

Prague
ONCO
JOURNAL

12. | LEDEN
2021

ODBORNÝ ONKOLOGICKÝ ČASOPIS PRO MEZIOBOROVOU SPOLUPRÁCI



CO MŮŽEME OČEKÁVAT V ONKOLOGII V ROCE 2021

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

**ABSTRAKTA PŘEDNÁŠEK
PRAGUEONCO**



SARCLISA[®] (isatuximab)

K LÉČBĚ RELABUJÍCÍHO A REFRAKTERNÍHO MNOHOČETNÉHO MYELOMU

DOSAHUJTE **LEPŠÍCH VÝSLEDKŮ** **U VYŠŠÍHO POČTU PACIENTŮ***

Indikace

Přípravek SARCLISA je v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem (MM), kteří absolvovali alespoň dvě předchozí terapie, včetně léčby lenalidomidem a inhibítorem proteazomu a u nichž došlo k progresi onemocnění během poslední terapie.



Ilustrační foto

* SARCLISA je léčivý přípravek, anti-CD38, který ve studii fáze III ICARIA-MM prokázal výrazně vyšší účinnost PFS (11,53 měsíce při použití léčivého přípravku SARCLISA + Pd v porovnání s 6,47 měsíce při použití samotného Pd). Konzistentní přínos v jednotlivých podskupinách a zlepšení ORR (60,4 % při použití léčivého přípravku SARCLISA + Pd v porovnání s 35,3 % při použití samotného Pd) byly také prokázány v široké a rozmanité populaci pacientů.^{1,2}

ORR=celková četnost léčebných odpovědí, Pd=pomalidomid a dexamethazon, PFS=přežití bez progresi onemocnění

Reference:

1. SPC SARCLISA, datum revize textu 30. 5. 2020, www.sukl.cz

2. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al; on behalf of the ICARIA-MM study group. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, openlabel, phase 3 study, Lancet. 2019;394(10214):2096-210

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.

Název přípravku: SARCLISA 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

Léčivá látka: Jeden ml koncentráta pro infuzní roztok obsahuje isotuximabum 20 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje isotuximabum 100 mg v 5 ml koncentrátu (100 mg/5 ml). Jedna injekční lahvička obsahuje isotuximabum 500 mg v 25 ml koncentrátu (500 mg/25 ml). **Indikace:** Přípravek SARCLISA je v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem (MM), kteří absolvovali alespoň dvě předchozí terapie, včetně léčby lenalidomidem a inhibitorem proteazomu a u nichž došlo k progresi onemocnění během poslední terapie. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek SARCLISA musí být podáván zdravotnickým pracovníkem na pracovišti, kde je k dispozici vybavení pro resuscitaci. Před infuzí přípravku SARCLISA je nutné použít premedikaci paracetamolem, H₂ antagonisty nebo inhibitory protonové pumpy, difenhydraminem nebo ekvivalentem; dexamethason se používá jak k premedikaci, tak i k léčbě myelomu (uvedeno v SPC), aby se snížilo riziko a závažnost reakcí na infuzi. Doporučená premedikace musí být podána 15-60 minut před začátkem infuze přípravku SARCLISA. U pacientů, u kterých nedošlo k reakci na infuzi po prvních 4 podáních přípravku SARCLISA, je možné přehodnotit potřebu další premedikace. Ke zmírnění rizika neutropenie je třeba zvážit využití faktorů stimulujících kolonie (např. G-CSF). V případě neutropenie 4. stupně musí být podávání přípravku SARCLISA odloženo, dokud se počet neutrofilů nezvýší alespoň na hodnotu $1,0 \times 10^9/l$. Doporučená dávka přípravku SARCLISA je 10 mg/kg tělesné hmotnosti, podaná formou intravenózní infuze v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem (izatuximabový režim): v prvním cyklu se podává přípravek SARCLISA jednou týdně 1., 8., 15. a 22. den 28denního léčebného cyklu. V druhém a dalším cyklu se podává přípravek SARCLISA každé dva týdny 1. a 15. den. Každý léčebný cyklus se sestává z 28denního intervalu. Léčba se opakuje do progresie onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Další léčivé přípravky, které jsou podávány s přípravkem SARCLISA, jsou uvedeny v příslušném aktuálním souhrnu údajů o přípravku. Časový rozvrh podání musí být pečlivě dodržován. V případě vynechání plánované dávky přípravku SARCLISA podejte dávku co nejdrívě a následně upravte plán léčby a dodržujte nový léčebný interval. **Úprava dávky:** Snížení dávky přípravku SARCLISA se nedoporučuje. Pokud se u pacienta vyskytne reakce na infuzi, je třeba upravit podávání přípravku, doporučené úpravy jsou uvedeny v SPC. **Zvláštní populace: Starší pacienti:** U starších pacientů není úprava dávkování doporučována. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku SARCLISA u dětí do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky doporučována. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se úprava dávky nedoporučuje. Údaje o pacientech se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater jsou omezené, ale neexistuje žádný důkaz, který by naznačoval, že je u těchto pacientů nutná úprava dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Sledovatelnost:** pro zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků, má být jasně zaznamenán název a číslo šarže podávaného přípravku. **Reakce na infuzi:** U pacientů léčených přípravkem SARCLISA byly pozorovány reakce na infuzi, většinou lehké nebo středně těžké (38,2 %). U všech reakcí na infuzi došlo k nástupu během první infuze přípravku SARCLISA a u 98 % infuzí odezněly v tentýž den. Mezi nejčastější příznaky reakce na infuzi patřila dušnost, kašel, zimnice a nauzea. Mezi nejčastější závažné známky a příznaky patřila hypertenze a dyspnoe. Ke snížení rizika a závažnosti reakcí na infuzi mají být pacienti před infuzí přípravku SARCLISA premedikováni (viz SPC). Během celé infuze přípravku SARCLISA mají být často monitorovány vitální funkce. V případě potřeby je třeba přerušit infuzi přípravku SARCLISA a poskytnout příslušná lékařská a podpůrná opatření. V případě, že se příznaky nezlepší po přerušení infuze přípravku SARCLISA nebo dojde k jejich recidivě po počátečním zlepšení vhodnými léčivými přípravky nebo pokud vyžadují hospitalizaci nebo jsou život ohrožující, je třeba trvale ukončit léčbu přípravkem SARCLISA a zahájit odpovídající léčbu. **Neutropenie:** U pacientů léčených přípravkem SARCLISA byla pozorována neutropenie 3. až 4. stupně hlášená jako laboratorní abnormalita a neutropenická komplikace. Během léčby má být pravidelně monitorován kompletní krevní obraz. U pacientů s neutropenií je třeba sledovat známky infekce. Snížení dávky přípravku SARCLISA se nedoporučuje. Ke zmírnění rizika neutropenie je třeba zvážit oddálení dávky přípravku SARCLISA a použití faktorů stimulujících kolonie (např. G-CSF). **Infekce:** Během léčby přípravkem SARCLISA byl pozorován zvýšený výskyt infekcí, včetně infekcí ≥ 3 stupně. U pacientů léčených přípravkem SARCLISA je třeba pečlivě sledovat známky infekce a v případě potřeby je třeba zahájit odpovídající standardní terapii. Během léčby lze zvážit antibioidickou a antimykotickou a antivirovou profylaxi. **Další primární malignity:** Ve studii ICARIA-MM byly hlášeny případy dalších primárních malignit (second primary malignancies, SPM) u pacientů léčených přípravkem SARCLISA a u pacienta léčeného pomalidomidem a dexamethasonem. Tyto případy zahrnovaly spinocelulární karcinom kůže. Po jeho resekci pacienti pokračovali v léčbě. Celková incidence SPM u všech pacientů exponovaných přípravku SARCLISA činí 3 %. Lékaři musí pacienty před léčbou a během ni pečlivě sledovat s ohledem na rozvoj dalších primárních malignit podle doporučených postupů Mezinárodní pracovní skupiny pro mnohočetný myelom (International Myeloma Working Group, IMWG) a zahájit léčbu, jak je uvedeno. **Interference se sérologickým vyšetřením (nepřímý antiglobulinový test)** Izatuximab se váže na glykoprotein CD38 na erytrocytech a může vést k falešně pozitivním výsledkům nepřímého antiglobulinového testu (nepřímého Coombsova testu). Pacienti léčení přípravkem SARCLISA mají před první infuzí podstoupit krevní testy pro stanovení krevní skupiny a screeningové vyšetření pro zamezení potenciálním problémům při transfuzi erytrocytů. **Interference se stanovením kompletní odpovědi:** Izatuximab je IgG kappa monoklonální protilátka, kterou lze detekovat jak elektroforézou sérových proteinů (SPE), tak i imunofixacími testy (IFE) používanými ke klinickému monitorování endogenního M-proteinu. Tato interference může mít vliv na přesnost stanovení kompletní odpovědi u některých pacientů s IgG kappa myelomovým proteinem. **Interakce:** Izatuximab nemá žádný vliv na farmakokinetiku pomalidomidu a naopak. **Interference se sérologickým vyšetřením:** Protein CD38 je exprimován na povrchu erytrocytů, proto může izatuximab (tj. anti-CD38 protilátka) interferovat se sérologickými testy krevních bank s potenciálně falešně pozitivními reakcemi v nepřímých antiglobulinových testech (nepřímých Coombsových testech), při (screeningových) testech k detekci protilátek, identifikačních panelech protilátek a křížových zkouškách ke stanovení protilátek proti lidským globulinům (AHG) u pacientů léčených izatuximabem. Interference lze zmírnit ošetřením erytrocytů dithiothreitem (DTT), který narušuje vazbu izatuximabu, nebo pomocí jiných místně validovaných metod. Na ošetření DTT je citlivý i systém krevních skupin Kell, proto by po vyloučení nebo identifikaci aloprotilátek pomocí DTT ošetřených erytrocytů měly být dodány Kell-negativní jednotky. **Interference s elektroforézou sérových proteinů a imunofixacími testy:** Izatuximab může být detekován elektroforézou sérových proteinů (SPE) a imunofixacími testy (IFE) použitými k monitorování M-proteinu a mohl by interferovat s přesnou klasifikací odpovědi na základě kritérií Mezinárodní pracovní skupiny pro mnohočetný myelom (IMWG). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby izatuximabem a po dobu 5 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání izatuximabu těhotným ženám nejsou k dispozici. S izatuximabem nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily reprodukční toxicitu zvířat. Je známo, že monoklonální protilátky podííly IgG1 procházejí placentární bariérou po prvním trimestru těhotenství. Použití izatuximabu u těhotných žen se nedoporučuje. Není známo, zda je izatuximab vylučován do lidského mateřského mléka. Je známo, že lidské IgG jsou vylučovány do mateřského mléka během prvních několika dní po narození, a brzy poté jejich koncentrace klesá na nízkou úroveň; během tohoto krátkého období těsně po narození však riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Pro toto konkrétní období je nutné učinit rozhodnutí, zda je vhodnější přerušit kojení či ukončit / odložit léčbu izatuximabem, s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu. Poté může být izatuximab používán i během kojení, pokud je jeho použití klinicky nezbytné. K dispozici nejsou žádné údaje, ze kterých by bylo možné stanovit účinky izatuximabu na fertilitu mužů a žen. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** SARCLISA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: neutropenie, reakce na infuzi, pneumonie, infekce horních cest dýchacích, průjem, bronchitida, dyspnoe, febrilní neutropenie, nauzea, zvracení. Časté: snížená chuť k jídlu, fibrilace síní, snížená tělesná hmotnost, lalodícobuněčný karcinom kůže. **Předávání:** Z klinických studií nejsou k dispozici žádné zkušenosti s předáváním. V klinických studiích byl podáván intravenózně izatuximab až do 20 mg/kg. Pro případ předávování přípravkem SARCLISA není známo žádné specifické antidotum. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po otevření: Po otevření se léčivý přípravek musí ihned naředit a použít pro infuzi. Při uchovávání v infuzním vaku není nutná žádná ochrana před světlem. **Balení:** 5 ml koncentráta obsahujícího 100 mg izatuximabu v 6 ml injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I uzavřené bromobutylovou zátkou potaženou ETFE (kopolymer ethylenu a tetrafluorethylenu). Injekční lahvičky jsou opatřeny zalisovaným hliníkovým uzávěrem s sedým odtřhovacím (flip-off) víčkem. Plnicí objem byl stanoven tak, aby umožňoval odebrání objemu 5 ml (tj. 5,4 ml). Velikost balení je jedna nebo tři injekční lahvičky. 25 ml koncentráta obsahujícího 500 mg izatuximabu v 30 ml injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I uzavřené bromobutylovou zátkou potaženou ETFE (kopolymer ethylenu a tetrafluorethylenu). Injekční lahvičky jsou opatřeny hliníkovým uzávěrem s modrým odtřhovacím (flip-off) víčkem. Plnicí objem byl stanoven tak, aby umožňoval odebrání objemu 25 ml (tj. 26 ml). Velikost balení je jedna injekční lahvička. **Registrační čísla:** EU/1/20/1435/001-003. **Držitel rozhodnutí o registraci:** sanofi-aventis groupe, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, Francie. **Datum poslední revize textu:** 30. 5. 2020.

