčbě pokročilého karcinomu ledvin (mRCC) u dospělých, kteří už absolvovali terapii cílenou na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF).

* VEGF, MET, AXL

VEGF = vaskulární endoteliální růstový faktor; **MET** = růstový faktor hepatocytů; **AXL** = onkogen asociovaný s chronickou myeloidní leukémií; **mRCC** = pokročilý karcinom ledvin; **ORR** = overall response rate; **OS** = overall survival; **PFS** = progression free survival

Odkazy:

1. CABOMETYX[®] (kabozantinib) Souhrn údajů o přípravku revize 09/2016.
2. Escudier B, et al. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v58-v68.

Ipsen Pharma o.s., Olbrachtova 2006/9, 140 00 Praha 4, tel.: +420 242 481 821. www.ipсен.cz

Cabo2017/01/001

Zkrácená informace o přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, internetové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

NÁZEV PŘÍPRAVKU: CABOMETYX 20 mg, 40 mg nebo 60 mg potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Jedna potahovaná tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 20 mg, 40 mg nebo 60 mg. **INDIKACE:** Léčba pokročilého karcinomu ledvin (RCC) u dospělých, kteří už absolvovali terapii cílenou na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Tablety CABOMETYX (kabozantinib) a tobolky COMETRIQ (kabozantinib) nejsou bioekvivalentní a nelze je vzájemně zaměňovat. Doporučená dávka přípravku CABOMETYX je 60 mg jednou denně. Léčba suspektních nežádoucích účinků si může vyžadovat dočasné přerušování léčby a/nebo snížení dávky. Tablety se polykají celé, nerozdrcené. Pacienti mají být poučeni, aby nic nejedli nejméně 2 hodiny před a hodinu po užití přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY:** Opatrnosti je třeba dbát při současném použití se silnými inhibitory CYP3A4 (ritonavir, itraconazol, erythromycin, klarithromycin, grepový džus), substráty P-gp (např. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran-etexilát, digoxin, kolchicin,

maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol či tolvaptan) a s inhibitory MRP2. Je potřeba se vyhnout dlouhodobému souběžnému podávání silných induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital) nebo rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. Účinek kabozantinibu na farmakokinetiku antikoncepčních steroidů se nevyšetřoval. Protože není možné garantovat nezměněný antikoncepční účinek, doporučuje se používat další antikoncepční metodu, jako například bariérovou. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky byly: anémie, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, hypofosfatémie, hypoalbuminémie, hypomagnezémie, hyponatrémie, hypokalémie, hyperkalémie, hypokalcémie, hyperbilirubinémie, dysgeuzie, bolest hlavy, závrať, hypertenze, dysfonie, dyspnoe, kašel, průjem, nauzea, zvracení, stomatitida, zácpa, bolest břicha, dyspepsie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, suchá kůže, bolest v končetinách, svalové spazmy, artralgie, proteinurie, únava, zánět sliznic, astenie, snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina ALT, AST a ALP v séru, zvýšená hladina kreatininu a triglyceridů, hyperglykémie, hypoglykémie, lymfopenie, neutropenie, trombocytopenie, zvýšená hladina GMT či amylázy, zvýšené hodnoty cholesterolu v krvi, zvýšená hladina lipázy. Kompletní seznam nežádoucích účinků pro jednotlivé indikace viz úplné SPC. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Protože se většina nežádoucích účinků může projevit na začátku léčby, lékař má pacienta pečlivě sledovat během prvních 8 týdnů léčby, aby posoudil, zda je odůvodněná úprava dávky. Účinky, které mají obecně časný nástup, jsou hypokalémie, hypokalémie, trombocytopenie, hypertenze, syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES), proteinurie a gastrointestinální příhody (bolest břicha, zánět sliznice,

zácpa, průjem, zvracení). Dále je třeba věnovat pozornost těmto stavům, které mohou nastat: perforace a píštěle, tromboembolické příhody, hemoragie, komplikace hojení ran, hypertenze, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, proteinurie, syndrom reverzibilní posterioní leukoencefalopatie, prodloužení QT intervalu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Těhotenství: Kabozantinib lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu kabozantinibem. Kojení: Kvůli možnému poškození dítěte musí matka kojení přerušit během léčby kabozantinibem a alespoň po dobu 4 měsíců po ukončení léčby. Fertilita: Z neklinických bezpečnostních hodnocení vyplývá, že fertilita mužů i žen může být zhoršená léčbou kabozantinibem. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 3 roky. **UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **VELIKOST BALENÍ:** 28 tablet (blistry) nebo 30 tablet (HDPE lahvička). **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/16/1136/001-006. **DATUM REVIZE TEXTU:** září 2016. **Ke dni tisku tohoto materiálu je přípravek vázán na lékařský předpis, není hrazen ze zdravotního pojištění.** Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

 **IPSEN**
Innovation for patient care



▼ M. Čižmáriková, M. Wagnerová, V. Habalová, L. Mirossay

Vplyv polymorfizmu MDR1 (3435T > C) na terapeutický výsledok u pacientok s mammárnym karcinómom liečených tamoxifénom

Súhrn

Na základe výsledkov nedávnych štúdií sa predpokladá, že za časť interindividuálnych rozdielov v liečebnej odpovedi môžu byť zodpovedné jednonukleotidové polymorfizmy v génoch niektorých membránových transportérov. Cieľom predkladanej práce bolo hodnotenie polymorfizmu 3435T > C (rs1045642) v géne pre mnohopočetnú liekovú rezistenciu 1 (*MDR1*, *ABCB1*), kódujúceho efluxnú pumpu P-glykoproteín, vo vzťahu k liečebnej odpovedi u pacientok s karcinómom prsníka užívajúcich tamoxifén v adjuvantných režimoch. Efektivita antineoplastickej liečby vo vzťahu k jednotlivým genotypom polymorfizmu sa posudzovala porovnaním času do progresie (TTP; n = 89). V našej štúdií sme u pacientok s genotypom TC polymorfizmu *MDR1* (3435T > C) zaznamenali signifikantne najkratší TTP (TC vs. TT + CC: log-rank: 0,017, Breslow: 0,028, Tarone-Ware: 0,022; HR = 3,2, 95% CI: 1,23–8,33). Podobný trend bol zachovaný aj pri osobitnom hodnotení pacientok, u ktorých bol v čase diagnózy diagnostikovaný duktálny invazívny karcinóm (HR = 3,4; 95% CI: 0,94–12,10). Výsledky poukazujú na možný vplyv polymorfizmu *MDR1* (3435T > C) na vznik interindividuálnych rozdielov v liečebnej odpovedi na hormonálnu liečbu karcinómu prsníka.

Kľúčové slová: jednonukleotidové polymorfizmy, *MDR1*, karcinóm prsníka, liečebná odpoveď

Summary

Recent studies have demonstrated that single nucleotide polymorphisms (SNP) in genes of some membrane trans-

porters can contribute to inter-individual differences in chemotherapy response. Our study was aimed to evaluate the relationship of 3435T > C (rs1045642) polymorphism in multidrug resistance-1 gene (*MDR1*, *ABCB1*), encoding an efflux pump P-glycoprotein, to therapeutic outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen received as an adjuvant treatment. Time to progression (TTP; n = 89) between genotypes of the tested SNP was investigated. Patients carrying TC genotype of *MDR1* (3435T > C) were found to have significantly the shortest TTP (TC vs. TT + CC: log-rank: 0,017, Breslow: 0,028, Tarone-Ware: 0,022; HR = 3,2, 95% CI: 1,23–8,33) in our study. A similar trend was also maintained for patients who were assessed at the time of diagnosis as ductal invasive carcinoma (HR = 3,4; 95% CI: 0,94–12,10). In conclusion, the results demonstrate that *MDR1* (3435T > C) polymorphism could play the role in breast cancer inter-individual variability in therapeutic outcome to hormone therapy.

Keywords: single nucleotide polymorphisms, *MDR1*, breast cancer, therapeutic outcome

Úvod

Karcinóm prsníka je s výnimkou nemelanómových zhubných nádorov kože najčastejším typom malígneho nádoru u žien v industrializovaných krajinách, pričom invazívne nádorové ochorenia prsníka tvoria v ženskej populácii viac ako 23% všetkých nádorových ochorení (1). I keď ide väčšinou o vysoko chemosenzitivné a hormonálne dependentné nádory, u časti pacientok sa pozoruje prekvapujúco nedostatočná liečebná odpoveď a vznik liekovej rezis-



tencie. Celkovo sú invazívne nádorové ochorenia prsníka druhou najčastejšou príčinou úmrtí v súvislosti s nádormi vyskytujúcimi sa u žien (2).

Všeobecne účinnosť a bezpečnosť protinádorovej liečby závisí od samotných liečiv, vlastností nádoru alebo od charakteristík individuálneho pacienta. Hoci liečebnú odpoveď zo strany pacienta môže ovplyvniť mnoho faktorov (vek, klinicko-patologické parametre, funkcie eliminačných orgánov, komorbidity a liekové interakcie), v súčasnosti sa predpokladá, že za významnú časť interindividuálnych rozdielov sú zodpovedné jednonukleotidové polymorfizmy (SNP, single nucleotide polymorphisms) génov relevantných proteínov ovplyvňujúcich farmakokinetiku alebo farmakodynamiku liečiva (3).

Medzi takéto proteíny patrí aj P-glykoproteín (P-gp). Tento proteín pôsobí ako efluxná pumpa v plazmatickej membráne, ktorá je zodpovedná za transport širokého spektra endogénnych a exogénnych zlúčenín cez membrány proti koncentračnému gradientu. Celkovo sa P-gp dáva do súvisu s tzv. fenoménom mnohopočetnej liekovej rezistencie, je zodpovedný za mnohé farmakologické interakcie, ovplyvňuje apoptózu a imunitné procesy a môže byť tiež zodpovedný za zvýšenú náchylnosť na niektoré ochorenia, vrátane malignít (4). Prítomnosť P-gp bola potvrdená v mnohých tkanivách (črevo, žlčové kanáliky, proximálne tubuly obličiek, hematoencefalická bariéra, placenta, semenníky, prsník ...). Medzi substráty a/alebo inhibítory P-gp, prípadne induktory P-gp, zaraďujeme aj mnohé liečivá, vrátane antineoplastík, pričom P-gp môže ovplyvňovať ich farmakokinetiku a/alebo farmakodynamiku (5).

Medzi substrátmi, inhibítormi, ale aj aktivátormi P-gp je v odbornej literatúre zaradený tiež tamoxifén, prípadne jeho aktívne metabolity (6–12). Z farmakologického hľadiska ide o selektívny modulátor estrogénových receptorov, ktorý sa bežne používa v adjuvantných režimoch u premenopauzálnych aj postmenopauzálnych pacientok, u ktorých bola preukázaná pozitívita hormonálnych receptorov (cca 70 % pacientok) (13). Napriek veľkému liečebnému prínosu sa u 20–30 % pacientok pozoruje výskyt de-novo alebo získanej rezistencie na toto liečivo (14). Hoci už bolo objasnených niekoľko potenciálnych mechanizmov rezistencie na tamoxifén, doposiaľ nie je jasné, či P-gp, prípadne jeho polymorfizmy zohrávajú v tomto procese dôležitú úlohu (13, 14).

Z genetického hľadiska je P-gp produktom génu *MDR1* (*ABCB1*, 7q21.1). Jeho najznámejším SNP je substitúcia

cytozínu za tymín v exóne 26 (rs1045642, 3435T > C). I keď ide o tzv. „silent SNP“, alela C sa dáva do súvisu so zvýšenými hladinami *mRNA*, proteínu a/alebo zvýšenou funkciou P-gp (15–17).

Predmetom záujmu predkladanej práce bolo hodnotenie vyššie uvedeného genetického polymorfizmu *MDR1* (3435T > C) vo vzťahu k liečbe tamoxifénom užívanom v adjuvantných režimoch u pacientok s invazívnym ochorením prsníka.

Materiál a metódy

Vyšetrovaný súbor

Vyšetrovaný súbor tvorilo celkovo 89 žien s histologicky potvrdenou diagnózou karcinómu prsníka (priemerný vek pacientok v čase stanovenia diagnózy bol $57,17 \pm 12,3$ rokov), ktoré boli v rámci adjuvantného režimu liečené tamoxifénom. Sledovaný súbor bol liečený a sledovaný vo Východoslovenskom onkologickom ústave v Košiciach. Údaje o priebehu a výsledkoch systémovej liečby boli retrospektívne získavané zo zdravotnej dokumentácie v spolupráci s klinickým onkológom. Z histopatologického hľadiska mali v čase diagnózy pacientky uvedené duktálny invazívny karcinóm (DIC = 58), lobulárny invazívny karcinóm (LIC = 14), ich kombináciu (DIC a LIC = 9) a u 8 pacientok sa zistil iný typ karcinómu prsníka.

Izolácia DNA a genotypizácia

Genómová DNA bola získavaná izoláciou z periférnej venóznej krvi (600 μ l) prostredníctvom DNA izolačného kitu (Wizard® Genomic DNA Purification Kit, Promega). Na genotypizáciu vzoriek sa používala metóda PCR-RFLP (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism), pri ktorej sa jednotlivé genotypy stanovujú na základe tzv. polymorfizmov dĺžky reštrikčných fragmentov. Fragменты vznikajúce účinkom reštrikčnej endonukleázy *BfuCI* (New England BioLabs, UK) boli separované pomocou elektroforetického delenia v 3% agarózovom géle a následne vizualizované po ofarbení fluorescenčnou látkou prostredníctvom UV transluminátora. Pre polymorfizmus *MDR1* v exóne 26 bola alela C charakterizovaná vznikom reštrikčného miesta pre *BfuCI*. Pre homozygota TT bol charakteristický reštrikčný fragment o dĺžke 197 bp, pre heterozygota TC fragmenty 197 bp a 158 bp a pre homozygota CC bol charakteristický jeden fragment o dĺžke 158 bp.



Hodnotenie liečebnej odpovede

Efektivita antineoplastickej liečby vo vzťahu k jednotlivým genotypom sa posudzovala na základe stanovenia času do progresie (TTP, time to progression; počet mesiacov od diagnózy do recidívy ochorenia).

Štatistická analýza

Štatistické vyhodnotenie získaných výsledkov bolo realizované pomocou programu SPSS pre Windows (verzia 15.0) a GraphPad Prism 5 software (GraphPad Software, Inc., USA). Pre odhad času do progresie sa využívali Kaplan-Meierove krivky prežívania. Porovnanie daných parametrov medzi jednotlivými skupinami pacientok (rozdeľenie na základe genotypov) bolo realizované na základe 3 testov (log-rank = Mantel-Cox, Breslow, Tarone-Ware), prípadne pomeru rizika (HR, hazard ratio). Pri overovaní asociácií znakov delených do kategórií sa používali kontingenčné tabuľky založené na Pearsonovom χ^2 -teste, v prípade potreby Fisherovom presnom teste. Vo všetkých hodnoteniach sa za signifikantnú hodnotu pravdepodobnosti považovalo $p < 0,05$. Zistené frekvencie genotypov v populácii boli porovnané s očakávanými frekvenciami na základe Hardy-Weinbergovho zákona.

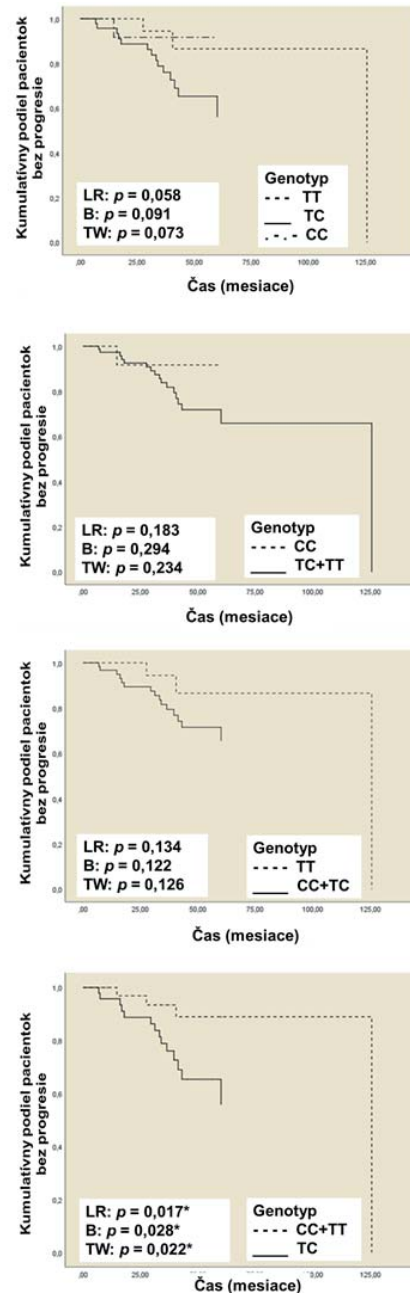
Výsledky

Z celkového počtu 89 pacientok užívajúcich tamoxifén v adjuvancii a testovaných na TTP bol genotyp TT identifikovaný v 28 prípadoch (31,5 %), genotyp TC v 47 (52,8 %) a genotyp CC v 14 prípadoch (15,7 %). Pre uvedené genotypy vyšetřovaného SNP bola potvrdená genetická rovnováha zhodná s Hardy-Weinbergovou predikciou ($p = 0,736$).

Celkovo bola progresia diagnostikovaná u 18 pacientok (20,2 %). U homozygotov pre štandardnú alelu (TT) bola k stanovenému dátumu zaznamenaná progresia u 3 pacientok (10,7 %), v skupine heterozygotov (TC) došlo k progresii v 14 prípadoch (29,8%) a u homozygotov pre variantnú alelu (CC) v čase analýzy bola zistená progresia iba v jednom prípade (7,1 %).

Kaplan-Meierove krivky času do progresie sú zaznamenané u jednotlivých genotypov na obrázke č. 1. Signifikantné rozdiely boli preukázané štatistickým hodnotením času do progresie iba pri porovnaní pacientok s genotypom TC s pacientkami nesúcimi genotyp CC alebo TT (log-rank: 0,017; Breslow: 0,028 a Tarone-Ware: 0,022). Celkovo sa kratší TTP pozoroval u nositeľiek heterozygotného genotypu (HR = 3,2; 95% CI: 1,23–8,33).

Obrázok č. 1: Vzťah *MDR1* (3435T > C) k TTP u pacientok s karcinómom prsníka liečených tamoxifénom v adjuvantnom režime

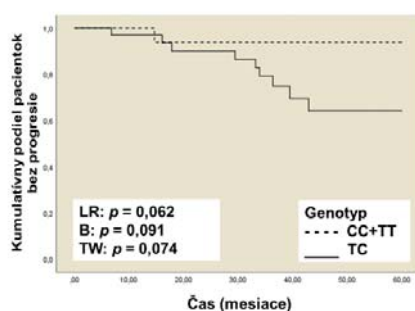


Vysvetlivky: LR = log-rank test, B = Breslowov test, TW = Tarone-Wareho test
Zdroj: archiv autorov



Podobný trend bol zachovaný aj pri osobitnom hodnotení pacientok, u ktorých bol v čase diagnózy diagnostikovaný DIC (n = 58) (HR = 3,4; 95% CI: 0,94–12,10). Rozdiely však neboli štatisticky významné (log-rank: 0,062; Breslow: 0,091 a Tarone-Ware: 0,074) (obrázok č. 2).

Obrázok č. 2: Vzťah *MDR1* (3435T>C) k TTP u pacientok s duktálnym invazívnym karcinómom prsníka liečených tamoxifénom v adjuvantnom režime



32

Vysvetlivky: LR = log-rank test, B = Breslowov test, TW = Tarone-Wareho test

Zdroj: archiv autorov

Porovnaním výskytu progresie medzi pacientkami s DIC a LIC nebol v nami sledovanom súbore zaznamenaný štatisticky významný rozdiel (p=0,150).

Diskusia

Predchádzajúce zistenia poukazujúce na zvýšené hladiny mRNA, proteínu a/alebo zvýšenú funkciu P-gp u nositeľov genotypu CC *MDR1* (3435T > C) (15–17) viedli k vzniku hypotézy, že výskyt tohto genotypu by sa mohol spájať so zníženou biologickou dostupnosťou tamoxifénu a jeho metabolitov (substráty P-gp), a teda aj so zníženou liečebnou odpoveďou na toto liečivo.

V našich analýzach sme pri hodnotení vzťahu polymorfizmu *MDR1* (3435T > C) k liečebnej odpovedi na tamoxifén užívaný v adjuvancii u pacientok s invazívnym ochorením prsníka pozorovali prekvapujúco signifikantne kratší čas do progresie u nositeľiek heterozygotného genotypu TC v porovnaní s nositeľkami homozygotných genotypov TT a CC (log-rank: 0,017; Breslow: 0,028 a Tarone-Ware: 0,022; HR = 3,2; 95% CI: 1,23–8,33).

Podobne aj thajská štúdia (n = 30) dokumentuje horšiu liečebnú odpoveď (DFS, disease free survival; kratšie prežívanie bez choroby) u pacientok s heterozygotným genotypom TC, ale iba v porovnaní s pacientkami homozygotnými pre alelu C (p = 0,041) (18). V inej štúdií (n = 95) sa kratší čas do rekurencie výskytu karcinómu prsníka alebo výskytu jeho metastáz pozoroval u pacientok s genotypom CC sledovaného polymorfizmu 3435T > C (19). Štatisticky signifikantne vyššie riziko progresie (p = 0,002) bolo však u tohto genotypu dokázané iba v prípade kombinácie s genotypom *CYP2D6**10/*10, ktorý je charakteristický pre intermediárnych metabolizátorov (izoenzym 2D6 cytochrómu P450). Nedávna česká štúdia testovala sledovaný polymorfizmus vo vzťahu k adjuvantnej liečbe tamoxifénom iba u premenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka (n = 71) (20). Signifikantne najmenej priaznivá liečebná odpoveď na tamoxifén bola v tejto štúdií dokumentovaná u pacientok homozygotných pre alelu C (p = 0,012).

Predpokladáme, že za nejednotné závery publikovaných štúdií môže byť zodpovedná jednak veľkosť vyšetrovanej vzorky jedincov, kratší čas sledovania i menšia uniformnosť súborov. Ďalším vysvetlením by mohla byť tiež skutočnosť, že tamoxifén alebo jeho metabolity môžu za určitých okolností pôsobiť ako substráty P-gp, jeho inhibítory, ale aj ako induktory.

Záver

Na základe našich i publikovaných predbežných výsledkov možno konštatovať, že za časť interindividuálnych rozdielov v liečebnej odpovedi na tamoxifén u pacientok s invazívnym ochorením prsníka by mohol byť zodpovedný aj jednonukleotidový polymorfizmus *MDR1* (rs1045642, 3435T > C). Vzhľadom na protichodné zistenia relatívne malého počtu doteraz uverejnených analýz je nevyhnutné pozorovania potvrdiť na väčšej vzorke pacientok, ako aj zopakovať s určitým časovým odstupom, kedy pravdepodobne dôjde k vyššiemu výskytu progresií. Rovnako bude vhodná realizácia prospektívnych a lepšie dizajnovaných štúdií z hľadiska homogenity vyšetrovaných subjektov, a to v rôznych populáciách. Z molekulárneho hľadiska bude nevyhnutné bližšie objasnenie okolností, za ktorých tamoxifén pôsobí ako inhibítory a za ktorých ako induktor P-gp, prípadne len ako substrát P-gp. Žiaduce sú i detailnejšie farmakokinetické analýzy zamerané na tamoxifén vo vzťahu k vyšetrovanému polymorfizmu.



Podakovanie

Publikovaná práca vznikla za podpory grantu MZ SR 2005/46-VOUKE-01, grantu SEPO-II (ITMS code: 26220120039) a projektu Medicínsky univerzitný park v Košiciach (Medi-Park, Košice) ITMS: 26220220185 (OP VaV-2012/2.2/08-RO).

MUDr. Martina Čížmariková, PhD.¹

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.²

RNDr. Viera Habalová, PhD.³

prof. MUDr. Ladislav Mirossay, DrSc.¹

¹Ústav farmakológie, LF UPJŠ v Košiciach

²VOÚ, a.s., Košice

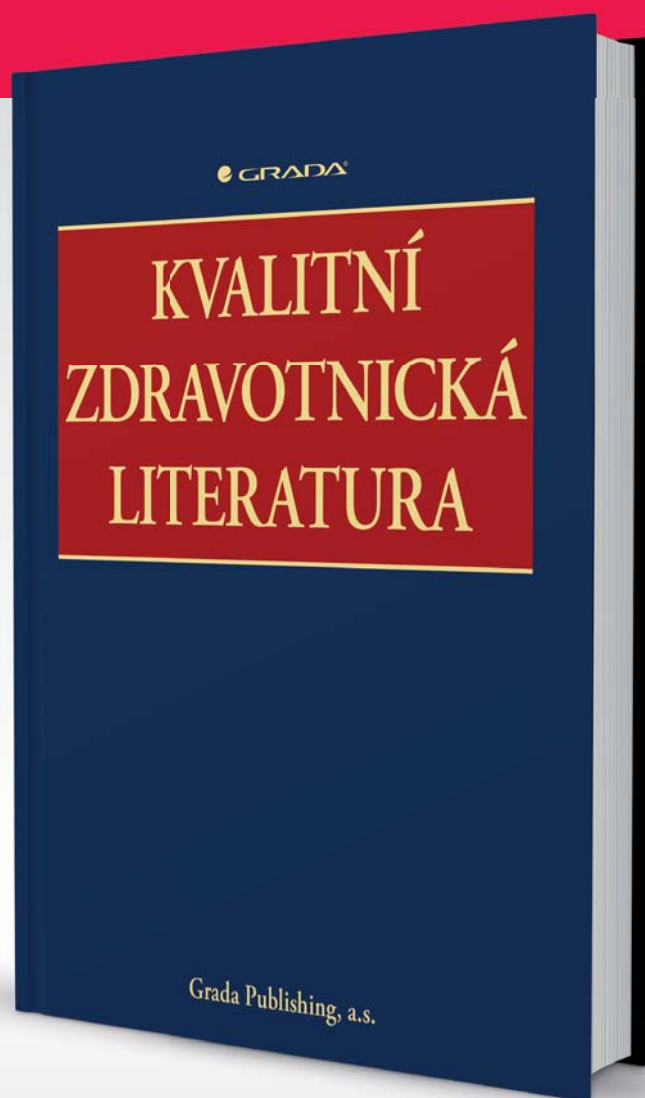
³Ústav lekárskej biológie, LF UPJŠ v Košiciach

e-mail: martina.cizmarikova@upjs.sk

Literatúra

- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO Classification of tumours, 4th Edition 2012; IARC, p. 8–75.
- Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol* 2011; 223: p. 307–317.
- Stearns V, Davidson NE, Flockhart DA. Pharmacogenetics in the treatment of breast cancer. *Pharmacogenomics J* 2004; 4: p. 143–153.
- Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K. MDR1 genotype-related pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: p. 1391–1400.
- Padowski JM, Pollack GM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of P-glycoprotein modulation. *Methods Mol Biol* 2010; 596: p. 359–84.
- Silva R, Vilas-Boas V, Carmo H, et al. Modulation of P-glycoprotein efflux pump: induction and activation as a therapeutic strategy. *Pharmacology & Therapeutics* 2015, 149: p. 1–123.
- Teft WA, Mansell SE, Kim RB. Endoxifen, the active metabolite of tamoxifen, is a substrate of the efflux transporter P-glycoprotein (multidrug resistance 1). *Drug Metab Dispos* 2011; 39: p. 558–562.
- Iusuf D, Teunissen SF, Wagenaar E, et al. P-glycoprotein (ABCB1) transports the primary active tamoxifen metabolites endoxifen; *J Pharmacol Exp Ther* 2011 Jun; 337: p. 710–717.
- Callaghan R, Hoggins CF. Interaction of tamoxifen with the multidrug resistance P-glycoprotein. *Br J Cancer* 1995; 71: p. 294–299.
- Bekaji-Saab TS, Perloff MD, Weemhoff JL, et al. Interactions of tamoxifen, N-desmethyltamoxifen and 4-hydroxytamoxifen with P-glycoprotein and CYP3A. *Biopharm Drug Dispos* 2004; 25: p. 283–289.
- Riley J, Styles J, Verschoyle RD, et al. Association of tamoxifen biliary excretion rate with prior tamoxifen exposure and increased *mdr1b* expression. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: p. 233–239.
- Harmsen S, Meijerman I, Febus CL, et al. PXR-mediated induction of P-glycoprotein by anticancer drugs in a human colon adenocarcinoma-derived cell line. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: p. 765–771.
- Chang M. Tamoxifen resistance in breast cancer. *Biomol Ther (Seoul)* 2012; 20: p. 256–267.
- Ali S, Rasool M, Chaoudhry H, et al. Molecular mechanisms and mode of tamoxifen resistance in breast cancer. *Bioinformation* 2016; 12: p. 135–139.
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: p. 3473–3478.
- Wang D, Sadée W. Searching for polymorphisms that affect gene expression and mRNA processing: Example ABCB1 (MDR1). *AAPS J* 2006; 8: p. E515–E520.
- Kimchy-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, et al. A “silent” polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 2007; 315: p. 525–528.
- Sensorn I, Sirachainan E, Chamnanphon M, et al. Association of CYP3A4/5, ABCB1 and ABCC2 polymorphisms and clinical outcomes of Thai breast cancer patients treated with tamoxifen. *Pharmacogenomics Pers Med* 2013; 6: p. 93–98.
- Teh LK, Mohamed NI, Salleh MZ, et al. The risk of recurrence in breast cancer patients treated with tamoxifen: polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1. *AAPS J* 2012; 14: p. 52–59.
- Argalácsová S, Slanař O, Vítek P, et al. Contribution of ABCB1 and CYP2D6 genotypes to the outcome of tamoxifen adjuvant treatment in premenopausal women with breast cancer. *Physiol Res* 2015; 64: p. S539–S547.

Čtvrt století ve službách medicíny!



www.grada.cz





▼ M. Vošmik, P. Tuček, I. Sirák, J. Petera

EORTC – mezinárodní organizace pro akademický klinický výzkum v onkologii

Souhrn

Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC) je nezávislou, nevýdělečnou organizací, jejímž posláním je vést a koordinovat mezinárodní klinický a translační výzkum s cílem zlepšit standardy onkologické léčby z hlediska celkového přežití i kvality života léčených pacientů. V rámci EORTC je aktivních i několik onkologických center z České republiky.

Klíčová slova: EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), výzkum, klinické studie, kvalita života

Summary

The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) is an independent, non-profit organization whose mission is to conduct and coordinate international clinical and translational research to improve standards of cancer treatment in terms of overall patient survival and the quality of life of patients treated. Within the EORTC, several oncological centers from the Czech Republic are active, as well.

Key words: EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), research, clinical trials, quality of life

Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC) je nezávislou, nevýdělečnou organizací, jejímž posláním je vést a koordinovat mezinárodní klinický a translační výzkum s cílem zlepšovat standard léčby onkologických pacientů, a to jak z hlediska celkového přežití pacientů, tak kvality života léčených pacientů.

EORTC, ovšem pod názvem Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse (GECA), založil v roce 1962 jako

výzkumnou organizaci prof. Henri Tagnon (Institut Jules Bordet, Brusel) s hlavním cílem pořádat širokou škálu klinických studií jednotlivých onkologických center i národních společností. Jejím prvním prezidentem se stal onkohematolog prof. Georges Mathé (Institut Gustave Roussy, Villejuif), v roce 1968 se její název změnil na European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

K dalším milníkům v historii EORTC patří rok 1974, kdy bylo v Bruselu založeno EORTC Data Centrum (nynější EORTC Headquarters), jehož úkolem bylo koordinovat a metodicky zajistit jednotlivé skupiny, působící pod hlavičkou EORTC, rok 1976, kdy vznikl EORTC Cancer Research Fund, a rok 1991, kdy byl spuštěn EORTC Fellowship Programme. V roce 1993 sestavilo nově založené oddělení pro kvalitu života (Quality of Life Department) dotazník pro pacienty hodnotící kvalitu života, nazvaný EORTC QLQ-C30, který byl prvním validovaným a dodnes zůstává celosvětově nejčastěji používaným obecným dotazníkem tohoto druhu pro onkologicky nemocné.

Obrázek č. 1: Ze zasedání Radiation Oncology Group EORTC v Praze 3.–4. 3. 2016 v prostorách Akademie věd ČR



Zdroj: archiv autorů



V současné době spolupracuje v rámci EORTC více než 4 850 lékařů z 870 center z 35 zemí. Mezi členské instituce EORTC z České republiky v současné době patří Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Fakultní nemocnice Motol, Ústav hematologie a krevní transfuze, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Fakultní nemocnice Olomouc a Masarykův onkologický ústav v Brně (zdroj: sekretariát EORTC v Bruselu).

Klinický výzkum EORTC se týká všech aspektů onkologické péče, od diagnostických procedur až po terapeutické inovace na základě nejnovějších vědeckých poznatků v jednotlivých oborech. EORTC v rámci klinického výzkumu klade extrémní důraz na plnění nejpřísnějších požadavků na kvalitu výzkumné práce a bezpečnost pacientů, i na vědeckou nezávislost.

Obecně jsou v rámci EORTC prováděny tři typy klinických studií:

- Plně akademické studie odpovídají na otázky, které obvykle nejsou v přímém zájmu komerčních subjektů. Tyto studie jsou podporovány z charitativních nebo veřejných zdrojů.
- Studie iniciované výzkumníky mají za cíl odpovědět na otázky, které jsou potenciálně zajímavé pro farmaceutický průmysl. Tyto studie jsou obvykle částečně podporovány farmaceutickými společnostmi, a to formou poskytnutí zkušebního léku nebo finanční kompenzace jednotlivým centrům.
- Registrační studie jsou plně podporované studie, jejichž cílem je potvrdit účinnost a bezpečnost postupu. Probíhají v úzké spolupráci s farmaceutickými nebo komerčními organizacemi, ovšem při zachování principů nezávislosti EORTC.

V řadě případů jsou studie vedeny ve spolupráci s dalšími akademickými organizacemi jako tzv. intergroup trials.

V rámci EORTC působí jednotlivé výzkumné skupiny podle druhu onemocnění (nádorová lokalita či histologický typ nádoru) a skupiny, které se zaměřují na diagnostické či léčebné modalitty, komplikace léčby, kvalitu života apod. napříč jednotlivými diagnózami.

Seznam jednotlivých skupin v rámci EORTC představuje tabulka č. 1.

Tabulka č. 1: Výzkumné skupiny, působící v rámci EORTC

Skupiny zaměřené na výzkum jednotlivých nádorových diagnóz
<ul style="list-style-type: none"> • BRAIN TUMOR GROUP • BREAST CANCER GROUP • CHILDREN'S LEUKEMIA GROUP • CUTANEOUS LYMPHOMA TASK FORCE • ENDOCRINE TUMOR TASK FORCE • GASTRO INTESTINAL TRACT CANCER GROUP • GENITO-URINARY CANCERS GROUP • GYNECOLOGICAL CANCER GROUP • HEAD & NECK CANCER GROUP • LEUKEMIA GROUP • LUNG CANCER GROUP • LYMPHOMA GROUP • MELANOMA GROUP • SOFT TISSUE AND BONE SARCOMA GROUP
Skupiny zaměřené na výzkum napříč nádorovými diagnózami
<ul style="list-style-type: none"> • CANCER IN ELDERLY TASK FORCE • IMAGING GROUP • INFECTIOUS DISEASES GROUP • PATHOBIOLOGY GROUP • PHARMACOLOGY & MOLECULAR MECHANISMS GROUP • QUALITY OF LIFE GROUP • RADIATION ONCOLOGY GROUP • TRANSLATIONAL RESEARCH GROUP

Zdroj: internetové stránky EORTC – <http://www.eortc.org/>

Obrázek č. 2: Plenary session – přednášející prof. Wilfried Budach, prezident Radiation Oncology Group EORTC



Zdroj: archiv autorů



V rámci pravidelných setkání diskutují členové jednotlivých skupin přípravu nových klinických studií a výzkumů, a to od prvních ideí přes přípravu a vlastní realizaci až po vyhodnocování výsledků a dlouhodobé sledování.

Kromě svého hlavního cíle, to jest organizace klinických studií a výzkumu v onkologii, se EORTC věnuje i vzdělávacím aktivitám, kam patří také odborné kurzy, a přípravě odborných léčebných doporučení, která EORTC vytváří samostatně nebo ve spolupráci s dalšími odbornými evropskými či mimoevropskými společnostmi a organizacemi.

Výsledky akademických klinických studií vedených velkými organizacemi, jakou je EORTC, bezesporu patří mezi vědecky nejrespektovanější klinická data. Důvodem tohoto respektu je mnohaletá zkušenost daných organizací s vedením velkých mezinárodních klinických studií, důraz na akademický přístup, stejně jako nezávislost na komerčních subjektech při hodnocení klinických dat.

Pokud by se jakékoliv onkologické centrum rozhodlo přidat k výše zmíněným šesti českým institucionálním členům EORTC, jistě by bylo vítáno. Bližší podrobnosti o EORTC a jejích skupinách najdete na stránkách www.eortc.org. Přehled o probíhajících i ukončených klinických studiích je k dispozici na <http://www.eortc.org/clinical-trials-database/#status=1>. Případné další informace o spolupráci v rámci EORTC autoři článku zájemcům rádi doplní.

*MUDr. Milan Vošmik, Ph.D., Petr Tuček, DiS.,
MUDr. Igor Sirák, prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.
Klinika onkologie a radioterapie, LF UK v Hradci Králové
a Fakultní nemocnice Hradec Králové
e-mail: milan.vosmik@fnhk.cz*



JSME STÁLE S VÁMI

stáhněte si nejdůležitější aplikaci do svého telefonu

Krátká **videozpravodajství**, která vás udrží „in“

- 📍 Čerpáme ze světové **odborné literatury**, českých i evropských **kongresů**.
- 📍 Spolupracujeme s **předními českými odborníky**.
- 📍 **Zprávy z onkologie** patří k našim prioritám.
- 📍 Přinášíme **(tlumočené) rozhovory** se zahraničními účastníky kongresů.
- 📍 Žádné video se třemi nebo čtyřmi zprávami netrvá déle než **dvě minuty**.
- 📍 Zaujme-li vás krátká zpráva, pak pod videem najdete text a link na článek s **podrobnějšími informacemi**.
- 📍 Zpravodajství si můžete přehrát ve chvíli, kdy se můžete na jeho obsah **soustředit**.



Zaregistrujte se k bezplatnému odběru novinek **minuty^{MT}**
www.minuty.cz



PRVNÍ

INHIBITOR
CDK 4/6
SCHVÁLENÝ
K LÉČBĚ mBC^{1,2}

SPOLEČNĚ MĚNÍME VYHLÍDKY

Přípravek IBRANCE® v kombinaci s letrozolem je **průlomovou terapií u nepředléčených pacientek** s mBC a ve studii prokázal **> 2 roky mPFS**.¹

V kombinaci s fulvestrantem **přináší vyšší účinnost i pacientkám, které byly již dříve léčeny hormonální terapií**.¹

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

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

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

¹ Na základě výsledků randomizovaného klinického hodnocení fáze III.

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

Literatura: 1. IBRANCE® - Souhrn údajů o přípravku (SPC), 2. McCain J. P&T. 2015;40(8):511-520.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. SPC.