Přípravek je vydáván na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Léčivý přípravek SARCLISA není dostupný na trhu v České republice. Před použitím přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku. Další informace jsou k dispozici na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176 a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, nebo na www.sanofi.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:** V monoterapii k léčbě 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. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální jímky, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **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. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 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 provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita:** antiemetika, léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno. Úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin:** Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). **Pacienti s poruchou funkce ledvin** mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf®; pacienti se středně těžkou a 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 průrouku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky:** laktosa. **INTERAKCE:** Opatnosti 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:** může být pozorována únava, závrať nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** *Velmi časté:* Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgezie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinemie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté:* Septický šok, střevní infekce, plícní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická sepsse, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatermie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxicita, dysestezie, hyperestezie, hypostezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, závrať, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, úšňí dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zčervenání, plícní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, kašel, 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, buňkání polyp, krvácení děsni, glossitida, periodontální nemoc, onemocnění zubů, rihání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, bilární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, diskomfort, 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: hlášený případy intersticiálního plícního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů 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: 04/2020. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. 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 v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.suk.cz/suk/seznam-leciv-a-pzl-hrazenych-z-zdrav-poisteni> 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.

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf



12. pražské mezioborové onkologické kolokvium

WORLD INTERDISCIPLINARY ONCOLOGY MEETING

LÉKAŘI A SESTRY RŮZNÝCH OBORŮ SPOLEČNĚ PROTI ZHOUBNÝM NÁDORŮM

20.–22. ledna 2021

Nakladatelství a vydavatelství:

We Make Media, s. r. o.

IČO: 276 566 24

Jednatelka:

MUDr. Ivana Kaderková

Adresa:

Italská 1583/24, 120 00 Praha 2
Česká republika

tel.: +420 778 476 475

e-mail: info@wemakemedia.cz

web: www.wemakemedia.cz

Elektronická verze dostupná na:

www.worldmednet.cz

Odpovědná redaktorka:

PhDr. Jana Vytlačilová

Jazykové redaktorky:

Mgr. Michala Zavadilová
PhDr. Hana Kaiserová

Zlom a grafická úprava:

We Make Media, s. r. o.

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

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

ISSN (tisk): 1804-225

ISSN (on-line): 2694-9784

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



we make media

Obsah

Slovo úvodem

L. Petruželka

6

Abstrakty

Hlavní lékařská sekce

10

Paralelní lékařská sekce

29

Posterová sekce

49



Prezident kolokvia:

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

Vědecký sekretář:

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Organizační výbor:

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

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

Záštitu nad kolokviem převzaly





Inhibitor PD-1¹

Zkrácená informace o přípravku

[illegible]

Harcourt Centre, Harcourt Street, Dublin 2, Irsko. **Důležité upozornění:** poslední revize textu: 31. 7. 2020.
Přípravek je vydáván na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku. Další informace jsou k dispozici na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, nebo na www.sanofi.cz.

MAT-CZ-2100004-1 0-01/2021

Určeno pro odbornou veřejnost

SANOI GENZYME | REGENERON

Sanofi and Regeneron are collaborating in the global development and commercialization for LIBTAYO® (cemiplimab)



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

prof. MUDr. L. Petruželka, CSc.

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

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

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

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

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

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



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

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

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

E-mail: lubos.petrzelka@vfn.cz

LITERATURA

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



Imunoterapie, která dává šanci více pacientům s těmito onemocněními:



pokročilý maligní melanom – v monoterapii včetně adjuvantní léčby nebo jako součást kombinované léčby¹⁻⁵



pokročilý/metastazující NSCLC – v monoterapii po předchozí chemoterapii nebo jako součást kombinované léčby v první linii⁵⁻⁸



pokročilý renální karcinom – v monoterapii po předchozí léčbě nebo jako součást kombinované léčby v první linii^{5,9,10}



recidivující/rezistentní Hodgkinův lymfom – po přechodí léčbě (ASCT a brentuximab vedotin)^{5,11}



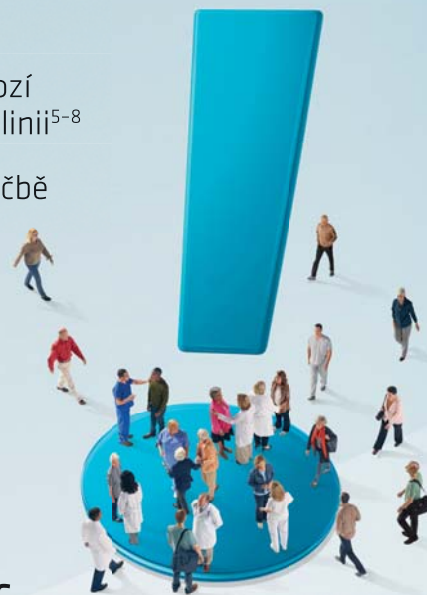
rekurentní/metastazující SCCHN – progredující při nebo po léčbě platinovými deriváty^{5,12}



pokročilý/metastazující uroteliální karcinom – po selhání léčby platinovými deriváty^{5,13,14}



neresekovatelný pokročilý/rekurentní/metastazující OSCC – po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny^{5,15}



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace*:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. **Adjuvantní léčba melanomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. **Renální karcinom (RCC):** monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. **Klasický Hodgkinův lymfom (CHL):** monoterapie recidivujícího nebo rezistentního CHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. **Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN):** monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. **Uroteliální karcinom (UC):** monoterapie lokálně pokročilého nesekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Skvamózní karcinom jícnu (OSCC):** monoterapie nesekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího OSCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny. **Dávkování*:** Monoterapie: buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace), nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom a renální karcinom). Kombinace s ipilimumabem: Melanom: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny v prvních 4 dávkách, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. RCC: 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny v prvních 4 dávkách, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií: NSCLC: 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby melanomu po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci po dobu max. 24 měsíců. Další podrobnosti dávkování viz SPC. **Způsob podání:** Pouze jako i.v. infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky: Velmi časté:** neutropenie, únava, vyrážka, pruritus, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperglykémie, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hyperkalemie, hypokalcémie, hypomagnezémie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem, příp. chemoterapií dále i hypotyreóza, hypertyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, muskuloskeletální bolest, horečka, hypoglykémie a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10 ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odtrhovacím víčkem; 24 ml koncentrátu ve 24 ml injekční lahvičce s uzávěrem a červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EELG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-003. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** listopad 2020.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, kombinaci s ipilimumabem a v adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic v monoterapii, klasický Hodgkinův lymfom a skvamózní karcinom hlavy a krku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

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

1. Weber JS, et al. Lancet Oncol 2015;16:375-84. 2. Robert C, et al. N Engl J Med 2015;372:320-30. 3. Weber J, et al. N Engl J Med 2017;377:1824-1835. 4. Larkin J, et al. N Engl J Med 2019;doi:10.1056/NEJMoa1910836. 5. Opdivo® (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2020. 6. Brahmer J, et al. N Engl J Med 2015 Jul 9;373(2):123-35. 7. Borghaei H, et al. N Engl J Med 2015;373(17):1627-39. 8. Reck M, et al. ASCO20 Virtual Scientific Program. <https://meetinglibrary.asco.org/record/184688/abstract>. Abstract 9501. 9. Motzer JR, et al. N Engl J Med 2015;373:1803-1813. 10. Motzer RJ, et al. N Engl J Med 2018;378:1277-1290. 11. Armand P, et al. Journal of Clinical Oncology 2018;36:1428-1439. 12. Ferris RL, et al. Oral Oncology 2018 (81):45-51. 13. Sharma P, et al. Lancet Oncol 2017;18:312-22. 14. Bedke J, et al. Oral presentation at German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) Annual Meeting 2017. 15. Kato K, et al. Lancet Oncol 2019;20:1506-17.

ASCT – autologní transplantace kmenových buněk; NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; OSCC – skvamózní karcinom jícnu; SCCHN – skvamózní karcinom hlavy a krku

Pacienti jsou smyslem
všeho, co děláme.
Inspirují nás.
Motivují nás.

Bojujeme s nádorovými
onemocněními

**Bristol Myers Squibb je globální
biofarmaceutická společnost. Naším posláním
je objevovat, vyvíjet a dodávat moderní léky,
které pomáhají pacientům zvítězit nad
nádorovými onemocněními.**

Náš závazek vyvíjet inovativní léky je tak silný jako
vůle pacientů bojovat proti závažným onemocněním.
Nakonec bude náš úspěch měřen jedinou věcí:
jak úspěšně dokážeme změnit
životy pacientů.



IOCZ2002523-01 | datum schválení: 6. 5. 2020.

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 | tel.: 221 016 111 | e-mail: bms.czech@bms.com | www.b-ms.cz



HLAVNÍ LÉKAŘSKÁ SEKCE

STATE OF THE ART

SINGLE CELL SEQUENCING

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ONKOGYNEKOLOGIE

PROGNOSTICKÉ A PREDIKTIVNÍ TESTOVÁNÍ V ONKOGYNEKOLOGII

P. DUNDR

Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze

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

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



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

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

E-mail: pavel.dundr@vfn.cz

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

R. KOCIÁN

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

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

ÚVOD

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

CÍL

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

METODIKA

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

ZÁVĚR

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

E-mail: kocianroman@seznam.cz



KARCINOM PRSU

UMÍME (SI) PŘIZNAT CHYBU?

D. PAVLIŠTA

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

Klíčová slova: práce s chybou, kognitivní disonance

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

E-mail: d.pavlista@seznam.cz

INTERVALOVÝ KARCINOM – NA VINĚ JE RADIOLOG?

P. STEYEROVÁ

Radiodiagnostická klinika VFN v Praze

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

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

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

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

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

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

E-mail: steyerovap@gmail.com

LÉČBA DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S gBRCA-mutovaným HR+/HER2- NEBO TRIPLE NEGATIVNÍM LOKÁLNĚ POKROČILÝM ČI METASTAZUJÍCÍM KARCINOMEM PRSU¹



NYNÍ JE TO
MOŽNÉ

Dejte jim víc

INDIKACE

Přípravek Talzenna je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů se zárodečnými mutacemi BRCA1/2, kteří mají HER2-negativní, lokálně pokročilý nebo metastazující karcinom prsu. Pacienti mají být po předchozí léčbě antracyklinem a/nebo taxanem v (neo)adjuvantním nastavení, pro lokálně pokročilý nebo metastazující onemocnění za předpokladu, že pro ně byla tato léčba vhodná. Pacienti s HR (hormonální receptor)-pozitivním karcinodem prsu mají být po předchozí léčbě na endokrinní bázi, případně mají být považováni za nevhodné pro tento typ léčby.¹

gBRCA = zárodečný gen BRCA (Breast Cancer), HR+/HER2- = pozitivní pro hormonální receptor/negativní pro receptor lidského epidermálního růstového faktoru 2

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: Talzenna 0,25 mg, 1 mg tvrdé tablety. **Složení:** Léčivá látka: talazoparibum 0,25 mg, 1 mg v jedné tvrdé tabletce; a další pomocné látky. **Indikace:** Monoterapie k léčbě dospělých pacientů se zárodečnými mutacemi BRCA1/2, kteří mají HER2-negativní, lokálně pokročilý nebo metastazující karcinom prsu. Pacienti mají být po předchozí léčbě antracyklinem a/nebo taxanem v (neo)adjuvantním nastavení, pro lokálně pokročilý nebo metastazující onemocnění za předpokladu, že pro ně byla tato léčba vhodná. Pacienti s HR (hormonální receptor)-pozitivním karcinodem prsu mají být po předchozí léčbě na endokrinní bázi, případně mají být považováni za nevhodné pro tento typ léčby. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 mg talazoparibu jednou denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti lze dávku snížit na 0,75 mg, 0,5 mg nebo 0,25 mg 1x denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, kojení. **Zvláštní upozornění:** Hlášena myelosuprese, myelodysplastický syndrom / akutní myeloidní leukémie. **Interakce:** Je třeba se vyhnout souběžnému používání silných inhibitorů P-gp. Pokud je souběžně podávání silného inhibitoru P-gp nevyhnutelné, dávku talazoparibu je třeba snížit. Souběžné podávání talazoparibu a inhibitorů BCRP může zvyšovat expozici talazoparibu. Je třeba se vyhnout souběžnému používání silných inhibitorů BCRP. Pokud je souběžně podávání silných inhibitorů BCRP nevyhnutelné, pacient má být monitorován z hlediska možných zesílených nežádoucích účinků. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí před zahájením léčby talazoparibem, během léčby a ještě 7 měsíců po ukončení terapie používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Vzhledem k tomu, že pacientkám s karcinodem prsu se hormonální antikoncepce nedoporučuje, měly by se používat dvě nehormonální a komplementární metody antikoncepce. Mužští pacienti, jejichž partnerky jsou ve fertilním věku nebo jsou těhotné, musí být upozorněni, aby během léčby talazoparibem a nejméně 4 měsíce po poslední dávce používali účinnou antikoncepci (i pokud jsou po vasektomii). Údaje o podávání talazoparibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Kojení se během léčby a nejméně 1 měsíc po poslední dávce nedoporučuje. Nejsou k dispozici žádné informace o fertilitě u pacientů. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání talazoparibu se může objevit únava/astenien nebo závrať. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřila únava, anémie, nauzea, neutropenie, trombocytopenie a bolest hlavy. Nejčastějšími nežádoucími účinky talazoparibu stupně ≥ 3 byla anémie, neutropenie a trombocytopenie. **Předávkování:** V případě předávkování je třeba léčbu talazoparibem zastavit a lékař zváží žaludeční dekontaminaci, použije obecná podpůrná opatření a nasadí symptomatickou léčbu. **Uchovávání:** Nevýžadují se žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Mimo jiné lahvička z vysokodenzitního polyetylenu (HDPE) s víčkem z polypropylenu (PP) a s termoindukční těsnicí fólií. V lahvičce 30 tabletek. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** Talzenna 0,25 mg tvrdé tablety: EU/1/19/1377/001-004. Talzenna 1 mg tvrdé tablety: EU/1/19/1377/005-006. **Datum poslední revize textu:** 03.09.2020. 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.

Literatura: 1. TALZENNA® – Souhrn údajů o přípravku (SPC).

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

TAL-2020.02.002



PRECIZNÍ MEDICÍNA

TESTOVÁNÍ A LÉČBA NÁDORŮ S NTRK FÚZÍ

T. BÜCHLER

Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

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

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

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

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

E-mail: tomas.buchler@ftn.cz

KOMPLEXNÍ PREDIKTIVNÍ TESTOVÁNÍ METODOU NGS A MOLEKULÁRNÍ NÁDOROVÉ BOARDY

P. DUNDR

Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: NGS, molekulární nádorový board

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



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

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

E-mail: pavel.dundr@vfn.cz

ALPELISIB – KAZUISTIKA

S. HLOUŠEK

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

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

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

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

E-mail: stanislav.hlousek@vfn.cz

KONTROVERZE V LÉČBĚ GASTROINTESTINÁLNÍCH NÁDORŮ

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

R. NĚMEČEK, I. KISS

Masarykův onkologický ústav, Brno

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

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



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

E-mail: nemecek@mou.cz

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

M. ZEMANOVÁ

1. LF UK a VFN v Praze

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

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

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

E-mail: milada.zemanova@vfn.cz

Přípravek ZEJULA prokázal ve srovnání s placebem klinicky a statisticky významně vyšší účinnost bez ohledu na povahu mutace gBRCA¹

mPFS pro pacientky s mutací gBRCA¹

4x DELŠÍ

S přípravkem ZeJula byla dosažená délka mPFS **21,0 měsíců**, zatímco s placebem **5,5 měsíců**; výsledný rozdíl je tedy **15,5 měsíců**.¹

(HR=0,27. CI 95%, 0,17-0,41; p<0,001)

mPFS pro pacientky bez mutace gBRCA¹

>2x DELŠÍ

S přípravkem ZeJula byla dosažená délka mPFS **9,3 měsíců**, zatímco s placebem **3,9 měsíců**; výsledný rozdíl je tedy **5,4 měsíců**.¹

(HR=0,45. CI 95%, 0,34-0,61; p<0,001)

Přípravek ZeJula je indikován:

- jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých patientek s pokročilým high-grade epiteliálním karcinomem vaječníků (stadia FIGO III a IV), vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po dokončení první linie chemoterapie založené na platině.
- jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých patientek s rekurentním a na léčbu platinou senzitivním high-grade serózním epiteliálním karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině.²

*Kaplan-Meierův odhad.

¹Niraparib ani jeho metabolity nejsou inhibitory enzymů CYP, které metabolizují aktivní látky, jako jsou například CYP3A4 a CYP2D6.

gBRCA, germinální mutace **BRCA**; mutace **BRCA** (BRCAst CAncer) genu zvyšuje dispoziční ke vzniku maligního nádorového onemocnění zejména prsu a ovarií; **mPFS**, medián přežití bez progresu.

1. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med. 2016;375(22):2154-2164.
2. Souhrn údajů o přípravku ZEJULA.

Nejběžnějšími závažnými nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou (s frekvencí >1%) byly trombocytopenie a anémie. Více informací naleznete v souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

Zkrácená informace o přípravku. **ZeJula 100 mg tvrdé tobolky**

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

Složení: Niraparibi tosilas monohydricum odpovídající niraparibum 100 mg v jedné tobolce. **Indikace:** Přípravek ZeJula je indikován jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých patientek s pokročilým high-grade epiteliálním karcinomem vaječníků (stadia FIGO III a IV), vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po dokončení první linie chemoterapie založené na platině. Jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých patientek s rekurentním a na léčbu platinou senzitivním high-grade serózním epiteliálním karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená počáteční dávka přípravku ZeJula je 200 mg (dvě 100mg tobolky) užívaná jednou denně. U patientek s hmotností ≥ 77 kg a výchozím počtem trombocytů $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ je doporučená počáteční dávka přípravku ZeJula 300 mg (tři 100mg tobolky) užívaná jednou denně. S léčbou se doporučuje pokračovat do progresu onemocnění. V závislosti na nežádoucích účincích lze přistoupit ke snížení dávky. Minimální denní dávka je 100 mg. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení. **Zvláštní upozornění:** Hlášeny hematologické nežádoucí účinky (trombocytopenie, anémie, neutropenie). Doporučuje se kompletní vyšetření krevního obrazu a monitorování krevního tlaku v pravidelných intervalech. Pokud se rozvine závažná hematologická toxicita přetrvávající 28 dnů i po přerušení podávání přípravku, je nutné léčbu ukončit. Je nutné postupovat s opatrností při používání antikoagulancií a léků snižujících počet trombocytů. Pokud je v průběhu léčby potvrzen MDS, a/nebo AML, hypertenzní krize či nekorigovaná závažná hypertenze, má být léčba přípravkem ZeJula ukončena. V případě výskytu syndromu PRES se doporučuje léčbu přerušit, bezpečnost opětovného nasazení není známa. Přípravek obsahuje laktózu a tartrazin. **Interakce:** Při podávání s inhibitory nebo induktory CYP enzymů není nutná úprava dávkování. Při podávání s léčivými látkami transportovanými OCT1 (metformin) je nutná opatrnost. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání niraparibu těhotným jsou omezené nebo nejsou k dispozici. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacientky s astenií, únavou a závratěmi by měly být obezřetné při řízení a obsluze strojů. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější jsou nauzea, trombocytopenie, únava/astenii, anémie, zácpa, zvracení, bolesti břicha, neutropenie, insomnie, bolest hlavy, snížená chuť k jídlu, nazofaryngitida, průjem, dyspnoe, hypertenze, dyspepsie, bolest zad, závrť, kašel, infekce močových cest, artralgie, palpitace a dysgeuzie. **Uchovávání:** Při teplotě do 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/17/1235/001- 003. **Datum poslední revize textu:** 27.10.2020. **Výdej léčivého přípravku:** Dosud není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na www.gskkompendium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s. r. o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz.



NÁDORY GENITOURINÁRNÍHO TRAKTU

SYSTÉMOVÁ TERAPIE NEMETASTATICKÉHO KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

T. BÜCHLER

Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

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

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

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

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

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

E-mail: tomas.buchler@ftn.cz

LOKÁLNÍ TERAPIE NEMETASTATICKÉHO KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

O. ČAPOUN

Urologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: nemetastatický karcinom prostaty

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

E-mail: otakar.capoun@vfn.cz

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

M. POSPÍCHAL

Univerzita Karlova

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



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

E-mail: martin-pospichal@centrum.cz

KARCINOM MOČOVÉHO MĚCHÝŘE: DOPORUČENÉ POSTUPY V LOKÁLNÍ TERAPII A OPERATIVĚ

V. SOUKUP

Urologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: karcinom močového měchýře, lokální terapie, operativa

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

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

E-mail: viktor.soukup@seznam.cz

OBJEDNEJTE SI PŘEDPLATNÉ

PROFI MEDICÍNA

Čtrnáctideník – odborné fórum pracovníků ve zdravotnictví

PRO
LÉKÁŘE
Roční za 2.000 Kč

ZE ZDRAVOTNICTVÍ

Noviny přinášející aktuální informace ze zdravotnictví a sociální péče



ZE ZDRAVOTNICTVÍ

Noviny přinášející aktuální informace ze zdravotnictví a sociální péče

PRO
NELÉKÁŘE
Roční za 1.700 Kč

Telefon: 225 985 225 (8.00 až 18.00 h)
E-mail: send@send.cz
www.send.cz





JEDINÁ IMUNOTERAPIE SCHVÁLENÁ PRO PACIENTY S NSCLC STADIA III PO CHEMORADIOTERAPII^{1,2*}

IMFINZI STATISTICKY VÝZNAMNĚ PRODLUŽUJE OS I PFS VE SROVNÁNÍ S PLACEBEM^{3,4}

► Při léčbě IMFINZI přežívá 4 roky 49,6 % pacientů^{3#}

► IMFINZI prodlužuje PFS o 11,6 měsíců oproti placebu⁴

Od ledna 2021 hrazeno pro léčbu NSCLC stadia III s expresí PD-L1 $\geq$ 1% po konkomitantní chemoradioterapii^{*2}

PŘÍPRAVEK IMFINZI JE INDIKOVÁN PRO:

NSCLC st. III

Léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po konkomitantní chemoradioterapii na bázi platiny.

ES-SCLC

První linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC) v kombinaci s etoposidem a karboplatinou nebo cisplatinou.

* Pro neresekabilní NSCLC stadia III s expresí PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk a bez progresi onemocnění po konkomitantní chemoradioterapii / * Oproti 36,3 % na placebo
 NSCLC – nemalobuněčným karcinomem plic; ES-SCLC – pokročilý (extenzivní) stadium malobuněčného karcinomu plic; OS – celková doba přežití; PFS – doba přežití bez progresi onemocnění; PD-L1 – ligand receptoru programované buněčné smrti

REFERENCE: 1. IMFINZI. Souhrn údajů o přípravku. 2. Data SÚKL. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné na: www.sukl.cz 3. Fairv-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase 3 PACIFIC trial. Presented at: 2020 ESMO Virtual Congress; September 19-21, 2020. 4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018;379(24):2342-2350. 5. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1929-1939.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMFINZI® 50 mg/ml – koncentrát pro infuzní roztok

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jeden ml koncentráту pro infuzi roztok obsahuje durvalumabum 50 mg. Jedna injekční lahvička s 2,4 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 120 mg. Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 500 mg.

Terapeutické indikace: Přípravek IMFINZI v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiální léčbě na bázi platiny. Přípravek IMFINZI v kombinaci s etoposidem a buďto s karboplatinou nebo s cisplatinou, je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC).