Zkrácená informace o přípravku IBRANCE® 125 mg, 100 mg, 75 mg tvrdé tobolky

Složení – léčivá látka: palbociclibum odpovídající 125 mg, 100 mg, 75 mg palbociclibu v jedné tvrdé tobolce; a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek Ibrance je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) a to v kombinaci s inhibitory aromatázy, nebo v kombinaci s fulvestrantem u žen, které předtím užívaly hormonální léčbu. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená dávka je 125 mg palbociclibu jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů následovaná 7denní přestávkou v léčbě (režim 3/1), což představuje kompletní cyklus 28 dnů. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je přípustné snížení dávky na 100 mg nebo 75 mg jednou denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. **Zvláštní upozornění:** U pre/perimenopauzálních žen, kterým je podáván přípravek Ibrance v kombinaci s inhibitory aromatázy, je nutná ablace ovarií nebo suprese agonistou LHRH. Palbociclib v kombinaci s fulvestrantem byl u pre/perimenopauzálních žen sledován pouze při současném podání LHRH agonisty. Přípravek Ibrance nesmí být podáván pacientům s viscerální krizí. U pacientů s neutropenií stupně 3 nebo 4 se doporučuje přerušit podávání dávky, snížení dávky nebo odložení zahájení léčebných cyklů. Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky a příznaky infekce, a léčit je vhodným způsobem. Podávat s opatrností u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. Vyhnout se souběžnému podávání se silnými induktory/inhibitory CYP3A. **Interakce:** silné inhibitory/induktory CYP3A. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Pacienti ve fertilním věku musí během užívání přípravku IBRANCE používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. U zvířat prokázána reprodukční toxicita. Není známo, zda se palbociclib vylučuje do lidského mateřského mléka, kojení má být během léčby přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Má minimální vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobovat únavu, proto je nutná zvýšená opatrnost. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně hlášenými u 20 % pacientů byly neutropenie, infekce, leukopenie, únava, nauzea, stomatitida, anémie, alopecie a průjem. **Předávkování:** Může se objevit jak gastrointestinální toxicita (např. nauzea, zvracení), tak i hematologická toxicita (např. neutropenie) a je třeba poskytnout obecnou podpůrnou léčbu. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** Papírová krabička se 3 blistry (1 blister obsahuje 7 tvrdých tobolek nebo 21 tvrdých tobolek v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/16/1147/001-006. **Datum poslední revize textu:** 28. 3. 2017. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

Souhrnné informace o přípravku jsou k dispozici na adrese:

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



▼ P. Tesařová

Novinky ze San Antonia

Každoroční návštěva nejvýznamnější konference věnované karcinomu prsu byla letos komplikována neobvyklým počasím. V San Antoniu sněžilo poprvé po šestnácti letech a teploty pod nulou nebyly příjemné. Proto větší na návštěvníků konference vyhledávala teplé prostory kongresového centra. Bylo to rozumné nejen v rámci ochrany před nastydnutím, ale také proto, že program byl opravdu nabitý spoustou novinek.

BRCA pozitivní nemocné – slibný terapeutický cíl

Klinická studie fáze II MEDIOLA prokázala, že kombinace olaparibu a durvalumabu dosahuje 80% kontroly nemoci u pacientek BRCA pozitivních metastatických triple negativních pacientek již předléčených chemoterapií.

Studie fáze III Olympiad porovnávala léčbu olaparibem a standardní chemoterapií u nemocných s metastatickým karcinomem prsu a mutací genu BRCA. Monoterapie olaparibem prokázala prodloužení mediánu doby do progresu („PFS“) na 7,0 vs. 4,2 měsíce při standardní léčbě (HR 0,58; 95% CI, 0,43–0,80; $p < 0,001$). ORR s olaparibem bylo 59,9% ve srovnání s 28,8% v kontrolní skupině.

PARP inhibitor talazoparib prokázal ve studii EMBRACA významnou účinnost u nemocných s BRCA pozitivním metastatickým karcinomem prsu. Přínos léčby talazoparibem nezávisel ani na pozitivitě nebo negativitě hormonálních receptorů, typu mutace genu BRCA, počtu linií předchozí léčby či přítomnosti metastáz v CNS.

Hormonálně pozitivní karcinom prsu – nové možnosti léčby metastatického onemocnění

Kombinovaná léčba abameciklibem a pembrolizumabem u nemocných s HER2 negativním HR + metastatickým již předléčeným karcinomem prsu prokázala 14,3% objektivní odpověď („ORR“). Klinická studie byla připravena proto, že z předchozích studií bylo zřejmé, že abameciklib může zvyšovat infiltraci nádoru T lymfocyty, a tak synergicky kooperovat s léky blokujícími PD-L1. Kromě účinku terapie je potěšující, že kombinace nezvyšuje toxicitu, a je tedy relativně bezpečná.

Ve studii podporované Národním onkologickým institutem ve Spojených státech bylo zjištěno, že opakovaná akupunktura zlepšuje bolesti kloubů související s léčbou inhibitory aromatázy.

Triple negativní karcinom prsu – nová cílená terapie

U triple negativního karcinomu prsu („TNBC“) měla již ve studii první fáze přes značnou předléčenost nemocných velmi dobrý efekt léčba konjugátem s protilátkou proti transmembránovému proteinu LIV-1. Předpokládaný medián PFS u nemocných léčených 2,5 mg/kg ladiratuzumabu vedotinu byl 11,6 týdne, odhadovaný tříměsíční PFS byl 49%, šestiměsíční PFS 24% a devítiměsíční PFS 10%. U všech nemocných s TNBC byl medián doby odpovědi 13,3 týdne. Odpověď nezáležela na LIV-1 expresi na nádorových buňkách.

Ladiratuzumab vedotin je humanizovaná monoklonální protilátka proti LIV-1 a cytostatiku, které poškozují mikrotubuly. LIV-1 je exprimován na povrchu 90% nádorových buněk ve fázi epiteliální mezenchymální tranzice, zatímco zdravé buňky jej neexprimují vůbec.

Kombinovaná léčba eribulinem s pembrolizumabem, zkoumaná v rámci studie fáze Ib/II ENHANCE1/KEYNOTE-150 u agentek s metastatickým TNBC prokázala 26,4% objektivních odpovědí. Polovina nemocných ve studii byla PD-L1 pozitivních (45,8%). Medián PFS byl 4,2 měsíce (95% CI, 4,1–5,6) a medián OS 17,7 měsíce (95% CI, 13,7 – byl neodhadnutelný).

Slibnou molekulou v léčbě TNBC se zdá být sacituzumab govitecan (IMMU-132), který dosáhl objektivní odpovědi v léčbě 34% značně předléčených nemocných s TNBC v metastatické fázi, což dokumentovaly výsledky studie fáze II se 110 nemocnými. Medián PFS byl 5,5 měsíce (95% CI, 4,8–6,6) a medián OS byl 12,7 měsíce (95% CI, 10,8–13,6).

Sacituzumab govitecan je konjugát aktivního metabolitu irinotekanu a humanizované monoklonální protilátky proti TROP-2, povrchovému glykoproteinu, který exprimuje více než 90% buněk TNBC.



Obrázek: San Antonio – místo konání kongresu



40

Zdroj: Shutterstock

Androgenní receptory – cíl léčby

Enzalutamid přidaný k exemestanu prodlužuje PFS u pacientek s hormonálně dependentním karcinomem prsu, které neměly předchozí hormonoterapii a mají pozitivní androgenní receptory na povrchu zhoubného nádoru. Medián PFS s exemestanem byl 4 měsíce, zatímco v kombinaci s enzalutamidem 16 měsíců.

Dávkově denzní chemoterapie zlepšuje výsledky adjuvantní a neoadjuvantní léčby

Metaanalýza 25 klinických studií s cytostatickou terapií s antracyklinem a cyklofosfamidem ve 14denních intervalech a sekvenčními taxány po týdnu, ve které bylo zahrženo přes 34 000 nemocných, prokázala signifikantní snížení rizika návratu nemoci a úmrtí na karcinom prsu.

Prodloužená adjuvance inhibítorem aromatázy má svůj limit

Studie ABCSG 16 prokázala, že prodloužená adjuvance s anastrozolem u postmenopauzálních pacientek s HR1 karcinomem prsu má stejný příznivý dopad na snížení

rizika retence nemoci a úmrtí na karcinom prsu, ať už je podávána dva, nebo dalších pět let. Zásadní rozdíl je ale v procentu nežádoucích účinků, především patologických fraktur při osteoporóze.

Špatná adherence k mamografickému screeningu nepříznivě ovlivňuje osud nemocných

Dvě nezávislé studie, jedna francouzská a druhá švédská, prokázaly snížení adherence nemocných k mamografickému screeningovému programu. Ve Francii se to týká především žen mezi 50–54 lety. Švédská studie ukázala, že vyhýbání se screeningovým mamografiím vede k oddálení diagnózy karcinomu, chirurgického řešení, přerušení chemoterapie a zhoršení doby bez nemoci („DFS“).

Pacientky preferují bilaterální mastektomii

Kolegové ze Stanfordské univerzity zjistili, že ve skupině 230 000 žen s karcinomem prsu přibývá těch, které přes své mládí a nezávisle na velikosti nádorového nálezu v prsu volí raději oboustrannou mastektomii s bilaterální rekonstrukcí spíše než prs šetřící operační výkon. Týká se to především mladších žen operovaných po roce 2010 a zdá se, že je to nový trend v přístupu řešení zhoubného nádoru ve Spojených státech.

Mírná redukce váhy snižuje riziko karcinomu prsu

U postmenopauzálních žen i jen mírné snížení váhy významně ovlivňuje riziko vzniku karcinomu prsu. Ženy, které v průběhu tří let zhubly a ztratily 5 % své váhy, si snížily riziko vzniku karcinomu prsu o 12 %. Je to výsledek zkoumání 60 000 postmenopauzálních žen v klinické studii Rowana Chlebowského.

Protinádorový efekt statinů

Švédská celonárodní studie prokázala snížení úmrtnosti na karcinom prsu u populaci žen užívajících statiny. Statiny, které snižují kardiovaskulární riziko smrti a tím příznivě ovlivňují úmrtnost, překvapivě snižují i úmrtnost na karcinom prsu ve srovnání se skupinou nemocných bez léčby statiny.

Adjuvantní trastuzumab

V rámci hodnocení studie Fin Her bylo zjištěno, že 9týdenní podávání adjuvantního trastuzumabu je neinferorní roční léčbě trastuzumabem. Pětiletý DFS byl u roční terapie 90 % a u devítitýdenní 88 % (HR 1,39). Roční léčba adjuvantním trastuzumabem zůstává standardem. Pro nemocné s kardiálními problémy je kratší podávání



dobrou možností, a to vzhledem k signifikantně nižšímu procentu nežádoucích účinků.

Ve studii s léčbou trastuzumabem u 3000 nemocných s HER2-negativním karcinomem prsu (s HER2 1+ nebo 2+) nebyl potvrzen přínos této terapie v adjuvanci. U HER2-negativních nemocných není tedy ani nadále adjuvantní léčba trastuzumabem indikovaná.

HER2+ metastatický karcinom prsu

Trastuzumab deruxotecan (DS-8201a) je nová anti HER2 konjugovaná molekula, která prokázala dobrou účinnost u značně předléčených nemocných s HER2-positivním metastatickým karcinomem prsu, po terapii T-DM1. Celková odpověď u 57 zařazených pacientek byla 61,4%. Trastuzumab deruxotecan obsahuje cytostatikum, které je inhibítorem topoizomerázy I. Medián PFS u HER2-positivní kohorty byl 10,4 měsíce.

Cirkulující nádorové buňky u nemocných v remisi představují riziko recurence

Detekce cirkulujících nádorových buněk (CTCs) v krvi pět let po diagnóze karcinomu prsu je spojena se zvýšeným rizikem pozdní recurence u žen s hormonálně pozitivním karcinomem s HER2-negativitou v anamnéze. Pozitivní nemocné mají 21,7× vyšší riziko recidivy nádoru než negativní pacientky.

Neoadjuvantní léčba CK4/6 inhibitory

Neoadjuvantní léčba abemaciklibem s anastrozolem u nemocných s HR+ HER2-negativním časným karcinomem prsu způsobuje kompletní zástavu buněčného cyklu dle hodnot KI 67 (pokles pod < 2,7% po dva týdny) u 67,8% nemocných dle výsledků studie fáze II neoMONARCH. Studie neoMONARCH zařadila 223 žen s HR1, HER2- časným karcinomem prsu, které byly randomizovány k léčbě monoterapií anastrozolem, abemaciklibem a kombinované léčbě anastrozol s abemaciklibem. Po 16 týdnech byla celková odpověď 53%, 95% CI, 46,8–60,2%). Nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem (61,4%).

CK4/6 inhibitor ribociklib je účinný i u premenopauzálních nemocných

Závěry studie MONALEESA-7 prokázaly, že kombinovaná léčba ribociklibem a tamoxifenem nebo nesteroidním inhibítorem aromatázy s LHRH inhibítorem prodlužuje dobu bez progresu v I. linii léčby metastatického HER2-negativního HR+ karcinomu prsu [23,8 vs. 13 měsíců při

samotné hormonoterapii – hazard ratio (HR), 0,553; 95% CI, 0,441–0,694; $p < 0,0001$].

Neoadjuvance s nab-paklitaxelem je účinnější

Nahrazení paklitaxelu abraxanem (nab-paklitaxelem) v neoadjuvantní léčbě vysoce rizikového časného nebo lokálně pokročilého karcinomu prsu zkoumala německá studie Gepar Septo. Po čtyřech letech byl DFS v rameni s nab-paklitaxem 83,5% a 76,2% v rameni s paklitaxelem. Při léčbě nab-paklitaxelem zároveň došlo ke zvýšení procenta patologických kompletních remisí (pCr) z 29 na 38% ($p < 0,001$).

LHRH inhibitory chrání funkci vaječníků

Na základě metaanalýzy dat z klinických studií u 837 premenopauzálních žen léčených chemoterapií pro časný karcinom prsu lze jednoznačně říci, že LHRH inhibitory hrají pozitivní roli v ochraně vaječníků a zachování fertility nemocných.

Kombinace pembrolizumabu a trastuzumabu u HER2 pozitivního metastatického karcinomu prsu

Studie PANACEA (SG 45-13/BIG 4-13/KEYNOTE-014) s pembrolizumabem a trastuzumabem prokázala v PD-L1 pozitivní kohortě prodloužení PFS i OS.

Celková odpověď ORR byla 11,1 měsíce, medián PFS 2,7 měsíce (90% CI, 2,6–4,0) vs. 2,5 měsíce (90% CI, 1,4–2,7) u PD-L1 negativních pacientek ($p = 0,07$). Medián OS byl 16,1 měsíce (90% CI, 13,1 nebyl dosažen) vs. 7 měsíců (90% CI, 4,9–9,8) u PD-L1 – negativní skupiny ($p = 0,0006$).

Závěr

Přestože bude pravděpodobně ještě chvíli trvat, než si budeme moci všechny novinky prezentované na konferenci v San Antoniu v roce 2017 vyzkoušet ve své klinické praxi, představují tyto informace pro naše nemocné s karcinomem prsu v budoucnosti velkou nadějí.

doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

e-mail: petra.tesarova@lf1cuni.cz

Od 1. dne chemoterapie v trojkombinaci PREVENCE CINV¹

EMEND[®]

aprepitant

Zkrácené informace o léčivém přípravku

Emend 125 mg tvrdé tobolky a Emend 80 mg tvrdé tobolky. Složení: Jedna 125 mg tobolka

obsahuje aprepitantum 125 mg, jedna 80 mg tobolka obsahuje aprepitantum 80 mg. Pomocná látka se známým účinkem: 125 mg sacharózy (ve 125 mg tobolce), 80 mg sacharózy (v 80 mg tobolce). **Indikace:** Prevence nauzey a zvracení spojených s vysoce a středně silně emetogenní protinádorovou chemoterapií u dospělých a dospívajících od 12 let věku. EMEND 125 mg/80 mg se podává jako součást kombinované terapie. **Dávkování a způsob podání:** EMEND se podává po dobu 3 dní jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a antagonistu 5-HT₃. Doporučená dávka je 125 mg perorálně jednou denně jednu hodinu před zahájením chemoterapie 1. den a 80 mg perorálně jednou denně 2. a 3. den ráno. Tvrdou tobolku je nutno polknout vcelku. Přípravek EMEND lze užívat bez ohledu na jídlo. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater existuje pouze omezené množství dat a žádné údaje nejsou k dispozici pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater. U těchto nemocných je nutno přípravek EMEND používat s opatrností. **Interakce na CYP3A4:** EMEND je nutno podávat s opatrností pacientům současně užívajícím perorálně podávané léčivé látky, které se primárně metabolizují cestou CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, deriváty námelových alkaloidů, fentanyl a chinidin. Navíc je nutno k podávání současně s irinotekanem přistupovat s obzvláštní opatrností, protože uvedená kombinace by mohla mít za následek zvýšenou toxicitu. **Současné podávání s warfarinem:** U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je nutno hodnotu INR pozorně sledovat během léčby přípravkem EMEND a po dobu 14 dnů po každé 3-denní léčbě přípravkem EMEND. **Účinnost hormonálních kontraceptiv** se může během podávání přípravku EMEND a po dobu 28 dní po ukončení jeho podávání snížit. Během léčby přípravkem EMEND a ještě 2 měsíce po ukončení terapie přípravkem EMEND je třeba používat nehormonální záložní antikoncepční metody. **Pomocné látky:** Přípravek EMEND obsahuje sacharózu. Pacientům se vzácnými dědičnými poruchami s fruktózovou intolerancí, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo deficitem sacharázy-izomaltázy by neměl být tento lék podáván. **Interakce:** Současné podávání přípravku EMEND s deriváty námelových alkaloidů, může vést ke zvýšeným koncentracím těchto léčivých látek. **Kortikosteroidy: Dexamethason:** Obvyklou dávkou perorálně podaného dexamethasonu je nutno při současném podávání s přípravkem EMEND v režimu 125 mg/80 mg snížit přibližně o 50 %. **Methylprednisolon:** Při současném podávání s přípravkem EMEND v režimu 125 mg/80 mg je třeba obvyklou dávkou intravenózně aplikovaného methylprednisolonu snížit přibližně o 25 %, a obvyklou dávkou perorálně podávaného methylprednisolonu přibližně o 50 %. **Chemoterapeutika:** Nemůže se vyloučit interakce s perorálně podávanými chemoterapeutickými léčivými přípravky, které se biotransformují převážně nebo částečně cestou CYP3A4 (např. etoposid, vinorelbin). Doporučuje se opatrnost a je vhodné tyto pacienty důsledně sledovat. K současnému podávání přípravku EMEND s léčivými látkami, které inhibují aktivitu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon a inhibitory proteázy), je třeba přistupovat opatrně, protože se předpokládá, že uvedené kombinace povedou ke zvýšeným plazmatickým koncentracím aprepitantu. Je nutno vyvarovat se současného podávání přípravku EMEND s léčivými látkami, které silně indukují aktivitu CYP3A4 (např. rifampicinem, fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem), protože tato kombinace vede k snížení plazmatických koncentrací aprepitantu. Současné podávání přípravku EMEND s bylinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) se nedoporučuje. **Upozornění:** Přípravek EMEND může mít mírný vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po užití se mohou objevit závratě a únava. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky, uváděnými ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií, u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií byly: škytavka (4,6 % oproti 2,9 %), zvýšení ALT (2,8 %, oproti 1,1 %), dyspepsie (2,6 %, oproti 2,0 %), zácpa (2,4 %, oproti 2,0 %), bolesti hlavy (2,0 %, oproti 1,8 %) a snížení chuti k jídlu (2,0 %, oproti 0,5 %). Nejčastějšími nežádoucími účinkem uváděným ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií u pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií byla únava (1,4 %, oproti 0,9 %). *Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými s vyšší incidencí u pediatrických pacientů léčených režimem aprepitantu než u kontrolního režimu během léčby emetogenní protinádorovou chemoterapií byla škytavka (3,3 % versus 0,0 %) a zarudnutí (1,1 % versus 0,0 %). **Druh obalu a obsah balení**:** Na trhu jsou dostupné různé velikosti balení obsahující rozdílné síly. Hliníkový blistr obsahující jednu 80mg tobolku. Hliníkový blistr obsahující dvě 80mg tobolky. 5 hliníkových blistrů, každý obsahující jednu 80mg tobolku. Hliníkový blistr obsahující jednu 125mg tobolku. 5 hliníkových blistrů, každý obsahující jednu 125mg tobolku. Hliníkový blistr obsahující jednu 125 mg tobolku a dvě 80 mg tobolky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN 11 9BU, Velká Británie; dpoc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo*:** EU/1/03/262/001, EU/1/03/262/002, EU/1/03/262/003, EU/1/03/262/004, EU/1/03/262/005, EU/1/03/262/006.

Datum revize textu: 23.3.2016.

Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

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

1. SPC léčivého přípravku Emend.



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2017. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

04-2018-ONCO-1214899-0000



LÉKAŘSKÁ SEKCE

STŘEDA 24. 1. 2018

STATE OF ART

CHANGE IN TREATMENT PARADIGMS IN ONCOLOGY: FROM PERSONALIZED MEDICINE TO IMMUNOTHERAPY

C. ZIELINSKI

Comprehensive Cancer Center, Medical Univ. Vienna – General Hospital, and Vienna Cancer Center, Vienna, Austria, and Central European Cooperative Oncology Group (www.cecog.org)

Key words: *Cancer Genome Project, targeted treatment, immunooncology, molecular medicine*

Introduction

Ever since the publication of the results of the analysis of the human genome and the subsequent application of these data culminating in the Cancer Genome Project, the search has started for drugable targets which might appropriately and positively influence the course of malignant diseases. These were mainly tyrosine kinase inhibitors which inhibit the mutated molecular signal which leads to uncontrolled proliferation and spread of the malignant cell clone. In particular, the RAS-RAF-MEK-ERK pathway and erbB-mediated signalling with its downstream components AKT and PI3K have proved to be quite promising for this approach. Moreover, other molecular alterations like ALK, ROS and RET have become attractive targets for the treatment of solid malignancies recently.

New treatment paradigms

While having discovered these targetable molecules which are able to modify the disease course in such various malignancies like non small cell lung cancer, breast cancer, malignant melanoma, renal cancer, and – as recently shown – anaplastic thyroid cancer, the question remains whether identical molecular changes which appear to be targetable in a very certain disease entity, can be targeted therapeutically successfully when present within another anatomic context. The answer is that some do, whereas others do not. A final answer

to this question can be given only within the frame of appropriately designed BASKET trials including many disease entities with an identical molecular dysfunction as treatment target.

This treatment procedure – termed „precision medicine“ – has been also attempted to be used on an individual basis by the detection of certain molecular characteristics from tumour-derived biopsies and tailoring treatment to the outcome of such investigations. Such trials have shown mixed results with some redelivering positive, others disappointing data. This discrepancy can be explained by many variables including the time point of the tumour biopsy considering the dynamics of molecular mutations, tumour heterogeneity, duration until the development of treatment resistance and the variety of targeted treatment options available according to the study protocol.

While trying to get more and more perfection in the use of „precision medicine“ concepts, immunooncology has entered quite forcefully the arena by rendering partly overwhelming results by the use of a completely new treatment concept in cancer. Although the most impressive results with anti PD-1 and anti PD-L1 immune checkpoint inhibitors were obtained in non small cell lung cancer and malignant melanoma, good results were also seen in gastroesophageal, bladder and hepatocellular carcinomas which could only be met with very limited treatment options in the very near past. By looking at biomarkers of this treatment modality, not only PD-L1 (as a logical candidate), but also the magnitude of the mutational burden came into play which – when analyzed appropriately – can explain a series of results, even those which were negative at first sight. The classical example for the interplay between immunotherapy and targeted treatment used for the benefit of the treatment course is mirrored by the fact of the very recent FDA registration of Axitinib and Avelumab in renal cell cancer.

Conclusion

Thus, molecular medicine has not only opened up a series of treatment options, but has also taught us to un-



derstand molecular processes in the tumour cell better. This involves not only the field of precision medicine, but expands into immune checkpoint inhibitor treatment which promises to become treatment of choice for many malignant diseases in the very near future.

e-mail: christoph.zielinski@meduniwien.ac.at.

ČTVRTEK 25. 1. 2018

ONKOGYNEKOLOGIE

NEJČASTĚJŠÍ CHYBY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ KARCINOMU OVARIA – PATOLOGIE

P. DUNDR

Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: nádor vaječníku, diagnostika, chyba

Úvod

Kritéria pro diagnostiku karcinomů ovaria se v průběhu let spolu se změnami v klasifikaci a prohlubujícími se znalostmi s ohledem na jejich prekurzory, imunohistochemický profil a molekulární aberace měnila. V současné době se rozlišuje pět základních typů karcinomů ovaria – high grade serózní (dále jen „HGSC“), low grade serózní (dále jen „LGSC“), endometroidní, světlolobuněčný a mucinózní. Rozlišení těchto jednotek je vzhledem k jejich odlišné prognóze a léčbě důležité.

Cíl

Příspěvek nabídne přehled současné problematiky histologické klasifikace epitelových nádorů ovaria a nejčastějších omylů, které se při jejich bioptické diagnostice mohou vyskytnout, a zhodnotí význam pomocných (imunohistochemických, molekulárněgenetických) metod v diagnostice ovariálních nádorů.

Metodika

Literární rešerše a využití vlastních archivů s ohledem na výskyt nejčastějších diagnostických omylů v následujících oblastech:

- 1) stanovení biologické povahy nádoru (benigní, borderline, maligní);
- 2) stanovení histologického typu nádoru;

- 3) stanovení stupně diferenciace;
- 4) stanovení stadia;
- 5) stanovení primárního zdroje (primární, metastatický).

Výsledky

Diagnostické chyby se u karcinomů ovaria mohou vyskytovat ve všech zmíněných oblastech. Mezi nejčastější problémy patří:

- 1) hodnocení benigního serózního cystadenomu s fokální epiteliální proliferací jako serózního borderline nádoru;
- 2) hodnocení serózního borderline nádoru jako invazivního LGSC;
- 3) hodnocení HGSC jako endometroidního karcinomu;
- 4) hodnocení přítomnosti expanzivního typu invaze v endometroidních a mucinózních nádorech;
- 5) záměna mezi LGSC a HGSC.

Podstatně méně časté, avšak se závažnými důsledky je hodnocení HGSC jako borderline nádoru. Samostatnou problematiku představuje odlišení primárního a metastatického nádoru, ke kterému je často nutná klinicko-patologická korelace a vyhodnocení výsledků spektra dalších vyšetření.

Závěr

V diagnostice nádorů ovaria je poměrně vysoká interpersonální a intrapersonální shoda. Základem správné diagnostiky je erudice a zkušenost hodnotícího patologa. Využití speciálních metod může v některých případech diagnostickou přesnost výrazně zvýšit a zejména imunohistochemická vyšetření hrají v tomto kontextu nezastupitelnou roli. Molekulárněgenetická vyšetření jsou přínosná ve vybraných indikacích, problémem je však jejich cena a nejasnosti v úhradě.

Podpořeno Ministerstvem zdravotnictví ČR – projekt RVO VFN64165.

e-mail: pavel.dundr@vfn.cz

DIAGNOSTIKA A STAGING KARCINOMU OVARIA

D. FISCHEROVA

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

Klíčová slova: nádor vaječníků, diagnostika, metody



Zhoubné ovariální nádory patří mezi gynekologické nádory s nejvyšší úmrtností. V současné době neexistuje jejich účinný screening. V případě detekce ovariální léze můžeme zlepšit prognózu pacientky správnou diagnózou maligní léze a včasným odesláním dotyčné do onkogynekologického centra. Nejpřesnější metodou v odlišení benigního a maligního nádoru je vyšetření léze zkušeným (expertním) sonografistou se zhodnocením sonomorfologie a perfuze léze. Méně zkušení sonografisté mohou využít jednoduchá pravidla a modely vyvinuté mezinárodní skupinou IOTA (International Ovarian Tumor Analysis). Tato jednoduchá ultrazvuková pravidla anebo model ADNEX umožní rozlišit benigní a maligní ovariální nádor se stejnou přesností, jaké dosáhne expertní sonografista. Předoperační znalost hodnoty CA 125 nám diferenciací diagnostiku benigního a maligního ovariálního nádoru nezlepší, v případě maligního nádoru v rámci modelu ADNEX nám však může stanovit pravděpodobný typ maligní léze (borderline ovariální nádor, časný anebo pokročilý primární ovariální karcinom, metastatický ovariální karcinom).

Kromě správné vstupní diagnózy zhoubného ovariálního nádoru, která je založena na ultrazvukové diagnostice, je pro volbu individualizované léčby zcela zásadní upřesnit rozsah nádoru před operací. V současné době se hledá ideální zobrazovací metoda, která by nejen stanovila rozsah onemocnění, ale zhodnotila by i přítomnost nádoru v místech, která neumožní optimální cytoredukci (tj. dosažení nulového nádorového rezidua během operace). V současné době je hlavní stagingovou metodou počítačová tomografie hrudníku a břicha, vzhledem k podobné senzitivitě s magnetickou rezonancí a počítačovou emisní tomografií v kombinaci s počítačovou tomografií. Mnoho pracovišť využívá kombinaci zobrazovací metody s diagnostickou laparoskopií, která navíc zobrazí jemný nádorový peritoneální rozsev, jež nelze detekovat žádnou zobrazovací metodou. Přidání intraoperační diagnostiky minimálně invazivním přístupem umožní v mnoha případech eliminovat suboptimální operační výkony a upřednostnit v těchto případech neoadjuvantní chemoterapii.

e-mail: daniela.fischerova@seznam.cz

KARCINOM PRSU

ENDOCRINE THERAPY LANDSCAPE RESHAPED – METASTATIC BREAST CANCER

E. SENKUS-KONEFKA

Dept. of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdańsk, Poland

Key words: *breast cancer; endocrine therapy, new treatment strategies*

Background

Endocrine therapy (ET) is the mainstay of treatment of advanced luminal breast cancer, providing optimal quality of life for the patients. Its activity is, however, limited by development of endocrine resistance. Over the last years, thanks to better understanding of mechanisms underlying development and progression of luminal breast cancer, new treatment strategies, based on endocrine therapy and targeting mechanisms responsible for treatment resistance have been developed.

Methods

Indisputably, the most important development is the introduction of CDK4/6 inhibitors, both in 1st and further treatment lines. All phase III randomized studies presented to date demonstrate strikingly similar effect of these compounds, with > 40% reduction in the risk of progression in all treatment settings, when compared to ET alone, and with favorable toxicity profile.

Less successful are the attempts to target the PI3K-Akt-mTOR pathway. Following successful studies demonstrating significant activity of everolimus in combination with ET (albeit at the cost of considerable toxicity), much less biological effect was observed for PI3K inhibitors; additionally toxicity of these compounds prevents optimal dosing.

Conclusion

Better understanding of mechanisms of resistance may also allow for better selection of treatments for particular patients – the most promising biomarker seems the presence of ESR1 mutations, which are responsible for resistance to aromatase inhibitors, but not to fulvestrant or CDK4/6 inhibitors.

e-mail: elsenkus@gumed.edu.pl



KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

POSTAVENÍ HYPERTERMICKÉ INTRAPERITONEÁLNÍ CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU ŽALUDKU A GASTROESOFAGEÁLNÍ JUNKCE

D. HOSKOVEC, Z. KRŠKA

1. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: karcinom žaludku, gastroesofageální junkce, HIPEC

Úvod

Lokoregionální a intraperitoneální recidiva karcinomu žaludku je nejčastější příčinou selhání léčby u nádorů žaludku. Prevence tohoto typu recidivy i její terapeutické ovlivnění jsou standardními léčebnými metodami výrazně limitovány.

Cíl

Seznámení s potenciálním zařazením HIPEC do algoritmu léčby karcinomu žaludku a GE junkce.

Metodika

Rešerše odborné literatury a retrospektivní zhodnocení vlastního souboru operovaných nemocných.

Výsledky

Teoreticky je možné HIPEC aplikovat ve třech klinických režimech:

- paliativní – u rozvinuté karcinomatózy bez možnosti dosáhnout chirurgicky kompletní cytoredukce (CC 0–1);
- potenciálně „kurativní“ – u pacientů s limitovanou peritoneální karcinomatózou (PCI \leq 8–10), popřípadě pozitivní peritoneální cytologií;
- profylaktický – u nemocných ve vysokém riziku vzniku intraabdominální recidivy.

V současné době je HIPEC studován především v profylaktické a potenciálně „kurativní“ aplikaci, kdy předběžné výsledky a retrospektivní studie ukazují tendenci k prodloužení přežití. V Evropě v současnosti probíhají dvě randomizované studie (GASTRICHIP a GASTRIPEC), které jsou zaměřené na tyto indikace. Paliativní použití HIPEC nezvyšuje přežití, může ale redukovat tvorbu maligního ascitu.

Na vlastním souboru nemocných (10 pacientů) jsme nepozorovali zvýšení perioperačních komplikací. Doba sledování je však krátká a počet pacientů zatím na další závěry nízký.

Závěr

HIPEC v současnosti není standardní léčebnou modalitou v léčbě karcinomu žaludku a GE junkce. Dosud publikované výsledky jsou ale nadějně, především při časné aplikaci této metody ještě před vznikem rozsáhlého nitrobršního postižení.

Podpořeno RVO VFN 64165.

e-mail: david.hoskovec@vfn.cz

PÁTEK 26. 1. 2018

NÁDORY GENITOURINÁRNÍHO TRAKTU

BIOPSIE PROSTATY POMOCÍ DIGITÁLNÍ FÚZE OBRAZU MRI A TRUS – KONEC SATURAČNÍ BIOPSIE?

O. ČAPOUN

Urologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: nádor prostaty, stanovení diagnózy, metoda

Diagnostika karcinomu prostaty (dále jen „KP“) spočívá v hodnocení hladiny prostatického specifického antigenu (dále jen „PSA“) a vyšetření *per rectum*. Při podezření na přítomnost nádoru je nezbytné histologické potvrzení, které je nejčastěji prováděno biopsií prostaty (dále jen „BP“) za kontroly transrektální sonografií (dále jen „TRUS“). Hlavním úskalím testu PSA je jeho poměrně nízká specifita při relativně vysoké senzitivitě. Řada pacientů má navíc zjištěn tzv. nesignifikantní KP, tj. nádor, který v mnoha případech nevyžaduje léčbu a může být pouze sledován.

Multiparametrická magnetická rezonance (dále jen „mpMRI“) prostaty umožňuje přesněji zobrazit zonální strukturu prostaty a popsat ložiska, která jsou suspektní ze signifikantního KP. Jednotlivé léze jsou klasifikovány v pěti stupních pomocí standardizovaného systému Prostate Imaging Reporting and Data System (dále jen „PI-RADS“). Obdobně jako PSA má mpMRI stále nízkou specifitu, tedy ani při vysokém stupni PI-RADS nemusí



být KP zachycen. Naopak negativní prediktivní hodnota mpMRI je velmi vysoká (až 98 %).

Při fúzní BP je nejprve radiologem zpracován obraz mpMRI do podoby tzv. orientačních kontur (hranice prostaty, semenný váček, uretra) a konturami jsou označena také jednotlivá suspektní ložiska. Fúzní BP poté umožní spojení kontur s obrazem prostaty při TRUS v reálném čase. Tímto způsobem můžeme odebrat vzorky cíleně ze suspektních lézí, aniž bychom je museli na ultrazvukovém vyšetření detekovat. I přes nesporné výhody fúzní BP zůstává zatím řada otázek nevyřešených. Cílený odběr z ložisek musí být v současnosti vždy doplněn o systematickou BP. Není jasné, kolik vzorků by z každé suspektní léze mělo být odebráno a zda je fúzní BP cenově výhodnější ve srovnání s klasickou systematickou BP. Není také vůbec jasné, jak by se mělo dále postupovat v případě negativního nálezu při fúzní BP. Další zpřesnění výsledků fúzní BP mohou přinést i nové biochemické a genetické markery.

Podpořeno Ministerstvem zdravotnictví ČR – RVO VFN64165.

e-mail: otakar.capoun@seznam.cz

KLASICKÉ FOTONOVÉ VERSUS KRÁTKÉ RADIOTERAPEUTICKÉ REŽIMY – ZANEDBATELNÁ TOXICITA?

D. FELTL
VFN v Praze

Klíčová slova: nádor prostaty, léčba, hypofrakcionace

Úvod

Radioterapie je standardní léčebnou metodou všech stadií karcinomu prostaty. V poslední dekádě zaznamenáváme rozmach tzv. hypofrakcionovaných režimů, které při zachování účinnosti zkracují dobu léčby, a znamenají tak vyšší komfort pro pacienta.

Metody

Sdělení přináší přehled aktuálně dostupných klinických dat ohledně efektivity a toxicity klasických a hypofrakcionovaných radioterapeutických režimů. Zmiňovány jsou největší studie PROFIT, CHHIP, RTOG 0415 a některé další, diskutována je i tzv. ultrahypofrakcionace, tedy režim ozáření v pěti frakcích.

Výsledky a závěr

Na základě zralých výsledků velkých klinických studií je možno konstatovat, že hypofrakcionovaná radioterapie má stejnou účinnost i toxicitu jako radioterapie klasická, a je tedy možné ji indikovat všude tam, kde je indikována radioterapie prostaty s nebo bez ozáření semenných váčků. Data ultrahypofrakcionace rovněž ukazují srovnatelné výsledky i toxicitu, u tohoto režimu však extrémně záleží na preciznosti provedení a míře šetření zdravých tkání. Hypofrakcionované režimy se již dostaly do doporučení ASTRO, a lze je tedy při respektování tolerančních limitů zdravých tkání rutinně užívat.

e-mail: david.feltl@vfn.cz

LÉČBA LOKALIZOVANÉHO KARCINOMU PROSTATY Z POHLEDU ONKOLOGA

L. JAROLÍM

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

Klíčová slova: nádor prostaty, prostatektomie, léčba

Nejúčinnější léčbou s kurativním záměrem u klinicky lokalizovaného nádoru s potenciálním rizikem klinické progresy u muže s životní předpovědí deset a více let je radikální prostatektomie.

Radikální prostatektomie otevřenou cestou, laparoskopické i roboticky asistované, jsou dokonale propracované a bezpečné. Výskyt operačních komplikací je minimální a onkologické výsledky závisejí především na rozsahu onemocnění.

Méně agresivní karcinomy nemusejí pacienta do konce života ohrožovat, agresivnější působí v krátké době výrazné klinické problémy. Nejlepších onkologických výsledků se dosahuje v první skupině, horší onkologické výsledky jsou u nemocných s agresivnějšími karcinomy. U těchto nemocných by mohl nepříznivý klinický průběh zvrátit, nebo alespoň zlepšit agresivní léčebný přístup. Horší onkologické výsledky radikální prostatektomie u pokročilejších karcinomů prostaty a na druhé straně příznivé výsledky operací u nemocných s minimálním karcinomem v selektovaných souborech vedly v praxi k využívání radikální prostatektomie jen u nemocných s klinicky jasně lokalizovaným onemocněním. V současné době se ukazuje,



že právě nemocní s agresivním karcinomem mohou z radikální prostatektomie velmi profitovat. Radikální prostatektomie u řady takových nemocných může představovat definitivní léčbu, jindy může být základem multimodálního přístupu, při němž se dále použije adjuvantní nebo salvage terapie.

Nejlepší kandidát pro radikální prostatektomii je nemocný s nadhodnoceným gradem a stadiem karcinomu při biopsii, případně s omezenou extrakapsulární propagací. U mladšího pacienta s lokálně pokročilým karcinomem prostaty a GS \geq 8 je dnes iniciálně indikována radikální prostatektomie a další léčba se řídí podle operace. Potenciální přínos léčby karcinomu prostaty musí převážit její rizika. Rozhodovacími faktory pro volbu radikální prostatektomie je riziko progresse karcinomu, předpověď délky dalšího života zvažující nejen věk kalendářní, ale i biologický, dalšími faktory jsou komorbidity a přání pacienta.

e-mail: ladislav.jarolim@lfmotol.cuni.cz

48

PERSONALIZOVANÝ PŘÍSTUP KE KASTRAČNĚ REZISTENTNÍMU KARCINOMU PROSTATY

R. ZACHOVAL

Urologické oddělení Thomayerovy nemocnice a Urologická klinika 1. a 3. LF UK, Praha

Klíčová slova: nádor prostaty, terapie, metastáza

Kastračně rezistentní karcinom prostaty je definován jako karcinom prostaty, u kterého při kastační hladině testosteronu (50 ng/dl nebo 1,7 nmol/l) dochází:

- k biochemické progresi – ke třem následným vzestupům PSA s hodnotou o 50% nad nadír a současně je PSA více než 2 ng/ml;
- k radiologické progresi – k nálezů dvou a více nových kostních lézí prokazatelných na kostním skenu nebo k progresi lézí měkkých tkání dle RECIST.

Při volbě terapie je zásadní rozlišit mezi nemetastatickým a metastatickým stadiem. V současné době je kladen zvláštní důraz na pravidelné, pečlivé a u rizikových skupin pacientů časté provádění restagingu onemocnění, tak aby byla včas zachycena metastatická stadia a pacient byl včas léčen adekvátním způsobem.

Základem léčby u všech pacientů s kastačně rezistentním karcinomem prostaty je pokračování v androgen deprivací terapii (farmakologická nebo chirurgická kastrace).

U pacientů s nemetastatickým onemocněním je možné v průběhu choroby v případě progresse provádět sekundární hormonální manipulaci (léčbu klasickými antiandrogeny, estrogeny, kortikoidy apod.) nebo je zařadit do klinických studií s novými typy antiandrogenů (apalutamid apod.).

U pacientů s metastatickým onemocněním je v I. i dalších liniích léčby vhodné volit vysoce personalizovaný přístup. V I. linii je u pacientů asymptomatických nebo mírně symptomatických vhodné použít terapii ARTA = Androgen Receptor Targeted Agents (abirateron nebo enzalutamid), u pacientů symptomatických v dobrém celkovém stavu chemoterapii docetaxelem nebo terapii alfaradinem (radium-223 chlorid) podle typu generalizace a u pacientů symptomatických v horším celkovém stavu terapii alfaradinem. V některých případech je možné volit jiné léčebné způsoby (sledování, paliativní radioterapie, estrogeny) nebo použít pouze symptomatickou a podpůrnou léčbu. U každého jednotlivého pacienta je nutné přihlídnout k jeho komorbiditám a eventuálně preferencím léčby (v případě, že existují srovnatelné léčebné modalities) i k možným nežádoucím účinkům jednotlivých terapeutických možností a zvolit mu léčbu ušitou na míru.

V II. a dalších liniích léčby je možné po chemoterapii docetaxelem zvolit léčbu kabazitaxelem, ARTA nebo alfaradinem a po terapii ARTA použít chemoterapii docetaxelem nebo alfaradinem. Vždy je však opět nutný personalizovaný přístup a u každého pacienta musíme přihlídnout k jeho komorbiditám, preferencím léčby a možným nežádoucím účinkům jednotlivých terapeutických možností.

Nedávno byly zveřejněny výsledky studie Latitude, která hodnotila výsledky léčby abirateronem u hormonálně senzitivního karcinomu prostaty. Bylo zjištěno, že tato léčba významně prodlužuje celkové přežití u pacientů s vysoce rizikovým onemocněním (Gleasonovo skóre $>$ 8, přítomnost \geq 3 lézí na kostním skenu a přítomnost viscerálního postižení). Tyto výsledky již ve svých doporučeních zohlednily Evropská onkologická společnost i Evropská urologická společnost.

e-mail: urologie@ftn.cz



KARCINOM PLIC

NOVINKY V LÉČBĚ ALK + NSCLC

L. HAVEL

Pneumologická klinika 1. LF UK
a Thomayerovy nemocnice, Praha

Klíčová slova: inhibitory ALK, léčba, trend

Translokace ALK je dnes jednoznačně vnímána jako indikace k cílené léčbě inhibitory ALK. První molekulou, která představovala průlom na tomto poli, byl crizotinib, který v parametru PFS jednoznačně předčil chemoterapii. Záhy se však ukázaly limitace v jeho použití, a to zejména časově omezený efekt účinku, protože většina nemocných progreduje méně než po roce léčby. Další nevýhodou je malá účinnost v CNS, což představuje nevýhodu zásadní: typickým klinickým rysem ALK + NSCLC je vysoká afinita k CNS.

Proto začaly být vyvíjeny nové molekuly, které byly zpočátku zamýšleny jako léčba II. linie po selhání crizotinibu. Jednalo se o alectinib, ceritinib a brigatinib. Všechny tyto molekuly prokázaly svou účinnost.

Dalším trendem bylo přesunutí těchto molekul do I. linie léčby. Zde v účinnosti vesměs překonávaly crizotinib, což postupně vedlo ke změně léčebných doporučení.

Ve sdělení budou prezentována základní data o dostupných inhibitech ALK v současnosti a budou též nastíněny možné směry dalšího vývoje této lékové kategorie.

e-mail: libor.havel@volny.cz

NOVINKY V ADJUVANTNÍ TERAPII PO RESEKCI NSCLC

V. KOLEK

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc
a LF UP v Olomouci

Klíčová slova: adjuvantní chemoterapie, indikace, studie

Adjuvantní chemoterapie je doporučena u pacientů s NSCLC stadia IB (tumor ≥ 4 cm), IIA, IIB, a IIIA po kompletní resekci. Na základě randomizovaných studií bylo ověřeno zlepšení přežití o 5 % (HR 0,89) při použití kombi-

nací s cisplatinou, nejčastěji s vinorelbinem. Tento relativně malý benefit je zatížen tím, že chybějí spolehlivé prediktivní biomarkery, existuje malý počet dokončení všech plánovaných cyklů a vyskytují se vedlejší reakce. V reálné praxi dosahuje používání této léčby v běžné populaci 22–31 %, v regionálně vyhodnocených studiích pak až 78 %. Je patrné, že cisplatinu se používá stejně často jako karboplatinu. Personalizace je zatím velmi omezená a vychází z výskytu komorbidit, věku a potenciální adherence k léčbě. V rozvaze lze zvažovat přítomnost histologických prognostických faktorů nebo biochemických biomarkerů. Spolehlivost je však poměrně nízká. Probíhají studie, zda bude potenciálně možné využívat výskyt řídicích mutací EGFR a ALK nebo PD-L1. V tomto smyslu bylo provedeno několik studií s biologicky cílenou léčbou a probíhají i studie s onkologickou imunoterapií.

Práce byla podpořena grantem AZV 16-32318.

e-mail: vitezslav.kolek@fnol.cz

BIOMARKERY A PREDIKTIVNÍ MARKERY V PNEUMONKOLOGII, TEKUTÁ BIOPSIE

K. NĚMEJCOVÁ

Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: karcinom plic, léčba, strategie

Přesná klasifikace karcinomů plic, zejména ve skupině tzv. nemalobuněčných karcinomů, spolu s hodnocením molekulárních (genetických) a cytogenetických změn má zásadní význam při optimalizaci léčebné strategie, především s ohledem na vývoj nových, speciálních terapeutických metod. Pro nemalobuněčné karcinomy je typická variabilita jak v klinickém průběhu a histopatologickém nálezu, tak i v molekulárněgenetických charakteristikách. Nové poznatky vedly k zásadní změně v přístupu k diagnostice a léčbě především u plicních adenokarcinomů. Identifikace specifických genových aberací umožnila u části těchto nádorů nasazení tzv. cílené (biologické) léčby, a tím zlepšení prognózy pacientů. Navíc se v poslední době prudce rozšířily možnosti imunoterapie jak u adenokarcinomů, tak u karcinomů dlaždicobuněčných.

V České republice je algoritmus histologického vyšetření a molekulárního testování upraven guidelines zahrnujícími Doporučené postupy pro histologické vyšetření



karcinomů plic (schválené Společností českých patologů ČLS JEP), Modrou knihu a aktualizované výstupy z konsenzuálních jednání zástupců odborných společností (tzv. Mutation Day). V současné době jsou v referenčních laboratořích u malých biopsií prováděna hodnocení mutačního stavu genu *EGFR* a *ALK* automaticky v době diagnózy a ostatní vyšetření jsou na vyžádání klinika. Testování *ROS1* a prediktivního markeru *PD-L1* se u NSCLC provádí na vyžádání klinického lékaře. U resektů jsou v současné době všechna vyšetření prováděna na vyžádání onkologem. Testování dalších markerů (*RET*, *HER2*, *MET*, *BRAF*, *RAS*, *KRAS*) je možné, ale v současné době nepatří mezi rutinní prediktivní vyšetření.

Vzhledem k rozšiřování terapeutických možností se však kladou u nádorových onemocnění stále větší požadavky na počet hodnocených markerů včetně prediktorů, což někdy naráží na limity dané často malým množstvím nádorové tkáně, která je pro příslušná vyšetření k dispozici.

V případě, že DNA není dostupná ze vzorku nádorové tkáně nebo pokud výsledek předchozího molekulárního vyšetření nebyl informativní, lze v indikovaných případech využít jako alternativní metodu i vyšetření volně cirkulující DNA, tedy tzv. tekutou biopsii. Prediktivní testování by mělo být přednostně prováděno ze solidní tkáně / cytologických preparátů.

Klíčovým faktorem však stále zůstává úzká multidisciplinární spolupráce a diagnostika plicních procesů by měla být souhrnným dílem spolupracujících pneumologa, radiologa a patologa.

Práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví ČR projektem RVO-VFN 64165.

e-mail: kristyna.nemejcova@vfn.cz

NOVINKY V LÉČBĚ SPINOCELULÁRNÍ PLICNÍ RAKOVINY

M. PEŠEK

Klinika pneumologie a ftizeologie FN Plzeň

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic, klasifikace, terapie

Zatímco ještě před patnácti lety byl nemalobuněčný karcinom plic (dále jen „NSCLC“) vnímán jako jedna cho-

roba, v současné době existuje obrovský rozdíl v tom, je-li pacientovi diagnostikován adenokarcinom, nebo skvamózní NSCLC. V případě adenokarcinomu je provedena molekulární analýza, která může u této histologie definovat případný cíl pro léčbu v I. linii. V případě skvamózní histologie je situace jiná: zde pacient dostává v I. linii většinou chemoterapii v podobném složení, jako se podávala posledních 10–15 let. U skvamózního NSCLC dosud také nebyla stanovena „řídící“ mutace tak jako u 15–20 % pacientů s adenokarcinomem.

Skvamózní a neskvamózní NSCLC se ale neliší jen v tomto ohledu. Ukazuje se, že místo, kde se oba nádory objevují, se může různit: zatímco adenokarcinomy se vyskytují spíše na periférii, skvamózní NSCLC bývá uložen častěji v blízkosti centrálního bronchu. Stejně tak je léčba některým typem chemoterapie (pemetrexed) zřejmě účinnější u pacientů s adenokarcinomem. I pokud jde o bezpečnost, existuje patrně rozdíl mezi oběma histologiemi: bevacizumab není určen k léčbě skvamózních pacientů z důvodu vyššího výskytu hemoptýzy. Podle toho, o kterou histologii se jedná, se liší i výskyt mutací *EGFR* či přítomnost fúzního genu *EML4/ALK*. Obě tyto abnormality jsou častější u adenokarcinomů, a poskytují tak těmto pacientům daleko širší výběr léčebných režimů (terapie namířené proti *EGFR* či *ALK/ROS*). Obě histologie se rovněž liší přítomností/nepřítomností imunohistologických markerů (například *CK5+* a *p63+* u skvamózní histologie a naopak *TTF+*, *CK7+* či *napsin A+* u adenokarcinomů). Velmi intenzivně se též diskutuje o rozdílu mezi oběma histologiemi s ohledem na počet mutací a přítomnost neoantigenů.

Nástup imunoterapie představuje v posledních letech obrovský posun v léčbě NSCLC. V této souvislosti se zdá, že se liší vliv exprese *PD-L1* na odpověď pacientů na imunoterapeutickou léčbu. Zatímco v případě adenokarcinomu vyšší exprese *PD-L1* pravděpodobně zvyšuje odpověď pacientů a dlouhodobé přežití po léčbě nivolumabem, v případě skvamózního NSCLC tato závislost nalezena nebyla a diskutuje se o tom, že důvodem může být vyšší mutační load a výrazná kuřácká historie u skvamózních pacientů^{2, 3}. Podobně se u skvamózních pacientů ukázala nižší závislost na expresi *PD-L1* pro celkové přežití při léčbě pembrolizumabem ve II. linii (HR 0,74 a nesignifikantní přežití vs. docetaxel) v porovnání s adenokarcinomem (HR 0,63 vs. docetaxel)⁴. Obdobně pak v případě atezolizumabu (nezávisle na expresi *PD-L1*) byl rozdíl v mediánu přežití 4,4 mě-



síce v případě adenokarcinomu (15,6 vs. 11,2 měsíce pro docetaxel; $p = 0,0015$), ale jen 1,2 měsíce u skvamózního NSCLC (8,9 vs. 7,7 měsíce pro docetaxel; $p = 0,0383$).

Ze všech těchto dat vyplývá, že rozdíl mezi skvamózním NSCLC a adenokarcinomem je větší, než jsme si ještě donedávna mysleli. Obecně se zdá, že rovněž prognóza skvamózních pacientů byla donedávna horší oproti adenokarcinomům (absence cílené léčby, starší pacienti se silnou expozicí tabákovým karcinogenům, větší a méně diferencované nádory, častější metastatické šíření a vaskulární invazivita¹. I proto jsou současné naděje velmi výrazně vkládány do nových imunoterapeutických přístupů cílících na kontrolní body imunitní reakce (anti PD1, anti PD-L1).

Literatura

1. Kawase A, et al. Differences between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung: are adenocarcinoma and squamous cell carcinoma prognostically equal? *Jpn J Clin Oncol.* 2011 Dec 30;42(3):189–195.
2. Brahmer J, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123–135.
3. Borghaei H, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627–1639.
4. Herbst RS, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Dec 19;387(10027):1540–1550.
5. Rittmeyer A, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated NSCLC (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Dec 12;389(10066):255–265.

e-mail: pesek@fnplzen.cz

ENDOSKOPICKÁ DIAGNOSTIKA SOLITÁRNÍCH PLICNÍCH UZLŮ A POTŘEBA REBIOPSIÍ V PNEUMOONKOLOGII

J. VOTRUBA

I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí VFN v Praze

Klíčová slova: bronchogenní karcinom, diagnostika, staging

Současná medicína stále usiluje o zkvalitnění a zrychlení diagnostiky bronchogenního karcinomu. Jen 20% pacientů

má totiž v době diagnózy lokalizovanou chorobu, zatímco 25% má již rozšíření do regionálních uzlin a 55% má vzdálené metastázy. Nicméně i v případě, kdy je nádor lokalizovaný (bez prorůstání, lymfadenopatie či metastáz), je pětileté přežití jen u 30–40% pacientů. Pokud se však podaří zachytit onemocnění v časném stadiu (ideálně když je nádor ohraničený jenom na sliznici průdušky), šance pacienta na dlouhodobé přežití se prudce zvyšují. Pětiletého přežití pak může dosáhnout až 80% pacientů.

Výrazem úspěchu trendů, které se snaží posouvat diagnostiku plicní rakoviny do časnějších stadií a zpřesňovat staging již známého onemocnění, jsou nové metody bronchologické diagnostiky. Jsou to zejména endobronchiální ultrasonografie (dále jen „EBUS“), metody periferní navigace – elektromagnetické a softwarové – a optická koherenční tomografie. Nejvýznamnějšími se jeví zejména metody endosonografické a metody softwarové a elektromagnetické navigace.

Perbronchiální punkce pomocí EBUS (dále jen „EBUS TBP“) je senzitivní, specifická a bezpečná metoda, která má významně vyšší diagnostickou výpovědní hodnotu než PET/CT. Navzdory jejím nepopíratelným výhodám v diagnostice bronchogenního karcinomu nesmí být PET/CT nikdy jedinou stagingovou metodou pro diagnostiku mediastinálního postižení u operabilních pacientů, u nichž je na CT uzlinový proces větší než 1 cm v krátké ose a/nebo kteří jsou PET pozitivní.

Bylo prokázáno, že i pacienti s uzlinami pod 1 cm v průměru (N0 dle CT kritérií) mají na podkladě EBUS TBP ve skutečnosti mikrometastatické N2/N3 postižení (až ve 22%), někteří i v případě negativity na PET. EBUS dokonce dokáže detekovat mikrometastatické postižení v případě PET i CT negativních mediastinálních uzlin (až ve 22%).

Je tedy zřejmé, že každý operabilní pacient s PET pozitivním mediastinálním nálezem je indikován k biopsii mediastinálních uzlin. Ovšem i v případě, že je PET scan negativní, jsou situace, ve kterých musíme indikovat systematický mediastinální staging pomocí EBUS. Mediastinální staging pomocí EBUS TBP je proto potřebné zvažovat u každého operabilního pacienta s uzlinovým postižením mediastina (včetně diskretního), a to i v případě, že je PET scan negativní.

Diagnostickou výtěžnost periferních plicních lézí signifikantně zlepšuje technika EBUS radiální. Senzitivita pro



periferní uzly se udává mezi 61 a 80 % nezávisle na velikosti, výkon ale dosti závisí na vyšetřujícím a jeho expertních dovednostech. Se současným použitím skioskopie se výtěžnost může zvyšovat.

K dalšímu zvýšení výtěžnosti můžeme použít zaváděcí teflonový katétr. Při této technice se ultrazvuková minisonda zavádí dutým zaváděcím katétrem, který se po dosažení léze viditelné na ultrazvuku ponechá na místě, extrahuje se pouze radiální sonda a bioptický nástroj se zavádí katétrem na místo, kde byla léze lokalizována. Zaváděcí katétr tak vlastně slouží jako prodloužený pracovní kanál. Někteří autoři se při tomto způsobu obejdou i bez použití skioskopie, což má výhodu u menších lézí nezobrazitelných na rentgen. Sdružená senzitivita této metody je podle metanalýzy (15) 73 % a specifická 100 %.

Sdělení se soustředí na popis a hodnocení těchto metod v diagnostice a stagingu.

e-mail: jiri.votruba@vfn.cz

52

RADIOTERAPIE PLICNÍ RAKOVINY – UP TO DATE

M. ZEMANOVÁ

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: nádor plic, léčba, studie

NEMALOBUNĚČNÝ PLICNÍ KARCINOM

Časné stadium

Samostatná léčba zářením ve stadiu I je vyhrazena pro nemocné, kteří odmítnou chirurgický výkon nebo jej nemohou podstoupit z interních důvodů. Léčbou první volby je v tomto případě stereotaktická radioterapie – buď v podobě ablativní metody v 1–3 frakcích (dále jen „SABR“) v případě malých periferních tumorů, nebo jako stereotactic body radiation therapy (dále jen „SBRT“) ve více frakcích tam, kde je riziko ablativní dávky vysoké, jako například u centrálně uložených nebo větších nádorů. Metoda dosahuje lokální kontroly po třech letech 90–95 % a více než 70 % tříletého přežití. Tyto výsledky jsou srovnatelné s chirurgickými a v současné době probíhá porovnání účinnosti a bezpečnosti operace oproti SABR/SBRT v randomizovaných studiích u operabilních nemocných stadia I.

Radioterapie u lokálně pokročilého onemocnění

Léčebný postup u lokálně pokročilého nemalobuněčného plicního karcinomu (dále jen „NSCLC“) představuje široké spektrum různých kombinací známých léčebných modalit: operace, chemoterapie (dále jen „CHT“) a radioterapie (dále jen „RT“) v různé sekvenci a načasování. V případě inoperabilního onemocnění je pro nemocné v dobrém celkovém stavu a s přiměřeným rozsahem komorbidit optimální konkomitantní chemoradioterapie (dále jen „konkomCRT“), která je účinnější než RT samotná nebo než sekvenční CRT. Dosud však není definován optimální léčebný režim a je nastolena celá řada otázek týkajících se kombinace a dávek použitých cytostatik, délky terapie, dávky, techniky i frakcionace RT a načasování obou modalit.

Dávka RT

Obvyklou dávkou RT byla celou řadu let normofrakcionace 60–66 Gy / 30–33 frakcí / 1× denně. Výsledky studie s eskalací dávky z 60 Gy (dále jen „SD“) na 74 Gy (dále jen „HD“) prokázaly horší celkové přežití v rameni s vysokou dávkou (medián přežití SD vs. HD: 28,7 vs. 19,5 měsíce, $p = 0,0007$), přičemž četnost příčin úmrtí byla v obou ramenech shodná – nádor plic (72,2 % vs. 73,5 %; $p = 0,84$). Dřívější úmrtí se přičítá toxicitě vyšší dávky, ale není vůbec zřejmé, proč je vyšší dávka spojena i s horší lokální kontrolou – četnost lokální progresy po 18 měsících sledování byla 25,1 % vs. 34,3 % pro SD a HD pacienty ($p = 0,03$). Na základě výsledků této studie se nyní nedoporučuje eskalace dávky při konkomCRT nad 66 (70) Gy mimo kontrolované klinické studie.

Pozměněná frakcionace

Hyperfrakcionace v dávce 1,2–1,5 Gy většinou 2× denně by měla zvýšit účinnost léčby a omezit pozdní toxicitu, metaanalýza provedených studií dokladuje zlepšení pětiletého přežití o 2,5 % ve srovnání s normofrakcionací za cenu zvýšené akutní toxicity zejména v oblasti jícnu a nejlepší účinnosti v případě indukční CHT. Problémem je také organizace léčby – pacient, který čeká na druhou denní dávku minimálně 5–6 hodin musí být hospitalizován, při větším počtu takto léčených se výrazně zvyšuje cena léčby a klesá kapacitní „prostupnost“ ozařovače. Hypofrakcionace s navýšením celkové dávky a zkrácením ozařovací doby je slibný model narážející hlavně na toleranci zdravých tkání. Prospěch již byl ověřen v podobě stereotaktické RT (viz RT časných stadií), u stadia III probíhají klinické studie v kombinaci s CHT.



Technické inovace

Technické inovace (intensity modulated radiotherapy (dále jen „IMRT“), image guided radiotherapy (dále jen „IGRT“)), které umožňují přesnější zacílení svazků záření, kompenzaci dýchacích pohybů a tím snížení zátěže zdravých tkání hrudníku, zejména plic a srdce, prokázaly u NSCLC významně lepší přežití než 3D RT a měly by být při plánování léčby upřednostněny.

Protonová RT

Dozimetrická výhoda protonové RT je „class effect“ této metody, ale otázkou je klinický dopad ve smyslu lepšího přežití nebo doby do progresu ve srovnání s fotonovou terapií. Takový záměr měla studie RTOG 1308, což je bayesiánsky randomizovaná studie porovnávající fotonovou RT s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) s protonovou RT s pasivním rozptylem u nemocných s lokálně pokročilým inoperabilním NSCLC léčených konkromCRT. U každého pacienta bylo vypracováno pár ozařovacích plánů pro protony i fotony a randomizace k jednomu z nich proběhla jen tehdy, když oba plány splňovaly limity pro zdravé tkáně. Pokud ne, bylo ozáření provedeno podle výhodnějšího plánu. Ve výsledku nebyly shledány významné rozdíly ani v četnosti dosažení lokální kontroly po 12 měsících, ani závažného stupně radiační pneumonitidy. Více pacientů bylo jak randomizované, tak i na základě výhodnějšího plánu ozářeno fotony. V případě protonové RT bylo dosaženo významně nižší střední dávky na srdce.

Načasování RT

Jednou z řešených otázek v užití konkromCRT je, zda je účinnější zařadit RT na samý začátek léčby, nebo až po několika cyklech indukční CHT. Jednoznačnou odpověď zatím klinický výzkum nepodává, i když některé prezentované studie svědčí ve prospěch časného zahájení RT, podobně jako se to osvědčilo v případě NSCLC. Podání 2 cyklů indukční CHT a následné konkromCRT je také možné, nicméně v prospěch indukční nebo konsolidační CHT před nebo po vlastní konkromCRT nebyl prokázán a 4 cykly se podávají spíše analogicky k adjuvantní CHT pro větší pravděpodobnost redukce mikrometastáz. RT by měla být zahájena nejpozději po druhém cyklu CHT, jinak u části pacientů nereagujících na CHT hrozí progresu znemožňující radikální ozáření.

Adjuvantní léčba po CRT

Žádná adjuvantní nebo udržovací terapie po ukončení léčby RT nebo konkromCRT nebyla dosud prokazatelně prospěšná. V tomto uspořádání byla nyní testována

imunoonkologická léčba pomocí inhibitorů kontrolních bodů buňky. Nemocní s NSCLC léčení definitivní CRT byli v poměru 2 : 1 randomizováni k léčbě durvalumabem nebo placebem po dobu jednoho roku po ukončení konkromCRT. Doba do progresu byla významně delší při léčbě durvalumabem než placebem (16,8 vs 5,6 měsíce), také střední doba do vzniku vzdálených metastáz nebo do úmrtí byla významně delší. Údaje o celkovém přežití dosud nebyly publikovány.

KonkomCRT u rizikových nemocných s paliativním záměrem

Nemocní s horším výkonnostním stavem nebo více než jednou významnou komorbiditou podstupují většinou sekvenci CHT s RT nebo paliativní terapii (samostatná RT či samostatná CHT), případně jsou léčeni symptomaticky. Prospěšnost konkromCRT, byť podávané s paliativním záměrem, byla prokázána randomizovanou studií u rizikových pacientů (velikost nádoru, úbytek hmotnosti, PS2), kteří byli kontraindikováni k léčbě zářením v radikální dávce.

Malobuněčný karcinom

Dávka a frakcionace RT u malobuněčného karcinomu ve stadiu LD byla předmětem studie CONVERT. Srovnáním dvou režimů ozařování, „standardní“ hyperfrakcionace (2× denně 1,5 Gy v 30 frakcích do celkové dávky 45 Gy po dobu 3 týdnů) s „experimentální“ normofrakcionací (1× denně 2,0 Gy v 33 frakcích dávkou 66 Gy po dobu 6,5 týdne při konkromCRT) byly zjištěny srovnatelné výsledky, co se týče přežití i toxicity léčby. Nebyla ovšem prokázána superiorita režimu s normofrakcionací a studie nebyla navržena z hlediska statistické analýzy pro důkaz non-inferiority, takže přísně statisticky vzato by měla zůstat standardem hyperfrakcionace, která se ale na většině pracovišť nepoužívá zejména z organizačních důvodů, a výsledkem studie je doporučení používat uvedenou normofrakcionaci tam, kde není možné podat hyperfrakcionaci.

U nemocných ve stadiu „extensive disease“ má ozáření nitrohruďního nádoru význam po dosažení odpovědi na CHT, zlepšení přežití se projevuje až po 1–2 letech od randomizace. Trvá diskuze o významu zařazení preventivní RT neurokrania, jejíž prospěch byl dokázán metaanalýzami z přelomu století. Studie z poslední doby dokládají, že tam, kde jsou před PCI vyloučeny metastázy pomocí MRI a probíhá frekventní sledování pomocí MRI každé tři měsíce, je přínos PCI nejistý.

e-mail: milada.zemanova@vfn.cz



HEMATOONKOLOGIE

POPULATION-BASED ANALYSIS OF ELDERLY PATIENTS (> 70 YEARS) WITH PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA: A RESULTS FROM CZECH LYMPHOMA STUDY GROUP (CLSG) REGISTRY

A. JANIKOVA¹, R. PYTLIK⁴, Z. BORTLICEK², P. KLENER⁴, V. CAMPR³, N. KOPALOVA¹, K. BENESOVA⁴, J. HAMOUZOVA⁴, D. BELADA⁵, V. PROCHAZKA⁶, J. PIRNOS⁸, J. DURAS⁹, H. MOCIKOVA¹⁰, J. MAYER¹, M. TRNENY⁴

¹Department of Internal Medicine – Hematology and Oncology, Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic

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

³Department of Pathology and Molecular Medicine, 2nd Faculty of Medicine, Charles University, and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

⁴1st Department of Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University, and General University Hospital in Prague, Czech Republic

⁵4th Department of Internal medicine – Haematology, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Králove, Czech Republic

⁶Department of Hemato-oncology, University Hospital Olomouc, Czech Republic

⁷Department of Hematooncology, Charles University and University Hospital in Pilsen, Czech Republic

⁸Department of Oncology, Nemocnice Ceske Budejovice, Czech Republic

⁹Department of Haematooncology, Univerzitní nemocnice Ostrava, Czech Republic

¹⁰Internal Clinic of Haematology, Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Key words: T-cell lymphomas (PTCL), elderly patients, Czech Lymphoma Study Group (CLSG) Registry

Introduction

Peripheral T-cell lymphomas (PTCL) is a heterogeneous group of aggressive lymphomas with usually poor prognosis. Age was identified as the independent risk factor in many studies. Elderly patients suffer from comorbidities, impaired organ functions, and poor performance status resulting in worse tolerance of therapy and its

efficacy. Data on outcome, prognosis and treatment efficacy for elderly patients with PTCLs are sparse.

Methods

We used data of 941 newly diagnosed PTCLs registered into CLSG database between January 1999 and March 2015 with last follow-up in February 2016. CLSG database covers approximately 85% of all newly diagnosed Non-Hodgkin's lymphomas (NHLs) in the Czech Republic. For the analysis, 208 patients with age >70 years at diagnosis were selected.

Results

Totally, PTCLs accounted for about 8.7% (454/5210) patients of all NHLs in population younger 60 years, but only about 5.8% (208/3561) NHL patients older 70 years. Median age was 76ys (71–91ys), 94 (45%) were women, lactate dehydrogenase (LDH) was elevated in 130/208 (62.5%) pts., ECOG \geq 2 had 80 (38%) pts., and advanced clinical stage III–IV presented 132/208 (63.5%) pts. We identified following subtypes: PTCL-NOS (Peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified) 89/208 (43%), Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) 34/208 (16.3%), Cutaneous Anaplastic large cell lymphoma (C-ALCL) 10/208 (4.8%), Mycosis fungoides / Sézary syndrome (MF/SS) together 29/208 (14%), NK/T nasal lymphoma (NK/T) 2/208 (1%), Angioimmunoblastic lymphoma (AITL) 17/208 (8.1%), Cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disease 1/208 (0.5%), T-lymphoblastic lymphoma/leukemia (T-LBL) 3/208 (1.4%), T-cell lymphoma without specification (T-NHL) 17/208 (8.1%). Distribution of PTCL subtypes changed significantly with age. There was higher proportion of PTCL-NOS (43% vs. 34%; p.001) and MF/SS (14% vs. 4.8%; p < .001) in elderly patients (>70ys) compared to younger cohort (\leq 70ys; n = 725). Contrary, percentage of ALCL (16.3% vs. 27%; p < .001) with main difference in ALK+ cases (2% vs. 11%; p < .001), and NK/T (1% vs. 5%; p .003) was lower in elderly PTCLs, whereas the incidence of AITL (8.1% vs. 6.6%) or EATL (3.4% vs. 3%) was similar in both age subgroups.

For the whole cohort of PTCLs (> 70ys), the 5-year overall survival (OS) was 30% and 5-year progression free survival (PFS) was 21% regardless of subtype or stage. Progression is fatal event in elderly patients with median survival about 8 months only. There were significant survival differences between patients (> 70ys vs. \leq 70ys) according to PTCL subtype; PTCL-NOS 5 yr-OS 23% vs. 43% (p .00001), ALCL ALK+ 5-yr OS not reached vs. 79%



($p = .01$), ALCL ALK- 5 yr-OS 24% vs. 50% ($p .001$). Patients with AITL or EATL showed no age-related survival differences.

First-line chemotherapy was administered in majority of cases (67%); CHOP-like regimen was given in 78 (37%) pts., COP-like in 44 (21%) pts., and other chemotherapy in 18 (9%) cases. Local therapy (surgery, radiotherapy) was administered in first line in 17 (8%) pts., no or palliative therapy (corticoids) was given in 34 (17%) pts., initial therapy was unknown in 17 (8%) cases.

We compared two subgroups of patients according to first line chemotherapy CHOP ($n = 75$) vs. COP ($n = 41$). Median age was 74ys (71–84) vs. 79ys (71–89), high IPI was presented in 29% vs. 50% of patients ($p .001$). Complete response (CR) was achieved in 35/75 (47%) CHOP treated patients, and in 7/41 (17%) patients managed with COP ($p = .001$). Contrary, there were 12/75 (16%) progression in CHOP arm compared to 10/41 (24%) COP treated pts. Five-year OS was 28% vs. 15% better in CHOP group ($p .029$) and 5-yr PFS 25% vs. 10%, respectively.

Conclusions

In population-based analysis of adult Caucasian PTCL patients, we identified mild decreasing incidence with age. There were significant age-related distribution differences of PTCL subtypes with shift to preponderance of PTCL-NOS, Mycosis fungoides, and NK/T nasal lymphoma in elderly patients. Worse survival in elderly PTCLs corresponded with worse survival especially of PTCL-NOS and ALCL subtypes. Despite the baseline differences (COP managed pts. had higher IPI), there is tendency that anthracycline-based chemotherapy (CHOP) brings better results with higher proportion of CR and lower progression/relapse rate projected in longer survival.

e-mail: Janikova.Andrea@fnbrno.cz

MANAGEMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH MANTLE CELL LYMPHOMA

P. KLENER

1st Department of Medicine – Department of Hematology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, General University Hospital in Prague, Czech Republic

Key words: Mantle cell lymphoma, subtype of B-cell non Hodgkin lymphoma, immunochemotherapy, chemotherapy

Mantle cell lymphoma (MCL) is an incurable subtype of B-cell non Hodgkin lymphoma. Median age of patients with MCL at diagnosis is 67 years. Currently, the frontline treatment of elderly patients is based either on immunochemotherapy combining anti-CD20 monoclonal antibody rituximab (R) and chemotherapy. The most widely used chemotherapy regimen include either a combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin and prednisone (CHOP), or bendamustine (B). Recently, Visco *et al.* demonstrated remarkable efficacy of combination of R-B and anti-leukemic agent cytarabine in the front-line therapy of elderly MCL patients. Similarly, an observational trial of the Czech lymphoma study group for elderly / comorbid MCL patients demonstrated safety and high efficacy of implementing cytarabine to frontline therapy based on R-CHOP (regimen based on alternation of R-CHOP and R-cytarabine, 3 + 3 cycles). Importantly, landmark study of the European MCL Network demonstrated significant survival benefit of maintenance therapy based on rituximab, which is now considered a standard of care for all elderly MCL patients.

Mantle cell lymphoma is a chronically-relapsing malignancy. In recent 10-15 years several new innovative agents have been approved for salvage therapy of patients with relapsed or refractory disease. Ibrutinib is a B-cell receptor inhibitor, blocking a Bruton tyrosine-kinase (BTK) protein thereby inhibiting prosurvival signals from the microenvironment. Landmark study of Dreyling *et al.* demonstrated marked survival benefit of ibrutinib over an mTOR inhibitor temsirolimus. Lenalidomide is an immunomodulatory agent with multiple ways of anti-lymphoma activity. In principal lenalidomide improves anti-tumor immune responses by restoring immune synapses and improving functions of NK and T-lymphocytes. BCL2 molecule is a key antiapoptotic protein and its overexpression is a hallmark of virtually all MCL patients. BCL2 small molecule inhibitor venetoclax represents a highly promising agent triggering apoptosis by displacing proapoptotic molecules bound on BCL2.

Although it is impossible to present precise numbers, it appears that overall survival has more than doubled over the last 10-15 years from 3-5 years to 6-8 years. The remarkable improvement of survival parameters is given in large part by implementing new drugs in the induction (cytarabine), addition of rituximab mainte-



nance, and availability of several highly effective lines of therapy accessible even for elderly (or even very elderly) patients with relapsed MCL. Some of the innovative “non-chemotherapy” agents are now being tested in the frontline settings in an attempt to decrease toxicity and induce better control (or even eradication) of the lymphoma. It is thus plausible that within next 10-15 years we will witness further improvement of the survival parameters with potential cure (or permanent control) of this type of aggressive lymphoma.

e-mail: pavel.klener2@vfn.cz

LÉČBA NEMOCNÝCH S DIFUZNÍM VELKOBUNĚČNÝM LYMFOMEM

V. PROCHÁZKA¹, T. FÜRST², T. PAPAŽÍK¹

¹Hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc a LF UP v Olomouci

²Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky PF UP v Olomouci

56

Klíčová slova: non-Hodgkinův lymfom, starší pacienti, léčba

Úvod

Difuzní velkobuněčný B lymfom (Diffuse Large B-cell Lymphoma, dále jen „DLBCL“) je nejčastějším typem non-Hodgkinova lymfomu v České republice a tvoří 45,4% všech lymfomů, přičemž polovina nemocných je diagnostikována ve věku vyšším než 60 let. DLBCL je považováno za primárně vyléčitelné onemocnění. Léčebné výsledky starších nemocných jsou však přes aplikaci chemoterapie v kombinaci s monoklonální protilátkou (rituximab) stále neuspokojivé.

Cíl

Účastníky sympozia chceme seznámit se současným stavem léčby starších nemocných s DLBCL.

Metodika

Stanovení terapeutického plánu pacienta se neobejde bez stanovení individuálního rizika a důkladného vyšetření celkové zdatnosti (fitness) nemocného. Jako standardní prognostický nástroj byl léta využíván mezinárodní prognostický index (International Prognostic Index, IPI), který byl navržen pro celou populaci nemocných v éře před zavedením biologické léčby. V současné době se prosazují věkově specifická prognostická skóre, jako na-

příklad E-IPI (elderly IPI) nebo český prognostický index ABE-3. Klíčem ke stanovení léčebné strategie je stanovení fitness nemocného, nejčastěji pomocí standardizovaných škál komorbidit (Charlson Comorbidity Index), případně pomocí tzv. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA).