Dávkování a způsob podání: Doporučená dávka přípravku IMFINZI v monoterapii (lokálně pokročilý NSCLC) je 10 mg/kg podaná jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 2 týdny až do progresi onemocnění nebo nepříjemné toxicity nebo maximálně 12 měsíců. Doporučená dávka přípravku IMFINZI v kombinaci s chemoterapií (ES-SCLC) je 1500 mg každé 3 týdny (21 dní) ve 4 cyklech, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii. Přípravek IMFINZI se podává jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny až do progresi onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Doporučuje se pokračovat v léčbě klinicky stabilizovaných pacientů s počátečními projevy progresi onemocnění až do potvrzení progresi onemocnění. Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být žádoucí pozdržet další dávky nebo přerušit podávání přípravku.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Zvláštní upozornění: Imunitně podmíněná pneumonitida U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Radiční pneumonitida je často pozorována u pacientů podstupujících radioterapii plic a klinický obraz pneumonitidy je velmi podobný. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy nebo radiční pneumonitidy. Suspektní pneumonitida má být potvrzena radiograficky a mají být vyloučeny jiné infekce a další etiologie související s onemocněním. Imunitně podmíněná hepatitida U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná hepatitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Před podáním přípravku IMFINZI a pravidelně během léčby mají být pacienti sledováni na abnormální výsledky jaterních testů a podle potřeby v závislosti na klinickém stavu. Imunitně podmíněná kolitida U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná kolitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Pacienti mají být sledováni na známky a příznaky kolitidy nebo průjmu. Imunitně podmíněná endokrinopatie – Imunitně podmíněná hypofyzitida, hyperthyreóza a zánet štítné žlázy U pacientů léčených přípravkem IMFINZI, se objevila imunitně podmíněná hypofyzitida, hyperthyreóza a zánet štítné žlázy. Hypofyzitida může být pokračováním hyperthyreózy. Pacienti mají být sledováni na abnormální výsledky testů funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického stavu. Imunitně podmíněná insuficience nadledvin U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná nedostatečnost nadledvin. Pacienti mají být sledováni na klinické příznaky a projevy nedostatečnosti nadledvin. Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytl imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu. Pacienti mají být sledováni na klinické příznaky a projevy diabetu 1. typu. Imunitně podmíněná hypopituitarismus U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná hypofyzitida nebo hypopituitarismus. Pacienti mají být sledováni na klinické příznaky a příznaky hypofyzitidy nebo hypopituitarismu. Imunitně podmíněná nefritida U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná nefritida vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Pacienti mají být sledováni na abnormální výsledky testů funkce ledvin před léčbou a pravidelně během léčby přípravkem IMFINZI. Imunitně podmíněná vyrážka U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a bez jasné alternativní příčiny. Pacienti mají být sledováni na klinické příznaky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy. Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky Vzhledem k mechanismu účinku přípravku IMFINZI se mohou vyskytnout další možné imunitně podmíněné nežádoucí účinky. Následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem IMFINZI v monoterapii: myasthenia gravis, myokarditida, myozitida, polymyozitida a pankreatitida. U pacientů léčených přípravkem IMFINZI v monoterapii byly pozorovány následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky: meningitida (vzácné), encefalitida a Guillainův Barrého syndrom s neznámou frekvencí. Pacienti mají být monitorováni na známky a příznaky. Reakce související s podáním infuze Pacienti mají být sledováni na známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním infuze. U pacientů léčených přípravkem IMFINZI byly hlášeny závažné nežádoucí účinky související s podáním infuze. Interakce: Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv před zahájením léčby durvalumabem, kromě fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisolonu nebo ekvivalentu), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti durvalumabu. Předtím, než přípravek předepíše, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., u Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/

Nežádoucí účinky: Podávání přípravku IMFINZI je nejčastěji spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po vysazení přípravku IMFINZI. Bezpečnost přípravku IMFINZI v monoterapii je odvozena od souhrnných údajů u 3006 pacientů a několika typů nádorů. Přípravek IMFINZI byl podáván v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 20 mg/kg každé 4 týdny. Nejčastější (> 10 %) nežádoucí účinky byly kašel/produktivní kašel (21,5 %), průjem (16,3 %), vyrážka (16,0 %), pyrexie (13,8 %), infekce horních cest dýchacích (13,5 %), bolest břicha (12,7 %), svědění (10,8 %) a hypotyreóza (10,1 %). Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií je odvozena od údajů u 265 pacientů s SCLC. Přípravek IMFINZI byl podáván v dávce 1500 mg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií, po které následovala monoterapie každé 4 týdny. Nejčastější (> 20 %) nežádoucí účinky byly neutropenie (48,7 %), anémie (38,5 %), nauzea (33,6 %), únava (32,1 %), alopecie (31,3 %), trombocytopenie (21,1 %) a leukopenie (20,0 %).

Zvláštní opatření pro uchování: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chrňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Doba použitelnosti: Neotevřená injekční lahvička: 3 roky. Nářezný roztok: Pokud není léčivý přípravek použit okamžitě, byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku po naředění až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě do 25 °C od okamžiku propíchnutí injekční lahvičky do zahájení podávání přípravku. Balení přípravku: 2,4 ml, resp. 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce. Balení po 1 lahvičce. Držitel rozhodnutí o registraci: AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. Registrační čísla: EU/1/18/1322/001-002. Datum revize textu SPC: 27. 8. 2020. Referenční číslo dokumentu: 27082020APv1. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemoradiální léčbě na bázi platiny. V dalších indikacích zatím léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíše, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., u Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/

Registovaná ochranná známka IMFINZI je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2021
 AstraZeneca Czech Republic s.r.o., u Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz



KARCINOM PLIC

MOLEKULÁRNĚ CÍLENÁ LÉČBA KARCINOMU PLIC – STANDARD A NOVINKY

J. SKŘIČKOVÁ

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno

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

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

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

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

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

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

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

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

E-mail: skrickova.jana@fnbrno.cz

TRENDY V MULTIMODÁLNÍ LÉČBĚ LOKÁLNĚ POKROČILÉHO NSCLC

R. SOUMAROVÁ, T. KOHLOVÁ

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Klíčová slova: karcinom plic, multimodální léčba, konkomitantní chemoradioterapie

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

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



celkové přežití. Novým zajímavým přístupem je neoadjuvantní chemoimunoterapie.

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

ZÁVĚR

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

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

E-mail: renata.soumarova@fnkv.cz

CHIRURGICKÁ LÉČBA RAKOVINY PLIC SE ZAMĚŘENÍM NA LÉČBU ČASNÝCH STADIÍ

R. LISCHKE

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

Klíčová slova: karcinom plic, chirurgie plic

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

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

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

E-mail: robert.lischke@fnmotol.cz

PŘEDSTAVENÍ SCREENINGOVÉHO PROGRAMU PLICNÍ RAKOVINY

M. VAŠÁKOVÁ

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

Klíčová slova: karcinom plic, screeningový program

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



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

E-mail: martina.vasakova@ftn.cz

NOVÉ METODY A TECHNOLOGIE V ZOBRAZENÍ PLICNÍCH NÁDORŮ

D. ZOGALA

Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

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

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

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

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

E-mail: david.zogala@vfn.cz

NOVÉ INDIKACE IMUNOTERAPIE

NOVÉ TRENDY V IMUNOTERAPII (TRIPLE NEGATIVNÍHO) KARCINOMU PRSU

Z. BIELČIKOVÁ

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: triple negativní karcinom prsu, imunoterapie

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

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



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

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

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

E-mail: zuzana.bielcikova@vfn.cz

IMAGING PSEUDO-PROGRESSION IN PATIENTS ON IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR THERAPY

L. LAMBERT

General University Hospital in Prague

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

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

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

E-mail: Lukas.Lambert@vfn.cz

TUMOR-AGNOSTICKÁ IMUNOTERAPIE

J. ŠPAČEK

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

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

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

E-mail: jan.spacek@vfn.cz



MIKROBIOM

ROLE STŘEVNÍ MIKROBIOTY A METABOLITŮ V NÁDOROVÉ TRANSFORMACI

K. KOSTOVČÍKOVÁ

Mikrobiologický ústav AVČR, v. v. i.

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

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

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

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

E-mail: klimesov@biomed.cas.cz

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

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

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

Keywords: microbiota, inflammatory diseases, neoplastic diseases

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

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



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

E-mail: tlaskalo@biomed.cas.cz

K ČEMU MÁME MIKROBIOM?

P. VÍDEŇSKÁ

Masarykova univerzita, RECETOX, Brno

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

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

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

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

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

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

KISQALI
CDK 4/6 inhibitor s rychlým nástupem účinku^{1,2,3}

SÍLA MĚNÍČÍ 1. a 2. LINII



1. linie léčby nebo 2. linie léčby po předchozí hormonální terapii u postmenopauzálních žen s lokálně pokročilým nebo metastatickým HR+/HER2- karcinomem prsu v kombinaci s inhibitorem aromatázy nebo fulvestrantem.⁴

1. linie léčby u peri/premenopauzálních žen s lokálně pokročilým nebo metastatickým HR+/HER2- karcinomem prsu v kombinaci s inhibitorem aromatázy a LHRH agonistou.⁴

Zkrácená informace o přípravku • KISQALI 200 mg potahované tablety

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

Složení: Léčivá látka: Ribociclib succinas odpovídající ribociclibum 200 mg. **Indikace:** Přípravek Kisqali je indikován k léčbě žen s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních (HR) receptorů a negativitou receptorů 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER 2) v kombinaci s inhibitorem aromatázy nebo fulvestrantem jako iniciální na hormonální léčbě založená terapie nebo u žen, které dostávaly předchozí hormonální léčbu. U pre- nebo perimenopauzálních žen má být hormonální léčba kombinována s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH). **Dávkování:** Doporučená dávka je 600 mg ribociclibu jednou denně po dobu 21 dnů následovně 7denní přestávkou. Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický benefit, nebo dokud nenastane neakceptovatelná toxicita. Přípravek Kisqali má být užíván současně s 2,5 mg letrozolu nebo s jiným inhibitorem aromatázy nebo s 500 mg fulvestrantu. Při použití přípravku Kisqali v kombinaci s inhibitorem aromatázy se inhibitor aromatázy podává perorálně jednou denně celý 28denní cyklus bez přerušení. Při použití přípravku Kisqali v kombinaci s fulvestrantem se fulvestrant podává intramuskulárně ve dnech 1, 15 a 29 a poté jednou měsíčně (pro více informací viz SmPC fulvestrantu). Léčba pre- a perimenopauzálních žen se schválenými kombinacemi přípravku Kisqali má také zahrnovat agonistu LHRH v souladu s místní klinickou praxí. Přípravek Kisqali může být podáván s jídlem nebo bez jídla. Pacientky by měly být poučeny o tom, že je nutné dávku užívat každý den přibližně ve stejnou dobu a to nejlépe hned ráno. Pokud pacientka po podání dávky zvrací nebo pokud dojde k vynechání dávky, další dávka nemá být ve stejný den užita. Dávky nesmějí být zdvojnásobovány, pacientka užije následující dávku v obvyklém čase. Z důvodu výskytu závažných nebo nepříjemných nežádoucích účinků může být nutné užívání přípravku Kisqali dočasně přerušit, snížit nebo ukončit (viz SPC, Úprava dávkování). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na arašidy, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění/opatření:** V případě neutropenie může být dle závažnosti nezbytné léčbu přípravkem Kisqali přerušit, snížit nebo ukončit. Před zahájením léčby přípravkem Kisqali mají být provedeny jaterní testy. Po zahájení léčby mají být jaterní funkce sledovány. Podle závažnosti zvýšení hladin jaterních transamináz, může být nezbytné léčbu přípravkem Kisqali přerušit, snížit nebo ukončit. Při léčbě přípravkem Kisqali byla hlášena toxická epidermální nekrolýza (TEN). Pokud se objeví známky a příznaky svědčící o závažných kožních reakcích (např. progresivní kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), má být přípravek Kisqali okamžitě vysazen. U inhibitorů CDK4/6 zahrnujících přípravek Kisqali byla hlášena ILD/pneumonitida. Pacienti mají být sledováni pro příznaky svědčící o ILD/pneumonitidě, které mohou zahrnovat hypoxii, kašel a dušnost. Přípravek Kisqali není doporučován k použití v kombinaci s tamoxifenem. Před zahájením léčby přípravkem Kisqali má být vyhodnoceno EKG. Léčba přípravkem Kisqali má být zahájena pouze u pacientek s hodnotou QTcF nižší než 450 ms. Je třeba se vyhnout užívání přípravku Kisqali u pacientek s prodloužením QT intervalu v anamnéze nebo u pacientek, kterým hrozí významné riziko vzniku prodloužení QTc. Je třeba se vyhnout souběžnému užívání přípravku Kisqali s léčivými přípravky, které prodloužují QTc interval a/nebo se silnými inhibitory CYP3A4. Pokud se nelze vyhnout souběžnému užívání, dávka přípravku má být snížena na 400 mg jednou denně. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby používaly účinnou metodu antikoncepce během užívání přípravku Kisqali a nejméně 21 dní po poslední dávce. **Interakce:** Je třeba se vyvarovat souběžnému užívání silných inhibitorů CYP3A4, např.: klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir, ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sachinavir, telaprevir, telithromycin, verapamil a vorikonazol. Pacientky by měly být poučeny o tom, aby se vyhlýbaly konzumaci grapefruitu a grapefruitové šťávy. Je třeba se vyvarovat souběžnému užívání silných induktorů CYP3A4, např.: fenytoin, rifampin, karbamazepin a třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum). Doporučuje se opatrnost při souběžném užívání s citlivými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem, např.: alfantanil, cyklosporin, everolimus, fentanyl, sirolimus a takrolimus. Je třeba se vyhnout souběžnému užívání ribociclibu spolu s: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, chinidin, ergotamin, dihydroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam. Doporučuje se opatrnost a sledování při souběžném užívání: digoxinu, pitavastatinu, pravastatinu, rosuvastatinu a metforminu. Je třeba se vyhnout souběžnému užívání přípravku Kisqali s léčivými přípravky s potenciálem prodloužit QT interval, jako jsou antiarytmika (např.: amiodaron, disopyramid, prokainamid, chinidin a sotalolol) a další léčivé přípravky, které prodloužují QT interval (např.: chlorochin, halofantrin, klaritromycin, ciprofloxacilin, levofloxacilin, azithromycin, haloperidol, methadon, moxifloxacilin, bepridil, pimozid a intravenózní ondansetron). Obecně platí, že pokud je ribociclib podáván souběžně s jiným léčivým přípravkem, je nezbytné, na základě SPC tohoto léčivého přípravku, zhodnotit doporučení týkající se souběžného užívání. **Těhotenství a kojení:** Před začátkem léčby přípravkem Kisqali je nutné vyloučit graviditu. Podávání přípravku Kisqali se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Pacientky užívající přípravek Kisqali nemají kojit alespoň 21 dnů po poslední dávce. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Přípravek Kisqali má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Je třeba pacientky poučit, aby byly opatrné, pokud při řízení nebo obsluze strojů pociťují příznaky únavy, závratě a vertiga vlivem léčby přípravkem Kisqali. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, lymfopenie, neutropenie, leukopenie, anémie, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závratě, dušnost, kašel, nauzea, průjem, zvracení, zácpa, stomatitida, bolest břicha, dyspepsie, alopecie, vyrážka, pruritus, bolest zad, únavy, periferní edém, astenie, pyrexie, abnormální hodnoty jaterních testů. Časté: trombocytopenie, febrilní neutropenie, hypokalcemie, hypokalemie, hypofosfatémie, vertigo, zvýšené slzení, suché oči, synkopa, dysgeuzie, hepatotoxicita, erytém, suchá kůže, vitiligo, suchost v ústech, orofaryngeální bolest, zvýšená hladina kreatininu v krvi, prodloužení intervalu QT. **Další nežádoucí účinky** - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Jednotková balení obsahují 21, 42 nebo 63 potahovaných tablet a vícečetná balení obsahují 63 (3 balení po 21), 126 (3 balení po 42) nebo 189 (3 balení po 63) potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/17/1221/001-012. **Datum registrace:** 22.8.2017. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.10.2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.**