Výsledky

Zlatým standardem úvodní léčby DLBCL zůstává imunochemoterapie R-CHOP (rituximab-cyklofosamid-doxorubicin-vinkristin-prednison) aplikovaná ve 21denních intervalech. Nemocní ve velmi dobré kondici ve věku do 65–70 let mohou profitovat z intenzivnějších režimů s etoposidem (R-ACVBP), případně z vysocedávkované léčby s autologní transplantací krvetvorných buněk. Napak křehcí (frail) a komorbidní nemocní jsou kandidáty redukované terapie (R-miniCHOP). Pacienti s kardiálním onemocněním mohou profitovat z protokolů léčby, kde je antracyklin nahrazen etoposidem, případně anthracendionem (pixantrone), které mají významně redukované kardiotoxické působení. Léčba relapsu je svízelná a stav nemocných obvykle neumožní aplikaci standardních zachranných platinových režimů. Uplatnění tak nacházejí alternativní režimy s bendamustinem, gemcitabinem, imunodulační látky (lenalidomid), případně radioterapie.

Závěr

Věk představuje nezávislý negativní prognostický faktor přežití u pacientů s lymfomy. Horší léčebné výsledky v populaci pacientů s DLBCL mohou být způsobeny aplikací méně intenzivních chemoterapeutických režimů, nižší tolerancí léčby i biologickými charakteristikami lymfomu. Na druhou stranu nemocní, kteří dosáhnou kompletní remise lymfomu, mají naději na trvalé vyléčení.

e-mail: vit.prochazka@fnol.cz

TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK U STARŠÍCH NEMOCNÝCH S LYMFOMEM

R. PYTLÍK^{1,2}, K. POLGÁROVÁ¹, M. TRNKOVÁ¹, P. BLAHOVCOVÁ¹, B. VACKOVÁ¹, E. KONÍŘOVÁ¹, P. KLENER JR.^{1,3}, K. BENEŠOVÁ¹, M. TRNĚNÝ¹

¹1. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

³Ústav patologické fyziologie 1. LF UK, Praha

Klíčová slova: lymfom, transplantace, starší pacienti



Úvod

Autologní transplantace krvetočných buněk (dále jen „ASCT“) je standardní metodou léčby u nemocných s relabovaným či refrakterním lymfomem a je částí léčby I. linie u některých diagnóz, zejména u lymfomu z buněk pláště (dále jen „MCL“). U starších pacientů (≥ 60 let) je mnohem méně údajů o této léčebné modalitě než u pacientů mladších a studie většinou zahrnují jen pacienty, u kterých skutečně došlo k transplantaci. V naší práci analyzujeme i nemocné, kteří byli pouze mobilizováni, a v subanalýze relabovaných/refrakterních (dále jen „R/R“) pacientů i ty, kteří byli indikováni, ale nedostali se ani k mobilizaci krvetočných buněk.

Metodika

Jde o retrospektivní studii pacientů indikovaných k ASCT v letech 2006–2016 na 1. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Pacienti ≥ 60 let s jakýmkoli typem lymfomu indikovaní k transplantaci byli identifikováni na základě transplantačních záznamů a záznamů z transplantačních indikačních seminářů. Data byla doplněna z formulářů EBMT a registračních záznamů. Kategorická data byla srovnávána Pearsonovým chí-kvadrát testem, spojitá data Mannovým-Whitneyovým U testem. Křivky přežití byly konstruovány Kaplanovou-Meierovou metodou a srovnávány log-rank testem.

Výsledky

V první fázi bylo identifikováno 155 mobilizovaných a 119 (77%) aktuálně transplantovaných pacientů. Věkový medián při mobilizaci byl 64 let, 62% pacientů bylo mladších 65 let a 61% pacientů byli muži. Nejčastějšími diagnózami byly MCL (29%), difuzní velkobuněčný B lymfom (dále jen „DLBCL“, 28%) a folikulární lymfom (dále jen „FL“, 19%). Pouze 4 pacienti měli Hodgkinův lymfom. Z této skupiny bylo zvláště analyzováno 41 pacientů s MCL transplantovaných v rámci léčby I. linie. Medián přežití nebyl dosažen, s 2letým celkovým přežitím (dále jen „OS“) 81,4% pro pacienty 60–65 let a 86,9% pro pacienty > 65 let (p = NS).

Ve druhé fázi byl soubor rozšířen na celkem 196 pacientů indikovaných k ASCT, z nichž bylo mobilizováno 164 (84%) a transplantováno 124 nemocných (63%). Z tohoto rozšířeného souboru byla podrobně analyzována skupina 119 pacientů indikovaných k transplantaci s R/R onemocněním. Věkový medián této skupiny při indikaci k ASCT byl 64 let a 52% tvořili muži. Nejčastějšími diagnózami byl DLBCL (41%) a FL (30%). K mobilizaci z této skupi-

ny dospělo 83% pacientů a k transplantaci 55% pacientů. Nejčastějšími důvody, proč pacienti nebyli transplantováni, bylo rezistentní onemocnění, nedostatečný sběr krvetočných buněk a toxicita léčby. Medián OS byl 55,9 měsíce pro celou skupinu a 103,7 měsíce pro skutečně transplantované pacienty. Když byli srovnáni pacienti transplantovaní s pacienty netransplantovanými z jiných důvodů než pro relaps mezi indikací a transplantační procedurou, přežití transplantovaných pacientů bylo sice delší, ale rozdíl v přežití nebyly statisticky signifikantní.

Závěr

Autologní transplantace je léčebná modalita, která dosahuje dobrých výsledků u pacientů nad 60 let. Z celkového počtu indikovaných pacientů dospěly téměř dvě třetiny k transplantaci, u R/R pacientů to bylo 55%. Celkové přežívání je velmi povzbuzující. Na paměti je ovšem nutno mít, že již indikační proces představuje určitou selekci pacientů, přičemž pacienti s těžkými komorbidity či v celkově špatném stavu indikováni nejsou.

Podpořeno granty Ministerstva zdravotnictví ČR AZV16-34405A, AZV16-310092A a AZV 17-28980A.

e-mail: pytlíkr@seznam.cz

PŘÍSTUP KE STARŠÍM NEMOCNÝM S HODGKINOVÝM LYMFOMEM

A. SÝKOROVÁ¹, H. MÓCIKOVÁ², M. LUKÁŠOVÁ³, J. KOŘEN⁴, L. GAHÉROVÁ², V. PROCHÁZKA³, D. BELADA¹, P. ŠTĚPÁNKOVÁ¹, K. KLÁSKOVÁ², K. CHROUST⁵, J. MARKOVÁ²

¹IV. interní hematologická klinika a LF UK, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

³Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

⁴I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

⁵DSC Services, s.r.o., Tišnov

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, starší pacienti, výzkum

Úvod

Pacienti s Hodgkinovým lymfomem (dále jen „HL“) ve věku ≥ 60 let představují 15–35% ze všech případů



HL. Prognóza této skupiny nemocných je výrazně horší ve srovnání s mladšími pacienty. Diagnóza je stanovena většinou v pokročilém stadiu onemocnění, častější je asociace s virem Epsteinova a Barrové, častěji jsou přítomny B symptomy, histologicky převažuje subtyp se smíšenou buněčností a onemocnění se chová agresivněji než u mladších nemocných. Prognóza je ovlivněna celkovým zdravotním stavem, komorbiditami a nízkou tolerancí k intenzivnější chemoterapii (dále jen „CHT“). S ohledem na komorbidita a toxicitu terapie je v průběhu CHT nutné dávky redukovat.

Soubor nemocných a výsledky

V českém registru HL bylo v letech 1995 až 2016 zaregistrováno 182 pacientů (dále jen „p“) s klasickým HL ve věku ≥ 60 let. Medián věku byl 67 (60–83) let, podtyp se smíšenou buněčností byl zjištěn u 49,5 % p a pokročilé stadium u 68,7 % p. Samostatná CHT byla použita u 66,5 % p, kombinace CHT s radioterapií (dále jen „RT“) u 26,9 % p. Antracyklinový režim byl použit u 83 % p, samostatná RT u 2,3 % p a 1 p byl po chirurgické excizi pouze sledován. Celkové odpovědi po I. linii léčby bylo dosaženo u 85,6 % (kompletní remise u 70,7 %), stabilní nemoci u 0,55 %, primární progresi u 6,6 % p a u 6,6 % p nebyla léčebná odpověď hodnotitelná. Z pacientů, kteří dosáhli kompletní remise, zrelabovalo 18 (14 %). Medián sledování souboru je 4,5 roku. Medián přežití bez relapsu/progrese (dále jen „PFS“) byl 10,1 roku a medián celkového přežití (dále jen „OS“) 11,3 roku. Dvouleté PFS bylo 75,7 % a dvouleté OS bylo 81,7 %. Celkem žije 61,5 % a 38,5 % (70 p) zemřelo.

Závěr

Přežití nemocných v českém registru HL je srovnatelné s literárními údaji u této skupiny starších nemocných. Dlouhodobé přežití nemocných bylo v našem souboru závislé na léčbě antracyklinovým režimem, na výši CIRS a na tíži vstupní lymfopenie. V současnosti probíhají prospektivní klinické studie s použitím nových léků (brentuximab vedotin, nivolumab, pembrolizumab) a s cílem zvýšit účinnost a snížit toxicitu léčby u této skupiny nemocných.

Práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví ČR AZV 16-29857A.

e-mail: ali.sykorova@seznam.cz

PREVENCE V ONKOLOGII

15 LET SCREENINGOVÉHO PROGRAMU U KARCINOMU PRSU V ČR

J. DANĚŠ

Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: karcinom prsu, screening, program

Screening karcinomu prsu byl v České republice zahájen na začátku roku 2002 a předcházelo mu několik let příprav, analýza screeningů v jiných zemích a zkušenosti s oportunním screeningem. Česko přitom stálo před nelehkým úkolem: transformovat nekvalitní oportunní screening prováděný při absenci kontroly kvality a dostatečných zkušeností lékařů i ostatních zdravotnických pracovníků na velkém množství malých pracovišť. Bylo rozhodnuto postupovat v několika krocích a program zavádět po částech jen tam, kde pracoviště vyhoví poměrně přísným podmínkám. Jako nejschůdnější a nejstabilnější se ukázalo financování screeningů zdravotními pojišťovnami.

Od samého počátku byl program plně organizovaný, s jasně definovanými pravidly a sítí kontrolovaných akreditovaných center. Nedílnou součástí byla již od prvního roku fungování (od roku 2003) informační podpora, která umožňuje průběžné hodnocení fungování celého screeningového procesu prostřednictvím indikátorů kvality, a to na úrovni center, okresů, krajů i celé ČR. Současně se sleduje dopad screeningů na cílovou populaci. Všechna centra zapojená do screeningů akceptovala sběr dat v určené datové struktuře a jejich export ke zpracování a vyhodnocení v IBA MU v Brně.

Výsledky screeningů pravidelně oznamují experti (IBA, KOMD a AMA CZ) na brněnské konferenci Audit mamografického screeningů v praxi, která se koná v podzimních měsících. Konference je mimo jiné i příležitostí k diskuzím o směřování programu a jeho zlepšování.

Za dobu trvání screeningů byl zhoubný nádor (drtivá většina z nich v časných stádiích s úspěšnou léčbou) odhalen u 36 734 žen a do konce roku 2016 bylo provedeno celkem 6 917 465 screeningových mamografií. Aktuální pokrytí žen ve věku 45–69 let činí 62,9 %.

Díky screeningům se při rostoucí incidenci trvale snižuje mortalita (celkem -18,4) a program má jednoznačně



dopad na pokročilost onemocnění. Podíl nádorů v klinickém stadiu I se dlouhodobě zvyšuje (ve screeningu 76 %). Detekční míra se v posledních deseti letech dlouhodobě nemění a je zcela v doporučených hodnotách (5,7 / 1000 vyšetřených žen), stabilní je také podíl DCIS (asi 11 %). Podle mezinárodní studie OECD je u nás pozorováno druhé největší snížení úmrtnosti na karcinom prsu mezi státy EU a naše republika se tak dostala mezi země s nižší úmrtností.

Hlavním problémem je stagnující účast (pokrytí) ve věkových skupinách 45–69 a 50–69, kde má být efektivita programu nejvyšší. Počet vyšetření se sice lehce zvyšuje, ale mimo tento věkový interval. Program zvaný žen, zahájený v roce 2014, měl jen omezený vliv.

V přednášce se zamýšlíme nad dalším směřováním programu s ohledem na probíhající projekt EU ECIBC (European Commission Initiative on Breast Cancer) a nastiňujeme možná řešení ke zlepšení účasti.

e-mail: jan.danes@vfh.cz

GENETICKÉ PORADENSTVÍ A SLEDOVÁNÍ ZDRAVÝCH NOSIČŮ RIZIKOVÝCH MUTACÍ

M. KOUDOVÁ
GENNET, Praha

Klíčová slova: genetické vyšetření, vrozená predispozice, prevence

Cílem genetického vyšetření je identifikace pacientů a rodin s vrozenou dispozicí k určitým typům nádorů, specifikace onkologického rizika pro další členy rodiny a doporučení vhodné prevence v těchto rodinách.

Vyšetření začíná genetickou konzultací, při které je s pacientem podrobně rozebrána jeho osobní a rodinná anamnéza (nejméně třígenerační). Důležité jsou informace o typu nádorového onemocnění, věku diagnózy a výsledku histologického vyšetření. Klinický genetik pak na základě analýzy těchto údajů rozhodne, zda je u pacienta, eventuálně u jeho příbuzného indikováno molekulárněgenetické vyšetření – testování predispozičních genů. Pokud je to možné, snažíme se genetické testování zahájit vždy u člena rodiny s prodělaným nádorovým onemocněním. Pokud již nikdo s prodělaným

nádorovým onemocněním nežije, je možno testovat přímé příbuzné pacienta.

V současnosti je většina pacientů vyšetřována metodou sekvenování nové generace s využitím onkopanelů, při němž je v rámci jednoho laboratorního testu testováno až 200 genů. Mutace v různých genech totiž mohou být příčinou stejného nádorového onemocnění a stejně tak se určitý typ nádoru může rozvinout na podkladě predispozice způsobené mutacemi v různých genech. Tato metoda je nejen ekonomičtější než klasická postupná analýza jednotlivých genů, ale především zkracuje dobu vyšetření, a výsledky genetického vyšetření (nutné před operací nebo kvůli léčbě pacienta) tak mohou být k dispozici již do tří týdnů. Nalezená mutace je vždy ověřována klasickou sekvenací (Sanger) nebo jinou metodou z druhého nezávislého vzorku DNA pacienta.

Pokud je u pacienta prokázána vrozená predispozice k nádorům (mutace genu), je pokrevním příbuzným nabídnut tzv. prediktivní test. Jedná se o cílené genetické vyšetření dané mutace ke zjištění, zda jsou též nositeli mutace, a k upřesnění jejich onkologického rizika. Prediktivní testy se většinou provádějí v dospělosti, pouze v některých případech je možné testovat již děti (to závisí na očekávaném věku možné manifestace nádorového onemocnění). Pokud v rodině kauzální mutace prokázána není, je u příbuzných hodnoceno empirické riziko vzniku nádorů dle rodinné anamnézy (například celoživotní kumulativní riziko karcinomu prsu podle Clausových tabulek) a dle toho jim je doporučena vhodná dispenzarizace.

Výsledky genetického vyšetření jsou pacientovi a rodině sděleny a vysvětleny při závěrečné genetické konzultaci, při které je také předána zpráva s vyjádřením onkologického rizika a návrhem preventivních opatření. Ta zahrnují zařazení do speciálních sledovacích programů od mladého věku k časně diagnostice případného nádorového onemocnění, možnosti preventivních operací ke snížení rizika manifestace onemocnění u nositelů mutací (například bilaterální mastektomie a adnexektomie u nositelů mutací v genech *BRCA 1* a *BRCA 2*) a doporučení pro samotnou léčbu nádorů (například kontraindikace radioterapie u nositelů mutace genu *TP53*). Pokud se genetické vyšetření týká osob v reprodukčním věku, je v některých případech před plánováním koncepce doporučeno vyšetření jejich partnerů k prevenci AR dědičných nádorových onemocnění (například Fanconiho



anémie, Nijmegen breakage syndrom) u budoucích dětí a také jsou konzultovány možnosti preimplantační genetické diagnostiky (v některých případech i prenatalní diagnostiky) k eliminaci přenosu nádorové predispozice na další generaci.

Indikační klinická kritéria ke genetickému vyšetření pro dědičné nádorové syndromy a také doporučená dispenzarizace pro nositele mutace byla publikována v Supplementech Klinické onkologie v roce 2009, 2012 a 2016 (k dispozici ke stažení ve formátu PDF na <https://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/>).

e-mail: monika.koudova@gennet.cz

PREVENCE ZHOUBNÝCH ONEMOCNĚNÍ V ORDINACI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE

N. KRÁL

Praktický lékař, Praha

60

Klíčová slova: screening, kolorektální karcinom, prevence, primární péče, praktický lékař

Prevence jako taková je nedílnou součástí náplně práce každého praktického lékaře. Jedná se o prevenci týkající se nejen onkologických onemocnění, ale i kardiovaskulárních chorob či diabetu. Onkologická prevence v primární péči zasahuje do všech orgánových soustav, ať už se věnujeme oblasti plicní, urologické, gynekologické, nebo například gastroenterologické. Praktický lékař má v popisu práce věnovat se všem typům prevence: primární, sekundární, terciární i kvarterní.

Praktický lékař hraje zásadní úlohu především ve screeningu kolorektálního karcinomu. Screening kolorektálního karcinomu byl v České republice zaveden již v roce 2000 a proces byl dvojstupňový. Screeningovou metodou byl guajakový test na okultní krvácení (dále jen „gTOKS“) vydávaný praktickým lékařem jednou za dva roky, v případě jeho pozitivitu následovala kolonoskopie. Screening nedosahoval dostatečné adherence české populace a účast nepřesahovala 20%.

V roce 2009 došlo k podstatným změnám screeningového programu: gTOKS byl nahrazen testem imunochemickým (dále jen „iTOKS“), upravil se screeningový interval, novou modalitou se stala primární screeningová kolono-

skopie ve věku 55 let jako varianta k iTOKS. Do screeningu byli přizváni gynekologové. Přestože ve věkové kategorii 50–70 let došlo k nárůstu účasti na 28%, screening nedosahoval potřebného pokrytí 40–50%. V roce 2014 byl zaveden populační screening kolorektálního karcinomu a tím došlo k výraznému zvýšení účasti české populace (v roce 2016 se pohybovala okolo 32%), na adresné zvaní zareagovalo celkem 20,9% oslovených. S vyšší účastí se prodloužila i čekací doba na kolonoskopii. Nevýhodou je i značná variabilita v pozitivitě iTOKS.

Vzhledem k nenaplněným cílům je nutné zvážit další změny ve screeningu. Je nutné také zohlednit pouze malý efekt inovací zavedených v roce 2009. Na druhou stranu velmi pozitivním faktorem je stabilizace incidence a trvalý pokles mortality kolorektálního karcinomu v České republice, což dokládá i pozice České republiky v mezinárodním srovnání.

e-mail: norbert.kral@seznam.cz

ONKOLOGICKÁ LÉČBA A KOUŘENÍ

E. KRÁLÍKOVÁ

Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky

1. LF UK a VFN v Praze

Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: kouření, léčba kuřáků, intervence, lékové interakce

Poté, co dojde ke stanovení onkologické diagnózy, ovlivňuje aktivní i pasivní kouření významně jak účinek a průběh pacientovy léčby, tak dobu přežití. Nabídka léčby závislosti na tabáku by měla být standardní součástí onkologické péče ze strany lékařů i sester a dalších zdravotníků.

Jak motivovat pacienta?

Operace (jakýkoli chirurgický zákrok) má u kuřáků horší výsledky – pomalejší hojení, častější potřeba reoperace, delší pobyt na JIP, delší hospitalizace, častější respirační, oběhové i další komplikace. Kouření snižuje účinek **radio-terapie**. To platí i o řadě **chemoterapeutik**: cigarety mají významné lékové interakce s řadou léků – obecně zrychlují jejich metabolismus a snižují tak účinek. Kromě některých **chemoterapeutik**, jako jsou erlotinib, anti TNF α , riocigvát, gefitinib, irinotecan, docetaxel, paklitaxel,



gemcitabin, jsou to i další léky, které onkologičtí pacienti mohou užívat, například **antidepresiva** jako amitriptylin, amoxapin, clomipramin, dosulepin, doxepin, imipramin, lofepramin, nortriptylin, protriptylin, trimipramin, **anxiolytika** jako triazolam, alprazolam, oxazepam, lorazepam, **antipsychotika** jako klozapin, fluphenazin, haloperidol či olanzapin, dále warfarin, teofylin a řada dalších.

Onkologickým pacientům se nevyhýbají ani **obecné dopady kouření**, jako je snížení imunity, častější záněty, vyšší riziko sekundárních nádorů. Kouření snižuje kvalitu života, významně zkracuje dobu přežití těch onkologických pacientů, kteří po diagnóze v kouření pokračují oproti těm, kteří v této době kouřit přestali.

Jak intervenovat?

Onkologický personál nemívá času nazbyt. Nejkratší verzi krátké intervence je však možné aplikovat do 30 vteřin. Zahrnuje tři body:

1. **zeptat se** každého pacienta na kouření;
2. kuřákovi **jasně doporučit přestat** („Přestat kouřit je velmi důležité pro výsledek léčby.“);
3. **nabídnout pomoc** (v této nejkratší verzi alespoň podat leták s popisem, jak přestat kouřit, případně kam se obrátit).

Můžeme také přímo doporučit nejbližší centrum pro závislé na tabáku (po celé ČR je těchto center přes 40), některé z více než 100 poradenských center v lékárnách či Národní linku pro odvykání kouření (tel.: 800 350 000). Všechny tyto kontakty jsou na webu Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku (www.slzt.cz). Pokud má lékař nebo sestra na onkologii několik minut, může s pacientem probrat jeho nejčastější kuřácké situace a snažit se jej přimět, aby si pro ně dopředu našel nekuřácké řešení, a navíc doporučit farmakoterapii k potlačení abstinence příznaků: vareniklin či bupropion (léky vázané na recept) nebo některou z forem náhradní terapie nikotinem (volně prodejná v lékárně, může doporučit i sestra) – ve formě náplastí, žvýkaček, pastilek nebo ústního spreje.

Vhodné jsou kontroly a trvalí podpora nekuřáctví či případně dalších pokusů přestat kouřit: relapsy bývají součástí tohoto chronického onemocnění (diagnóza F17 – poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním tabáku, Z58.7 – expozice pasivnímu kouření).

e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz

Inzerce


OBJEDNEJTE SI PŘEDPLATNÉ

PRO NELEKÁŘE | samostatné
Zdravotnické noviny
Roční za 1.196 Kč


PRO LÉKÁŘE | včetně odborné
přílohy ZN plus
Roční za 1.456 Kč

Telefon: 225 985 225 (8.00 až 18.00 h); e-mail: send@send.cz
web: www.zdravky.eu/predplatne

ZN ZDRAVOTNICKÉ NOVINY

 Zdravotnické noviny – aktuální a odborné informace ze zdravotnictví a sociální péče se dozvíte každý týden od nás

ZN+ PLUS

 ZN Plus – odborná příloha týdeníku Zdravotnické noviny pro lékaře a farmaceuty



Váš partner
pro léčbu
chronické
a průlomové
bolesti.



Mylan

Better Health
for a **Better World**



PARALELNÍ SEKCE

ČTVRTEK 25. 1. 2018

PARALELNÍ LÉKAŘSKÁ SEKCE

TRANSMUKÓZNÍ FENTANYL JAKO ZÁCHRANNÁ MEDIKACE V LÉČBĚ PRŮLOMOVÉ BOLESTI

L. HOLUBEC

Oddělení klinické onkologie Nemocnice Na Homolce,
Praha

Klíčová slova: průlomová bolest, TMF, léčba

V odborné praxi se stále častěji setkáváme s pojmem průlomová bolest (dále jen „PB“), kterým označujeme epizody silné bolesti, které trvají obvykle 10–60 minut a vyskytují se u nemocných, kteří mají jinak dobře kontrolovanou léčbu chronické bolesti. PB postihuje 60–85 % nemocných s chronickou nádorovou bolestí. Bývá pro ni charakteristický rychlý nástup a relativně krátká doba trvání.

K účinné léčbě PB je za předpokladu dobře kontrolované chronické bolesti nutno použít analgetika s co nejkratší dobou nástupu i účinku. Léčbu atak PB řešíme tzv. záchrannou („rescue“) medikací. Koncept této medikace vychází z předpokladu, že epizody vzestupu intenzity bolesti lze řešit podáním rychle působícího analgetika. Dle metodických pokynů pro farmakoterapii bolesti z roku 2016 je odbornými společnostmi v tomto případě doporučeno užití rychle působících transmukózních fentanylů (dále jen „TMF“). Praxe ale bývá často opačná.

V léčbě PB jsou velmi často používány kombinace běžně dostupných analgetik, která jsou dostupná ve volném prodeji či na běžný recept. Zásadním problémem těchto kombinací je pomalý nástup účinku a dále stropový efekt, kdy při opakovaném podání hrozí překročení denních bezpečných dávek. Nesteroidní antiflogistika a slabé opioidy ve vysokých dávkách mají obecně velmi špatný bezpečnostní profil. Vzájemné kombinace těchto léků a jejich nadužívání vedou k závažným nežádoucím účinkům, které často znemožňují léčbu samotného nádorového onemocnění. Zvláště u onkologických

nemocných je proto v současné době doporučena léčba pomocí nových aplikačních forem TMF. Fentanyl je vysoce lipofilní syntetický μ -opioidní agonista 90–100× silnější než morfin. Profil nežádoucích účinků je stejný jako u ostatních silných opioidů (nauzea, vertigo, bolesti hlavy, sedativní účinek, zvracení, únava, obstipace), zároveň však není parenchymově toxický, neovlivňuje hemokoagulační kaskádu a nezpůsobuje gastropatii. Díky dobrému bezpečnostnímu profilu jsou proto TMF vhodné i pro léčbu polymorbidních nemocných a nemocných s poruchou funkce jater a ledvin.

Výhodou TMF je jejich velmi rychlý nástup účinku (po 7–10 minutách, plný účinek po 30 minutách) a krátká doba analgetického efektu (průměrně 4 hodiny), čímž kopíruje intenzitu průlomové bolesti. Další výhodou všech forem TMF je, že díky vysoké lipofilitě se většinou část účinné látky vstřebává přes bukalní nebo nazální sliznici a neprochází do cévního řečiště bez průchodu játry, který u fentanylu jinak vede k významnému snížení plazmatické koncentrace.

TMF jsou k dispozici v několika aplikačních formách: nosní sprej, efervescentní tablety k bukalní a sublingvální aplikaci a tenký film pro bukalní aplikaci. Především u formy bukalních tablet můžeme v odborné literatuře zaznamenat klinické kazuistiky i zpracované pilotní soubory nemocných, kteří jsou v rámci managementu PB tzv. záchrannou medikací pomocí TMF preventivně vybaveni. Princip spočívá v tom, že dobře spolupracující nemocný, u kterého předpokládáme PB (například Pancoastův tumor, náročné diagnostické vyšetření, anamnéza předchozích PB), je vybaven záchrannou medikací dříve, než se PB objeví či dojde k její dekompenzaci z hlediska intenzity nebo frekvence. Princip fungování tzv. záchranné medikace pomocí TMF prezentují autoři formou klinických kazuistik.

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

e-mail: holubeclubos@gmail.com



KARCINOM Z MERKELOVÝCH BUNĚK: VZÁCNÝ, ALE NEBEZPEČNÝ

I. KRAJSOVÁ

Oddělení dermatoonkologie, Dermatovenerologická klinika VFN v Praze

Klíčová slova: karcinom z Merkelových buněk, metastázy, léčba

Karcinom z Merkelových buněk (dále jen „MCC“) je vzácné nádorové onemocnění kůže, které postihuje převážně jedince bílé rasy (> 90 % případů). Významnými faktory v etiopatogenezi MCC je infekce Polyomavirem Merkelových buněk, UV záření a imunoprese. Incidence MCC v České republice není dosud systematicky zpracována. Lze předpokládat, že bude podobná té, která je uváděna v Německu (0,3–0,4 / 100 000 obyvatel), což by pro Českou republiku v přepočtu odpovídalo 30–40 novým případům MCC ročně. MCC se vyskytuje častěji u mužů (60–70 %) než u žen (30–40 %). Klinicky se objevuje nejčastěji v oblasti hlavy a krku, méně často na končetinách a trupu. MCC je vysoce agresivní nádor. V době stanovení primární diagnózy je u ~ 37 % pacientů zjištěno i postižení lymfatických uzlin a u 10–15 % jsou již přítomny vzdálené metastázy. Relativní mortalita MCC je vyšší než mortalita kožního melanomu. Nádorové specifická úmrtnost bez rozlišení stadia nádoru je ~ 40 %, ale u pacientů s metastazujícím MCC ~ 98 %.

Základní léčbou primárního MCC je radikální chirurgická excize s 1–2cm lemem zdravé tkáně. Při pozitivitě sentinelové uzliny je doplněna o disekci spádových lymfatických uzlin. Adjuvantní radioterapie se doporučuje pouze při nemožnosti provést jednoznačně radikální excizi primárního nádoru a/nebo po disekci pozitivních lymfatických uzlin. Adjuvantní chemoterapie významně neprodlužuje ani dobu do relapsu, ani celkovou dobu přežití, proto se její použití nedoporučuje. V léčbě lokoregionálních relapsů je léčebný přístup obdobný jako u primárního nádoru.

V léčbě metastazujícího MCC (dále jen „mMCC“) se v současné době používá systémová chemoterapie, zejména kombinace platiny a etoposidu ± topotecanu. Ačkoli je četnost objektivních odpovědí (dále jen „ORR“) relativně vysoká (50–60 %), trvání odpovědi (dále jen „DoR“) je obvykle velmi krátké (medián 2,8 měsíce). Tomu odpovídá i velmi krátká doba přežití bez

progrese (medián 3,1 měsíce; v průběhu 10 měsíců dojde k progresi u ~ 90 % pacientů). Medián celkové doby přežití je při použití chemoterapie v I. linii 9,5 měsíce. Pět let od zahájení chemoterapie pro mMCC přežívá < 9 % pacientů. Nízkomolekulární inhibitory kináz (imatinib, cabozantinib, pazopanib) nebyly až dosud v léčbě mMCC příliš účinné stejně jako analoga somatostatinu. Podle prvních výsledků klinických studií se zdá, že zlomem v léčbě mMCC budou inhibitory kontrolních bodů imunity. Ty se aktuálně týkají monoklonálních protilátek namířených proti inhibičnímu koreceptoru PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) nebo jeho ligandu PD-L1 (avelumab). Ve srovnání s chemoterapií je ORR při monoterapii uvedenými protilátkami stejná nebo vyšší (56–75 %). Zásadní rozdíl proti chemoterapii spočívá v tom, že dosažené odpovědi jsou setrvalé a dlouhodobé. Například u avelumabu (anti-PD-L1), který byl jako první schválen pro léčbu mMCC, je v léčbě I. linie DoR ≥ 3 měsíce 100 % a ≥ 6 měsíců 89 %. V případě pembrolizumabu přežívá 6 měsíců bez progresu 67 %, oproti 24 % při chemoterapii. V České republice se léčba mMCC pomocí protilátek proti PD-1/PD-L1 bude odhadem týkat ne více než 10 pacientů ročně.

Literatura

- Schadendorf D, Lebbé C, zur Hausen A, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer*. 2017;71:53–69.
- Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*. 2016;5:2294–301.
- Nghiem PT, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016;374:2542–52.
- Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1374–85.
- D'Angelo SP, Russel J, Hassel JC, et al. First-line (1L) avelumab treatment in patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Preliminary data from an ongoing study. *J Clin Oncol*. 2017;35 (suppl; abstr 9530).
- D'Angelo SP, Russell J, Hassel J, et al. Avelumab treatment in chemotherapy-naive patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma. *ESMO*, 2017, abstract No. 1227P.

e-mail: Ivana.krajsova@vfn.cz



NEOADJUVANTNÍ A ADJUVANTNÍ TERAPIE HER2-POZITIVNÍHO KARCINOMU PRSU

A. PAULÍK

Klinika onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice
Hradec Králové a LF UK v Hradci Králové

Klíčová slova: receptor HER2, pozitivita, markery, výzkum

HER2-pozitivní karcinom prsu tvoří zhruba 15% ze všech karcinomů prsu. Je spojen s agresivnějším průběhem nemoci, časnějším metastazováním (především do parenchymatózních orgánů a mozku), kratším přežitím a relativní rezistencí k hormonoterapii a chemoterapii. Cílená léčba namířená proti receptoru HER2 ovšem tyto nepříznivé biologické a klinické charakteristiky v léčbě časného / lokálně pokročilého i metastatického onemocnění výrazně mění.

Cílem systémové léčby nemetastatického onemocnění je zabránit návratu nemoci a snížit riziko úmrtí. Současný výzkum je zaměřen na použití kombinované anti HER2 terapie společně s chemoterapií či hormonoterapií, zavedení nových molekul do terapie, jejich kombinace, zvýšení efektivity terapie či snížení její toxicity. Zásadním úkolem je nalézt prediktivní markery a následně tailoring systémové kombinované léčby, které by u konkrétního pacienta vedly k dosažení nejlepšího možného léčebného výsledku.

e-mail: a.paulik@seznam.cz

VLASTNÍ ZKUŠENOST S AXITINIBEM V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KARCINOMU LEDVINY

I. RICHTER^{1,2}, J. DVOŘÁK², V. HEJZLAROVÁ¹, J. BARTOŠ¹

¹Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Liberec

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

Klíčová slova: karcinom ledviny, axitinib, studie

Úvod

V současnosti máme standardně definované tři cílené terapie pro pacienty s metastatickým karcinomem ledviny (dále jen „mRCC“). Jedním z novějších představitelů léčby II. linie mRCC je axitinib, který řadíme mezi selektivní inhibitory tyrosinkinázových receptorů VEGFR 1, VEGFR 2 a VEGFR 3. Cílem prezentace je zhod-

nocení celkem 17 pacientů s mRCC léčených axitinibem na našem oddělení.

Pacienti a metody

Od dubna 2014 do července 2017 jsme axitinibem léčili celkem 17 pacientů, jejichž průměrný věk byl 63 let. Všichni pacienti byli v I. linii předléčení sunitinibem. Axitinib byl zahájen u všech pacientů v dávce 10 mg/den ve dvou denních aplikacích, cyklus à 28 dnů. Léčebnou odpověď jsme hodnotili pomocí kritérií RECIST 1.1. Celkové přežití (dále jen „OS“) = doba od zahájení terapie axitinibem do doby úmrtí nebo do doby poslední kontroly u přeživších pacientů (cenzorovaná data). Přežití bez známek progresu (dále jen „PFS“) = doba od zahájení terapie axitinibem do progresu onemocnění nebo do doby poslední kontroly u pacientů bez progresu (cenzorovaná data). Výpočet OS a PFS byl proveden podle Kaplanovy-Meirovy analýzy (dále jen „KM analýza“). Analyzovali jsme i vliv faktorů (délka předchozí léčby sunitinibem, celkový stav podle ECOG, primární generalizace, vliv toxicity léčby) na léčebné výsledky podle KM analýzy s využitím log-rank testu. Pro nižší počet pacientů v souboru jsme nedělali Coxovu regresní analýzu proporcionálních rizik. Statistickou analýzu provedl biostatistik, vše na úrovni významnosti 0,05.

Výsledky

Toxicita 3.–4. stupně se vyskytla v 47,1% případů a jednalo se výhradně o nehematologické nežádoucí účinky. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla únava, průjem a arteriální hypertenze. Při hodnocení léčebné odpovědi jsme ani u jednoho pacienta nezaznamenali kompletní remisi. Parciální remisi jsme pozorovali u 4 (23,5%), stabilizaci onemocnění u 6 (35,3%) a primární progresi onemocnění u 5 (29,4%) nemocných. Léčebná odpověď nebyla ve 2 případech pro kratší dobu léčby hodnocena. Celkem jsme progresi onemocnění popsali u 12 pacientů. Medián PFS činil 10,5 měsíce (95% CI 3,5–13,8). K datu hodnocení zemřelo 12 pacientů, aktuálně žije 5 nemocných. Medián OS činil 10,63 měsíce (95% CI 6,07–8,43). Při hodnocení vlivu jednotlivých faktorů na PFS a OS jsme pozorovali statisticky významné prodloužení PFS u pacientů s výskytem arteriální hypertenze (14,9 vs. 9,6 měsíce, $p = 0,048$). Vliv arteriální hypertenze na OS nebyl statisticky významný (28,4 vs. 10,5 měsíce, $p = 0,39$). Statisticky jsme prokázali nevýznamné prodloužení PFS (13,6 vs. 7,6 měsíce, $p = 0,94$) a OS (12,1 vs. 10,6 měsíce, $p = 0,8$) u pacientů, kteří byli léčeni v předchozí linii sunitinibem > 12 měsíců. Podobně i pacienti s celkovým



stavem ECOG 0 měli delší PFS (14,9 vs. 9,6 měsíce, $p = 0,27$) i OS (32,6 vs. 10,6 měsíce, $p = 0,43$) než nemocní s ECOG 1. Analogicky i pacienti primárně lokalizovaného onemocnění prokázali statisticky nevýznamné prodloužení PFS (10,5 vs. 4,17, $p = 0,62$) a OS (13,6 vs. 8,27, $p = 0,69$) než nemocní s primárně metastatickým onemocněním.

Závěr

Naše analýza prokázala dobrou účinnost i zvladatelné nežádoucí účinky u pacientů s mRCC léčených axitinibem v rámci našeho centra. Zdá se, že nejvíce z léčby profitovali pacienti s delší předchozí léčbou sunitinibem, pacienti v lepším výkonnostním stavu, nemocní s primárně lokalizovaným onemocněním a hlavně nemocní s výskytem arteriální hypertenze. Na podkladě prezentovaných dat řadíme aktuálně axitinib k preferovaným možnostem léčby II. linie tohoto závažného onemocnění. Po zařazení kabozantinibu a nivolumabu do léčebného algoritmu mRCC bude do budoucna otázkou, jak definovat postavení axitinibu v této indikaci. K dalšímu možnému postupu dojde i po zhodnocení výsledků klinických studií, které hodnotí kombinaci axitinibu s imunoterapií, zvláště v I. linii terapie mRCC.

e-mail: igor.richter@seznam.cz

CO POTŘEBUJÍ ONKOLOGICKY NEMOCNÍ V ČESKÉ REPUBLICE?

A. RUBEŠOVÁ¹, M. ČADKOVÁ SVEJKOVSKÁ¹, Z. DUBOVÁ²

¹Amelie, z.s.