Reference: 1. Janni W. et al; First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat. 2018 Jun;169(3):469-479. 2. Jerusalem G et al; Ribociclib + Fulvestrant for advanced breast cancer: Progression-free survival subgroup and tumor response analyses from MONALEESA-3. Poster presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Annual Meeting; October 19–23, 2018; Munich, Germany. Poster 331P. 3. Hardbeck N et al; Ribociclib with endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive HER2- advanced breast cancer (ABC): Additional results from MONALEESA-7 trial. Abstract for oral presentation, Melbourne International Joint Breast Congress, October 11-13, 2018, Melbourne, Australia. Abstract OR05. 4. SPC Kisqali, Datum poslední revize: 19.10. 2020.



PARALELNÍ LÉKAŘSKÁ SEKCE

NEUROONKOLOGICKÁ SEKCE

ATYPICKÁ LÉZE TURECKÉHO SEDLA

M. BOMBIC¹, M. KEREKANIČ¹, M. ŠVAJDLER²

¹ Neurochirurgické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

² Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň

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

ÚVOD

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

KAZUISTIKA

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

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

ZÁVĚR

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

E-mail: bombicm@gmail.com

CÍLENÍ PROTEÁZ V MIKROPROSTŘEDÍ MALIGNÍCH MOZKOVÝCH NÁDORŮ

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

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

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

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

Klíčová slova: proteázy, mozkové nádory, glioblastom

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



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

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

PODĚKOVÁNÍ

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

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

KAZUISTIKA PACIENTA SE SPINÁLNÍ METASTÁZOU GLIOBLASTOMU

M. HENDRYCH¹, P. SOLÁR², H. VALEKOVÁ², R. JANČÁLEK², Z. MACKERLE², M. VEČEŘA³, A. KOPKOVÁ³, O. SLABÝ³, R. LAKOMÝ³, P. POSPÍŠIL⁵, T. KAZDA⁵, J. CHRSTINA², J. ŠÁNA³, M. HERMANOVÁ¹

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

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

³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

⁴ Klinika komplexní onkologické péče MOÚ a LF MU, Brno

⁵ Klinika radiační onkologie MOÚ a LF MU, Brno

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

ÚVOD

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

POPIS PŘÍPADU

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

ZÁVĚR

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

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

E-mail: michal.hendrych@fnusa.cz



PŘEDSTAVENÍ EVROPSKÉHO PROJEKTU GLIMR 2.0

R. JANČÁLEK

Neurochirurgická klinika FN u sv. Anny v Brně

Klíčová slova: gliální nádor, centrální nervová soustava

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

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

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

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

E-mail: radim.jancalek@fnusa.cz

KOMPLEXNÍ LÉČBA POSTKONTRASTNĚ SE NA MR NESYTÍCÍCH HYPODENZNÍCH GLIÁLNIÍCH NÁDORŮ

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

¹ Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

² Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

³ Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁴ Ústav molekulární a translační medicíny LF UP v Olomouci

⁵ Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

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

Klíčová slova: hypodenzní gliální nádor, magnetická rezonance, diagnostika

ÚVOD

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

METODA

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

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

VÝSLEDKY

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

ZÁVĚR

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

E-mail: ondrej.kalita@fnol.cz

EXTRANEURÁLNÍ METASTÁZY MOZKOVÝCH GLIOMŮ

J. MRAČEK

Neurochirurgická klinika LF UK a FN v Plzni

Klíčová slova: mozkový gliom, metastázy, centrální nervový systém

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

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

E-mail: mracek@fnplzen.cz

MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE LOW-GRADE GLIOMŮ DĚTSKÉHO VĚKU

M. ZÁPOTOCKÝ¹, D. SUMERAUER¹, A. VÍCHA¹, A. MIŠOVÉ¹, J. ZÁMEČNÍK², L. KRŠKOVÁ²

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

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

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

ÚVOD A CÍL

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

METODY

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



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

VÝSLEDKY

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

ZÁVĚR

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

E-mail: michal.zapotocky@fnmotol.cz

ZÁKLADNÍ VÝZKUM V ONKOLOGII

ODKAZ JAROSLAVA HEYROVSKÉHO: ELEKTROCHEMICKÉ METODY V SOUČASNÉ NÁDOROVÉ DIAGNOSTICE

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

¹RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

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

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

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

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

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

proteomice i glykomice, včetně diagnostiky nádorových onemocnění.

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

E-mail: martin.bartosik@mou.cz

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

C. BAŘINKA, Z. NOVÁKOVÁ

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

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

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

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

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

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

¹Biomedicínské centrum LF UK v Plzni

²Státní zdravotní ústav, Praha

³Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň

Klíčová slova: lncRNA, karcinom ledvin, RT-PCR

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

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

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

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



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

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

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

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

L.N. Tolstoy Tula State Pedagogical University, Russia

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

INTRODUCTION

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

AIM

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

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

METHODS

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

CONCLUSION

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

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

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

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

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

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

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

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



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

BACKGROUND

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

AIM

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

METHODS

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

RESULTS

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

CONCLUSION

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

E-mail: ksoucek@ibp.cz

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

**A. SPÁLENKOVÁ¹, M. EHRlichOVÁ¹,
P. SOUČEK²**

¹Státní zdravotní ústav, Praha

²Biomedicínské centrum LFP UK

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

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

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

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



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

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

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

E-mail: alzbeta.spalenkova@szu.cz

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

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

¹ Biomedicínské centrum LFP UK

² Institute of Medical Genetics, University of Oslo, Norsko

³ Státní zdravotní ústav, Praha

⁴ Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

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

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

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

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

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

Diferenciální analýza exprese mezi pacientkami senzitivními a rezistentními k podávané chemoterapii odhalila několik deregulovaných lncRNA. Díky vyvinutému pipeline hodnocení lncRNA profilu byla pozorována signifikantní změna exprese mezi těmito skupinami u LINC-AKAP7-1, LINC-HTR7-10, LINC-TSKU-1, CRISPLD-2-AS-2 a LINC-HNRHNP2-2. Tyto jmenované lncRNA jsou kandidátními biomarkery pro další studie jejich role v rozvoji rezistence.

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

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

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

STĚŽEJNÍ NOVINKY V ONKOLOGICKÉM VÝZKUMU V ČR

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

V. ADAMCOVÁ, R. ZACHOVAL

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



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

CÍLE

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

METODIKA

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

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

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

VÝSLEDKY

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

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

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

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

ZÁVĚR

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

E-mail: vanda.adamcova@ftn.cz

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

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

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

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

Keywords: chemokines, gene polymorphisms, NSCLC

OBJECTIVES

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

AIM

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

MATERIAL, METHODS

We enrolled 69 patients undergoing surgery for



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

RESULTS

There was no difference in concentrations of chemokines in plasma of NSCLC patients and control group. The CXCL12 concentrations positively correlated with the tumour extent expressed by clinical stage (mean values: stage I 5.08 ng/ml; SEM 0.59; stage II and IIIA 7.82 ng/ml; SEM 1.06; $p = 0.022$). Patients with NSCLC stages II+IIIA had significantly higher CXCL12 concentrations than control group (mean values: stage II+IIIA 7.82 ng/ml; SEM 1.06; control group 5.3 ng/ml; SEM 0.46; $p = 0.017$). There was no difference in gene polymorphisms (CCL2 rs3760396 or CCL8 rs3138035 or CXCL12 rs1804429) between NSCLC patients and control group (CCL2 rs3760396 $p = 0.160$; CCL8 rs3138035 $p = 0.589$; CXCL12 rs1804429 $p = 0.233$).

CONCLUSION

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

e-mail: marie.drosslerova@ftn.cz

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

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

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

ÚVOD

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

CÍL

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

METODY

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

VÝSLEDKY

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

Příkladem je kožní toxicita, která byla v akupunkturní skupině signifikantně nižší vůči kontrolní skupině v průběhu radioterapie ($p = 0.002$) i během tří měsíců po radioterapii ($p < 0.001$).

ZÁVĚR

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



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

E-mail: radana.dymackova@mou.cz

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

L. HAVEL

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

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

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

E-mail: libor.havel@ftn.cz

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

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

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

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

ÚVOD

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

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

METODA

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

VÝSLEDKY

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

ZÁVĚR

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

E-mail: jindrich.kopecky@fnhk.cz

JAK SPÍ ONKOLOGICKY NEMOCNÍ V ČESKÉ REPUBLICCE?

K. MAULENOVÁ

Amelie, z.s.

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



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

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

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

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

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

E-mail: psycholog@amelie-zs.cz

KLINICKÉ MOŽNOSTI SLEDOVÁNÍ MINIMÁLNÍ REZIDUÁLNÍ NEMOCI POMOCÍ CÍLENÉ TEKUTÉ BIOPSIE

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

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

¹Elphogene, s.r.o., Praha

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

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

⁴Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN, Praha

⁵Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

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

⁷Klinika TRN FN Plzeň

Klíčová slova: detekce, kvantifikace, tekutá biopsie

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

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

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

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

E-mail: mminarik@elphogene.cz

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

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

¹ Urosanté – urologická a andrologická klinika, Praha

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

³ Gennet, Praha

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

ÚVOD

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

CÍL

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

MATERIÁL A METODY

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

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

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

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

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

VÝSLEDKY A ZÁVĚR

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

E-mail: tomas.novotny@urosante.cz



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

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

¹ Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové

² Chirurgická klinika FN Hradec Králové

Klíčová slova: brachyterapie, APBI, kardiotoxicita

ÚVOD

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

METODY

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

VÝSLEDKY

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

ZÁVĚR

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

Projekt byl podpořen grantem GAUK.