²OSVČ v oblasti výzkumu trhu, Praha

Klíčová slova: průzkum, potřeby, onkologičtí pacienti

Uskutečnili jsme průzkum psychosociálních potřeb onkologicky nemocných lidí, první svého druhu v České republice, který měl za cíl identifikovat potřeby onkologicky nemocných pacientů a zjistit důležitost těchto potřeb pro nemocného člověka. Na základě hloubkových rozhovorů s osmi lidmi se zkušeností s onkologickou nemocí jsme vytvořili Dotazník potřeb onkologicky nemocných, který následně vyplnilo 253 respondentů, především žen s rakovinou prsu. Z odpovědí vyplynulo, že onkologicky nemocní se nejvíce potřebují cítit dobře v rámci zdravotnického systému, tj. především mít

důvěru v lékaře, dostatek vhodně podaných informací o nemoci, léčbě a jejich následcích a dále potřebují, aby k nim zdravotníci přistupovali lidsky. Potřebují také dostat psychickou podporu a orientovat se v tom, na jakou pomoc od státu mají v nemoci a po ní právo. Všechny tyto oblasti můžeme vnímat jako příležitosti pro zlepšení péče o onkologicky nemocné pacienty. Na základě výstupů výzkumu i našich zkušeností s přímou prací s klienty jsme vytvořili praktická doporučení pro nemocné, jejich blízké i pro lékaře.

e-mail: psycholog@amelie-zs.cz

POSTAVENÍ, ROLE A ÚSKALÍ CHEMOTERAPIE U KARCINOMU PANKREATU V BĚŽNÉ PRAXI CENTRA V OBDOBÍ 2012–2015

S. VOKURKA, J. FÍNEK, M. VOTAVOVÁ

Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň a LF UK v Plzni

Klíčová slova: chemoterapie, tumor pankreatu, pacient

Úvod

Chemoterapie (dále jen „CHT“) je v léčbě malignit pankreatu zásadní, realizace ale může být ovlivněna řadou faktorů s dopadem na výsledky.

Cíl

Cílem bylo provést analýzu indikací a výsledků CHT v našem centru.

Metodika

Provedli jsme retrospektivní analýzu pacientů, kteří byli v letech 2012–2015 referováni na ORAK FN Plzeň s tumorem pankreatu.

Výsledky

Do výzkumu byla zařazena data od 348 pacientů ve věku 19–89 let (medián 68), kterým byl nově diagnostikován tumor pankreatu: ve 259 případech (74,5%) šlo o karcinom histologicky/cytologicky verifikovaný, v 73 případech (21%) o v. s. karcinom bez plné verifikace a u 16 pacientů (4,5%) šlo o jiné malignity (NET, NEC, DLBCL, SPT), které zde dále neanalyzujeme.

Pacientům s generalizací ($n = 195$) byla indikována CHT – nejčastěji gemcitabin (66%) nebo FOLFOXIRI



(18 %). CHT byla podána 56 pacientům (29 %), navržena, ale pro komplikace nebo odmítnutí pacientem ne-realizována u 13 pacientů (7 %), 121 pacientům (62 %) nebyla vůbec navržena, stav není známý u 5 pacientů (2 %). U pacientů s lokálním nebo region uzlinovým postižením (n = 137) byla CHT nebo radiochemoterapie (dále jen „radioCHT“) realizována v 62 případech (46 %), navržena, ale pro komplikace nebo odmítnutí pacientem nerealizována u 11 pacientů (7 %). Terapii jsme nenavrhli v 62 případech (46 %), u 1 pacienta není stav známý a u 1 proběhla samostatná radioterapie.

U 4 / 137 léčených (3%) byl záměr léčby neoadjuvantní, adjuvantní CHT nebo radioCHT byla provedena u 24 (61 %) z 38 radikálně operovaných (gemcitabin n = 15, radioCHT totD 45–50, 4 Gy n = 9) pacientů. Paliativní CHT – nejčastěji gemcitabin (67%) nebo FOLFOXIRI (17%) – byla doplněna u 34 / 137 (25%) pacientů.

Indikace CHT při generalizaci s cytologickou/histologickou verifikací karcinomu a bez odmítnutí léčby pacientem byla v roce 2012 navržena u 16% léčených, v roce 2014 u 49% a v roce 2016 u 84% pacientů. Indikace k CHT při lokálním nebo region uzlinovém postižení s cytologickou/histologickou verifikací karcinomu a bez pooperačních komplikací či odmítnutí léčby pacientem byla navržena v roce 2012 u 40%, v roce 2014 u 55% a v roce 2016 u 86% pacientů. Medián OS při generalizaci a nepodstoupení (n = 137) vs. podstoupení (n = 56) CHT byl 2 vs. 8 měsíců (p = 0,0001) a u lokálního nebo region uzlinového postižení při nepodstoupení (n = 74) vs. podstoupení (n = 62) CHT byl 5 vs. 16 měsíců (p = 0,0001).

Závěr

Data jsou přes limitace dané zpracováním pro základní přehled a závěry dostatečná. V letech 2012–2016 došlo k nárůstu indikací CHT, a to jednak vlivem růstu četnosti cytologicky/histologicky verifikovaných případů, jednak vlivem rozhodnutí lékaře o „fit“ stavu pacienta k léčbě. S ohledem na relativně významné, nicméně stále velmi silně limitované výsledky CHT je k indikaci léčby, respektive k finalizaci diagnostiky a stážování nutně pečlivě posouzení stavu a přání pacienta, vždy však s důraznou snahou o vědomí, že CHT může pacientovi určitý prospěch přinést.

e-mail: vokurka@fnplzen.cz

SEKUNDÁRNÝ KOŽNÝ ANGIOSARKÓM PRSNÍKA – KAZUISTIKA

M. WAGNEROVÁ, H. GARANOVÁ
VOÚ, a.s., Košice

Klíčové slova: karcinóm prsníka, angiosarkóm, kazuistika

Karcinóm prsníka je celosvetovo najčastejším zhubným nádorovým ochorením u žien. Incidencia sa každoročne zvyšuje o 1–2% v mnohých krajinách. Ročne sa novodiagnostikuje celosvetovo asi 1 040 000 prípadov. Slovenská republika sa hodnotami štandardnej incidence karcinómu prsníka 47,4 / 100 000 žien zaraďuje ku krajinám so stredným výskytom. V posledných dekádach je jednoznačný trend vzostupnej incidence pri stabilizovanej až klesajúcej mortalite. Je dnes známe, že rôznych klinický priebeh ochorenia u pacientov s histologicky identickými nádormi je výsledkom molekulárnych rozdielností malígných nádorov. Štandardy v liečbe rakoviny prsníka sa tvoria na základe výsledkov rozsiahlych klinických štúdií, každý terapeutický postup by mal byť prispôbený potrebe jednotlivých pacientok, dominuje snaha o individualizáciu indikácie podávanej liečby, s ohľadom na biologickú povahu nádoru a charakteristiku pacientky. Malígne nádory prsníka sú klinicky heterogénne ochorenia a existujúce histologické klasifikácie nie sú schopné úplne zachytiť rôznorodosť ich klinického priebehu.

Karcinóm prsníka je príkladom rýchleho rozvoja vedeckých poznatkov začínajúc od molekulárnej diagnostiky a končiac cieľovou liečbou na molekulárnej úrovni. Klasické delenie na podskupiny podľa klinicko-patologických parametrov nezodpovedá klinickej rozdielnosti tohto ochorenia. Len molekulárna klasifikácia umožňuje rozlíšiť nádory rovnakého histologického obrazu, ale rozdielných biologických vlastností, a tým rozdielnej liečebnej odpovede. V budúcnosti sa iste stane základom pre predikciu biologického správania a následnej liečby molekulárna klasifikácia.

Angiosarkómy (AS) prsníka sú zriedkavé malígne nádory, incidencia 0,05%. Rozdeľujú sa na primárne, t.j. sporadické (vznikajú *de novo* v tkanive prsníka u mladších pacientiek), a sekundárne, vznikajúce buď na podklade lymfedému po mastektómii, takzvané AS pri Stewart-Trevesovom syndróme (ASSTS), alebo kožné AS po konzervatívnom chirurgickom zákroku s následnou rádioterapiou pre karcinóm prsníka (KPRAS).



Primární AS sa nemení, sekundárnych pribúda. Diagnostika kožného AS sa opiera o rastový vzor na podklade histomorfologie (vazofornatívne štruktúry, sitkovité formácie, dobre diferencované cievne kanáliky, nakopené neoplastické cievy, ktoré tvoria hniezda, vaskulárna invázia, nekrózy a epiteloidné črty).

Patogenéza zahŕňa tri teórie:

- indukciu malignity v preexistujúcej benígnej vaskulárnej lézii;
- novú malignitu cestou mutácií indukovaných radiáciou;
- chronický lymfedém.

V literatúre nachádzame kontroverzné údaje o korelácii dávky žiarenia s rizikom vzniku AS. Možná hormonálna závislosť nie je jasná. Diferenciálna diagnostika využíva diferenciálne diagnostické kritéria, ako sú ostré okraje, lokalizácia v hornom kóriu a absencia endotelovej stratifikácie.

Prognóza kožného AS predstavuje agresívne nádory, časté rekurencie, disemináciu. Medián prežívania 1,5–2,5 rokov. Päťročné prežívanie u dobre diferencovaných AS sa pohybuje na úrovni 76 %, u stredne diferencovaných 70 % a u zle diferencovaných 15 %. Tieto nádory metastazujú prevažne do kostí, pľúc a kontralaterálneho prsníka. Pre predikciu prognózy či liečebnej odpovede je nutné komplexné zhodnotenie, ktoré dnes nie je známe.

Autorka prezentuje prípad 62ročnej ženy s lokálne pokročilým nádorom ľavého prsníka klasifikovanom ako IIIb klinické štádium. Histologicky ide o duktálny invazívny karcinóm indikovaný na neoadjuvantnú liečbu s následnou mastektomiou, ktorú pacientka zásadne odmietla. Ďalší priebeh ochorenia je riešený konzervatívnou operáciou a rádioterapiou. Po 60 mesiacoch nastáva relaps diagnostikovaný cestou probatórnej biopsie ako dobre diferencovaný KPRAS. Odporúčaná mastektómia v tejto fáze ochorenia bola pacientkou akceptovaná a vykonaná.

V diskusii autorka poukazuje na základné klinické a morfológické charakteristiky KPRAS, ktoré ho odlišujú od ostatných foriem AS, ako sú jeho výskyt v staršom veku, kratšia doba latencie od radiačnej liečby v porovnaní s ASSTS, chýbanie lymfedému a zriedkavá propagácia do tkaniva prsníka. Prognóza KPRAS je všeobecne zlá, k jej predikcii bude potrebné komplexnejšie zhodnotenie viacerých ukazovateľov.

e-mail: wagnerova@vou.sk

PALIATIVNÍ SEMINÁŘ

ÚSKALÍ TERAPIE LYMFEDÉMU A MEZIOBOROVÁ SPOLUPRÁCE

J. BARKMANOVÁ, M. ŠONKOVÁ, M. VONDRUŠKOVÁ
Lymfologická ambulance Onkologické kliniky 1. LF UK, ÚVN a VFN v Praze

Klíčová slova: otoky, diagnostika, léčba

Lymfatický otok se může na těle pacienta objevit v různých lokalizacích podle konkrétní postižené oblasti. Nejčastěji ho ale vidáme na horních nebo dolních končetinách. Zejména u otoků dolních končetin narážíme v rámci diferenciální diagnózy na velice širokou škálu možností jejich etiologie. Otoky na dolních končetinách mohou být cévního, kardiálního, zánětlivého či traumatického původu. Může se jednat o lipedém, lymfedém nebo jejich kombinaci. Méně častou příčinou jsou nádory, hypoproteinemie, farmakologické nebo endokrinní vlivy. Správná diagnostika, a tedy i následná terapie mnohdy vyžadují mezioborovou spolupráci. Každý typ otoku je třeba léčit jinak a znát také kontraindikace užití pressoterapie a manuální lymfodrenáže. Pokud již víme, že se jedná o lymfatický otok, je pacientovi třeba stanovit individuální plán, správně ho edukovat a vést ke spolupráci, která zpočátku docela dobře funguje. S postupem času se však u chronického postižení stává otok pacientovi přítěží, kterou sám řešit nechce a vyžaduje pomoc lékaře a fyzioterapeuta, aniž by se na léčbě aktivně podílel. Podporou v terapii nám jsou různé typy pomůcek, především elastických návleků a punčoch, které mají svá specifika. Léčbu je možné doplnit o tejpování a použití ultrazvuku. U některých nemocných může být indikována i operační léčba lymfedému.

e-mail: Jaroslava.Barkmanova@vfn.cz

UROLOGICKÉ DYSFUNKCE

T. HANUŠ, M. PEŠL, L. ZÁMEČNÍK
Urologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze a Katedra urologie IPVZ, Praha

Klíčová slova: inkontinence, terapie, multidisciplinární péče

Urologické dysfunkce zahrnují poruchy močení, respektive poruchy kontinence moče, a u mužů sem patří též



poruchy erektilní funkce a fertility. Všechny tyto typy urologických dysfunkcí významně ovlivňují kvalitu života nemocných bez ohledu na věk, pohlaví či etiologii onemocnění. Z etiologického hlediska jsou to různá neurologická onemocnění, jako například spinální dysrafismy ať už zánětlivé, nebo degenerativní, dále vaskulární, úrazové či nádorové afekce CNS, onkologická onemocnění probíhající převážně v pánvi, jako karcinom prostaty, karcinom močového měchýře, karcinom děložního čípku či endometria, ovariální tumory, kolorektální karcinom apod. Malá pánev je oblastí diagnostického i terapeutického zájmu nejen urologů, ale i gynekologů, břišních chirurgů a radioterapeutů. Všechny léčebné modalities aplikované zejména na oblast pánve, a to nejen ty, které se využívají v onkologii, mají svá rizika a možné komplikace a mohou mít negativní vliv na urogenitální trakt. Mezi léčebné modalities ovlivňující anatomickou integritu, respektive funkci močových cest patří systémová chemoterapie, radioterapie a chirurgická léčba. Komplikací systémové léčby mohou být například infekční komplikace typu pyurie, urosepsy, hemoragická cystitida, kandidurie nebo gonadální dysfunkce, jako například oligospermie či azoospermie. Komplikací radiační nebo chirurgické léčby v oblasti břicha a pánve mohou být léze (nejčastěji striktury) močovodu nebo píštěle urovaginální či rektouretrální, poruchy močení ve smyslu retence nebo naopak inkontinence moče. V souvislosti s narůstající incidencí karcinomu prostaty a tomu odpovídajícím zvyšujícím se počtem radikálních prostatektomií narůstá právě incidence stresové inkontinence moče u mužů, která je řešitelná aplikací bulbárního suburetrálního slingu nebo aplikací umělého svěrače uretry. Všichni nemocní s poruchami kontinence v důsledku neurogení dysfunkce nebo v návaznosti na léčbu pánevní malignity vyžadují multidisciplinární lékařskou a ošetrovatelskou péči.

e-mail: tomas.hanus@lf1.cuni.cz

INTEGRACE PALIATIVNÍ PÉČE JAKO SOUČÁST KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ LÉČBY

K. JIRSOVÁ, J. VALCHÁŘ

Integrované onkologické centrum, Nemocnice Na Pleši

Klíčová slova: onkologická léčba, paliativní péče, spolupráce

Paliativní péče je nedílnou součástí komplexní léčby pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním a jejím

cílem je zejména zmírnit symptomy onemocnění a zlepšit kvalitu života. V naší společnosti je však vnímána pouze jako péče na konci života, kdy již aktivní protinádorová léčba neprobíhá. V rámci onkologických center je bohužel léčba onkologická a paliativní poskytována jen vzácně paralelně a koordinovaně. V posledních letech stále přibývá dat, která prokazují benefit časného zahájení a integrace paliativní péče do léčby onkologické, a to nejen na kvalitu života, ale i na zlepšení celkového přežití pacientů. Dlouhodobou snahou našeho pracoviště Nemocnice Na Pleši je přiblížit se celosvětovému trendu, kdy je paliativní péče spolu s vlastní léčbou onkologickou koncipována tak, abychom při maximální kvalitě života a s důrazem na přání a preference pacienta dosáhli co nejlepší kontroly symptomů. Pro úspěšné udržení tohoto konceptu je nezbytné budovat funkční multidisciplinární tým a také využívat veškeré léčebné modalities včetně moderní radioterapie.

e-mail: jirsova@naplesi.cz

e-mail: valchar@naplesi.cz

HISTORIE TESTOSTERONU

K. NESMĚŘÁK

PF UK, Praha

Klíčová slova: testosteron, analogy, léčba

Skutečnost, že pro správný vývoj mládeže v dospělosti samce jsou nutná varlata, je lidstvu známa od nepaměti. Empiricky tak byla předpokládána látka, kterou tento orgán produkuje a která ovlivňuje sexuální život a výkonnost samců. Aristoteles se ve svém spisu *Περὶ ζῴων γενέσεως* (O rozmnožování živočichů) věnuje podrobně úloze varlat a mimo jiné postuluje hypotézu, že z pravého varlete vznikají chlapci, z levého zase dívky. Jeho teorie oplozování, při němž je úkolem spermatu vložit do vajíčka „duši“, byla přijímána po následující dvě tisíciletí. Plinius starší ve své *Naturalis historia* (XXVIII, 80) doporučuje požívání varlat z koně pro zlepšení potence.

První popis morfologie varlat podal ve spisu *Virorum organis generationi inservientibus* z roku 1668 Regnier de Graaf (1641–1673). Pokusy skotského lékaře Johna Huntera (1728–1793) dokázaly endokrinní účinek látek, které ve varlatech vznikají a jsou v nich obsaženy. Na konci 19. století se staly známými experimenty Char-



lese E. Brown-Séquarda (1847–1894), na základě kterých se k léčbě impotence používal extrakt z varlat (Testifortan®). Teprve v první polovině 20. století se podařilo izolovat vlastní steroidní hormony, přičemž se jednalo o nesmírně náročnou práci: Adolf Butenandt (1903–1995) v roce 1931 izoloval testosteron a o dva roky později i androsteron. V roce 1935 syntetizoval chorvatský chemik Leopold Ružička (1887–1976) testosteron chemicky. Na tyto objevy navázaly syntézy mnoha derivátů testosteronu používaných k léčbě. Dnes je známo několik tisíc strukturních analogů. Od 90. let 20. století se rozvíjí transdermální podávání těchto látek.

e-mail: nesmerak@natur.cuni.cz

RADIOTERAPIE KARCINOMU PROSTATY

K. ODRÁŽKA¹⁻⁴, M. DOLEŽEL^{1,2,5}, J. VAŇÁSEK¹, V. ULRYCH¹, A. HLÁVKA¹, J. ŠTUK¹, M. VÍTKOVÁ¹, I. KOLÁŘOVÁ¹, J. MYNAŘÍK¹, L. ZAHRADNÍK¹, E. KOBLÍŽKOVÁ¹, M. VACULÍKOVÁ⁶, A. HAFUDA⁷, P. PROŠVIC⁸

¹Oddělení klinické a radiační onkologie, Multiscan, Pardubická nemocnice

²1. LF UK, Praha

³3. LF UK, Praha

⁴Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

⁵LF UP v Olomouci

⁶Oddělení klinické a radiační onkologie, Oblastní nemocnice Trutnov

⁷Urologické oddělení, Pardubická nemocnice

⁸Urologické oddělení, Nemocnice Náchod

Klíčová slova: radioterapie, karcinom, prostata

Radioterapie a radikální prostatektomie jsou v současnosti dvě základní metody kurativní léčby lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty. K ozařování prostaty je vhodná jak zevní radioterapie, tak intersticiální brachyterapie.

Zevní radioterapie karcinomu prostaty se na přelomu tisíciletí významně posunula dopředu – objevily se nové ozařovací metody, byl prokázán přínos kombinace ozařování a hormonální terapie, zlepšily se výsledky léčby. Plánování radioterapie s využitím počítačové tomografie a kalkulace rozložení dávky v prostoru nastartovaly

rozvoj konformních technik radioterapie [trojrozměrná konformní radioterapie (3D CRT), radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)]. Další pokrok v technologii zobrazování zahájil etapu radioterapie řízené obrazem (IGRT), která posouvá konformní techniky na vyšší úroveň kvality a bezpečnosti. Pokročilé formy radioterapie jsou spojeny s lepší distribucí dávky oproti technikám konvenčním, což se projevuje významným šetřením zdravých tkání.

Obdobný pokrok v plánování léčby nastal rovněž u intersticiální brachyterapie. Standardem je 3D plánování s využitím UZ a CT, případně MRI. Brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem (LDR BT) je vhodná u karcinomu prostaty s nízkým rizikem, zatímco brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (HDR BT) se používá u pacientů se středním a vysokým rizikem, obvykle v kombinaci se zevní radioterapií.

Randomizované studie přinesly důkazy o tom, že supra-konvenční dávky záření zvyšují pravděpodobnost kontroly nádoru. Kombinace radioterapie a neoadjuvantní/adjuvantní hormonální terapie dosahuje u pacientů se středně/vysoce rizikovým karcinomem prostaty lepších výsledků než radioterapie samotná. Randomizované studie ukázaly, že kombinovaná léčba zlepšuje nejenom kontrolu nádoru, ale také celkové přežití.

Protinádorový účinek a toxicitu hypofrakcionované radioterapie (vyšší dávka na jednotlivou frakci, nižší celková dávka, kratší ozařovací série) zkoumala řada randomizovaných studií. K dispozici jsou nejednotné výsledky s omezenou dobou sledování. Protonová radioterapie karcinomu prostaty nemá lepší výsledky než radioterapie fotonová.

e-mail: odrazka@multiscan.cz

PŘÍNOS ČASNÉ INTEGRACE PALIATIVNÍ PÉČE V PODMÍNKÁCH KOC – PŘEDBĚŽNÁ ANALÝZA DAT Z KLINICKÉ STUDIE PALINT

L. POCHOP, O. SLÁMA, L. SVĚTLÁKOVÁ, O. BÍLEK, J. ŠEDO, R. VYZULA

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Klíčová slova: onkologická léčba, paliativní péče, výhody, studie



Ve světové literatuře bylo publikováno několik kontrolovaných studií, které prokázaly benefit časné integrace specializované paliativní péče do onkologické péče. Tento model znamená systematické zapojení paliativního týmu do onkologické péče o pacienty s pokročilým nádorovým onemocněním od začátku léčby. Model časné integrace paliativní péče prokázal příznivý vliv na různé aspekty kvality života a na racionální využití nákladů v posledních měsících života, na zapojení hospicové péče a v některých studiích i na celkové přežití. V českých podmínkách nebyl tento model prozatím testován. Na Masarykově onkologickém ústavu v Brně probíhá od roku 2015 randomizovaná kontrolovaná klinická studie srovnávající model integrované paliativní péče se standardní onkologickou péčí u pacientů s pokročilými solidními nádory (studie PALINT).

Do studie mohou být zařazeni předlčení pacienti s nádorem kolorekta od III. linie a dále pacienti s nově zahájenou nekurativní systémovou chemoterapií u nádoru pankreatu, žaludku, nemalobuněčných plicních karcinomů a tumorů hlavy a krku. V intervenčním rameni jsou pacienti kromě standardní onkologické léčby v pravidelném kontaktu s ambulancí podpůrné a paliativní onkologie, a to minimálně jednou za 6 týdnů. V kontrolním rameni je pacientům poskytována standardní onkologická péče. U pacientů jsou pravidelně hodnoceny různé aspekty kvality života pomocí standardizovaných dotazníků (HADS a EORTC-QoL-Q30). Současně je také hodnocen vliv časné integrace na různé aspekty paliativní péče v závěru života.

Předpokládali jsme zařazení 250 pacientů během 2 kalendářních roků, ale od listopadu 2015 do října 2017 bylo zařazeno pouze 117 pacientů. Předběžná analýza dat prvních 100 zařazených pacientů prokazuje v řadě parametrů signifikantní výsledky ve prospěch intervenční skupiny.

V rámci přednášky budou diskutována úskalí a překážky, se kterými se při realizaci studie setkáváme jak na straně pacientů, tak i ošetřujících klinických onkologů, a obecnější problémy spojené s konceptem časné integrace paliativní péče v podmínkách české onkologie.

Práce byla podpořena grantem AZV: 15-33590A.

e-mail: pochop@mou.cz

INTEGRACE PALIATIVNÍHO PŘÍSTUPU DO PÉČE O ONKOLOGICKÉ PACIENTY

K. RUSINOVÁ, I. MACOVÁ, O. KOPECKÝ, M. ČERVENKOVÁ,
Z. ČEPELÍKOVÁ

Centrum podpůrné a paliativní péče při
Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
1. LF UK a VFN v Praze

*Klíčová slova: paliativní tým, spolupráce,
ošetřující lékař*

Paliativní péče je medicínský obor, který poskytuje péči pacientům se závažným a život limitujícím onemocněním. Jejím cílem je zlepšit kvalitu života pacienta i jeho rodiny a ulevit od symptomů a stresu spojeného se závažným onemocněním. Paliativní péče představuje zvláštní úroveň péče o bio-psycho-socio-spirituální potřeby nemocného. Je poskytována současně s kurativní léčbou v jakémkoli věku a stadiu onemocnění¹.

Podle nejnovějších doporučení² by všichni pacienti s pokročilým nádorovým onemocněním měli mít přístup k onkologické léčbě a souběžně by měly probíhat konzultace s multidisciplinárním paliativním týmem do 8 týdnů od stanovení diagnózy, a to 1× měsíčně.

Hlavní body doporučení

1. Neodkládat odeslání ke konzultaci paliativního týmu u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním až na situaci konce života. Oddalování integrace paliativní péče je zatím standardním postupem pro většinu onkologů, kteří pacienty odesílají buď v posledním měsíci života (32 %), nebo vůbec ne (68 %)³.
2. Je užitečné, aby konzultace byly nabídnuty i rodinným příslušníkům nebo pečovatelům.
3. Optimálně je paliativní péče zajištěna multidisciplinárním týmem podpůrné a paliativní péče.

Evidence pro silné doporučení integrace paliativního týmu je založena na řadě randomizovaných studií, které prokázaly efekt intervence na kvalitu⁴ i délku⁵ života, symptomy bolesti, úzkosti a deprese⁶, ekonomický efekt intervence⁷ atd. Žádná z provedených studií neprokázala negativní efekt.



Kritéria pro načasování integrace paliativního týmu⁸ u onkologicky nemocných pacientů zahrnují:

1. pokročilé nádorové onemocnění (stadium IV u solidních nádorů nebo stadium III u nádorů plic a slinivky);
2. hospitalizace během posledních 30 dní (vyjma plánovaných hospitalizací k podání chemoterapie);
3. hospitalizace trvající déle než 7 dní;
4. aktivní symptomy zahrnující bolest, nauzeu/zvracení, dušnost, delirium a psychosociální problematiku.

Paliativní intervence byla ve většině studií testována v rozsahu hodinového setkání s paliativním týmem 1× měsíčně. V rámci úvodních setkání je hlavním cílem management symptomové zátěže, psychosociální problematika a spirituální podpora. Dalším důležitým bodem je ověření porozumění diagnóze a kontextu onemocnění. Po zvládnutí těchto aspektů je zapotřebí zaměřit se na společné stanovení cílů léčby, eventuálně sestavit dříve vyslovené přání. Častou překážkou indikace konzultace paliativního týmu bývají obavy ze **sdělování prognostických informací**, které souvisejí s pocitem, že tyto informace mohou pacientům „vzít naději“. Je prokázáno, že pacienti, kteří nedostanou relevantní a dostatečné informace od ošetřujícího onkologa, hledají tyto informace na internetu⁹. Dále víme, že naprostá většina pacientů si přeje mít představu o prognóze svého onemocnění, i když je nepříznivá¹⁰; a diskuze o preferencích pacienta v kontextu závěru života zvyšuje šanci na tzv. goals concordant treatment, tedy na takovou intenzitu léčby, která je v souladu s jeho přáními a preferencemi. Pacienti, kteří mají adekvátní představu o prognóze svého onemocnění, vykazují paradoxně lepší kvalitu života, méně úzkostných a depresivních symptomů a stejné nebo delší přežití¹¹.

Ve VFN v Praze bylo v roce 2017 založeno **Centrum podpůrné a paliativní péče**. Multidisciplinární tým je vedený dvěma lékaři paliativní péče, má k dispozici dva psychology, sociálního pracovníka a tři sestry. Tým spolupracuje s nemocničními kaplany a do činnosti byli zapojeni dobrovolníci.

Za 8 měsíců bylo provedeno přes 550 konzilií na řadě pracovišť VFN u onkologických a hematooonkologických pacientů, u pacientů s chronickým pokročilým srdečním selháním nebo pokročilou chronickou obstrukční plicní nemocí. Řada konzultací proběhla u onkologických

pacientů, kteří jsou v průběhu onemocnění hospitalizováni na různých neonkologických pracovištích (interní kliniky, chirurgická pracoviště, neurologie, dermatologie atd.). Někteří pacienti jsou referováni až po ukončení specifické protinádorové léčby nebo v kontextu terminálního stavu v neonkologických oborech, ale postupně se i díky edukační činnosti centra setkáváme s pacienty v časnějších fázích onemocnění, kdy může být prospěch z integrace paliativního přístupu ještě významnější.

Část konzilií je iniciována přímo rodinami pacientů, kteří si informace o přínosu paliativní péče najdou na internetu a kontaktují nás přímo. Několik konzultací se také týkalo sestavení dříve vysloveného přání.

Standardem konzilia paliatra je: klinické vyšetření včetně možnosti ultrazvukového vyšetření u lůžka, koordinace multidisciplinární medicínské rozvahy, strukturovaný rozhovor o diagnóze, prognóze, preferencích a hodnotách pacienta, nastavení realistického cíle léčby ve spolupráci s ošetřujícím lékařem, podpora blízkých, zajištění dostupnosti psychologické a sociální intervence a návaznosti péče a koordinace odborníků v případě multidisciplinárních potřeb pacienta. Pokud je to možné, probíhá (alespoň část konzilia) za přítomnosti ošetřujícího lékaře.

Průměrná **délka konzilia je 60–70 minut**, pacient je konzultován paliativním týmem cca 2,5× za hospitalizaci. Během konzilií se řeší následující problematika: nejčastěji se jedná o management obtížných nebo refrakterních symptomů, společnou rozvalu o plánu péče a realistickém cíli léčby zahrnující jak konzultaci s ošetřujícím lékařem, tak zohledňující hodnoty a preference pacienta a dále podporu a informace jeho rodinným příslušníkům. Dalšími častými důvody konzultace paliativního týmu jsou psychologická podpora a management obtížné komunikace.

Základní **struktura rozhovoru o cílech léčby** se podstatným způsobem liší od rozhovorů, které obvykle vedeme v rámci klinického vyšetření v jednotlivých oborech. Jeho základem je ověření porozumění současnému zdravotnímu stavu a společné sestavení plánu léčby včetně plánu pro zhoršení stavu. Otázky, které během rozhovoru s pacientem usnadní formulaci realistických cílů léčby, jsou například: Řeknete mi o sobě něco bližšího? Co je pro vás důležité? Jak byste si přál dostat informace o zdravotním stavu? Jak rozumíte svému současnému stavu? Jaké informace jste dostal? Jaká jsou vaše očekávání? Jaké jsou vaše obavy? Z čeho čerpáte v životě sílu/odvalu?



Shrnutí

Paliativní péče je obecně uznávaným standardem kvality péče o pacienty se závažným onemocněním, její přínos je prokázán řadou randomizovaných studií a ve VFN v Praze je pro pacienty dostupná. V roce 2017 byla zahájena činnost Centra podpůrné a paliativní péče. Konzultace paliativního týmu se připojuje k rozvaze ošetřujícího týmu a zaměřuje se na zlepšení kvality života pacienta a management symptomů onemocnění a rovněž na psychologickou a sociální podporu pacienta a jeho blízkých.

Literatura

1. Shin J, Temel J. Integrating palliative care: when and how? *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19:344–49.
2. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, Firn JI, Paice JA, Peppercorn JM, Phillips T, Stovall EL, Zimmermann C, Smith TJ. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35:96–112.
3. Smith CB, Phillips T, Smith TJ. Using the New ASCO Clinical Practice Guideline for Palliative Care Concurrent With Oncology Care Using the TEAM Approach. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Meet.* 2017;37:714–23.
4. Ferrell B, Sun V, Hurria A, Cristea M, Raz DJ, Kim JY, Reckamp K, Williams AC, Borneman T, Uman G, Koczywas M. Interdisciplinary Palliative Care for Patients With Lung Cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50:758–67.
5. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:733–42.
6. El-Jawahri A, Jackson VA, Greer JA, Pirl WF, Park ER, Back A, Muzikansky A, Kamdar M, Rinaldi S, Jacobsen J, Fishbein J, Eusebio J, VanDusen H, Nipp RD, Ryan DP, Temel JS. Effect of early integrated palliative care on family caregivers (FC) outcomes for patients with gastrointestinal and lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:234–234.
7. Isenberg SR, Lu C, McQuade J, Razzak R, Weir BW, Gill N, Smith TJ, Holtgrave DR. Economic Evaluation of a Hospital-Based Palliative Care Program. *J Oncol Pract.* 2017;13:e408–20.
8. Adelson K, Paris J, Horton JR, Hernandez-Tellez L, Ricks D, Morrison RS, Smith CB. Standardized Criteria for Palliative Care Consultation on a Solid Tumor Oncology Service Reduces Downstream Health Care Use. *J Oncol Pract.* 2017;13:e431–40.
9. Alston C, Paget L, Halvorson GC, Novelli B, Guest J, Mc-

Cabe P, Hoffman K, Koepke C, Simon M, Sutton S, Okun S, Wicks P, Undem T, Rohrbach V, Von Kohorn I. Communicating with patients on health care evidence. Discussion Paper [Internet]. 2012 Available from: <http://nam.edu/wp-content/uploads/2015/06/evidence>.

10. Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D, Dionne-Odom JN, Ernecoff NC, Hanmer J, Hoydich ZP, Ikejiani DZ, Klein-Fedyshin M, Zimmermann C, Morton SC, Arnold RM, Heller L, Schenker Y. Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016; 316:2104–14.

11. Greer JA, Jacobs JM, El-Jawahri A, Nipp RD, Gallagher ER, Pirl WF, Park ER, Muzikansky A, Jacobsen JC, Jackson VA, Temel JS. Role of Patient Coping Strategies in Understanding the Effects of Early Palliative Care on Quality of Life and Mood. *J Clin Oncol.* 2017;Nov 15.doi: 10.1200/JCO.2017.73.7221: JCO.2017.73.722.

e-mail.: katerina.rusinova@fl1.cuni.cz

TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI U KARCINOMU PROSTATY

T. SVOBODA

Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň

Klíčová slova: nádor prostaty, terapie, multidisciplinární spolupráce

Karcinom prostaty je nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů, v posledních letech navíc dochází k extrémnímu nárůstu jeho incidence a díky úspěšné léčbě především prevalence. K obrovskému pokroku došlo nejen v základním přístupu k nádorům prostaty, kde je jako metoda léčby *lege artis* v indikovaných případech (starší pacient s komorbiditami a náhodně zjištěným lokalizovaným tumorem nízkého gradu, Gleasonova skóre a PSA) využita metoda pečlivého nebo aktivního sledování, ale také v taktice jednotlivých léčebných modalit.

Rozdíl mezi pouhým sledováním a metodou sledování aktivního spočívá kromě pravidelného hodnocení alespoň ve vyšetření *per rectum* a v odběru PSA v opakovaných biopsiích ve druhém uvedeném případě, který značí poněkud invazivnější přístup. Při zjištění zhoršení nálezu je pak volen přechod k vlastní terapii některou ze standardních metod.

Karcinom prostaty je klasicky endokrinně závislé onemocnění a základem terapie tak na počátku bude andro-



gení deprivací terapie (dále jen „ADT“). Z ní však již vymizelo podávání antiandrogenů, které pro primární léčbu nejsou vlivem nižší účinnosti a nepříjemných nežádoucích účinků vůbec vhodné a žádná klinická doporučení je v této fázi onemocnění neuvádějí. Jejich místo je ve II. linii u pokročilého/metastatického postižení, jinak byly zcela nahrazeny podáváním LHRH analog (eventuálně antagonisty). Ty představují absolutní základ po celou dobu endokrinní léčby nádoru prostaty – v I. linii samostatně (po přechodném krátkodobém překonání flare fenoménu antiandrogenem), v další linii jako kombinovaná totální blokáda společně s antiandrogenem a v další době z hlediska úhradové vyhlášky současně i při aplikaci moderních ARTA preparátů enzalutamidu a abirateronu u onemocnění kastračně rezistentního v prechemo- i postchemoindikaci.

Žádná endokrinní léčba však nemá kurativní charakter a pro léčbu nemetastatického karcinomu prostaty lze s tímto záměrem použít pouze dvě metody: radikální prostatektomií a radikální aktinoterapii. Jejich výsledky jsou považovány za srovnatelné, ale po chirurgickém výkonu je větší riziko zhoršení kontinence a erektilní dysfunkce, často je navíc náleží vstupními vyšetřeními podhodnocen a po operaci zbude reziduum nebo vysoké riziko relapsu, které si vynutí zařazení adjuvantní radiotherapie. V některých případech lze s její indikací vyčkat a použít ji jako metodu salvage (záchrannou) až při biochemickém relapsu s průkazem recidivy nebo při opakovaném vzestupu hodnoty PSA nad nejnižší dosaženou hodnotu.

Operace může probíhat standardním otevřeným přístupem, obdobných výsledků však může být dosaženo i technikou laparoskopickou nebo chirurgií robotickou. Nejdůležitější není vlastní typ výkonu, ale osoba operátora.

Ještě větší pokrok učinily techniky ozařovací. Ty moderní jsou založeny na využití radiotherapie s modulovanou intenzitou (zkr. IMRT) a řízenou obrazem (zkr. IGRT), které zajišťují dokonalé cílení záření, ověření polohy cílového objektu v těle pacienta a tím při možnosti aplikace významně vyšších dávek do oblasti nádoru současně lepší šetření zdravých tkání v okolí. Moderní urychlovače umožňují léčbu obloukovou (VMAT či RapidArc) a nejlepších výsledků je dosahováno použitím brachytherapie. Ta je však prováděna jen na několika pracovištích. Léčba protonovým svazkem naproti tomu nemá dosud doložen jakýkoli benefit proti standardní terapii fotonové,

a zůstává tak metodou experimentální. Ani v USA není hrazena jinak než v rámci klinického výzkumu – nemocní jsou zařazováni do klinických studií a jejich výsledky budou s přihlédnutím k profilu pozdní toxicity k dispozici nejdříve za 10–15 let. Metody extrémního zkrácení ozařovacího cyklu (hypofrakcionace) nejsou rovněž v současnosti dostatečně ověřeny a spíše by neměly být používány.

U metastatického onemocnění může svou roli sehrát i chemoterapie, přestože je karcinom prostaty považován za chemorezistentní nádor. V minulosti používaná cytostatika mají jen minimální léčebnou odpověď a příliš k prodloužení přežití nepřispěla, dnes je lékem první volby docetaxel a v následné linii v případě potřeby další z nových taxanů – kabazitaxel. Tuto modalitu můžeme indikovat samostatně po selhání medikamentózní či chirurgické kastrace, eventuálně u pokročilého nádoru s rozsáhlou tumorózní masou a postižením vnitřních orgánů jako známky velmi špatné prognózy současně již v primární léčbě s ADT.

Novou možností jsou léky cílené na androgenní receptory abirateron a enzalutamid. Ukazuje se totiž, že přestože na ADT již onemocnění neodpovídá, na vině jsou různé mechanismy zvýšené regulace, mutace a jiných změn na úrovni těchto receptorů, které vedou ke stimulaci jimi spouštěných drah s následnou progresí onemocnění i bez přítomnosti androgenů.

V neposlední řadě je nutno zmínit ještě dva terapeutické postupy. Jedním z nich je vakcinace, která bohužel zatím není spojena s přínosem ani v našich studiích, ani z celoevropského pohledu, kdy v USA dostupný Sipuleucel-T nezískal úhradu. Proti tomu je však již poměrně běžně používána metoda aplikace Xofiga, radium dichloridu, která u dominantního metastatického postižení skeletu při mizivé toxicitě může být spojena s velmi dobrým efektem, v první řadě s ústupem bolesti a překvapivě i s prodloužením přežití. Efekt však nelze monitorovat pomocí odběrů PSA.