E-mail: denisa.pohankova@fnhk.cz

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

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

Klíčová slova: cytoreduktivní nefrektomie, metastatický renální karcinom, studie

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

E-mail: poprach@mou.cz



PALIATIVNÍ SEKCE

BODY AND MIND ANEB TĚLO A DUŠE Z PERSPEKTIVY ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

M. ANDERS

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

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

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

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

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165 a Q27/LF1.

E-mail: martin.anders@vfn.cz

NOVÉ MOŽNOSTI SYSTÉMOVÉ LÉČBY KARCINOMU ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

K. KOPEČKOVÁ

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

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

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

E-mail: Katerina.Kopeckova@fnmotol.cz

PROFYLAXE A LÉČBA ŽILNÍHO TROMBOEMBOLIZMU U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

J. KVASNÍČKA

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

Klíčová slova: profylaxe, žilní tromboembolismus

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



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

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

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

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

E-mail: j.kvasnicka@vfn.cz

POSTAVENÍ PRRT V TERAPII NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ

E. SEDLÁČKOVÁ

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: neuroendokrinní nádor, radiofarmaka, PRRT

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

E-mail: evasedl@vfn.cz

AKTUÁLNÍ SITUACE POSKYTOVÁNÍ PRRT U NEN V ČR

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

¹ KNME 2. LF UK a FN v Motole, Praha

² ÚNM 1. LF UK VFN v Praze

Klíčová slova: ¹⁷⁷Lutecium, neuroendokrinní tumor

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

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

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

E-mail: katerina.taborska@fnmotol.cz

POSTAVENÍ PRRT V TERAPII NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ

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

Klíčová slova: karcinom prsu, metastatické postižení CNS, GPA

ÚVOD

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

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

MATERIÁL A METODY

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

ZÁVĚR

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

E-mail: martina.zimovjanova@vfn.cz



Zásah dvou CINV mechanismů jedinou dávkou
Zajištění účinné pětidenní prevence CINV

Jedna tobolka Dvojitý účinek 5 dní prevence¹⁻⁵

 **Akynzeo**[®]

300 mg/0,5 mg
netupitant/palonosetron

PREVENTION MADE SIMPLE

CINV – chemoterapií
vyvolaná nauzea a zvracení

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

AKYNZEO: S: Netupitantum 300 mg a palonosetroni hydrochloridum ekvivalentní 0,5 mg palonosetronum v 1 tobolce. **I:** Přípravek Akynzeo je indikován u dospělých k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na cisplatině a k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. **D:** Jedna tobolka přibližně jednu hodinu před zahájením každého cyklu chemoterapie. Tobolku spolknout celou, s jídlem nebo bez jídla. Doporučenou p.o. dávku dexamethasonu při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit přibližně o 50 %. Podávání pacientům v konečném stadiu renálního onemocnění vyžadujícím hemodialýzu se nedoporučuje. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. **ZU:** Sledovat pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce, výskyt příznaků podobných serotoninovému syndromu. Je třeba dbát opatrnosti při souběžném používání léčivých přípravků prodlužujících QT interval nebo u pacientů, kteří mají prodloužený QT interval. Akynzeo obsahuje sorbitol a sacharózu, může obsahovat stopy sójového lecitinu. **IT:** Souběžné užití přípravku a induktoru CYP3A4 může vést ke snížení účinnosti. Akynzeo může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, metabolizovaných CYP3A4. Při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit dávku dexamethasonu, expozice docetaxelu a etoposidu je zvýšena. Je třeba zohlednit potenciální účinky zvýšených plazmatických koncentrací léčiv metabolizovaných CYP3A4. Podání se silnými inhibitory CYP3A4 (ketokonazol) s opatrností, se silnými induktory CYP3A4 (rifampicin) je třeba se vyhnout. Podání se substrátem UGT2B7 (zidovudin, kys. valproová, morfin) a substráty P-gp (dabigatran, kolchicin, digoxin) s opatrností. **TL:** Ženy ve fertilním věku nesmí být těhotné ani nesmí otěhotnět během léčby přípravkem. U všech žen před menopauzou je nutné před léčbou provést těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přerušeno. **NU:** Časté: bolest hlavy, zácpa, únava. **B:** Tobolka 1 x 300 mg/0,5 mg. **Držitel registračního rozhodnutí:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Irsko. **Datum poslední revize textu SPC:** 29. 5. 2020. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

...trochu jiný inhibitor CDK4/6

VÝZNAMNÉ PRODLOUŽENÍ CELKOVÉHO PŘEŽITÍ
v kombinaci s fulvestrantem u pacientek s HR+/HER2- MBC

9,4
měsíce

vs. placebo + fulvestrant²

KONZISTENTNÍ VÝSLEDKY
OS V ITT POPULACI I V PODSKUPINÁCH ŽEN
S PRIMÁRNÍ ENDOKRINNÍ REZISTENCÍ[#]
A S VISCERÁLNÍM ONEMOCNĚNÍM²



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Zkrácená informace o přípravku VERZENIOS 150mg; 100mg a 50mg potahované tablety:

Verzenio (abemaciclib) je protinádorové léčivo, inhibitor cyklin-dependentních kináz 4 a 6. **Složení:** jedna potahovaná tableta obsahuje buď 150mg, 100 mg nebo 50 mg abemaciclibu (pomocná látka monohydrát laktózy). **Indikace:** Verzenio je indikován k léčbě žen s lokálně pokročilým nebo metastazujícím HR+/HER2- karcinomem prsu v kombinaci s inhibitorem aromatázy (AI) nebo fulvestrantem (FUL), jako počáteční endokrinní terapie, nebo u žen, které již dostávaly dříve endokrinní terapii. U pre- nebo perimenopauzálních žen se má endokrinní terapie kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 150 mg dvakrát denně (2x d), každý den přibližně ve stejnou dobu. Tableta se má spolknout celá, s jídlem nebo bez jídla, nemá se užívat s grapefrutem nebo grapefruitovou šťávou. Přípravek se má podávat nepřetržitě, dokud trvá klinický prospěch z léčby nebo nevznikne nepřijatelná toxicita. Pokud pacientka vyvrací nebo vynechá dávku, má užít další dávku v plánovanou dobu a neužívat dávku navíc. Léčba některých nežádoucích účinků může vyžadovat přerušení podávání přípravku a/nebo snížení dávky na 100 mg 2x d, případně další snížení na 50 mg 2x d. Je třeba sledovat kompletní krevní obraz a hladiny ALT a AST, a to před zahájením léčby abemaciclibem, každé dva týdny během prvních dvou měsíců léčby, měsíčně po další dva měsíce a dále dle klinické indikace. Není nutná úprava dávky na základě věku a u pacientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater. Pacientkám s těžkou poruchou funkce ledvin se má abemaciclib podávat opatrně, za současného pečlivého sledování výskytu známek toxicity. U pacientek s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížit frekvenci dávkování přípravku na 1x denně. Nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku u dětí a dospívajících (<18 let). V případě předávkování se může objevit únava a průjem, je třeba poskytnout všeobecnou podpůrnou péči. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Při rozvoji neutropenie stupně 3 nebo 4 se doporučuje úprava dávky (fatální příhody u <1 % pacientek). Pacientky mají hlásit jakýkoliv výskyt horečky svému lékaři. U pacientek užívajících abemaciclib a endokrinní terapii, byl hlášen vyšší výskyt infekcí (fatální příhody u <1 % pacientek), má být sledován výskyt známek a příznaků infekcí, které mají být léčeny odpovídajícími medicínskými postupy. U pacientek užívajících abemaciclib bylo hlášeno intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida, má být sledován možný výskyt plicních příznaků svědčících o ILD/pneumonitidu a zahájena příslušná léčba, s případnou úpravou dávky abemaciclibu. U pacientek s ILD/pneumonitidou stupně 3 nebo 4 se má podávání abemaciclibu trvale ukončit. Žilní tromboembolické příhody byly hlášeny u 5,3 % pacientek léčených abemaciclibem plus AI nebo FUL v porovnání s 0,8 % pacientek léčených placebem plus AI nebo FUL. Má být sledován výskyt známek a příznaků hluboké žilní trombózy a plicní embolie, které mají být léčeny odpovídajícími medicínskými postupy. U pacientek užívajících abemaciclib byly hlášeny zvýšené hladiny ALT a AST; může být nutné upravit dávku abemaciclibu, případně trvale ukončit léčbu. Průjem je nejčastějším nežádoucím účinkem a může být spojen s dehydratací. Při prvním příznaku řídké stolice mají pacientky zahájit léčbu antidiaroiiky, jako je loperamid, zvýšit perorální příjem tekutin a informovat svého lékaře. Při rozvoji průjmu > stupně 2 se doporučuje úprava dávky. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti abemaciclibu u pacientek s viscerální krizí. Přípravek nemají užívat pacientky s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy. 1 tableta přípravku obsahuje méně než 1mmol sodíku. **Interakce:** Při léčbě abemaciclibem je třeba se vyvarovat podávání silných inhibitorů CYP3A4. Je-li nutné podat souběžně silné inhibitory CYP3A4, má se dávka abemaciclibu snížit a následně pečlivě sledovat toxicita. Po ukončení podávání inhibitoru CYP3A4 se má dávka abemaciclibu zvýšit na dávku podávanou před zahájením podávání inhibitoru. U pacientek léčených středně silnými nebo slabými inhibitory CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky, měl by se však pečlivě sledovat výskyt toxicity. Je třeba vyvarovat se souběžného podávání induktorů CYP3A4 (riziko snížené účinnosti abemaciclibu). Abemaciclib a jeho hlavní aktivní metabolity inhibují některé renální transportéry, může dojít k interakcím s klinicky významnými substráty těchto transportérů, např. kreatininem nebo substráty těchto transportérů s úzkým terapeutickým indexem, jako je digoxin nebo dabigatran etexilát. Nevyskytly se žádné klinicky relevantní farmakokinetické lékové interakce mezi abemaciclibem a anastrozolem, fulvestrantem, exemestanem, letrozolem nebo tamoxifenem. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Účinek abemaciclibu na fertilitu u člověka není znám. Léčba abemaciclibem se nedoporučuje během těhotenství a u žen v reprodukčním věku nepoužívajících antikoncepci. Ženy v reprodukčním věku by měly během léčby a alespoň 3 týdny po jejím ukončení používat vysoce účinnou antikoncepci. Ženám užívajícím systémové působící hormonální antikoncepci se doporučuje přidat bariérovou metodu. Pacientky užívající abemaciclib nemají kojit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Verzenio má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientkám je třeba doporučit opatrnost při řízení nebo obsluze strojů, jestliže se u nich během léčby objeví únava nebo závratě. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky jsou průjem, infekce, neutropenie, anémie, únava, nauzea, zvracení a snížená chuť k jídlu. Abemaciclib zvyšuje u pacientek kreatinin v séru (inhibici renálních tubulárních sekrečních transportérů, bez ovlivnění glomerulární filtrace) **Balení, výdej a hrazení:** Dostupná balení po 28 potahovaných tabletách (blistry z PCTFE/PE/PVC zatavené hliníkovou fólií v kalendářových blistrech). Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis s preskripčním omezením a přípravek dosud není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky pro uchovávání: Nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel registračního rozhodnutí:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Číslo registračního rozhodnutí a datum poslední revize textu:** EU/1/18/1307/001-021; 16.1.2020. Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku obdržíte na webových stránkách VPOIS spol. Lilly: <https://www.lilly.cz/cs/produkty/vpois.aspx> nebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111.

Reference:

- Verzenio SPC, <http://www.ema.europa.eu>.
- Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy --MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. Published online September 29, 2019

* primární endokrinní rezistence definována dle ESMO jako relaps onemocnění v průběhu prvních dvou let adjuvantní endokrinní léčby nebo progresi onemocnění do 6 měsíců od zahájení první linie endokrinní léčby pro pokročilé onemocnění.

MBC = pokročilý/metastatický karcinom prsu. ET = endokrinní terapie. ITT = se záměrem léčit.