Nejdůležitější tedy zůstává volba optimální léčebné sekvence, tedy posloupnosti endokrinní deprivace, chemoterapie a moderní ARTA. Tak lze významně ovlivnit jak délku, tak kvalitu života nemocných. Skutečností zůstává, že díky pokroku v léčebných metodách došlo ke zlepšení přežití nemocných ve všech stádiích karcinomu prostaty, v případě lokalizovaného postižení není navíc



ke kompletnímu vyléčení každého pacienta třeba léčit, mnohdy postačí jeho sledování. K časnějšímu záchytu onemocnění však zatím nelze využít screening, který zde není efektivní.

Z uvedeného vyplývá, že důležitým faktorem se naopak stala multidisciplinární, týmová spolupráce. Naštěstí dochází k trvalému zlepšování vztahů mezi urology a onkology, ale nevyhnutelné je i rozšiřování zapojení dalších oborů včetně lékařů praktických.

e-mail: svobodat@fnplzen.cz

SOUČASNÉ MOŽNOSTI IMUNOTERAPIE V ONKOLOGII

J. ŠPAČEK

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: imunoterapie, nádorová onemocnění, léčba

Přestože je dohled imunitního systému a jeho vliv na průběh a vývoj nádorových onemocnění znám více než 120 let, myšlenka imunoterapie se v důsledku poznání buněčných a molekulárních mechanismů imunitního systému dočkala svého znovuobjevení až poměrně nedávno. Imunoterapie jakožto léčebná modalita spočívající mimo jiné v ovlivnění regulačních signálů, které udržují imunologickou homeostázu, se jeví jako velice perspektivní a nadějný směr terapie nádorových onemocnění. Využitím monoklonálních protilátek, jež cílí na struktury imunologické synapse, jsme schopni modifikovat intenzitu a dobu působení T lymfocytů, a tím pádem i efektivitu protinádorové buněčné odpovědi. Kromě maligního melanomu je tento druh protinádorové imunoterapie prokazatelně efektivní rovněž u nádorů ledvin, močového měchýře a plic a výzkum běží napříč všemi onkologickými diagnózami. U nádorových onemocnění představuje imunoterapie kompletně odlišný způsob léčby. Necílí totiž na nádor samotný, ale na pacientův imunitní systém, který se snaží podpořit, tak aby mohl nádorové buňky úspěšně eliminovat. Terapie tzv. checkpoint inhibitory zdánlivě odsunuje do pozadí již dříve klinicky ověřenou, ale ne plně efektivní terapii protinádorovými cytokiny. Stejně jako terapie cytokiny nemají zatím ani jiné antigen nespecifické imunoterapeutické postupy na poli nádorové imunoterapie své pevné místo. Nicméně se zdá, že nejlepších možných výsledků se dá dosáhnout pomocí

kombinované léčby. Cílem imunoterapie je posílit specifickou část buněčné imunity a zapojit ji tak do efektivnější destrukce buněk zhoubného nádorového onemocnění. Vzhledem k jednoznačnému trendu rozšiřovat indikační kritéria pro terapii monoklonálními protilátkami aktivními na úrovni imunologické synapse, tzv. blokátory kontrolních bodů imunitní reakce, se objevují doposud nezodpovězené otázky ve smyslu individualizované medicíny v oblasti nádorové imunologie. Závažná autoimunitní toxicita a léčebná odpověď pouze u zhruba třetiny pacientů poukazují v některých případech na urgentní potřebu identifikace vhodného prognostického a ideálně i prediktivního biomarkeru pro nádorovou imunoterapii.

e-mail: jendaspacek@gmail.com

SURGICAL PROCEDURES IN LYMPHOEDEMA

M. WALD¹, L. JAROLÍM², D. TOMÁŠEK³, T. VIDIM⁴, H. VÁCHOVÁ⁵

¹Department of Surgery 2nd Faculty of Medicine, Charles University, Prague and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic, ²2nd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

²Department of Urology Prague, Czech republic

³Department of Plastic Surgery

⁴Center of Vascular Interventions, Department of Surgery, Hospital Kolín, Czech Republic

⁵Department of Rehabilitation and Sports Medicine, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

Key words: lymphedema, liposuction, surgical procedures

Introduction

Without doubt, the gold standard of treatment for chronic lymphedema is Complex Decongestive Therapy (CDT). However, after meticulous CDT, in a number of patients, the limb diameter may increase not only from increased fluid volume, but from growth of fibrolipomatous epifascial tissue.

Material and Methods

The decisive factors for timing the surgical treatment of chronic lymphatic insufficiency and its complications (lymphoedema, lipohypertrophy, recurring attacks of erysipelas) are the time period from the occurrence of the



first symptoms, the clinical finding, the results of lymphoscintigraphy and the condition of the venous system.

In case of pitting lymphoedema without significant lipohypertrophy, an early performance of lympho-venous anastomosis or other microsurgery may be considered. The necessary conditions are a lymphoscintigraphically visible functional collector and a sufficient superficial venous system, i.e. without venous hypertension and reflux.

If the patient is in the stage of non-pitting lipohypertrophy (no matter if this state was preceded by the stage of lymph retention in soft tissues or not), liposuction or some resectional surgery is indicated.

If the patient comes in the stage of pitting lipohypertrophy, possibly with fibrosis of soft tissues, and lymphoscintigraphy proves at least minimal drainage into lymph nodes (in other words a functional lymph collector), it is possible to indicate lympho-venous anastomosis, followed by liposuction after the decrease of the epifascial lymph retention.

If the lymphoscintigraphy does not show any functional collector and conversely a significant accumulation of lymph in the epifascial area with lymph reflux from collectors into soft tissues (dermal backflow) is present, intensive complex decongestive therapy including pharmacotherapy with the aim of achieving non-pitting lipohypertrophy must continue. In case of successful conservative therapy, liposuction or surgical resection may follow.

Very special situation is in the abdominal wall and genital lymphoedema. In these cases is surgical approach individualized according to concrete local situation.

Results

In this lecture the authors present the results of surgical procedures performed in their Department of surgery. Since 2004 they have carried out more than 200 operations for chronic lymphoedema with lipohypertrophy and/or fibrosis. These included liposuction of the upper limbs in 80 and lower limbs in 43 patients; resection of the abdominal wall in 15 patients; debulking surgery in 17 lower limbs and in 2 upper limbs; resection and reconstruction for penoscrotal lymphoedema in 16 and vulvoplasty for female genital lymphoedema in 6 patients.

In last 5 years authors carried out also 27 lympho-venous shunts.

The authors describe indications, contraindications, complications and long-term results.

e-mail: Martin.Wald@fnmotol.cz

ZÁKLADNÍ ONKOLOGICKÝ VÝZKUM

METABOLOMICKÁ A MIGRAČNÍ CHARAKTERISTIKA KARCINOMU PROSTATY NA VÍCESTUPŇOVÉM MODELU IN VITRO

J. GUMULEC, M. RAUDENSKÁ, M. MASÁŘÍK
Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno

Klíčová slova: nádor prostaty, cytoskelet, buněčná tuhost

Úvod

Charakteristickými „hallmarks of cancer“ jsou změny související s migrací v architektuře cytoskeletu a metabolické změny. Z literatury je známo, že snížení buněčné tuhosti stanovené mikroskopii atomárních sil (Youngův modul) jsou nezbytným předpokladem pro metastázování. Obdobně se utilizace některých aminokyselin (například glutaminu) liší v závislosti na pokročilosti nádorového onemocnění.

Cíl

Cílem práce bylo popsat změny fyzikálních vlastností cytoskeletu spolu se změnami hladin aminokyselin prostatických buněk o různém stupni agresivity.

Metodika

Jako model byly použity buněčné linie odvozené od nenádorové prostatické tkáně (dále jen „PNT1A“), primárního tumoru (dále jen „22Rv1“), a metastáz (dále jen „LNCaP“ a „PC-3“). Buňky byly ovlivněny cytostatiky – cisplatinou, docetaxelem a zinkem. Pro analýzu buněčné tuhosti byla provedena mikroskopie atomárních sil, k analýze migrací byl použit scratch test, holografická mikroskopie, aminokyseliny byly detekovány pomocí high performance kapalínové chromatografie.

Výsledky

Youngův modul (buněčná tuhost) byl 1153 ± 52 kPa pro PNT1A, 671 ± 52 kPa pro 22Rv1, 997 ± 52 kPa pro LNCaP a 1210 ± 52 kPa pro PC-3. Stres způsobený cytostatiky výrazně ovlivňuje cytoskeletální architekturu; dochází ke změnám buněčné tuhosti. Na základě změn v amino-



kyselinových profilech bylo zjištěno, že dlouhodobý efekt zinku způsobí u buněk zvýšení agresivity jejich fenotypu; zároveň dochází k expresi genů asociovaných s kmenovostí (*SOX2*, *POU5F1*, *BIRC5*). Poměry aminokyselin Asp/Thr, Asp/Met jsou *in vitro* specifickými a senzitivními indikátory benignity tumoru.

Závěr

Změny v buněčné tuhosti a změny v utilizaci aminokyselin jsou rozdílné pro *in vitro* modely karcinomu prostaty o různém stupni agresivity a mění se po cytostaticích.

Práce byla podpořena projektem Grantové agentury ČR 18-24089S.

e-mail: j.gumulec@med.muni.cz

ROLE WIP1 FOSFATÁZY V NEGATIVNÍ REGULACI P53 DRÁHY

L. MACŮREK

Laboratoř biologie nádorové buňky, ÚMG AV ČR, Praha

Klíčová slova: nestabilita genomu, funkce PPM1D/WIP1 fosfatázy

Nestabilita genomu patří mezi hlavní znaky nádorových buněk a přispívá ke vzniku a růstu nádorů. Zdravé buňky chrání integritu genomu pomocí signálních drah zahrnujících protein kinázy ATM/ATR a tumor suppressor p53. Aktivace této signální dráhy vede k zastavení progresu buněčným cyklem a umožňuje opravu poškození DNA. Somatické mutace *TP53* vedoucí k inaktivaci p53 dráhy jsou velmi časté v solidních nádorech. Nádory s intaktním *TP53* naopak často vykazují zvýšenou expresi negativních regulátorů p53, včetně ubiquitin ligázy MDM2 a protein fosfatázy PPM1D/WIP1. Kombinací molekulárněbiologických, buněčně biologických a biochemických technik a transgenních myších modelů studujeme funkci PPM1D/WIP1 v negativní regulaci p53 dráhy a v onkogenezi. Buňky s cílenou inaktivací PPM1D/WIP1 pomocí CRISPR/Cas9 technologie vykazují zvýšenou aktivitu p53, naopak cílená aktivace PPM1D/WIP1 umožňuje proliferaci buněk i v přítomnosti poškození DNA. V myším modelu adenokarcinomu střeva zvyšuje aktivační mutace PPM1D/WIP1 růst tumoru a negativně ovlivňuje délku přežití. Naopak inhibice WIP1 fosfatázy v nádorových buňkách zvyšuje cytotoxický účinek doxorubicinu a nutlinu-3.

Závěr

V rámci přednášky budou shrnuty nejnovější poznatky o funkci PPM1D/WIP1 fosfatázy ve fyziologické odpovědi na poškození DNA, její úloze v rozvoji nádorových onemocnění a jejímu potencionálnímu využití jako nového farmakologického cíle.

e-mail: libor.macurek@img.cas.cz

GENOTYP A FENOTYP MEMBRÁNOVÝCH TRANSPORTÉRŮ U KARCINOMU PRSU

P. SOUČEK^{1,2}, V. BRYNYCHOVÁ^{1,2}, V. HLAVÁČ^{1,2}, A. KLOUDOVÁ^{1,3}, R. KOŽEVNIKOVÁ⁴, K. RAUŠ⁵, M. TRNKOVÁ⁶, S. MĚŠŤÁKOVÁ⁷, K. KOPEČKOVÁ⁷, M. MRHALOVÁ⁷, R. KODET⁷, J. GATĚK⁸, P. VÁŽAN⁸, D. VRÁNA⁹, R. VACLAVÍKOVÁ^{1,2}

¹Státní zdravotní ústav, Praha

²Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni

³LF UK, Praha

⁴Onkochirurgie, Medicon a.s., Praha

⁵Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

⁶Biolab s.r.o., Praha

⁷Fakultní nemocnice v Motole a 2. LF UK, Praha

⁸Nemocnice ATLAS,a.s., Zlín

⁹Onkologická klinika, Fakultní nemocnice a LF UP v Olomouci

Klíčová slova: genotyp, fenotyp, nádor prsu

Úvod

Předpokládáme, že existují genetické, epigenetické a fenotypické markery, které korelují s výsledkem chemoterapie nádorových onemocnění. Existence těchto markerů byla naznačena řadou studií za pomoci modelových buněčných linií, transgenních zvířecích modelů a studií na tkáňových vzorcích pacientů.

Cíl

Cílem této studie bylo najít souvislost mezi genotypem a fenotypem transportérů léčiv a prognózou a výsledkem terapie karcinomu prsu (C50, OMIM: 114480).

Metodika

Pomocí kvantitativní PCR v reálném čase jsme prostudovali genovou expresi všech 48 známých lidských genů ABC a vybraných SLC transportérů v tkáních pacientek s karcinomem prsu. U genů významně korelujících s kli-



níckými charakteristikami onemocnění jsme provedli genetickou analýzu klasickými metodami a pomocí sekvenování nové generace.

Výsledky

Tato studie poprvé ukázala, že genetická variabilita ve funkční doméně NBD1 transportéru *ABCC1*, který přenáší cytostatika *in vitro* (například antracykliny, taxany atd.), významně koreluje s hladinou transkriptu v cílové tkáni a s přežíváním pacientek s touto diagnózou po komplexní onkologické léčbě.

Závěr

Naše pozorování činí z tohoto transportéru atraktivní kandidátní molekulu (biomarker) pro další studie v oblasti farmakogenomiky a eventuálně i cíl pro vývoj léčby určené ke zlepšení odpovědi pacientů s onkologickým onemocněním na terapii.

Výzkum je podporován granty GAČR P303/12/G163, AZV 15-25618A a 17-28470A a Národním programem udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy.

e-mail: pavel.soucek@szu.cz

AKTIVNÍ IMUNOTERAPIE KARCINOMU OVARIA POMOCÍ DENDRITICKÝCH BUNĚK

R. ŠPÍŠEK

Sotio, Praha, 2. LF UK, Praha

Klíčová slova: adenokarcinom ovaria, protinádorová imunoterapie, dendritické buňky

Experimentální studie prokazují, že imunitní systém hraje významnou roli při rozpoznání nádorových buněk. Existující imunitní odpověď proti nádorovým buňkám je spojena s lepší prognózou nádorového onemocnění. V posledních letech byl učiněn velký pokrok v objasnění mechanismů, které jsou důležité pro rozpoznání nádorových buněk v organismu a pro aktivaci protinádorové imunitní odpovědi. Zároveň byla objasněna řada způsobů, kterými nádorové buňky mohou uniknout imunitnímu dohledu. Přístupy protinádorové imunoterapie se zaměřují na oba výše zmíněné aspekty. Testují se přístupy, které mají za cíl indukci a posílení protinádorové imunitní reakce, ale také přístupy, které specificky cílí

na mechanismy, kterými nádorové buňky unikají imunitní odpovědi.

Jedním z testovaných přístupů tzv. aktivní protinádorové imunoterapie je použití dendritických buněk, které prezentují nádorové antigeny a po podání do organismu pacienta mohou indukovat protinádorovou imunitní odpověď.

Závěr

V rámci randomizovaných klinických studií fáze II jsme testovali použití dendritických buněk u serózního adenokarcinomu ovaria. Do studie SOV01 byly zařazeny pacientky po radikální operaci a prvoliniové chemoterapii. Studie SOV02 probíhala u pacientek s prvním relapsem onemocnění indikovaných k druholiniové chemoterapii. Efekt protinádorové imunoterapie pomocí dendritických buněk byl hodnocen v porovnání se standardní chemoterapií.

e-mail: spisek@sotio.com

RELATIONSHIPS BETWEEN STROMA AND LOCAL IMMUNITY: LOOKING FOR NEW MARKERS FOR EARLY TUMOR DIAGNOSIS

L. VANNUCCI

Laboratory of Immunotherapy, Institute of Microbiology of CAS, v.v.i., Prague

Key words: immune system, immune-pathological parameters, early identification of cancer risk

Background

The immune system plays a role in the development and re-modelling of tissue structures, as known from wound healing or fibrosis in chronic inflammation. A very interesting model is given by the colon mucosa and its changes under different conditions (induced chronic inflammation, induced carcinogenesis, colonization of germ-free animals with bacteria).

Methods

In our studies we followed the adaptation of the collagen scaffold in the conditioned colon mucosa. Samples were analysed for collagen by 2-photon confocal microscopy (second harmonic generation – SHG) and cytokine analysis was performed using isolated mucosa. Some



samples of human tumor, near-tumor and apparently normal far-from-the-tumor mucosa, obtained from surgical specimens of colorectal cancer patients, were also examined with the same methods. TGF-beta and IL-10 resulted involved in a balance with IFN γ and IL-6, while IL-1alpha and IL-1beta were inversely associated with progression of the pro-inflammatory microenvironment. Under DSS – induced colitis, TGF β and IL-10 were differently modulated in the progression of the process and collagen scaffold remodelling. The very quick stromal remodeling was evidenced also in the conventionalization of germ-free animals, in association of activation and regulation of the immune response to the colonizing bacteria. Pro-inflammatory signals were always associated to the quick collagen changes, independently if induced by either aseptic agents (DSS, AOM) or by microbiota. The image analysis of collagen accumulation showed significant differences within colitis or carcinogenesis remodelled stroma, since very early phases. Alterations described in the rat carcinogenesis model were found also in human biopsies from colorectal cancer patients.

Conclusion

The cytokine and microscopic analysis appears to link the results in the near-tumor mucosa to the early changes found in the induced tumor model. Our results are novel and perspective for a definition of new immune-pathological parameters useful for early identification of cancer risk in patients and activation of preventive interventions.

Acknowledgements: grants RVO 61388971 (CZ), Unicredit Bank s.r.o.(CZ), Paul's Bohemia s.r.o., ARPA Foundation (IT).

e-mail: vannucci@biomed.cas.cz

FEOCHROMOCYTOMY A PARAGANGLIOMY: NÁDORY NĚKOLIKA TVÁŘÍ A MNOHA GENŮ

A. VÍCHA

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

Klíčová slova: feochromocytom, paragangliom, gen

Fechromocytomy a paragangliomy (dále jen „FEO/PARA“) jsou katecholaminu produkující nádory. Jako feo-

chromocytomy označujeme nádory vycházející z dřene nadledviny, kdežto jako paragangliomy označujeme nádory, které vycházejí z extraadrenální chromafinní tkáně. Funkčními paragangliomy označujeme ty, jež jsou sekrečně aktivní a jsou lokalizovány nejčastěji v oblasti břicha, páneve a hrudníku. Paragangliomy naopak bývají lokalizovány v oblasti hlavy a krku a jsou často afunkční.

Většina onemocnění se vyskytuje ve sporadické formě, ale až 24 % z nich může být ve formě familiární. Prevalence feochromocytomu se odhaduje mezi 1 : 4500 až 1 : 1700 s roční incidencí 3–8 případů na milion obyvatel v obecné populaci. Až 10 % FEO/PARA je maligních (mají metastatický rozsev nebo jsou to rekurentní tumory).

Na vzniku feochromocytomů a paragangliomů se významně podílejí genetické faktory. V současné době je popsána řada genů (*SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, VHL, RET, NF1, MAX, TMEM127, SDHAF2, KIF1B β , HIF2A, H-RAS, K-RAS, IDH1, FH, BAP1, PHD2/EGLN1, CDKN2A, MAML3*), které se podílejí na vzniku FEO/PARA, zároveň jsou FEO/PARA součástí známých genetických syndromů (MEN 2, VHL, PGL1–4, Pacak-Zhuang). Mnoho mutací nalézáme také v nádorové tkáni jako mutace somatické. Genetické vyšetření může mít i prognostický význam, neboť například mutace v genu *SDHB* jsou spojovány s významně vyšší pravděpodobností maligního průběhu onemocnění. Záchyt mutace může napomoci v diagnostice dalších projevů jednotlivého genetického syndromu, které mohou být i život ohrožující (například medulární karcinom u syndromu MEN 2 nebo tumory CNS a břicha u syndromu VHL).

FEO/PARA můžeme rozdělit do dvou skupin podle změny exprese v genech, které se účastní různých signálních drah: skupina 1 vede k aktivaci pseudohypoxické dráhy (geny *VHL, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD*, pravděpodobně i *HIF2A* a *FH*) skupina 2 zahrnuje receptorové signální kinázy a protein translační cesty (geny *NF1, RET, KIF1B β , TMEM127* a *MAX*).

V současné době není pro metastatické formy onemocnění dostupná kurabilní léčba. Využívají se kombinace cytostatik podávaných u neuroblastomu CDDP nebo CARBO s CYC a VCR. Z cílené terapie pak inhibitory VGFR. Tyto léky zpomalují progresi onemocnění, ale nevedou k vyléčení. Je proto nezbytné zaměřit se



na nové léky cílené terapie, jako jsou například inhibitory HIF, které by mohly přispět k úspěšné terapii těchto onemocnění.

e-mail: ales.vicha@fnmotol.cz

PÁTEK 26. 1. 2018

NEUROONKOLOGICKÁ SEKCE

VYHODNOCENÍ SOUBORU DLOUHODOBĚ PŘEŽÍVAJÍCÍCH PACIENTŮ S GBM V NOC ÚSTÍ NAD LABEM

R. BARTOŠ¹, M. SAMEŠ², D. ŠMEJKALOVÁ MUSILOVÁ³, F. TŘEBICKÝ⁴, G. ŠIMONOVÁ⁵

^{1,2}Neurochirurgická klinika Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem

³Fakulta zdravotnických studií UJEP, Ústí nad Labem

⁴Ústav radiační onkologie 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁵Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce, Praha

Klíčová slova: nádor, doba přežití, léčba

U 10 pacientů s diagnózou multifonního glioblastomu gr. IV, zachycených cestou retrospektivního ambulantního sledování (databáze byla založena v roce 2016), jsme zjistili dobu přežití delší než 2 roky. Prozatímní průměrná doba přežití souboru je 54 měsíců, tzn. > 4 roky (25–108 měsíců).

Jedná se o 4 ženy a 6 mužů; v současné době žije 6 z nich bez zámecké recidivy, u 4 tumor zprogreboval či již zemřeli (3, respektive 1). V případě oněch 6 pacientů (v současné době bez recidivy) je průměrná doba přežití 69 měsíců (3–9 let).

Hodnotíme výsledky histologie, proliferační index a cytogenetiku; ale zejména terapeutický postup u pacientů s dobrou léčebnou odpovědí: použití reradioterapie, stereotaktické radiochirurgie, použitý režim a dávkování chemoterapie a počet a indikaci reoperace v případech recidivy.

e-mail: Robert.Bartos@kzcr.eu

FIBROBLASTOVÝ AKTIVAČNÍ PROTEIN V NÁDOROVÉM MIKROPROSTŘEDÍ GLIOBLASTOMŮ A MOZKOVÝCH METASTÁZ

P. BUŠEK, E. BALÁŽIOVÁ, M. ZUBAL, L. STOLLINOVÁ ŠROMOVÁ, R. MATEU, P. VÝMOLA, M. HILŠER, S. VANÍČKOVÁ, E. KŘEPELA, A. ŠEDO
Ústav biochemie a experimentální onkologie
1. LF UK, Praha

Klíčová slova: FAP, protinádorová léčba, studie

Fibroblastový aktivační protein (FAP, seprase) je membránová proteáza charakteristicky exprimovaná na fibroblastech asociovaných s nádory, která představuje možný nový cíl protinádorové léčby. Naše předcházející práce prokázala zvýšenou expresi této proteázy u podskupiny glioblastomů (GBM, WHO grade IV) v nádorových i stromálních buňkách.

Budou prezentovány výsledky, které poukazují na možnou roli transformujícího růstového faktoru beta 1 (TGF beta 1) jako regulátoru FAP v nádorovém mikroprostředí GBM a prokazující vliv FAP exprimujících stromálních buněk na migraci gliomových a endotelových buněk prostřednictvím solubilních mediátorů. Naše předběžné výsledky dále prokazují vysokou přítomnost FAP exprimujících stromálních buněk i u sekundárních mozkových nádorů. Cílem probíhajících studií je určit význam FAP a FAP pozitivních stromálních buněk při rozvoji primárních a sekundárních mozkových nádorů a testování proprietárních HMPA polymerních nosičů konjugovaných s vysoce specifickým FAP inhibitorem (anti FAP iBodies), které by umožnily léčebné zacílení této proteázy u mozkových nádorů.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-31379A, Progres Q28/1LFUK, LM2015064 EATRIS-CZ.

Literatura

1) Busek P, et al. Fibroblast activation protein alpha is expressed by transformed and stromal cells and is associated with mesenchymal features in glioblastoma. *Tumour Biol.* 2016;37:13961–71.

2) Dvorakova P, Busek P, Knedlik T, et al. Inhibitor-decorated polymer conjugates targeting fibroblast activation protein. *J Med Chem.* 2017;60:8385–93.

e-mail: BusekPetr@seznam.cz



PROHRÁVÁME STÁLE PŘI ŘEŠENÍ RECIDIV GLIOBLASTOMŮ?

O. KALITA¹, M. VAVERKA¹, L. HRABÁLEK¹, M. VRÁNA², R. TROJANEC³, M. MEGOVÁ³, J. DRÁBEK³, P. HOK⁴, P. HLUŠTÍK⁴, L. TUČKOVÁ⁵

¹Neurochirurgická klinika LF UP v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

²Onkologická klinika LF UP v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

³Ústav molekulární a translační medicíny LF UP v Olomouci

⁴Neurologická klinika LF UP v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

⁵Laboratoř molekulární patologie, oddělení patologie LF UP v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Klíčová slova: glioblastom, recidiva, léčba

Úvod

I když je prognóza nemocných s glioblastomem (dále jen „GBM“) stále většinou velmi nepříznivá, existuje část pacientů, u kterých posun v diagnostických a léčebných metodách vedl k prodloužení jak celkové doby přežití (dále jen „OS“), tak i tzv. bezpříznakového období (dále jen „PFS“), což opětovně nastolilo otázku řešení recidiv GBM.

Cílem naší práce je zhodnocení indikace k reoperaci a určení obecné léčebné strategie u pacientů s nejmalignějším subtypem GBM – GBM bez mutace IDH (dále jen „IDH-wt GBM“).

Metoda

Na souboru 116 po sobě jdoucích pacientů bychom chtěli ukázat efekt indikačních kritérií a strategie léčby rekurentních IDH-wt GBM. Jako recidivu hodnotíme zvětšení rezidua o 20–30% velikosti (MRI volumetrické hodnocení), popřípadě vznik nového ložiska po MRI radikální operaci. Za nejlepší postup považujeme opakovanou resekci následovanou onkologickou terapií, v indikovaných případech doporučujeme opakování onkologické terapie.

1. Indikace k opakované resekci:
 - a) doba vzniku recidivy ≥ 6 měsíců od operace;
 - b) klinický stav – Karnofsky skóre (dále jen „KS“) $\geq 70\%$ a performance status (dále jen „PS“) WHO \leq gr. II;
 - c) lokální recidiva bez multifokalit;
 - d) možnost podstatné redukce objemu, minimálně o 70% velikosti (lokalizace nádoru).

2. Indikace k opakované onkoterapii:

- a) doba od primoresekcce ≥ 6 měsíců;
- b) klinický stav – KS ≥ 70 , PS WHO \leq gr. II;
- c) MRI obraz – nemožnost dostatečné redukce objemu nádoru.

Výsledky

Na základě uvedených kritérií bylo vybráno 23 nemocných s rekurentním IDH-wt GBM, kteří byli léčeni opakovanou resekci, chemoterapií či radiací. Léčba takto vybraných pacientů měla pozitivní vliv jak na PFS [10,5 měsíce; (8,94; 17,91)], tak na OS [19,2 měsíce; (15,28; 30,82)].

Závěr

Z výsledků vyplývá, u pacientů s GBM vychází OS i PFS z jejich genetických a imunohistochemických profilů. Tento trend se projevuje i v efektu léčby rekurentních GBM, což bude dokladováno i statistickými výsledky. Profit z opakované operace GBM mají pacienti, kteří splňovali výše uvedená kritéria. Naopak pacienti operovaní pro recidivu GBM, kteří nesplňovali kritéria, prospěch z operace neměli nebo byl mnohem menší. Nejčastějším důvodem pro operaci u pacientů nesplňujících kritéria byla lokalizace, věk, zčásti klinický stav a v neposlední řadě přání pacienta nebo rodiny. Používání PET/CT FLT bylo pro problematickou spolehlivost odlišení recidivy nádoru od jiných expanzivních, postkontrastně se zvýrazňujících procesů (nekróza) opušteno.

e-mail: Ondrej.Kalita@fnol.cz

LYMFOMY CNS – ZKUŠENOSTI NAŠEHO PRACOVIŠTĚ OD R. 2001

J. MORK, J. DOSTÁL, J. MRAČEK, S. VOKURKA, V. PŘIBÁŇ
Neurochirurgická klinika LF UK a FN Plzeň
a Radioterapeutická a onkologická klinika FN Plzeň

Klíčová slova: lymfom, CNS, chirurgická intervence

Lymfom CNS je relativně vzácné onemocnění se závažnou prognózou, jehož incidence se zdá být poslední dobou na vzestupu. Chirurgická intervence na našem pracovišti až na výjimky spočívá v odběru biopsie, po jejímž výsledku je pacient předán do péče hematologů.

Cílem retrospektivní analýzy bylo porovnat výsledky léčby a prognózy pacientů s CNS lymfomem v závislosti na stavu pacienta, věku, druhu terapie a dalších případ-



ných proměnných, jako je přítomnost imunosuprese, EBV, autoimunitních chorob či dalších malignit, přítomnost maligních buněk v CSF. Od roku 2001 do konce roku 2013 prošlo našim pracovištěm 30 pacientů (o primární lymfom se jednalo ve 21 případech – 70 %). Náš soubor sledovaných pacientů jsme ukončili v prosinci 2013 z důvodu minimálního followupu 36 měsíců. Po stanovení diagnózy byli všichni pacienti předáni do péče hematoneurologů, kde podstoupili různé varianty léčby v monoterapii či kombinaci: kortikoterapie, radioterapie, chemoterapie, autologní transplantace krvetvorných buněk. Nejlepších výsledků dosáhli pacienti, kteří byli léčeni kombinací všech výše uvedených léčebných modalit.

Předmětem našeho sdělení budou konkrétní výsledky.

e-mail: mork@fnplzen.cz

LÉČBA HIGH GRADE GLIOMŮ CENTRÁLNÍ KRAJINY

M. NEVŠÍMAL, K. REISEROVÁ, V. CHLOUBA,
O. TEPLÝ, J. FIEDLER

Neurochirurgické oddělení Nemocnice České Budějovice a.s., České Budějovice

Klíčová slova: resekce, gliom, pacient

Úvod

Radikální bezpečná resekce gliomu v rozsahu sycení Gd u gliomu gr. III, IV je uznanou částí onkologické léčby. Cílem této práce je zhodnotit výsledky operace gliomu v blízkosti centrální krajiny.

Metodika

V období od 01/2013 do 12/2016 jsme na našem pracovišti resekovali high grade gliomy u 18 z 21 pacientů (86 %), ve zbylých případech byla provedena biopsie. Histologicky se jednalo o 19 glioblastomů gr. IV, 1 gliosarkom gr. IV a 1 anaplastický astrocytom gr. III. Stupeň radikality byl hodnocen na postoperační MR provedené do 48 hodin od výkonu. V průběhu operace jsme standardně využívali neuronavigaci, perioperační UZ, fluorescenci 5-ALA a IOM sledování MEP společně s kortikálním a subkortikálním mapováním.

Výsledky

V souboru byla hodnocena radikálnost resekce a pooperační změna motorického deficitu.

U 10/18 pacientů byla provedena více než 95% resekce, u 3 pacientů 90% resekce, u 1 pacienta 85% resekce. U 4 pacientů byla na základě změny subkortikálních MEP provedena pouze částečná resekce 80% a 60%.

U 13/18 pacientů pooperačně nedošlo ke změně vstupního motorického neurodeficitu, u 3 pacientů došlo k dočasnému prohloubení deficitu s kompletní úpravou do 48 hodin od operace. U 2 pacientů došlo z důvodu pooperačního hematomu ke zhoršení o 3 body.

Závěr

Pomocí multimodálního přístupu včetně využití neuronavigace, UZ, fluorescence 5-ALA a IOM jsme při resekci schopni dosáhnout maximální možné radikality s nízkou mírou pooperačního neurologického deficitu.

e-mail: mnevsimal@seznam.cz

RIZIKA A KOMPLIKACE OPERACÍ PACIENTŮ S INTRAAXIÁLNÍMI TUMORY MOZKU

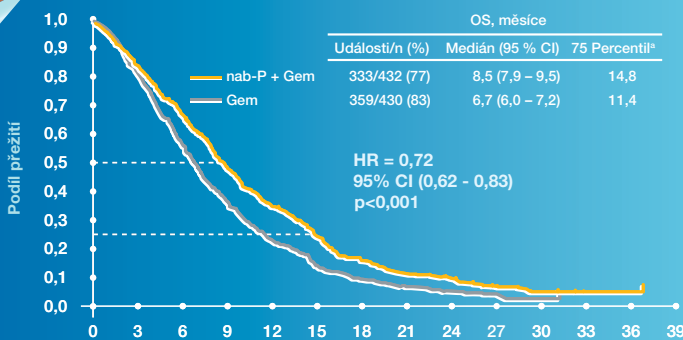
M. SMRČKA, V. VYBÍHAL, E. NEUMAN
Neurochirurgická klinika FN Brno

Klíčová slova: operace, komplikace, prevence

Riziko komplikací operací intraaxiálních tumorů mozku je nezanedbatelné. Riziko zhoršení neurologického deficitu u těchto operací bez ohledu na to, zda se tumor nachází v elokventní, nebo neelokventní zóně, je více než 20%. Komplikace mohou nastat buď peroperačně (krvácení, poškození důležitých cév nebo elokventní mozkové tkáně), nebo pooperačně (pooperační krvácení, infekce, likvorová píštěl, epilepsie atd.). Přednáška se věnuje popisu nejdůležitějších možných komplikací této operativy a možnostem jejich předcházení.

e-mail: msmrcka@fnbrno.cz

Hrazen v první linii léčby pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu¹⁾



	Měsíce													
nab-P + Gem:	431	357	269	169	108	67	40	27	16	9	4	1	1	0
Gem:	430	340	220	124	69	40	26	15	7	3	1	0	0	0

^a 75 percentil představuje časový okamžik, ve kterém zůstává 25 % pacientů naživu.
Gem, gemcitabine; HR, hazard ratio; nab-P, nab-paclitaxel; OS, overall survival; Pts, patients.
Von Hoff DD, et al. N Engl J Med. 2013 Oct 16 [Epub ahead]

MPACT studie (n=861) potvrdila signifikantní zlepšení celkového přežití (OS) u pacientů léčených nab-paclitaxelem v kombinaci s gemcitabinem oproti gemcitabinu samotnému. (8.5 vs. 6.7 měsíců)³⁾

Znění preskripčního omezení od 1. 2. 2017:²⁾

A, E/ONK

P: Léčivý přípravek s obsahem paclitaxelu vázaného na albumin je hrazen:

- 1) u pacientek s metastatickým karcinomem prsu o výkonnostním stavu ECOG 0-2 předléčených antracykliny nebo kontraindikovaných k antracyklinům, u kterých by byla vhodná terapie docetaxelem nebo 3 týdenními cykly paclitaxelu, ale které nemohou být léčeny standardními přípravky s obsahem taxanů z důvodu kontraindikace nebo projevů toxicity při předchozí léčbě taxany.
- 2) v kombinaci s gemcitabinem v první linii léčby dospělých pacientů o výkonnostním stavu ECOG 0-2 s metastazujícím karcinomem pankreatu.

1) SPC přípravku Abraxane 28.07.2015 2) Rozhodnutí SUKL: sp. zn.: SUKL112409/2014 3) Von Hoff et al., N Engl J Med. 2013 Oct 16

ABRAXANE – základní informace o léčivém přípravku:

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC):

Složení: 1 injekční lahvička obsahuje 100 nebo 250 mg paclitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin Indikace: Monoterapie: léčba metastazujícího karcinomu prsu u dospělých pacientů, u kterých selhala první linie léčby metastazujícího onemocnění, a pro pacienty, pro něž není standardní léčba obsahující antracykliny indikována. Kombinace s gemcitabinem: léčba první linie dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu. Kombinaci s karboplatinou: léčba první linie nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých pacientů, kteří nejsou kandidáty na potenciálně kurativní chirurgický zákrok a/nebo radiční terapii Dávkování: Karcinom prsu: 260 mg/m² nitrožilně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Karcinom pankreatu: 125 mg/m² nitrožilně po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu. Karcinom plic: 100 mg/m² nitrožilní infuzí po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Laktace. Počet neutrofilů před léčbou <1 500 buněk/mm³. Hlavní nežádoucí účinky: neutropenie, periferní neuropatie, artralgie/myalgie a gastrointestinální poruchy. Zvláštní skupiny pacientů: Dětská populace (0–17 let): Nejsou dostupné žádné údaje. Starší pacienti: Pro pacienty starší 65 let není doporučeno žádné další snížení dávkování kromě toho, které platí pro všechny pacienty. Upozornění: Vzácně byl hlášen výskyt těžkých hypersenzitivních reakcí, včetně velmi vzácných anafylaktických reakcí s fatálním průběhem. Při léčbě přípravkem Abraxane se často vyskytuje senzorická neuropatie, ale výskyt závažných symptomů je méně častý. U 5 % pacientů s neutropenií nebo bez neutropenie, kterým byl podáván přípravek Abraxane v kombinaci s gemcitabinem, byla hlášena sepse. Těhotenství: Ženy ve fertilním věku by měly během léčby a ještě 1 měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Mužům se doporučuje nepočít dítě během léčby a ne dříve než šest měsíců po ukončení léčby. Abraxane nesmí být užíván v těhotenství a ženami v plodném věku, které nepoužívají účinné antikoncepční metody, s výjimkou případů, kdy klinický stav matky vyžaduje léčbu paclitaxelem. Podmínky uchování: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Držitel rozhodnutí o registraci: Celgene Europe Limited, 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge UB11 1DB, Velká Británie. Registrační čísla: EU/1/07/428/001, EU/1/07/428/002 Datum poslední revize: 28.7.2015 Interní identifikace materiálu: ZV/ABR/2017/001 Pro léčbu karcinomu prsu a slinivky břišní hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění, jinak na základě schválení revizním lékařem. Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Adresa obchodního zastoupení: Celgene s.r.o., Novodvorská 994/138, Praha 4, 142 00. Kontakty pro nahlášení závažných nežádoucích účinků spojených s léčbou: www.celgene.eu/czech_republic.asp.



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

9. REPREZENTAČNÍ PLES SESTER SE KONÁ POD ZÁŠTITOU
MINISTERSTVA ZDRAVOTNICTVÍ ČESKÉ REPUBLIKY

9. REPREZENTAČNÍ PLES ZDRAVOTNÍCH SESTER

2. BŘEZEN 2018 | PALÁC ŽOFÍN | PRAHA

Sestry na sál!

- VSTUPENKY NA PLES JIŽ V PRODEJI!
- FINÁLE SOUTĚŽE O NEJSYMPATIČTĚJŠÍ SESTRÍČKU SESTRA SYMPATIE 2017
- BOHATÝ PROGRAM A PŮLNOČNÍ VYSTOUPENÍ KAPELY NO NAME
- VÍCE INFORMACÍ NAJDETE NA WWW.SESTRYNASAL.CZ




we make media

Dr.Max⁺



**PŘEROST A ŠVORC
AUTO**

WE MAKE MEDIA, S. R. O. / TEL.: +420 778 476 475
E-MAIL: INFO@WEMAKEMEDIA.CZ / WEB: WWW.WEMAKEMEDIA.CZ

GENERÁLNÍ PARTNER

HLAVNÍ PARTNEŘI



POSTERY

ONCOSCAN ANALYSIS OF GOOD AND BAD RESPONDERS TO BEVACIZUMAB AMONG MCRC PATIENTS

K. BARTÁKOVÁ, B. BLUMOVÁ, H. ŠTEFANOVÁ,
V. HOLINKOVÁ, M. RABČANOVÁ, JANA VRBKOVÁ,
R. SLAVKOVSKÝ, J. DRÁBEK

Institute of Molecular and Translational Medicine,
Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University
Olomouc, Czech Republic

Key words: colorectal cancer, biologic therapy,
tumours mutated in RAS genes

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is a significant cause of tumour-related morbidity and mortality worldwide, with mortality most often attributable to metastases (mCRC). Improvements of cytotoxic chemotherapy and biologic therapy have prolonged the survival in mCRC. The main determinant of selecting panitumumab or cetuximab (anti-EGFR biological therapy) is wildtype status of *KRAS* and *NRAS* gene of the tumour cells while bevacizumab (anti-VEGF biological therapy) is applied to patients with tumours mutated in RAS genes.

Objective

After more than ten years of bevacizumab approval in Europe, no prospectively validated predictive biomarkers of response to bevacizumab have emerged. In the current era of personalized medicine, it is desirable to determine such biomarker(s).

Materials and Methods

Formalin-fixed paraffin-embedded tumour tissues were obtained from 30 patients of University Hospital, Olomouc with diagnosed metastatic colorectal carcinoma and treated with FOLFOX (leucovorin, 5-FU, oxaliplatin) and bevacizumab therapy in the first line. They were divided into two groups according to progression-free survival (PFS): good responders (PFS ≥ 10 months) and bad responders (PFS ≤ 9 months) without no significant difference between two groups in basic clinical characteristics. Total DNA was purified

from FFPE samples after pathological verification using proteinase K treatment followed by Cobas DNA Sample Preparation Kit (Roche). Subsequent microarray analysis was performed according to OncoScan assay manual (Thermo Fisher Scientific). Raw data were obtained using OncoScan Console 1.3 (Thermo Fisher Scientific) in the default manner. Subsequently, the data were analyzed using rCGH bioinformatics pipeline (Bioconductor) and GISTIC (Genomic Identification of Significant Targets in Cancer) algorithm (Broad Institute).

Results and Conclusions

Statistically analyzed data from 15 OncoScan arrays of patients designated as good responders and 15 arrays of patients designated as bad responders were compared. Significant amplifications and deletions in aberrant regions of the genome were identified and compared with published data.

Acknowledgements: this study was supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant number NV16-32198

e-mail: karolina.bartakova@upol.cz

MANAŽMENT PACIENTA S MCRC

R. BIEL¹, I. ANDRAŠINA², I. HODOROVÁ³, A. CIPKOVÁ¹

¹Klinika radiačnej a klinickej onkológie VOÚ, a.s., Košice

²Klinika radiačnej a klinickej onkológie LF UPJŠ v Košiciach

³Ústav anatómie LF UPJŠ v Košiciach

Kľúčové slová: kolorektálny karcinóm, terapia, monoklonálne protilátky

Incidenca kolorektálneho karcinómu každoročne stúpa u oboch pohlaví, vo všetkých vekových skupinách. Napriek screeningu a pokročilým zobrazovacím metódam je takmer tretina pacientov diagnostikovaných až v pokročilom, alebo terminálnom štádiu. Liečba pozostáva z chirurgického výkonu, rádioterapie, chemoterapie



a biologickej terapie. Základným princípom biologickej liečby je blokáda VEGF alebo EGFR pomocou monoklonálnych protilátok, alebo intracelulárna blokáda kinázových kaskád.

Medián celkového prežitia (OS) pri metastatickom ochorení sa predĺžil na približne 30 mesiacov vďaka novším prístupom a účinnejším liečebným kombináciám.

Prax na našom pracovisku u pacienta s mCRC dokazuje zlepšenie celkového prežívania pri použití monoklonálnych protilátok (OS 16 mesiacov, TTP 7 mesiacov).

Cieľom práce je poukázať na manažment liečby a terapeutické možnosti v budúcnosti.

e-mail: robi.biel@gmail.com

CANCER-RELATED INFORMATION AVAILABLE ONLINE: AN ANALYSIS OF READABILITY LEVEL

R. FAUBEL, M. TRAVER, A. GALLEGU, I. BASAGOITI,
V. TRAVER

Universitat de València, Valencia, Spain

Key words: cancer, internet, health-related information, readability

Internet has become a relevant source of health-related information for general population. The main goal of our study is to assess the readability of online information related to cancer using a quantitative software developed *ad hoc* to estimate the reading grade level of any health text. A web query for “Cancer” were performed extracting first 50 results. Readability of websites that fit selection criteria was assessed and classified into easy, medium and difficult. Results show that most of the texts (63,6%) has a difficult or medium level of readability. Comparing among sources, health-related sources (both public and private) has less easy texts than generic sources. Among health-related sources, public institutions have more percentage of easy tests than private sources. Public health authorities should be aware and promote more readable texts.

e-mail: raquel.faubel@uv.es

NAŠE SKÚSENOSTI S LIEČBOU KARCINÓMU VAJEČNÍKA OLAPARIBOM – PRVÁ LIEČBA CIELENÁ NA OPRAVU DNA

H. GARANOVÁ¹, A. CIPKOVÁ¹, I. ANDRAŠINA²,
M. WAGNEROVÁ¹

¹Oddelenie klinickej onkológie VOÚ, a.s., Košice

²LF UPJŠ v Košiciach

Kľúčové slová: karcinóm vaječníka, liečba, olaparib

Indikácia podľa SPC

„Lynparza je indikovaná ako monoterapia na udržiavanie liečbu rekurentného s vysokým gradíngom epitelového serózneho karcinómu vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu citlivého na platínu u dospelých pacientok s mutáciou génu BRCA (germinatívnu a/alebo somatickou), ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na chemoterapiu na báze platiny.“

V marci 2016 sme zahájili liečbu olaparibom u 13 pacientiek s platina senzitivným rekurentným karcinómom vaječníka. Všetky pacientky mali potvrdenú somatickú a/alebo zárodočnú mutáciu v géne BRCA1/2. Pri kompletnej alebo parciálnej odpovedi na chemoterapiu na báze platiny do 8 týždňov začali pacientky liečbu olaparibom, v štandardnom dávkovaní 2 × 400 mg na deň. Na podklade toxicity sme indikovali u 6 pacientiek zníženie dávky = 1. dávková redukcia 2 × 200 mg denne. Najčastejšie sa v našom súbore vyskytla hematologická toxicita (leukopénia, neutropénia 3. stupňa podľa WHO) – u 3 pacientiek. Gastrointestinálnu (ďalej len „GIT“) toxicitu (nauzea 2. stupňa podľa WHO) sme zaznamenali u 2 pacientiek. Jedna pacientka mala kombinovanú hematologickú a GIT toxicitu. Toxicita liečby olaparibom je dobre manažovateľná, nebola výraznejšie ovplyvnená kvalita života pacientiek. Inhibítory PARP predstavujú posun v liečbe epitelálneho karcinómu vaječníkov.

e-mail: miriam.soltesova@null.sk



T2* MAPPING FROM MULTI-ECHO DIXON SEQUENCE ON GADOXETIC ACID-ENHANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING FOR THE HEPATIC FAT QUANTIFICATION: CAN IT BE USED FOR HEPATIC FUNCTION ASSESSMENT?

Y. HYUNSUK¹, L. JEONG MIN^{1,2}, Y. JEONG HEE¹, K. HYO-JIN¹, L. SANG MIN¹, Y. HYUN KYUNG¹, H. JOON KOO^{1,2}

¹Seoul National University Hospital, Department of Radiology, Seoul, Korea

²Institute of Radiation Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Key words: Multi-Echo Dixon Sequence, Hepatic Fat Quantification, liver function deterioration

Objective

To evaluate the diagnostic value of T2* mapping using 3D multi-echo Dixon gradient echo acquisition on gadoxetic acid-enhanced liver magnetic resonance imaging (MRI) as a tool to evaluate hepatic function.

Materials and Methods

This retrospective study was approved by the IRB and the requirement of informed consent was waived. 242 patients who underwent liver MRIs, including 3D multi-echo Dixon fast gradient-recalled echo (GRE) sequence at 3T, before and after administration of gadoxetic acid, were included. Based on clinico-laboratory manifestation, the patients were classified as having normal liver function (NLF, n = 50), mild liver damage (MLD, n = 143), or severe liver damage (SLD, n = 30). The 3D multi-echo Dixon GRE sequence was obtained before, and 10 minutes after, gadoxetic acid administration. Pre- and post-contrast T2* values, as well as T2* reduction rates, were measured from T2* maps, and compared among the three groups.

Results

There was a significant difference in T2* reduction rates between the NLF and SLD groups ($-0.2 \pm 4.9\%$ vs. $5.0 \pm 6.9\%$, $p = 0.002$), and between the MLD and SLD groups ($3.2 \pm 6.0\%$ vs. $5.0 \pm 6.9\%$, $p = 0.003$). However, there was no significant difference in both the pre- and post-contrast T2* values among different liver function groups ($p = 0.735$ and 0.131 , respectively). A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the ROC curve for using T2* reduction rates to differentiate the SLD group from the NLF group was 0.74 (95% confidence interval: 0.63–0.83).

Conclusion

Incorporation of T2* mapping using 3D multi-echo Dixon GRE sequence in gadoxetic acid-enhanced liver MRI protocol may provide supplemental information for liver function deterioration in patients with SLD.

e-mail: hyunsuk90@gmail.com

PREDIKTIVNÍ VÝZNAM MYOD1 MUTACE U RHABDOMYOSARKOMU

I. ODINTSOV¹, L. KRŠKOVÁ¹, A. VÍCHA², P. JENČOVÁ², R. KODET¹

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

²Klinika dětské hematologie a onkologie FN v Motole, Praha

Klíčová slova: rhabdomosarkom, mutace, gen, prognóza

Úvod

Rhabdomyosarkom (dále jen „RMS“) je nejčastější maligní nádor měkkých tkání u dětí. V klinické onkologii těchto nádorů hraje významnou roli prediktivní molekulární diagnostika. Výrazný vliv na prognózu pacientů je popsán u mutace L122R genu *MYOD1*, jež je spojována s agresivním chováním a vysokou mortalitou sklerotizujících/vřetenobuněčných rhabdomyosarkomů.

Cíl

Naším cílem bylo stanovit prevalenci mutace L122R genu *MYOD1* u českých pacientů s RMS a její korelaci s prognózou a molekulárními změnami na krátkém raménku chromozomu 11.

Metodika

Vyšetřili jsme 79 pacientů s embryonálním RMS, 53 nemocných s alveolárním RMS a 2 pacienty s pleomorfním RMS.

Genomickou DNA jsme izolovali z parafrinových nebo zmražených vzorků. Mutace genu *MYOD1* byla vyšetřena pomocí mutačně specifické PCR a Sangerova sekvencování. Pomocí analýzy mikrosatelitních lokusů jsme zjišťovali ztrátu heterozygoty (dále jen „LOH“) v oblasti 11p15.5. Analýzu uniparentální disomie u pacientů s průkazem mutace L122R jsme provedli pomocí metody MLPA.



Výsledky

Mutaci L122R v genu *MYOD1* jsme prokázali u 3 pacientů s vřetenobuněčným (dříve embryonálním) RMS a u 1 pacienta s fúzně negativním alveolárním rhabdomyosarkomem. Vyšetření LOH a MLPA u našich pacientů prokázalo ztrátu maternální alely v oblasti 11p15 (u 1 pacienta) a paternální uniparentální disomii ve stejné oblasti (u 2 pacientů). Onemocnění mělo nepříznivý průběh u 3 pacientů s přežíváním 2, 3 a 8 let od diagnózy. Followup posledního pacienta není vzhledem ke krátké době od diagnózy prezentován.

Závěr

Popsali jsme první případ fúzně negativního alveolárního RMS s mutací L122R genu *MYOD1*. Mutace genu *MYOD1* je významným negativním prognostickým faktorem sklerotizujícího/vřetenobuněčného RMS.

e-mail: igorodincov@seznam.cz

PITFALLS IN HPV68A DETECTION

H. JAWOREK, K. KUBANOVA, R. SLAVKOVSKY, J. DRABEK, V. KOUDELAKOVA, M. HAJDUCH
Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic

Key words: human papillomavirus infection, two subtypes, tests cobas®

Introduction

Human papillomavirus (HPV) infection is a known oncogenic agent associated with about 5% of all cancers in particular cervical cancer. HPV68 is relatively rare genotype classified by International Agency for Research on Cancer (IARC) working group as probably carcinogenic. Despite proved oncogenic potential of HPV68 this HPV genotype may be excluded from HPV screening tests or newly developed vaccines due to its rarity in cervical cancer. HPV68 may exist in two subtypes (HPV68a and HPV68b) and primers targeting *L1* gene are usually not able to detect HPV68a subtype. The aim of the study was to evaluate the efficacy of routinely used cobas® 4800 HPV Test (targeting *L1* gene) in HPV68a detection.

Materials and methods

Cervical smears (n = 2198) obtained by physicians

and cervicovaginal swabs obtained by self-sampling (n = 217) were analysed for the presence of HPV. DNA was isolated by cobas x 480 automatic extraction. All samples were tested by cobas® 4800 HPV Test (Roche) and *PapilloCheck*® HPV-Screening test (Greiner Bio-One) and results of both tests were compared. For viral load assessment, HPV68 positive samples were further analysed by a quantitative multiplex real-time PCR (qPCR) detecting of E2 and E6 HPV68 genes and human *GAPDH* gene (internal control) using specific TaqMan® probes. Real-time PCR followed by high resolution melting (HRM) curve analysis was used for HPV68a and HPV68b subtypes differentiation. Results of HRM analysis were verified by sizing of PCR product using Agilent DNA 1000 kit. The study was approved by the ethical board of the Faculty of Medicine and University hospital.

Results and conclusion

HPV68 was detected in 39 of 2198 (1.77%) cervical swabs and 4 of 217 (1.84%) cervicovaginal swabs using *PapilloCheck*® HPV-Screening test. HPV68 single-type infection was detected in 33 of 43 (76.7%) cases. HPV68 coinfection with at least one other hrHPV genotype was detected in 10 of 43 (23.3%) cases. Cobas® 4800 HPV Test gave false negative result in 20 of 33 (60.6%) HPV68 single-type positive cases. The low viral load as a possible case of false negative result was excluded by qPCR. Median viral load in false negative cases was higher compared to true positive cases (2988 E6 copies/ng with range from 18 to 109500 vs. 429 E6 copies/ng with range of 18 to 57000). HPV68a subtype was detected in all (20/20) false negative cases by HRM analysis. HPV68a and HPV68b subtypes were detected in 5 of 13 (38.5%) and 8 of 13 (61.5%) of true positive cases respectively. These results were confirmed by Agilent technology.

Though the cobas® 4800 HPV Test is routinely used HPV screening test for HPV diagnostics, very high discrepancy in HPV68 detection was found in our study. The false negative result was detected in more than half of HPV68 single type infection cases due to its lower sensitivity for HPV68a. Prevalence of HPV68 genotype could be falsely lower because the cobas® 4800 HPV Test was used as a screening test in the majority of published studies.

e-mail: ondryasova.hana@gmail.com

Dovolujeme si Vás pozvat na

I. ČESKÝ HEMATOLOGICKÝ A TRANSFUZIOLOGICKÝ SJEZD

16. – 19. září 2018

Clarion Congress Hotel Praha
(Freyova 33, Praha 9–Vysočany)

POŘADATELÉ:



Více informací na www.hematology2018.cz

ŠANCE PRO PACIENTY s wt RAS mCRC:

Vectibix[®] + FOLFOX nebo FOLFIRI
v 1. linii léčby¹

Vectibix[®]
panitumumab

CÍLENÁ
INDIVIDUALIZOVANÁ
LÉČBA

wt RAS – divoký typ onkogenů RAS; mCRC – metastatický kolorektální karcinom

1. Vectibix[®] Souhrn údajů o přípravku.

Zkrácené informace o přípravku Vectibix[®]

Název přípravku: Vectibix 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna injekční lahvička na jedno použití obsahuje panitumumabum 100 mg v 5 ml. **Léková forma:** Koncentrát pro infuzní roztok. **Terapeutické indikace:** Vectibix je určen k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenu RAS v první linii v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI, v druhé linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu) a jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekanu. **Dávkování a způsob podání:** 6 mg/kg v intravenózní 60minutové infuzi, po naředění fyziologickým roztokem na koncentraci nepřesahující 10 mg/ml, jednou za 2 týdny. Jestliže je první infuze tolerována, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 až 60 minut. V případě závažných dermatologických reakcí (≥ stupeň 3) může být nezbytná úprava dávky Vectibixu (viz bod 4.4 v SPC). Před zahájením léčby Vectibixem musí být potvrzen divoký typ RAS (KRAS a NRAS). **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na jakoukoliv z pomocných látek. Pacienti s intersticiální pneumonií nebo plicní fibrózou. Kombinace Vectibixu s chemoterapií obsahující oxaliplatinu u pacientů s mutovaným RAS nebo u pacientů s mCRC, kde RAS status není znám. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Kožní reakce a toxicita pro měkké tkáně:** U velké části pacientů se vyskytují kožní reakce. Závažné (NCI-CTC stupeň 3) kožní reakce byly zaznamenány u 34 % a život ohrožující (stupeň 4) kožní reakce u < 1 % pacientů, kteří dostávali Vectibix v kombinaci s chemoterapií (n=1536). U pacientů léčených Vectibixem byly pozorovány život ohrožující a fatální infekční komplikace včetně nekrotizující fasciitidy a sepse. Vzácně byly hlášeny případy Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. V případě kožní toxicity a toxicity pro měkké tkáně se závažnými nebo život ohrožujícími zánětlivými nebo infekčními komplikacemi přerušete nebo ukončete podávání Vectibixu.

Reakce spojené s infuzí: Mohou se vyskytnout závažné reakce po infuzi (horečka, třesavka, dušnost, anafylaxe, bronchospasmus, hypotenze), při výskytu závažných infuzních reakcí je třeba léčbu přípravkem Vectibix ukončit. **Poruchy elektrolytové rovnováhy:** Byla pozorována těžká hypomagnezémie, a s ní související hypokalciémie. Rovněž byla pozorována hypokalémie. Pacienty je třeba sledovat a podávat substituci. **Akutní renální selhání:** Pacienty je třeba poučit, aby při výskytu těžkého průjmu informovali lékaře. Může vést k akutnímu renálnímu selhání. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** U pacientů, kterým byl současně podáván Vectibix a kombinace IFL (fluoruracil, leukovorin, irinotekan), byl zaznamenán vyšší výskyt závažných průjmů; tato kombinace se proto nedoporučuje. Při současném podávání Vectibixu, bevacizumabu a chemoterapeutických režimů (zahrnujících podávání oxaliplatinu nebo irinotekanu) byl pozorován zvýšený počet úmrtí a zhoršení poměru riziko/benefit bez ohledu na stav genu RAS; tato kombinace se proto nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky u pacientů (n=2588) jsou kožní reakce, které se vyskytují přibližně u 93 %. Tyto reakce jsou většinou mírného nebo středně závažného charakteru, těžkých reakcí je asi 25 % (stupeň 3 dle NCI-CTC) a život ohrožujících < 1 % (stupeň 4 NCI-CTC). Velmi často hlášenými nežádoucími účinky vyskytujícími se u ≥ 20 % pacientů byly gastrointestinální příznaky [průjem (50 %), nauzea (41 %), zvracení (27 %), zácpa (23 %) a bolest břicha (23 %)], nechutenství; celkové potíže [slabost, únava (37 %), pyrexie (20 %)]; periferní edém, poruchy metabolismu a výživy [dehydratace, anorexie (27 %)], infekce a infestace [paronychia (20 %)], poruchy kůže a podkožní tkáně [vyvrážka (45 %), akneiformní dermatitida (39 %), olupování kůže, pruritus (35 %), erytém (30 %) a suchá kůže (22 %) a alopecie]. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň po dobu 2 měsíců po podání poslední dávky užívat vhodnou antikoncepci. Ženy by neměly kojit v průběhu léčby a alespoň 2 měsíce po poslední dávce přípravku. **Zvláštní skupiny pacientů:** Bezpečnost a účinnost u pacientů s poškozením ledvin nebo jater nebyla studována. Neexistuje žádné relevantní použití u pediatrické populace. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B. V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemí. **Registrační číslo:** EU/1/07/423/001. **Datum revize textu:** listopad 2016. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

* Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku.

SC-CZ-PANITUMUMA-00001

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

AMGEN[®]

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 110 02 Praha 1
tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz
CZ-P-954-0117-044486



MONITOROVÁNÍ ÚSPĚŠNOSTI TERAPIE U PACIENTŮ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM – CTDNA VS. CTC

M. KALINOVÁ¹, L. KRŠKOVÁ¹, L. ČAPKOVÁ¹,
D. SUMERAUER², L. BOUBLÍKOVÁ³, R. KODET¹

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

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

³Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Klíčová slova: kolorektální karcinom, mutace, detekce

Pacienti s pokročilým kolorektálním karcinodem (dále jen „CRC“) jsou dle odborných doporučení rutinně testováni na přítomnost aktivačních mutací v genech RAS v nádoru. Dle mutačního stavu jsou následně indikováni k cílené biologické léčbě. Bylo prokázáno, že u pokročilejších nádorů lze v periferní krvi detekovat jednak cirkulující nádorové buňky (dále jen „CTC“) a cirkulující volnou nádorovou DNA (dále jen „ctDNA“). Jejich detekovatelnost množství reflektuje rozsah nádorového postižení. Studie poukazují na možný klinický význam detekce ctDNA a CTC u CRC. Jedná se o aplikace dvojího typu:

1. detekce a kvantifikace CTC a ctDNA v době diagnózy;
2. monitorování jejich hladin v průběhu léčby.

CTC jsme z periferní krve získávali pomocí velikostní separace s následnou kultivací a vizualizací fluorescenčním barvením. Poté jsme ze vzorku CTC izolovali DNA a analyzovali je jak pomocí soupravy Idylla od firmy Biocartis, tak pomocí NGS.

Detekci mutací KRAS/NRAS v plazmě jsme prováděli testy Idylla na ctDNA od firmy Biocartis, případně jsme z plazmy izolovali ctDNA, kterou jsme vyšetřili pomocí NGS.

Celkem jsme vyšetřili CTC a ctDNA od 4 pacientů s diagnózou/progresí CRC (2 × mutace KRAS v nádoru, 1 × mutace NRAS a 1 × RAS wt). U pacientů s mutací RAS prokázanou v diagnostickém vzorku nádoru jsme ve všech vzorcích plazmy v době progresie onemocnění detekovali RAS mutovanou ctDNA. U desetiletého pacienta s mutovaným nádorem G12D KRAS jsme během léčby vyšetřili 23 vzorků plazmy a 2 vzorky ascitu. Po zahájení chemoterapie jsme ctDNA nedetekovali, dle PET/CT došlo k regresi nádoru. Při klinické a PET/CT progresi došlo k nárůstu hladiny ctDNA. Následně byla zahájena imunoterapie (anti PD-1). Volně cirkulující DNA byla v době této terapie nicméně

stále detekována jak ve vzorku plazmy, tak ve vzorku imunologicky podmíněného ascitu. Pomocí NGS jsme v terminální fázi onemocnění detekovali ctDNA jak s mutací G12D KRAS, tak s mutací A59T KRAS. Výsledky korelovaly s výsledky ze setu Idylla.

Ve vzorcích DNA z buněk splňujících morfologická kritéria pro CTC (morfologicky vysoký N/C poměr, nepravidelná jádra s jadérky, nepravidelný povrch buněk) jsme v žádném vzorku nedetekovali mutaci RAS ani pomocí soupravy Idylla, ani pomocí NGS.

Zvýšené množství detekovatelné ctDNA bylo spojeno s pokročilejším stadiem a/nebo progresí onemocnění a naopak pokles ctDNA během léčby byl spojen s dobrou odpovědí na léčbu. Velikostní separace s následnou kultivací neumožňuje dostatečné oddělení CTC od ostatních buněk periferní krve a bez molekulárního vyšetření mohou být buňky mylně morfologicky interpretovány jako CTC. Do budoucna plánujeme rozšířit soubor vyšetřovaných pacientů a monitorovat hladinu ctDNA a její vliv na prognózu onemocnění.

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL) a OPVK CZ.2.16/3.1.00/24022.

e-mail: marketa.kalinova@lfmotol.cuni.cz

VYŠŠÍ POČET KOPÍÍ EGFR JE NEZÁVISLÝM PREDIKTOREM ODPOVĚDI NA ADJUVANTNÍ TERAPII U RESEKOVANÝCH NEMALOBUNĚČNÝCH KARCINOMŮ PLIC

V. KOUDELÁKOVÁ¹, R. TROJANEC¹, J. POTOČKOVÁ¹,
J. DRÁBEK¹, J. STRÁNSKÁ¹, P. SMIČKOVÁ², P. KOUŘILOVÁ¹,
I. GRYGÁRKOVÁ², V. KOLEK², J. ŠKARDA³, M. HAJDÚCH¹

¹ Ústav molekulární a translační medicíny LF UP v Olomouci

² Klinika plicních nemocí a tuberkulózy Fakultní nemocnice Olomouc

³ Ústav klinické a molekulární patologie LF UP v Olomouci

Klíčová slova: nádor plic, terapie, markery

Úvod

Karcinom plic je celosvětově nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění, přičemž nemalobuněčné plicní karcinomy (dále jen „NSCLC“) jsou diagnostikovány



až u 85 % plicních nádorů. U klinických stadií Ia/b je doporučována pouze chirurgická resekce tumoru, zatímco u stadií II–IIIa je po chirurgické resekcii doporučena adjuvantní terapie založená na platině. Přestože je v současné době u NSCLC známa celá řada alterací, neexistují validované biomarkery, které by pomohly určit odpověď na adjuvantní terapii.

Cíl

Cílem studie bylo objasnit roli známých onkogenů při predikci odpovědi na adjuvantní terapii.

Metodika

Od 209 pacientů byly získány parafinové řezy s NSCLC se stadii I–IIIa (59 pacientů: Ia/b; 150 pacientů: II–IIIa). Pro stanovení počtu kopií genů *EGFR*, *CMYC*, *MET* and *FGFR1* a počtu kopií a přestaveb genů *ALK* a *ROS1* byla použita fluorescenční hybridizace *in situ*. Současně byly vyšetřeny mutace genů *EGFR*, *KRAS* a *BRAF*.

Výsledky

Ve skupině 150 pacientů léčených adjuvantní chemoterapií byl v univariátní analýze prediktorem špatné odpovědi nalezen vysoký počet kopií genu *EGFR* (OS, $p = 0,00001$) a (DFS, $p = 0,0001$). Podobné výsledky poskytla multivariátní analýza adjustovaná na věk a stadium: OS ($p = 0,001$) a DFS ($p = 0,0004$). Ve skupině 59 pacientů léčených pouze operačně žádná korelace testovaných markerů s klinicko-patologickými daty nalezena nebyla.

Závěr

U pacientů s NSCLC léčených adjuvantní terapií založenou na platině byl nezávislým prediktorem odpovědi nalezen vysoký počet kopií *EGFR*.

e-mail: koudelakovav@gmail.com

KOMPLETNÍ REMISE ADENOKARCINOMU REKTA PO NEOADJUVANTNÍ CHEMORADIOTERAPII

R. LOHYNSKÁ¹, V ČMEJLOVÁ², L. HURÁKOVÁ²

¹ Oddělení radiační onkologie 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

² Onkologická klinika 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Klíčová slova: adenokarcinom rekta, remise, svěrač šetřící postup

Pacienti s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta (klinické stadium II a III) jsou standardně léčeni neoadjuvantní chemoradioterapií, kterou po 6–10týdenním intervalu následuje totální mesorektální excise (dále jen „TME“). Dle publikovaných dat dosáhne po neoadjuvantní chemoradioterapii 10–25 % pacientů kompletní patologické remise (regrese hodnocena patologem nejčastěji dle Dworaka či Rödela). Tato skupina pacientů má nejlepší prognózu: přežití bez nemoci v 5 letech od operace je kolem 90 %. V roce 2004 byl brazilskými chirurgy¹ prezentován svěrač šetřící postup s vynecháním operace u skupiny pacientů, kteří po neoadjuvantní léčbě adenokarcinomu rekta dosáhli kompletní klinické odpovědi (27 %) ve srovnání s pacienty, kteří byli odoperováni a měli kompletní patologickou remisi (8 %). Přehodnocení souboru pacientů s nízkou lokalizovaným karcinomem rekta (do 7 cm od análního okraje) stadia T2-4 N0-2 M0 z roku 2014 potvrdilo stejné celkové přežití obou skupin. S odstupem 8 týdnů od ukončení chemoradioterapie (50,4–54 Gy + 5-fluorouracil) dosáhlo 49 % pacientů kompletní klinické remise dle rektoskopie, MR pánve, vyšetření *per rectum* a onkomarkeru CEA a byli dále jen sledováni (watch and wait). V průběhu 5 let došlo k recidivě u 31 % pacientů (z toho se 60 % recidiv vyskytlo v prvním roce sledování) a většina z nich byla vyřešena radikální chirurgickou operací.

Výskyt vzdálených metastáz byl v 5 letech od léčby u pacientů bez recidivy 13 % a u pacientů s lokální recidivou 18 % (vzhledem k malým počtům pacientů nebyl rozdíl signifikantní). Mezi oběma skupinami nebyl zaznamenán rozdíl v celkovém přežití.

S delším časovým odstupem a po zhodnocení většího množství dalších pacientů různými autory^{2–4} lze shrnout, že pro určitou, vysoce selektovanou skupinu pacientů přináší svěrač šetřící přístup ve srovnání se standardně léčenými pacienty TME funkční benefit v podobě zachování svěrače bez limitace celkového přežití. Tyto pacienty je však nutno pečlivě sledovat (*per rectum*, rektoskopie, MR pánve, CEA, CT pro vyloučení vzdálených metastáz), neboť výskyt lokální recidivy je v 5 letech mezi 30 a 50 %. Čím je tumor rekta pokročilejší, tím je šance na dosažení trvající kompletní remise nižší.

V hodnocení kompletní klinické odpovědi je zásadní normální nález při vyšetření *per rectum*, normální nález na rektoskopii, nezvýšené hodnoty onkomarkeru CEA a normalizace nálezu na MR pánve (srovnání primárního



tumoru a případné lymfadenopatie před léčbou a po léčbě), ideálně se zhodnocením perfuze^{5,6}.

Po dosažení kompletní klinické odpovědi a konzervativního postupu bez operace doporučují někteří autoři aplikace adjuvantní chemoterapie (Maas a Lambregts aplikovali u pacientů s pozitivními uzlinami při primárním stagingu 6 cyklů adjuvantního 3týdenního Xeloxu, Habr-Gama publikovala v některých článcích pro dosažení kompletní remise adjuvantní chemoterapii 3 × FUFA).

V pravidelné dispenzarizaci by remise měla být hodnocena v prvním roce sledování po 3 měsících vyšetřením *per rectum*, rektoskopií, MR rekta, CEA a pro vyloučení systémového relapsu 2 × ročně CT hrudníku, břicha a pánve. Ve druhém a třetím roce sledování by vyšetření onkomarkeru CEA mělo pokračovat po 3 měsících a ostatní vyšetření (*per rectum*, rektoskopie a MR rekta) 2 × ročně, CT hrudníku, břicha a pánve pro vyloučení systémového relapsu od druhého roku po léčbě 1 × ročně. Čtvrtý a pátý rok by CEA, vyšetření *per rectum*, rektoskopie a MR rekta mělo být provedeno 2 × ročně a CT hrudníku, břicha a pánve pro vyloučení systémového relapsu 1 × ročně. Součástí dispenzarizace u tohoto nestandardního postupu by mělo být statistické hodnocení výskytu lokální recidivy a přežití bez nemoci ve srovnání s kompletní patologickou remisí.

V souboru 429 pacientů léčených předoperační radioterapií a chemoradioterapií v letech 1998–2009 na Onkologické klinice FN v Motole s mediánem sledování 9,5 roku dosáhlo kompletní patologické remise 7% pacientů, jejich dlouhodobá prognóza je vynikající. Lokální kontrola ve dvou letech je 100%, 3–15letá lokální kontrola je v našem souboru 96%. Přežití bez nemoci ve 2 letech je 96%, 5leté přežití bez nemoci je 93% a dále 10leté a 15leté přežití bez nemoci zůstává na 88%. Důvodem rozdílu v nízkém počtu dosažených kompletních patologických remisí je nejspíše pokročilejší lokoregionální stadium nemoci u našich pacientů. V tomto souboru z daného období jsou 2 pacienti, kteří nebyli po dosažení kompletní klinické odpovědi operováni, jeden z nich zemřel za 3,5 roku na inoperabilní lokální recidivu po opakovaných radikálních chirurgických operacích a druhý pacient byl v kompletní remisí v 10 letech po léčbě.

Závěr

Pacienti, kteří po neoadjuvantní chemoradioterapii dosáhnou kompletní patologické remise, jsou prognostic-

ky nejlepší skupinou s přežitím bez nemoci: cca 90 % v 5 letech. Konzervativní postup bez operace při kompletní klinické odpovědi není standardem. V evropských doporučeních ESMO pro léčbu karcinomu rekta je již od roku 2013 svěřač šetřící přístup bez operace uveden jako léčebná možnost u pacientů s kompletní klinickou odpovědí u časného adenokarcinomu distálního rekta (cT1-2, cT3a,b N0) a pro ostatní pacienty s vysokým rizikem perioperačních komplikací. Záchovný protokol u adenokarcinomu rekta se na základě řady retrospektivních studií zdá být v malé, striktně definované skupině pacientů s kompletní klinickou remisí po neoadjuvantní chemoradioterapii při dodržení pravidelného followupu onkologicky bezpečný bez zhoršení celkového přežití. Hlavní podmínkou je velmi dobrá spolupráce pacienta a kvalitní restaging při sledování, neboť výskyt lokálních recidiv je vysoký (30–50 %). Nízký výskyt kolostomií a dobré dlouhodobé funkční výsledky opravňují diskutovat o možnosti záchovného protokolu s pacientem jako o alternativě.

Literatura

1. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurschim I, Sabbagh C, Lynn PB, Perez RO. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(4):822–8.
2. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, van Dam RM, Jansen RL, Sosef M, Leijtens JW, Hulsewé KW, Buijsen J, Beets GL. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(35):4633–40.
3. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, Rooney PS, Susnerwala S, Blower A, Saunders MP, Wilson MS, Scott N, O'Dwyer ST. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):174–83.
4. Dalton RS, Velineni R, Osborne ME, Thomas R, Harries S, Gee AS, Daniels IR. A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? *Colorectal Dis.* 2012;14(5):567–71.
5. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, Stoker J, Bipat S. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by



using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;269(1):101–12.

6. Heijnen LA, Maas M, Beets-Tan RG, Berkhof M, Lambregts DM, Nelemans PJ, Riedl R, Beets GL. Nodal staging in rectal cancer: why is restaging after chemoradiation more accurate than primary nodal staging? *Int J Colorectal Dis*. 2016;31:1157–62.

e-mail: radka_ka@yahoo.com

PSYCHOSOCIÁLNÍ KONTEXT REPRODUKČNÍ OCHRANY

K. NOVÁKOVÁ¹, H. KONEČNÁ²

¹Katedra psychologie, Fakulta sociálních studií Masarykovy univerzity, Brno

²Ústav humanitních oborů v pomáhajících profesích, Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích

Klíčová slova: fertilita, onkologická diagnóza, metody reprodukční ochrany

Úvod

Infertilita má významný vliv na kvalitu života i na sebe-pojetí. Lidé, kteří onemocní rakovinou během reprodukčního období či ještě před ním, čelí hned dvoji krizi: na jedné straně život ohrožující rakovině, na straně druhé potenciální ztrátě plodnosti.

Cíl

Komplexně popsat psychosociální aspekty metod reprodukční ochrany a doporučit základní body psychosociálního poradenství v této oblasti.

Metodika

Rešerše dostupné literatury zabývající se psychosociální problematikou metod reprodukční ochrany, kvalitativní metody, interview s mladými onkologickými pacienty, interview s odborníky v oblasti reprodukční medicíny a onkofertility.

Výsledky

Vážná nemoc je životní krizí. Nemocní v (před)reprodukčním věku navíc téměř současně čelí další potenciální krizi v podobě možné ztráty naděje na genetické či biologické rodičovství; pro mnohé stejně vážné. Pacient a jeho rodina se teprve vyrovnávají s onkologickou diagnózou a už musejí čelit dalšímu zásadnímu rozho-

dování. Metody reprodukční ochrany přináší nejen pozitivita, ale i nemalá rizika, která musejí být zhodnocena zpravidla pod časovým tlakem na rozhodnutí. Plodnost v mnoha ohledech reprezentuje opak rakoviny, a tudíž možnost reprodukční ochrany může být pacienty vnímána jako „protějšek“ onemocnění – jako zdroj síly pro boj s nemocí.