ELI LILLY ČR, s. r. o., Pobřežní 394/12,
186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111

Lilly



POSTEROVÁ SEKCE

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

V. ADAMCOVÁ, R. ZACHOVAL

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

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

CÍLE

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

METODIKA

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

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

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

VÝSLEDKY

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

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

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

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

ZÁVĚR

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

E-mail: vanda.adamcova@ftn.cz

PROGNOSTICKÝ VÝZNAM PROTEINU C-MYB U OSTEOSARKOMU

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

¹ Ústav experimentální biologie Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity, Brno

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

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



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

⁴ Ústav patologie Fakultní nemocnice Brno

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

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

⁷ Masarykův onkologický ústav, Brno

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

ÚVOD

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

CÍL

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

METODY

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

VÝSLEDKY A ZÁVĚR

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

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

PODĚKOVÁNÍ

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

E-mail: pbenes@sci.muni.cz

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

**V. HABĚTÍNEK¹, B. MELICHAR²,
R. OBERMANNOVÁ³, ET AL.**

¹Eli Lilly and Company, Prague, Czech Republic

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

³Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

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

BACKGROUND

The Health Insurance Bureau and The Institute of Biostatistics & Analysis from Masaryk University Brno initiated a patient registry about ramucirumab (RAM) with paclitaxel (PAC) for the treatment of advanced gastric/GEJ adenocarcinoma (aGC/GEJ). An independent assessment



of registry real-world evidence (RWE) was performed. We report registry results based on data collected between 1/FEB 2018 and 2/MAR 2020, in light of results from non-Asian patients (pts) in the RAINBOW trial (NCT01170663).

METHODS

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

RESULTS

The median PFS was similar between registry pts (N = 127) and non-Asian pts in RAINBOW (3.9 months (m) [95% CI: 3.3–4.9] vs. 4.2m [95% CI: 3.9–4.9]; $p = 0.39$). No formal comparison of registry pts OS (9.3m [95% CI: 6.7–12.7]) was made with RAINBOW non-Asian pts OS (8.5m [95% CI: 7.4–9.8]). Five registry pts reported adverse events.

CONCLUSIONS

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

E-mail: habetinek_vladimir@lilly.com

KOMPLEXNÍ DIAGNOSTIKA PEDIATRICKÝCH NÁDORŮ CNS A NÁDORŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ

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

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

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

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

ÚVOD

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

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

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

METODY

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

Pro mutační analýzy používáme Sangerovu sekvenaci, popř. custom panely NGS. U vzácných typů provádíme celogenomovou methylační array (Illumina Infinium EPIC) umožňující analýzu epigenetického pozadí a zároveň určení chromozomálních alterací, popř. SNP array k určení chromozomálních alterací jako výchozího bodu dalších molekulárních analýz.

VÝSLEDKY

Pomocí NGS FusionPlex kitů jsme vyšetřili 86 dětských pacientů s nádory CNS. Fúzní gen jsme detekovali u 55 (64 %). U dvou pacientů



byla na základě detekce fúzního genu již podána cílená terapie pomocí NTRK inhibitorů. Dále jsme pomocí Archer FusionPlex kitů vyšetřili 49 pacientů s STT a detekovali 26 (53 %) fúzních genů, z nichž tři dosud nebyly publikované.

ZÁVĚR

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

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

TOLERANCE RADIOTERAPIE U HETEROZYGOTŮ RADIOSENZITIVNÍCH SYNDROMŮ

**R. LOHYNŠKÁ¹, E. MAZANÁ¹, J. HORNOVÁ¹,
A. NOVÁKOVÁ-JIREŠOVÁ¹, J. ČEJKOVÁ¹,
R. KOŽEVNIKOVÁ¹, M. KOPECKÁ²,
M. PÁLA³, M. LANGOVÁ⁴**

¹Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

²2. LF UK, Praha

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

⁴Oddělení lékařské genetiky TN, Praha

Keywords: radioterapie, akutní a pozdní
poradiační reakce

ÚVOD

Zvýšená vnímavost k radioterapii u homozygotního pacienta s germinálními mutacemi radiosenzitivních syndromů je spojena se značnou morbiditou a publikovanou mortalitou. Radioterapie u heterozygotů radiosenzitivních syndromů je standardně indikována, i když může u části pacientů znamenat zvýšené riziko akutních i pozdních poradiačních reakcí. Cílem práce bylo zhodnocení vlivu radioterapie u potenciálně radiosenzitivní skupiny pacientů.

PACIENTI A METODY

V radioterapeutické ambulanci bylo ve spolupráci s genetikem a onkology identifikováno 27 pacientek/pacientů se známou germinál-

ní mutací genu pro reparaci DNA (6× CHEK2, 5× ATM, 4× NBN, 3× MUTYH, 3× geny Fanconiho anémie a 2× geny pro Xeroderma pigmentosum, 2× BLM, 2× SBDS, 2× MLH1, 1× RAD51; 1× BRIP1; čtyři pacienti byli duální heterozygoti nesoucí dvě mutace různých genů). 85 % pacientů bylo ozářeno pro karcinom prsu, 7 % pro ca ORL oblasti, 4 % pro ca rekta a 4 % pro seminom.

VÝSLEDKY

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

ZÁVĚR

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

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

E-mail: radka_ka@yahoo.com



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

J. O'SHAUGHNESSY¹, S. JOHNSTON², N. HARBECK³, ET AL.

¹Texas Oncology, US Oncology, USA

²Royal Marsden NHS Foundation Trust, UK

³LMU University Hospital, Germany

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

INTRODUCTION

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

METHODS

Following the positive interim analysis, patients continued to be followed for IDFS, distant recurrence and overall survival. 5,637 patients were randomized (1 : 1) to standard-of-care adjuvant ET with/without abemaciclib (150mg BD for 2 years). Patients with ≥ 4 positive nodes, or 1–3 nodes and either grade3 disease, tumor size ≥ 5 cm, or central Ki-67 $\geq 20\%$ were eligible. We present results of the primary outcome IDFS analysis which was planned after ~ 390 IDFS events.

RESULTS

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

A key secondary endpoint was efficacy in patients with centrally assessed high Ki-67

($\geq 20\%$) (Ki-67H, $n = 2498$). Abemaciclib + ET demonstrated superior IDFS vs. ET-alone ($p = .0111$; HR = .691) and 2-year IDFS rates of 91.6% and 87.1%, respectively.

CONCLUSIONS

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

Reused with permission SABCS® 2020.

Vladimir Habetinek (Non-author Presenter)

E-mail: habetinek_vladimir@lilly.com

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

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

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

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

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

BACKGROUND

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

AIM

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

METHODS

We developed an ultrasensitive and specific



droplet digital PCR – based method (Bio-Rad) to detect *BRAF*^{V600E}-mutated ctDNA in pre-amplified cell-free DNA with sensitivity up to 1 mutant copy in the wild-type background. Plasma samples from patients with surgically resectable melanoma and *BRAF*^{V600E} mutation in tumour tissue were collected on the day of surgery and during follow-up visits for *BRAF*^{V600E} ctDNA detection. Results were correlated with clinical outcomes.

RESULTS

Total of 23 patients with resectable melanoma (stage 1, n = 5; stage 2, n = 9; stage 3, n = 7; stage 0, n = 2) with *BRAF*^{V600E} mutation in tumour tissue were enrolled. *BRAF*^{V600E}-mutated ctDNA was detected in 11 (48%) patients before surgery and in 8 (35%) patients after surgery. Patients with ctDNA in samples collected after surgery had more disease recurrences

(4/8, 50 % vs. 0/11, 0%; P = 0.02) and shorter disease-free survival than patients without ctDNA in samples collected after surgery (P = 0.03).

CONCLUSIONS

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

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

E-mail: polivkajiri@gmail.com



13. pražské mezioborové onkologické kolokvium

WORLD INTERDISCIPLINARY ONCOLOGY COLLOQUIUM

LÉKAŘI A SESTRY RŮZNÝCH OBORŮ SPOLEČNĚ PROTI ZHOUBNÝM NÁDORŮM

26.–28. ledna 2022

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

ZKrácené informace o přípravku Xtandi (enzalutamidum). **Složení:** jedna měkká tobolka resp. jedna potahovaná tableta obsahuje enzalutamidum 40 mg. **Indikace:** léčba dospělých mužů s vysoce rizikovým nemetastatickým kastračně-rezistentním karcinomem prostaty (CRPC); léčba dospělých mužů s metastatickým CRPC, kteří jsou asymptomaticí nebo mírně symptomaticí po selhání androgen deprivací terapie a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; léčba dospělých mužů s metastatickým CRPC, u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem. **Dávkování a způsob podání:** doporučená dávka je 160 mg enzalutamidu (čtyři 40mg měkké tobolky resp. potahované tablety) jako jedna denní perorální dávka. U pacientů, kteří nepodstoupili chirurgickou kastraci, je zapotřebí během léčby pokračovat ve farmakologické kastraci pomocí analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH). Jestliže pacient dostává silný inhibitor CYP2C8, dávka enzalutamidu má být snížena na 80 mg jednou denně. U starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce jater; u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Způsob podání: určeno k perorálnímu podání, tobolky resp. potahované tablety se musí se polykat celé, zapít vodou. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v SmPC. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** riziko epileptického záchvatu: užívání enzalutamidu je spojováno s epileptickým záchvatem. Rozhodnutí pokračovat v léčbě u pacientů, u kterých došlo k epileptickému záchvatu, musí být hodnoceno individuálně. Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie: vzácně došlo k hlášení syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) u pacientů užívajících Xtandi. PRES je vzácná, reverzibilní, neurologická porucha, která se může projevit rychle se vyvíjejícími symptomy, včetně epileptického záchvatu, bolesti hlavy, zmatenosti, slepoty a dalšími vizuálními a neurologickými poruchami, doprovázenými hypertenzí nebo bez hypertenze. Diagnostika PRES vyžaduje potvrzení pomocí zobrazení mozku, přednostně zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u kterých se projevil PRES, je doporučeno přerušit léčbu přípravkem Xtandi. Současné užívání s jinými léčivými přípravky: enzalutamid je silný induktor enzymů a to může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně užívaných léčivých přípravků. Přehled současně podávaných léčivých přípravků má být stanoven při zahájení léčby enzalutamidem. Současnému podávání enzalutamidu s léčivými přípravky, které jsou citlivými substráty mnoha metabolizujících se enzymů nebo transportérů, se má vyhnout, pokud má jejich léčebný účinek pro pacienta velký význam a jestliže nelze snadno provádět úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace. Je třeba se vyhnout současnému podávání warfarinu a antikoagulancií kumarinového typu. Pokud je Xtandi podáván současně s antikoagulanciemi, které je metabolizováno pomocí CYP2C9 (jako např. warfarin nebo acenokumarol), má se provádět dodatečné monitorování hodnot *International Normalised Ratio* (INR). Porucha funkce ledvin: opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, neboť u této populace pacientů nebyly provedeny žádné studie s enzalutamidem. Těžká porucha funkce jater: u pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo zjištěno zvýšení poločasů enzalutamidu, pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních. Klinický význam tohoto zjištění zůstává neznámý. Nicméně očekává se prodloužení doby do dosažení rovnovážného stavu koncentrací a doba k dosažení maximálního farmakologického účinku, stejně jako doba pro nástup a pokles indukcí enzymů může být zvýšena. Nedávné kardiovaskulární onemocnění: ze studií fáze 3 byli vyloučeni pacienti s nedávným infarktem myokardu (v posledních 6 měsících) nebo nestabilní anginou pectoris (v posledních 3 měsících), srdečním selháním třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (NYHA), s výjimkou případů, kdy byla levá ventrikulární ejekční frakce (LVEF) $\geq 45\%$, bradykardií nebo neléčenou hypertenzí. To je třeba vzít v úvahu, je-li přípravek Xtandi předepisován těmto pacientům. Androgen-deprivací léčba může prodloužovat QT interval: před zahájením léčby přípravkem Xtandi by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika lórsade de pointes, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodloužovat QT interval. Použití s chemoterapií: bezpečnost a účinnost současného užívání přípravku Xtandi s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny. Současné podávání enzalutamidu nemělo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu, zvýšení výskytu neutropenie vyvolané docetaxelem však nelze vyloučit. Pomocné látky: Xtandi 40 mg měkké tobolky obsahuje sorbitol (E 420). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by neměli tento přípravek užívat. Hypersenzitivní reakce: hypersenzitivní reakce zde uvedené, aniž by byl jejich výčet úplný, jako jsou vyrážka nebo edém tváře, jazyka, rtů nebo faryngu, byly pozorovány v souvislosti s enzalutamidem. **Významné interakce:** enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Plná indukční schopnost enzalutamidu se může projevit přibližně až za 1 měsíc po zahájení léčby. Po užití může u těhotné ženy způsobit poškození nenarozených dětí nebo ztrátu těhotenství. Při užívání a 3 měsíce po skončení léčby musí pacient používat kondom (s těhotnou ženou nebo s ženou ve fertilním věku). Xtandi má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** shrnutí bezpečnostního profilu: nejčastější nežádoucí účinky jsou astenie/únava, návaly horka, zlomeniny a hypertenze. Dalšími důležitými nežádoucími účinky jsou pády, kognitivní porucha a neutropenie. K epileptickému záchvatu došlo u 0,4 % pacientů léčených enzalutamidem, 0,1 % pacientů léčených placebem a 0,3 % pacientů léčených bikalutamidem. Vzácně byl hlášen syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie u pacientů léčených enzalutamidem. Tabulkový seznam nežádoucích účinků: nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky identifikované v kontrolovaných klinických studiích a po uvedení na trh

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek a frekvence.
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: leukopenie, neutropenie. Není známo*: trombocytopenie.
Poruchy imunitního systému	Není známo*: edém tváře, edém jazyka, edém rtů, edém faryngu.
Psychiatrické poruchy	Časté: úzkost. Méně časté: zrakové halucinace.
Poruchy nervového systému	Časté: bolest hlavy, porucha paměti, amnézie, porucha pozornosti, syndrom neklidných nohou. Méně časté: kognitivní porucha, epileptický záchvat. [†] Není známo*: syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie.
Srdeční poruchy	Časté: ischemická choroba srdeční. [‡] Není známo*: prodloužení QT intervalu.
Cévní poruchy	Velmi časté: návaly horka, hypertenze.
Gastrointestinální poruchy	Není známo*: nauzea, zvracení, průjem.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: suchá kůže, svědění. Není známo*: vyrážka.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté: zlomeniny. [‡] Není známo*: myalgie, svalové spazmy, svalová slabost, bolest zad.
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté: gynekomastie.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: astenie, únava.
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté: pád.

* Spontánní hlášení po uvedení na trh. [†] Podle hodnocení dle zúžených standardizovaných dotazů MedDRA (SMQ) „záchvaty“ zahrnují záchvat, generalizované tonicko-klonické záchvaty, komplexní parciální záchvaty, parciální záchvaty a status epilepticus. Toto zahrnuje i vzácné případy záchvatu s komplikacemi vedoucími k úmrtí. [‡] Podle hodnocení dle zúžených standardizovaných dotazů MedDRA (SMQ) „infarkt myokardu“ a „jiná ischemická choroba srdeční“ zahrnují následující preferované termíny pozorované nejméně u dvou pacientů v randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích fáze 3: angina pectoris, ischemická choroba srdeční, infarkty myokardu, akutní infarkt myokardu, akutní koronární syndrom, nestabilní angina pectoris, ischemie myokardu a arterioskleróza koronárních tepen. [§] Zahrnuje všechny preferované termíny se slovem „zlomenina“ kostí.

Popis vybraných nežádoucích účinků – **Epileptický záchvat:** v kontrolovaných klinických studiích se epileptický záchvat objevil u 13 pacientů (0,4 %) z 3179 pacientů léčených denní dávkou 160 mg enzalutamidu. Epileptický záchvat byl zaznamenán u jednoho pacienta (0,1 %) užívajícího placebo a u jednoho pacienta (0,3 %) užívajícího bikalutamid. Zdá se, že dávka je důležitým predikčním faktorem ohledně rizika epileptického záchvatu, jak o tom svědčí preklinické údaje a údaje ze studie s eskalací dávky. V kontrolovaných klinických studiích byli vyřazeni pacienti s předchozím epileptickým záchvatem nebo rizikovými faktory pro vznik záchvatu. V jednoramenné studii 9785-CL-0403 (UPWARD) hodnotili incidence epileptických záchvatů u pacientů s predisponujícími faktory (z nichž 1,6 % mělo epileptické záchvaty v anamnéze) prodláždělo 8 z 366 pacientů (2,2 %) léčených enzalutamidem epileptický záchvat. Medián délky léčby byl 9,3 měsíce. Mechanismus, kterým enzalutamid může snižovat práh vzniku epileptických záchvatů, není znám, ale mohl by souviset s údaji ze studií *in vitro*, které prokázaly, že enzalutamid a jeho aktivní metabolity se váží na chloridový kanál s GABA a mohou inhibovat jeho aktivitu. **Ischemická choroba srdeční:** V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt ischemické choroby srdeční u 2,5 % pacientů léčených enzalutamidem plus ADT v porovnání s 1,3 % pacientů léčených placebem plus ADT. **Hlášení 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv; Šrobárova 48; 100 41 Praha 10; webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Podmínky uchovávání:** nevyžaduje zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/13/846/001, EU/1/13/846/002. **Datum poslední revize textu:** 23. října 2018. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o léčivém přípravku. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

ČAS JE TO, NA ČEM ZÁLEŽÍ



CHRAŇME JEJICH VZÁCNÝ ČAS

XTANDI v 1. linii léčby mCRPC oddálí použití chemoterapie*¹

XTANDI u pacientů s mCRPC signifikantně prodlužuje celkové přežití při zachování kvality života*^{1,2}



*v porovnání s placebem. Reference: 1. Beer TM et al. N Engl J Med 2014; 371: 424-33. 2. Lortot Y et al. Lancet Oncol 2015; 16(5): 509-521.

SUTENT[®] sunitinib-malát

SUTENT[®] je standardem v léčbě mRCC založeným na **robustnosti dat** z klinických studií a více než **10 letech** klinických zkušeností³⁻⁸

Doporučení dávkování přípravku SUTENT[®] dle SPC:² Doporučená dávka sunitinibu je 50 mg denně perorálně po dobu 4 po sobě následujících týdnů, dále následuje 2týdenní pauza (režim 4/2), která zakončuje celý 6týdenní cyklus.

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je možné upravit podávání sunitinibu v dávce 50 mg/den na dávkovací režim 2/1 (50 mg po dobu 2 po sobě následujících týdnů, po kterých následuje 1 týdenní pauza).¹

➤ Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nezbytné přerušování dávkování přípravku SUTENT[®].²

➤ Pacienti udávali méně konkrétních nežádoucích účinků (jakéhokoliv stupně, včetně vyšších stupňů 3 a 4) při léčbě schématem 2/1 oproti léčbě schématem 4/2.^{†1}

Variabilita léčebného schématu: 4/2 → 2/1



ZMĚNA REŽIMU PODÁNÍ PŘÍPRAVKU SUTENT[®] 50 mg Z 4/2 NA 2/1 VEDLA K ÚPLNÉMU VYMIZENÍ STUPŇŮ 3/4 U HAND-FOOT SYNDROMU, STOMATITIDY A TROMBOCYTOPENIE[†]

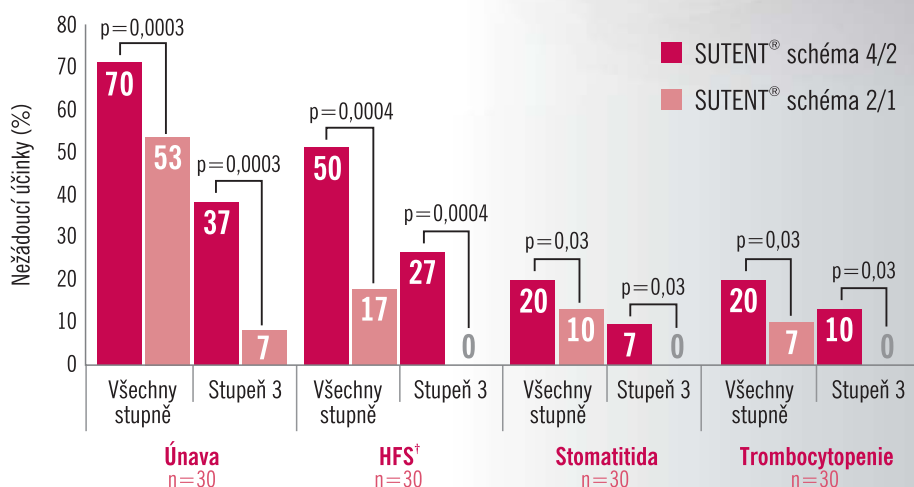


Schéma 4/2 = 4 týdny léčba, 2 týdny přestávka; schéma 2/1 = 2 týdny léčba, 1 týden přestávka; mRCC: metastatický karcinom ledviny;

* vybrané druhy některých častých nežádoucích účinků (únava, syndrom palmo-plantární erytrodysestézie, stomatitida, trombocytopenie);

† HFS = hand foot syndrom = syndrom palmo-plantární erytrodysestézie;

‡ pacienti, kteří začali léčbu sunitinibem ve schématu 4/2 a poté následovala změna schématu na 2/1 kvůli výskytu nežádoucích účinků.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU. SUTENT 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg tvrdé tobolky

Složení: Sunitinibi malas odpovídající 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg nebo 50 mg sunitinibum v jedné tobolce; a další pomocné látky. **Indikace:** Neresekovatelný a/nebo metastatický maligní gastrointestinální stromální tumor po selhání léčby imatinib-mesylátem, pokročilý a/nebo metastatický adenokarcinom ledviny, neresekovatelná/metastatické dobře diferencované pankreatické neuroendokrinní nádory s progresí onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** GIST a mRCC: Doporučená dávka 50 mg denně perorálně 4 týdny, pak 2týdenní pauza. Lze zvyšovat po 12,5 mg na maximální 75 mg. pNET: 37,5 mg 1x denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivo nebo pomocné látky. **Zvláštní upozornění:** Vyhnut se současnému podávání se silnými induktory/inhibitory CYP3A4. Doporučeno provádět vyšetření hypertenze, dysfunkce štítné žlázy, krevního obrazu a renálních funkcí. U pacientů s anamnézou srdečních poruch (srdeční selhání, kardiomyopatie, ischemie myokardu a infarkt myokardu) podávat s opatrností. Neužívat u pankreatitidy a jaterního selhání. Opatrně u léčby i.v. bisfosfonáty, antikoagulancií a antiarytmiky prodlužujícími QT interval. Zvážit riziko u pacientů s hypertenzí, aneurysmatem nebo disekcí aorty v anamnéze. Sledovat hladiny glukózy u diabetických pacientů. **Interakce:** silné inhibitory/induktory CYP3A4. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Studie u těhotných nebyly prováděny. Ženy by se měly vyvarovat otěhotnění a kojení v průběhu léčby. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek SUTENT má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti by měli být upozorněni, že během léčby sunitinibem se u nich mohou vyskytnout závratě. **Nežádoucí účinky:** Nejzávažnější: renální selhání, srdeční selhání, plicní embolie, perforace střev a krvácení (např. krvácení do dýchacího traktu, gastrointestinální krvácení, krvácení do tumoru, močového traktu a mozku). **Předávkování:** Nebylo hlášeno. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** mimo jiné 30 tobolek v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/06/347/001-008. **Datum poslední revize textu:** 6.11.2020. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčba neresekovatelných nebo metastatických dobře diferencovaných pankreatických neuroendokrinních nádorů (pNET) s progresí onemocnění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. Najjar YG, et al. Eur J Cancer 2014; 1084-1089. 2. Sunit- Souhm údaj o přípravku (SPC). 3. Motzer RJ, et al. J Clin Oncol 2009;27:3584-3590. 4. Gore ME, et al. Br J Cancer 2015;113:12-19. 5. Vrdoljak E, et al. Pathol Oncol Res 2015;21:775-782. 6. Castellano D, et al. Sunitinib expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma – final results from Spain. Presented at ESMO-ESMO-ESTRO, Amsterdam, The Netherlands, September 27 October 1, 2013. Abstract[®] 2772. 7. Sternberg CN, et al. Oncology 2015;88:273-280. 8. Ravaud A, et al. J Clin Oncol 2013;31(Suppl 6):Abstract 400

Souhrnné údaje o přípravcích jsou k dispozici na adrese:

Pfizer, spol. s r.o., Štroupežnického 17, 150 00 Praha 5

Tel.: +420 283 004 111, www.pfizer.cz

SUT-2020.02.008

Pfizer Oncology