Závěr

Rozhodnutí podstoupit některou z metod zachování fertility je psychologicky velmi náročné a je ovlivněno řadou psychosociálních faktorů. U invazivních metod obecně doporučujeme:

1. nepřeceňovat šance na porod geneticky vlastního potomka;
2. realisticky diskutovat o hodnotě genetického či biologického rodičovství;
3. zmapovat podpůrný sociální systém;
4. diskutovat o alternativních cestách k rodičovství;
5. diskutovat o očekávaných týkajících se výsledků léčby.

e-mail: novak.karo@gmail.com

PREDIKTIVNÍ VÝZNAM MIKRORNA U PACIENTŮ S POKROČILÝM NEMALOBUNĚČNÝM KARCINOMEM PLIC, KTEŘÍ PODSTOUPILI PALIATIVNÍ CHEMOTERAPII

M. PEŠTA^{1,2}, V. KULDA³, M. SVATOŇ⁴, P. MUKENSNABL⁵, P. DVOŘÁK^{1,2}, K. HOUFKOVÁ¹, V. BABUŠKA³, J. POLÍVKA JR.^{6,2}, M. PEŠEK⁴

¹ Ústav biologie LF UK v Plzni

² Biomedicínské centrum LF UK v Plzni

³ Ústav lékařské chemie a biochemie LF UK v Plzni

⁴ Klinika pneumologie a ftizeologie FN Plzeň

⁵ Šiklův ústav patologie LF UK v Plzni a FN Plzeň

⁶ Ústav histologie a embryologie LF UK v Plzni

Klíčová slova: karcinom plic, mikroRNA, celková doba přežití

Úvod

Přibližně 85% karcinomů plic je nemalobuněčný karcinom plic (dále jen „NSCLC“). MikroRNA (dále jen „miRNA“) mají pro svou patofyziologickou roli a stabilitu v biologických vzorcích potenciál stát se cennými prediktivními



markery. Vzorky bioptické tkáně tvoří vhodný materiál pro profilování miRNA s cílem předpovědět účinek paliativní chemoterapie. MiRNA se podílejí na posttranskripční regulaci genové exprese včetně regulačních sítí ceRNA.

Cíl

Cílem studie bylo na základě stanovení hladiny/y miRNA předpovědět účinek paliativní chemoterapie. Byl zkoumán vztah hladiny/y exprese miRNA a celkové doby přežití (dále jen „OS“).

Metodika

Celkem 81 pacientů podstoupilo paliativní chemoterapii na bázi platinových derivátů v kombinaci s paclitaxelem nebo gemcitabinem. Expese 17 vybraných miRNA byla měřena pomocí RT qPCR v nádorové tkáni makrodisekované z FFPE vzorků.

Výsledky

Ze 17 vybraných miRNA byly nízké hladiny miR-342 a vysoké hladiny miR-34a a miR-224 spojené s kratší OS. Clusterová analýza ukázala, že pacienti s vysokou hladinou exprese miR-224 a miR-342 měli podobnou prognózu jako pacienti s nízkou hladinou miR-224 a miR-342, která byla významně horší ve srovnání s pacienty s vysokou hladinou miR-224 nebo miR-342 a nízkou hladinou druhé miRNA.

Závěr

Pro interpretaci těchto výsledků bude zřejmě nutné vyjít z úvahy, že efekt dané miRNA nezávisí jen na její samotné hladině, ale je též ovlivněn hladinou jiných miRNA, popřípadě dalších transkriptů vytvářejících společnou regulační síť. Tato myšlenka je podstatou tzv. ceRNA hypotézy. Přesnější odpovědi na klinickou otázku by mohlo být dosaženo kombinací více vzájemně souvisejících molekul miRNA než pouze pomocí jednotlivých miRNA.

Podporováno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR pro konceptuální rozvoj výzkumné organizace 00669806 – FN Plzeň, podporováno z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 a projektem SVV 2017 – 260 393 Univerzity Karlovy.

e-mail: martin.pesta@lfp.cuni.cz

VZTAH TKÁŇOVÉ HYPOXIE, ANGIOGENEZE A MIKROVASKULARIZACE MULTIFORMNÍHO GLIOBLASTOMU K MUTAČNÍMU STAVU IZOCITRÁT DEHYDROGENÁZY 1

J. POLÍVKA JR.^{1,2}, M. PEŠTA^{2,3}, Z. TONAR^{1,2}, P. PITULE^{1,2}, L. HOLUBEC², T. MACÁNOVÁ³, V. PŘIBÁŇ⁴, O. HES⁵, J. POLÍVKA⁶

¹Ústav histologie a embryologie LF UK v Plzni

²Biomedicínské centrum LF UK v Plzni

³Ústav Biologie LF UK v Plzni

⁴Neurochirurgická klinika FN Plzeň

⁵Šiklův ústav patologie LF UK v Plzni a FN Plzeň

⁶Neurologická klinika FN Plzeň

Klíčová slova: multiformní glioblastom, izocitrát dehydrogenáza, histologická kvantifikace

Úvod

Multiformní glioblastom („GBM“) představuje nejmladnější gliový nádor mozku charakterizovaný agresivním růstem s nekrotizací a patologickou vaskularizací. Malá část glioblastomů (převážně sekundárních) obsahuje mutace genů izocitrát dehydrogenázy 1 a 2 („IDH1/2“). Vztah IDH1/2 mutací k patologické vaskularizaci GBM není dosud jednoznačně uzavřen.

Cíl

Cílem studie bylo stanovit míru hypoxie, angiogeneze a mikrovaskulární formace v tkáňových vzorcích GBM a objasnit jejich vztah k mutačnímu stavu IDH1 a prognóze pacientů.

Metodika

Do studie bylo zařazeno 52 pacientů s diagnózou GBM léčených ve FN Plzeň. Pro stanovení přítomnosti mutace IDH1 R132H v nádorové tkáni (FFPE) byl použit Real-Time PCR Mutation Detection Assay. Expese a kvantifikace markerů tkáňové hypoxie (HIF2 α), angiogeneze (VEGF), nádorové mikrovaskularizace (CD31, CD34, vWF, CD105) a buněčné proliferace (Ki-67) byla stanovena imunohistochemicky. IDH1 mutační stav a imunohistochemické markery byly korelovány s prognózou nemocných.

Výsledky

Mutace IDH1 R132H byla identifikována ve 38,5% nádorových vzorků. Většinou šlo o sekundární GBM (89,8 %). Pacienti s IDH1 mutovanými nádory měli delší přežití bez



progrese choroby ($p = 0,037$) i celkové přežití ($p = 0,035$) ve srovnání s pacienty bez mutace. Nižší exprese VEGF byla zjištěna u *IDH1* mutovaných GBM ($p = 0,01$). Zvýšená exprese novotvořených cév (poměr CD105/CD31) byla asociována se zkráceným přežitím bez progrese choroby ($p = 0,026$).

Závěr

IDH1 R132H mutované glioblastomy nevykazují zvýšenou aktivaci HIF/VEGF angiogenní osy ve srovnání s nádory bez této mutace. Naopak, byla pozorována snížená exprese hlavního angiogenního faktoru VEGF u *IDH1* mutovaných glioblastomů. Histologická kvantifikace novotvořených cév v nádorové tkáni může sloužit jako prognostický biomarker pacientů s multifonním glioblastomem.

Podporováno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR pro konceptuální rozvoj výzkumné organizace 00669806 – Fakultní nemocnice Plzeň, podporováno z NPU I č. LO1503, a programem rozvoje vědních oborů UK (Progres Q39).

e-mail: polivkajiri@gmail.com

CIRCULATING TUMOR CELLS IN PROGNOSIS OF PANCREATIC CANCER

A. REHULKOVÁ¹, A. PROKOPOVÁ¹, J. SROVNAL¹, M. VIDLAROVÁ¹, J. VRBKOVÁ¹, M. LOVECEK², P. SKALICKÝ², M. HAJDUCH¹

¹Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and FN Olomouc, Czech Republic

²Department of Surgery, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and FN Olomouc, Czech Republic

Key words: *pancreatic cancer, low survival rate, circulating tumor cells, CTCs detection*

One of the most discussed public health problem is pancreatic cancer because of its extremely aggressive nature leading to low survival rate. Even radical treatment often does not bring the expected results. This fact presumably demonstrates the presence of advanced disease before surgery. Detection of metastatic potential would be valuable for selection of the most effective therapy. There have already been attempts

to use circulating tumor cells (CTCs) to diagnose the tumor's metastatic potential, but they have not been successful.

This study included 88 patients with pancreatic cancer who undergone radical cancer surgery. Peripheral blood samples were analyzed. Quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction for CEA, EGFR and hTERT mRNA was run to detect the presence of CTCs. The results were statistically processed using software R.

During the follow-up period (median 17.5 months) 65 (73.9%) patients died. One-year survival was 70.3%. 34,1% patients had CEA-mRNA positive CTCs in blood before surgery. We concluded that CTCs presence were independent on other prognostic parameters. Significantly shorter survival rate was found in patients with hTERT-mRNA positive CTCs (HR=1.9). One-year survival of patients with hTERT-mRNA positive CTCs was 45.5% in comparison with 74% of negative patients.

We propose improved disease stage classification using CTCs detection. This could enable providing the patients with a treatment that corresponds more with their specific disease state.

Acknowledgement: the work was supported by grants IGA LF UP 2017_013, TACR TE02000058, NCMG LM201591 and NPU LO1304.

e-mail: alona.rehulkova@upol.cz

MIRNA PROFILOVÁNÍ U MENINGEOMŮ

H. SLAVÍK, J. SROVNAL, T. LAUSOVÁ, J. VRBKOVÁ, V. BALIK, M. HAJDUCH

Ústav molekulární a translační medicíny LF UP v Olomouci

Klíčová slova: *meningeom, miRNA, rekurence, marker, progrese*

Úvod

Meningeomy představují zhruba 20% diagnostikovaných intrakraniálních nádorů a obvykle bývají benigní. V některých případech však po chirurgickém odstraně-



ní tumoru dochází k relapsu a progresi. MiRNA by zde mohly posloužit jako diagnostické markery pro určení prognózy bezprostředně po odstranění nádoru s využitím vyoperované tkáně. MiRNA jsou krátké oligonukleotidy, které vykazují slibné analytické vlastnosti pro diagnostiku *in vitro*, čehož se v posledních letech zvláště v onkologii využívá.

Cíl

Určit miRNA profily v 65 vzorcích FFPE tkání od pacientů s rekurentními i nerekurentními meningeomy pomocí microarray metod. Identifikovat miRNA, které budou nejlépe odlišovat rekurentní pacienty od nerekurentních a provést validaci pomocí RT-qPCR. Sestavení diagnostického panelu pro rutinní odhad pravděpodobnosti rekurence jako finální výstup studie.

Metodika

Bylo použito 30 vzorků nerekurentních nádorů, 30 párových vzorků od 15 rekurentních pacientů a 5 vzorků zdravé tkáně z mozkových obalů jako negativní kontrola. Celková RNA byla ze vzorků extrahována za použití miRNeasy Mini kit (QIAGEN) a microarray assay byla provedena pomocí Affymetrix miRNA 4.0 Array a FlashTag™ Biotin HSR RNA Labeling Kit. Statistická analýza dat byla provedena za použití softwaru R Statistical.

Výsledky

Za použití Wilcoxonova neparametrického testu bylo mezi oběma skupinami pacientů identifikováno 54 diferencially exprimovaných miRNA. Z nich bylo pro následnou validaci vybráno 16 neslibnějších (podle q a p hodnot, intenzity fluorescence atd.). Rovněž bylo vybráno 5 miRNA s nejstabilnějšími expresí mezi jednotlivými vzorky za účelem normalizace.

Závěr

Potenciální markery rekurence a progresu u pacientů s meningeomy byly doposud identifikovány nezávisle na histopatologickém typu nebo stupni malignity. Po dvou validačních fázích pomocí qPCR bude sestaven klinicky využitelný diagnostický panel.

Tento projekt byl finančně podpořen granty IGA_LF_2017_013 a AZV 15-29021A.

e-mail: hanusslavik@seznam.cz

EXPRESI A AMPLIFIKACE HER3 U KARCINOMU PRSU

L. STANĚK^{1,2,3}, P. TESAŘOVÁ¹, R. GURLICH³, R. MIHLOVÁ⁴, M. VOČKA¹

¹Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

²Ústav patologie FNKV, Praha

³Chirurgická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

⁴Synlab czech s.r.o.

Klíčová slova: karcinom prsu, receptory HER, exprese

Receptory velké rodiny HER hrají v případě karcinomu prsu významnou roli, a to jak na poli diagnostickém, tak terapeutickém. HER2-pozitivita u karcinomu prsu původně sama o sobě představovala nepříznivý prognostický faktor. To se díky moderní léčbě pomocí monoklonálních protilátek změnilo. Další mezník pak představuje konečná analýza dat ze studie CLEOPATRA. Tato studie se zaměřila na přínos přidání monoklonální protilátky pertuzumab ke standardní terapii trastuzumabem a docetaxelem. Pertuzumab se váže na stejný cíl jako trastuzumab, avšak na jiném vazebném místě, inhibuje tak heterodimerizaci receptorů HER2 a HER3. Dimerizace HER2 s dalšími členy skupiny HER (HER3) je přitom největším hnacím mechanismem růstu a přežívání nádorových buněk. Tento kombinovaný přístup tedy zlepšuje blokádu signální dráhy HER2 porušením dimerizace receptorů HER3 a HER2.

Cílem naší studie bylo pomocí cytogenetických a imunohistochemických metod sledovat amplifikaci genu *ERBB3* a expresi receptoru HER3 jak u HER2-pozitivních, tak u triple negativních karcinomů prsu a posoudit její klinický dopad.

Pohled na receptor HER3 však bude daleko složitější, a jak se zdá, nadměrná exprese tohoto receptoru bude mít jak negativní, tak pozitivní prognostický význam.

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

e-mail: stanek.libor@seznam.cz



PRIMARY MALIGNANT MELANOMA OF THE ESOPHAGUS

M. STEBNICKÝ², M. TAKÁČOVÁ², F. GMITTER²,
M. KUDLÁČ¹, J. BELÁK¹

¹2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Pavol Jozef Šafárik University in Košice
and Louis Pasteur University Hospital, Košice,
Slovak republic

²Department of Pathology, Louis Pasteur
University Hospital, Košice, Slovak republic

Key words: primary melanoma, esophagus, surgery

Introduction

The primary melanoma of the esophagus (PMME) occurs in only 0.1 to 0.2% from all malignant esophageal tumours. Its symptoms are obviously dysphagia and a retrosternal pain.

Materials and Methods

We describe an occurrence of PMME in 52-years old patient. The tumour was manifested by a chest pain, heartburn and emaciation. During the last month he lost ca 10 kg. An ulcerous polypoid mass was revealed endoscopically, localized in the central part of chest esophagus and almost completely obturing the lumen. The patient was treated at the 2nd Dept. of Surgery in Košice by total resecting esophagus with right thoracotomy, laparotomy, left neck incision and subsequent esophago-gastroanastomosis on the neck and with nutritive jejunostomy in September, 2014. The main part of the tumour measured 50 × 40 mm having enormously frayed brownish margins that were almost completely obturing the lumen. On the slice, the tumour appeared solid, whitish and ulcerated the mucosa, intergrowing into the esophagus muscle layer. The surrounding esophagus mucosa was gray without other changes. Histologically, in the tumour were detected structures of malignant melanoma. Immunohistochemically, the tumour cells were positive to Melan A, HMB45 and tyrosinase. Five regional lymphatic nodes were examined, without metastases. Using a genetic examination of the *BRAF* gene mutation, the wild type *BRAF* was detected.

Results

Two months after conducting the surgery, a 3–4 mm stenosis appeared in the place of anastomosis about 18 cm from incisive teeth, solved by the endoscopical

dilatation of stenosis at our Dept. with a positive effect (2×). Next dilatations were made ambulatorily on the patient's demand, 14 times in total. He received an oncological treatment and 16 months after the surgery he died in January 2016.

Conclusion

Our aim in managing PMME was to achieve R0 of the resection and a removal of the regional lymphatic nodes in chest.

e-mail: m.stebnický@gmail.com

THE EXPRESSION OF DEATH RECEPTOR LIGANDS TRAIL AND FASL AND CD31 ADHESION MOLECULE IN NK, NKT AND T-CELLS INFILTRATING RENAL CELL CARCINOMA TISSUE, PERITUMORAL TISSUE AND PROXIMAL HEALTHY RENAL TISSUE

Z. STRIZOVA, P. TABORSKA, D. STAKHEEV, K. HAVLOVA,
J. BISKUP, J. BARTUNKOVA, S. VESELY, D. SMRZ
Department of Immunology, Second Faculty of Medicine,
Charles University in Prague and Motol University
Hospital; Department of Urology,
Second Faculty of Medicine, Charles University
and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

Key words: immunotherapy, renal cell carcinoma

INTRODUCTION

The detailed knowledge about interaction between immune and tumor cells is needed for improving immunotherapy of renal cell carcinoma which still suffers multiple limitation. We performed a single-centre study to evaluate the anti-cancer activity of tumor infiltrating NK, NKT and T-cells in renal carcinoma, peritumoral tissue and adjacent healthy renal tissue by measuring the expression of death receptor ligands, belonging to the TNF family – TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL, CD253) and Fas ligand (CD178) on the infiltrating cells. The ability of these cells to migrate within the tumor and adjacent milieu was evaluated by the expression of platelet endothelial cell adhesion molecule (CD31).

Methods

Our study cohort comprised of 42 tissue samples from 14 patients who underwent radical nephrectomy. The tissue samples were obtained from the kidney, the



tumor and peritumoral tissue, sliced and enzymatically dissociated to single cell suspension. The cells were then stained and analyzed by Flow Cytometry FACS Aria. Data from the patients including age, sex, presence of risk factors (smoking, familiar cancer syndromes), tumor staging and histopathological grading were next correlated with the expression of CD31, CD253 and CD178 in NK cells, NKT and T-cells infiltrating the resected tissues.

Results

We found that migratory T-cells expressing CD31+CD178+ are significantly more frequent in low grade tumors (grade 2) than in the poorly differentiated high grade tumors (grade 3). A similar tendency was observed for CD31+CD253+ T-cells and CD178+CD253+ T-cells. In NKT cells all three phenotypes resided significantly more frequently in grade 2 tumors as compared to grade 3 tumors. In both, peritumoral tissue and tumor, a trend to higher infiltration with CD31+CD178+ NK cells was observed in contrast to CD31+CD178+ T-cells.

Conclusion

Our results show that NK, NKT and T-cells display different phenotypes based on the tumor grade and the microenvironmental compartment. This may provide important data about the development of immune responses at different stages of the tumorigenesis.

e-mail: zuzana.strizova@fnmotol.cz

GENOVÉ ABERACE U GLIOBLASTOMU MULTIFORME IDH WILD TYPE

Z. ŠPORIKOVÁ¹, O. KALITA², M. HAJDÚCH¹, R. TROJANEC¹, M. MEGOVÁ HOUDOVÁ¹, M. VAVERKA², L. HRABÁLEK², M. ZLEVOROVÁ³, D. VRÁNA³, J. DRÁBEK¹, L. TUČKOVÁ⁴, J. EHRMANN JR.⁴, J. VRBKOVÁ¹

¹Ústav molekulární a translační medicíny

Fakultní nemocnice Olomouc a LF UP v Olomouci

²Neurochirurgická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

³Onkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

⁴Ústav klinické a molekulární patologie
Fakultní nemocnice Olomouc

Klíčová slova: glioblastom multiforme IDH wild type, biomarkery, studie

Úvod

Prognóza pacientů s glioblastomem multiforme (dále jen „GBM“) je jedna z nejhorších napříč všemi spektry nádorů. Pro tento typ nádoru je typická rychlá progresse, pouze < 10 % pacientů přežije 5 let a mortalita je prakticky 100 %. Prolongace přežití je dosaženo maximální terapií zahrnující resekci, chemoterapii a radioterapii. Prognosticko-prediktivní biomarkery nejsou u tohoto onemocnění stále přesně definovány a molekulárněcytogenetická podstata tohoto onemocnění nebyla doposud zcela objasněna. Pro GBM jsou typické aberace signálních drah, které jsou momentálně předmětem klinických studií. Genetické biomarkery pomáhají definovat populaci pacientů, kteří by mohli profitovat z personalizované terapie specifickými léčivými. Vzhledem k nesmírně agresivní povaze GBM je cílem pochopit jeho patofyziologii a nalézt nové cíle pro specifickou léčbu.

Cíl

Cílem bylo nalézt cytogenetické markery, které by mohly specifikovat predikci a prognózu pacientů léčených ve Fakultní nemocnici Olomouc v období červen 2006 – červen 2014, kterým byl indikován GBM IDH wild type.

Metodika

Byla provedena FISH analýza, na FFPE tkáních byly použity fluorescenčně značené sondy LSI 1p36.3, LSI 1q25.2, LSI 9p21.3, LSI 19q13, LSI EGFR, LSI CEP7, LSI MDM2, LSI 10p11.1, LSI BCR, LSI 22q12.2, LSI CCND1, LSI TP53, LSI RB1, LSI 13q12.11. Pro detekci mutací genů IDH1 a IDH2 byla provedena CADMA PCR. Tyto výsledky byly porovnány se získanými klinickými daty. Data byla zpracována pomocí softwaru R Statistical verze 3.2.1 a dále byly vypočteny cut-off hodnoty pro každou sledovanou oblast.

Výsledky

S přežitím pacientů koreluje věk, pohlaví, Karnofského skóre, TP53, CCND1 a chemoterapie. U skupiny pacientů léčených chemoradioterapií bylo pomocí Coxova regresního modelu pro přežití zjištěno, že na přežití bez progresse a celkové přežití má pozitivní vliv vyšší počet kopií TP53 a CCND1.

Závěr

Studie potvrdila vliv některých klinických faktorů (věk, Karnofského skóre, terapie, kouření) a cytogenetických



aberačí v *TP53*, *CCND1*, *MDM2* a 10p11 na přežití pacientů s GBM IDH wild type.

Podpořeno IGA_LF_2017_013.

e-mail: sporikovaz@gmail.com

VLIV EXPRESE OPIOIDNÍCH A KANABINOIDNÍCH RECEPTORŮ NA PŘEŽITÍ PACIENTŮ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM

M. VIDLAŘOVÁ¹, J. SROVNAL¹, E. BERTA^{1,2}, P. PRÁŠIL³, A. PROKOPOVÁ¹, S. GURSKÁ¹, A. ŘEHULKOVÁ¹, J. VRBKOVÁ¹, M. HAJDÚCH¹

¹Ústav molekulární a translační medicíny
Fakultní nemocnice Olomouc a LF UP v Olomouci

²Ringerike Hospital, Hønefoss, Norsko

³Department of Anesthesiology, Vídeň, Rakousko

Klíčová slova: kolorektální karcinom, exprese, biomarkery, studie

Úvod

Kolorektální karcinom (dále jen „CRC“) je jednou z nejčastějších příčin úmrtí na nádorová onemocnění na světě. U pacientů s touto diagnózou jsou pro léčbu bolesti, nevolnosti a vedlejších účinků chemoterapie často používány opioidy a kanabinoidy, které mohou ovlivňovat jejich přežívání. Tato analgetika účinkují prostřednictvím opioidních a kanabinoidních receptorů. Tyto receptory a jejich dráhy ovlivňují progresi nádorů a metastázy. V naší studii jsme zjišťovali expresi opioidních receptorů mu (dále jen „OPRM“), kappa (dále jen „OPRK“) a kanabinoidního receptoru 2 (dále jen „CNR2“) v nádorové tkáni pacientů s kolorektálním karcinodem a analyzovali jsme vztah mezi jejich expresí a přežitím pacientů.

Metody

Expresce OPRM, OPRK a CNR2 byla analyzována u vzorků RNA izolovaných z nádorové tkáně 157 pacientů s CRC. Expresce OPRM, OPRK a CNR2 byla detekována pomocí real-time PCR na přístroji LC1536 od společnosti Roche. Pro normalizaci genové exprese byla použita exprese β -actinu. Pro každý marker byly spočítány specifické cut-off hodnoty pomocí funkce maxstat v softwaru R verze 3.3.1. Vztah mezi expresí OPRM, OPRK a CNR2 v nádorové tkáni a přežitím pacientů byl analyzován po-

mocí Coxovy regrese, Kruskalova-Wallisova/ANOVA testu a Kaplanovy-Meierovy metody.

Výsledky

Vyšetřovali jsme 157 pacientů (67 žen a 90 mužů, průměrný věk 68 let) v klinickém stadiu I–III. Celkem 62 (39,5%) ze 157 pacientů s CRC zemřelo v průběhu průměrné doby sledování 109,5 měsíce, 30 (21,4%) z nich v souvislosti s nádorovým onemocněním a 83,5% těchto pacientů žilo déle než 5 let. Expresce OPRM byla detekována u 37% pacientů, 62,3% bylo pod a 37,7% nad cut-off hodnotou. Expresce OPRK byla detekována u 28% pacientů, 76,9% bylo pod a 23,1% nad cut-off hodnotou. Expresce posledního z vyšetřovaných markerů CNR2 byla detekována u 53% pacientů, 74,6% bylo nad a 25,4% pod cut-off hodnotou.

Zjistili jsme, že pacienti s vyšší expresí OPRM mají signifikantně lepší celkové přežití (overall survival; $p = 0,012$) a pacienti s vyšší expresí OPRK a CNR2 mají signifikantně lepší bezpříznakové přežití (disease-free survival; $p = 0,026$; respektive $p < 0,039$) než pacienti s nízkou expresí opioidních či kanabinoidních receptorů.

Závěr

Ukazuje se, že nové přístupy cílené na OPRM, OPRK a CNR2 by mohly mít budoucnost, nicméně vyžadují podrobnější prozkoumání a ověření.

Práce byla podpořena granty NCLG LM2015091, IGA UP LF 2017_013 a NPU LO1304.

e-mail: monika.vahalikova@seznam.cz

INDUCIBILNÍ SNÍŽENÍ HLADINY MITF SNIŽUJE DIFERENCIACI MELANOMOVÝCH BUNĚK, ALE NEOVLIVŇUJE PROLIFERACI ANI „PHENOTYPE SWITCHING“

K. VLČKOVÁ, J. VACHTENHEIM, J. RÉDA, P. HORÁK, L. ONDRUŠOVÁ

Laboratoř transkripce a buněčné signalizace
Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky
1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: melanomové buňky, hladina MITF, phenotype switching



Úvod

Melanom vzniká z melanocytů odvozených z neurální lišty, které se většinou vyskytují v kůži. Invazivní a metastatické vlastnosti melanomu se objevují během časného vývoje nádoru. Epiteliálně-mezenchymální tranzice (dále jen „EMT“) je tumorigenní proces, kterým buňky získávají mezenchymální, více proonkogenní fenotyp. Proces reverzního „phenotype switching“ u melanomu není stále úplně objasněn. EMT a zvýšená invazivita jsou spojeny s nižšími hladinami pro melanom specifického transkripčního faktoru MITF (microphthalmia-associated transcription factor). Zvýšená hladina MITF je naopak spojena s větší proliferací a diferenciací. Přesto není role MITF ve „phenotype switching“ úplně objasněna.

Cíl

Vytvořit model umožňující inducibilní snižování hladiny MITF v melanomových buněčných kulturách a následné vyhodnocení role MITF ve „phenotype switching“.

Metodika

Zavedli jsme model, ve kterém je exprese MITF inducibilně regulována pomocí shRNA v melanomových buněčných kulturách. Tím jsme vyloučili změny, které se dějí upstream od MITF během regulace MITF *in vivo*.

Výsledky

Zjistili jsme, že pokles MITF způsobil jen malé snížení proliferace u vybraných buněčných linií. Snížení exprese MITF obecně neovlivňuje markery EMT. Markery kmenových buněk se také nemění, s výjimkou SOX2, jehož exprese dramaticky vzrůstá po snížení hladiny MITF. Oproti tomu melastatin a tyrosináza (markery diferenciace buněk a zároveň transkripční cíle MITF) ležící downstream od MITF mají znatelně sníženou expresi. Stejně tak transkripční cíl MITF *livin*. Po snížení hladiny MITF nebyla překvapivě ovlivněna invazivita.

Závěr

Výsledky naznačují, že nízké hladiny MITF mohou stále udržovat relativně vysokou proliferaci a mohou spíše reflektovat než způsobovat EMT změny u melanomu.

e-mail: katerina.vlckova@lf1.cuni.cz

THYMOMY – EXPRESE MOLEKUL DRÁHY WNT/SS-CATENIN, E-CADHERINU A JEJICH POTENCIÁLNÍ VÝZNAM V ONKOGENEZI A DIAGNOSTICE

P. VODIČKA¹, L. KRŠKOVÁ¹, I. ODINTSOV¹, SCHÜTZNER², E. SEDLÁČKOVÁ³, L. KRÍŽOVÁ³, J. ZÁMEČNÍK¹

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

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

³Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: thymom, exprese, diagnostika

ÚVOD

Thymomy jsou vzácné a patří do skupiny tzv. nádorů nejistého biologického chování. O molekulární patogenезi thymomů existuje zatím jen minimum informací. Ty však mohou být důležité nejen pro diagnostickou identifikaci agresivnějších subtypů, ale také pro jejich potenciální cílenou léčbu.

CÍL

Naším cílem bylo studovat expresi několika molekul dráhy *wnt/β-catenin* a *E-cadherin* u thymomů na proteinové úrovni i na úrovni exprese mRNA a zjistit případné korelace s klinickými parametry onemocnění či jejich diagnostický a prognostický význam.

METODIKA

Do studie jsme zahrnuli vzorky 27 thymomů a 8 kontrol. Skupina thymomů zahrnovala jak thymomy s medulární diferenciací typu A (n = 5), tak kortikální thymomy typu B1 (n = 5), typu B2 (n = 10) a typu B3 (n = 7). Expresi *β-catenin* a *E-cadherin* jsme studovali imunohistochemicky. V každém vzorku jsme také stanovovali relativní expresi mRNA genů *CTNNB1*, *MYCC*, *CCND1*, *AXIN2* a *CDH1* pomocí real-time kvantitativní RT-PCR s kvantifikací pomocí metody ΔCt . U pacientů jsme sledovali klinické parametry onemocnění.

VÝSLEDKY

Expresi *β-catenin* i *E-cadherin* byla v porovnání s kontrolami signifikantně zvýšená u všech thymomů. U neinvazivních thymomů typu A, B1 a B2 byla lokalizace obou proteinů cytoplazmatická, na rozdíl od invazivní komponenty thymomů B2 a u všech thymomů B3, kde se *β-catenin* i *E-cadherin* exprimoval membránově. Expresi mRNA ostatních studovaných molekul *wnt* dráhy byla u všech thymomů také zvýšená. Membránová ex-



prese β -catenin u i E-cadherinu korelovala s invazivním chováním nádorů. Nádory bez asociace s *myasthenia gravis* se chovaly invazivně signifikantně častěji.

ZÁVĚR

Tato studie dokumentuje zvýšenou expresi molekul dráhy wnt/ β -catenin a E-cadherinu u lidských thymomů, což ukazuje na možnou roli v jejich onkogenezi. Imuno-histochemická detekce membránové exprese β -catenin u a E-cadherinu je navíc potenciálně využitelná v diagnostice thymomů.

Podpořeno Ministerstvem zdravotnictví ČR – RVO,
FN v Motole 00064203.

e-mail: prokopvodicka@seznam.cz

DOŠLO PO UZÁVĚRCE

102

State of Art

LIQUID BIOPSIES IN PERSONALIZED MEDICINE ERA

F. JANKU

Department of Investigational Cancer Therapeutics
(Phase I Clinical Trials Program)
The University of Texas MD Anderson Cancer Center,
Houston, TX, USA

Key words: *molecular testing, liquid biopsy, personalized medicine*

Background

Molecular testing of plasma-derived circulating cell-free DNA (cfDNA) in cancer, also known as “liquid biopsy”, is a promising tool for minimally-invasive molecular diagnostics and disease monitoring^(1–3).

As tumor DNA comprises a small fraction of total cfDNA (typically $\leq 1\%$), highly sensitive and accurate techniques are required for cancer mutation detection¹. Polymerase chain reaction (PCR)-based technologies, such as droplet digital PCR (ddPCR), BEAMing (beads, emulsions, amplification, and magnetics) PCR, or other quantitative allele-specific PCR methods can detect a low frequency of molecular aberrations in cfDNA, but these approaches

cannot sample many target sites and are hampered by the complexities of determining optimal PCR primer sequences, primer combinations, and amplification conditions^(4–7). Next-generation sequencing (NGS) based assays, which are commonly used for tumor tissue testing, are not sufficiently sensitive for plasma cfDNA profiling owing to low tumor DNA fractions in the circulatory system¹. However, the use of targeted panels that can be sequenced to extremely high depth can overcome this issue.

Molecular testing of liquid biopsies typically probes hot spot mutations in common cancer genes of known clinical relevance detected in small subsets of patients, which limits potential utility, especially for early diagnosis^{8–10}. Expanding molecular testing of liquid biopsies to include epigenetic signatures can increase its diagnostic yield and utility¹¹.

Results

Cancer is a genetic and epigenetic disease, and alteration in DNA methylation profiles are one of the earliest, most robust, and most frequent signatures in cancer (12). Unlike hot spot mutations, the genome-wide distribution of numerous, densely clustered DNA methylation alterations can enable more robust cancer detection and higher sensitivity in cancer diagnostics¹³. Furthermore, cancers originating from different tissue types may share similar genotypes but display different methylation profiles; thus, cancer type-specific methylation signatures can potentially be used to identify cancer tissue of origin^{14,15}.

References

1. Polivka J, Jr., Pesta M, Janku F. Testing for oncogenic molecular aberrations in cell-free DNA-based liquid biopsies in the clinic: are we there yet? *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15:1631–44.
2. Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med.* 2014;6:224ra24.
3. Cai X, Janku F, Zhan Q, et al: Accessing Genetic Information with Liquid Biopsies. *Trends Genet.* 2015;31:564–75.
4. Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, et al. Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of EGFR and KRAS Mutations in Advanced Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1014–22.
5. Janku F, Angenendt P, Tsimberidou AM, et al. Actionable mutations in plasma cell-free DNA in patients with advanced cancers referred for experimental targeted therapies. *Oncotarget.* 2015;6:12809–21.



6. Janku F, Huang HJ, Claes B, et al. BRAF Mutation Testing in Cell-Free DNA from the Plasma of Patients with Advanced Cancers Using a Rapid, Automated Molecular Diagnostics System. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(6):1397–404.
7. Thierry AR, Mouliere F, El Messaoudi S, et al. Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. *Nat Med.* 2014;20:430–5.
8. Janku F, Huang HJ, Claes B, et al. BRAF Mutation Testing in Cell-Free DNA from the Plasma of Patients with Advanced Cancers Using a Rapid, Automated Molecular Diagnostics System. *Mol Cancer Ther.* 2016;15:1397–404.
9. Janku F, Huang HJ, Fujii T, et al. Multiplex KRASG12/G13 mutation testing of unamplified cell-free DNA from the plasma of patients with advanced cancers using droplet digital polymerase chain reaction. *Ann Oncol.* 2017;28:642–50.
10. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med.* 2008;14:985–90.
11. Janku F, Zhang S, Waters J, et al. Development and validation of an ultra-deep next-generation sequencing assay for testing of plasma cell-free DNA from patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(18):5648–56.
12. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:1148–59.
13. Hao X, Luo H, Krawczyk M, et al. DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of common cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114:7414–19.
14. Fernandez AF, Assenov Y, Martin-Subero JI, et al. A DNA methylation fingerprint of 1628 human samples. *Genome Res.* 2012;22:407–19.
15. Moran S, Martinez-Cardus A, Sayols S, et al. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17:1386–95.

KEYTRUDA

je v monoterapii u dospělých pacientů indikována k léčbě:¹

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

Reference: 1. SPC LP Keytruda 2017.

* nemalobuněčný karcinom plic

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

Zkrácená informace o léčivém přípravku. KEYTRUDA 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Léková forma: Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** *Léčivá látka:* Pembrolizumabum. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu histidinu. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je: 1. v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých; * 2. v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung carcinoma - NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS) ≥ 50 % bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 3. v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 1 %, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; * 4. v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL), u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) a brentuximab vedotin (BV), nebo u kterých transplantace není vhodná a BV u nich selhal. 5. v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu 6. v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující platinu vhodná. * **Dávkování a způsob podání:** KEYTRUDA se podává intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Doporučená dávka je 200 mg při NSCLC, jež dosud nebyl léčen chemoterapií, nebo při cHL nebo při uroteliálním karcinomu; u pacientů s předléčeným NSCLC a melanomem pak 2 mg/kg. Přípravek nesmí být podán jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Léčba probíhá do progresse nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity. Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresse nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresse nepotvrdí. **Zvláštní upozornění:** Pacienti s NSCLC musí být při léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovaným testem. * **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** * Mohou se vyskytnout imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů. * Pokud se s léčbou související toxicita do 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA nezlepší na stupeň 0 až 1 nebo pokud během 12 týdnů nelze dávkování kortikosteroidu snížit na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den, je nutno přípravek KEYTRUDA trvale vysadit, než se nežádoucí účinky zlepší na stupeň 0 - 1. Bezpečnost opětovného zahájení léčby pembrolizumabem u pacientů, u nichž se objevila imunitně zprostředkovaná myokarditida, není známa. Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v SmPC uvedeno jinak. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. * Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté ($\geq 1/10$):** průjem, nauzea, vyrážka, pruritus, únava. **Časté ($\geq 1/100$ až $1/10$):** anemie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrať, dysgeuzie, suché oko, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, bříšní bolest, zácpa, suchá ústa, těžké kožní reakce, vitiligo, suchá kůže, erytém, ekzém, artralgie, myozitida, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, artritida, astenie, edém, prexie, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená AST, ALT, ALP, zvýšený kreatinin. Pro podrobnější informace viz SPC přípravku. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Uchovávání:** V chladničce (2 °C - 8 °C). * Rekonstituovaný roztok má být použit okamžitě, nesmí být zmrazen a fyzikální a chemická stabilita po otevření byla prokázána při teplotě 2 - 8 °C maximálně po dobu 24 hodin od naředění. Až 6 hodin z tohoto 24 hodinového limitu je možné přípravek uchovávat při pokojové teplotě (≤ 25 °C) **Balení:** 15ml injekční lahvička à 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. Kontaktní e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 08.12.2017. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

ONCO-1243294-0000

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

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

MSD Oncology

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

Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil



Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

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

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



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®: ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. **SLOŽENÍ*:** Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE*:** Léčba dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** *Dávkování:* Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávkování přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávkování jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: jsou povoleny 3 snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** Útlum kostní dřeně. Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provést vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. *Gastrointestinální toxicita:* antiemetika, léky proti průjmu a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. *Porucha funkce ledvin:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stádiem onemocnění ledvin. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin by měli být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. *Porucha funkce jater:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. *Proteinurie:* doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. *Intolerance laktosy:* Přípravek Lonsurf obsahuje laktosu. **INTERAKCE*:** Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA* TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE*:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** Během léčby může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** *Velmi časté:* Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, infekce horních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, monocytóza, hypalbuminemie, insomnie, dysgeuzie, periferní neuropatie, závrať, bolest hlavy, zčervenání, dušnost, kašel, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinémie, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté:* Septický šok, střední infekce, plicní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, infekce dásní, herpes zoster, tinea pedis, kandidóza, bakteriální infekce, infekce, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytrogenie, leukocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatémie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalémie, dna, úzkost, neurotoxicita, dysestázie, hyperestázie, hypostézie, synkopa, parastézie, pocit pálení, letargie, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, konjunktivitida, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, plicní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukalní polyp, krvácení dásní, glossitida, periodontální nemoc, onemocnění zubů, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, biliární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, pocit tíhy, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. *Post-marketingové zkušenosti:* hlášené případy intersticiálního plicního onemocnění u pacientů v Japonsku. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidu založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ*:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. **Datum poslední revize textu:** 08/2017. **Registrační číslo:** EU/1/16/1096/001-006. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-poisteni> platný od 1.10.2017. Od 2.10.2017 je přípravek k dispozici v lékárnách. **Další informace** lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

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