



Zpráva o řešení výzkumného záměru Masarykova onkologického ústavu v Brně s názvem Funkční diagnostika zhoubných nádorů v roce 2009 uděleným Ministerstvem zdravotnictví ČR jako výzkumný záměr FUNDIN MZMOU2005

Za Masarykův onkologický ústav předkládají:

doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., DABCC, FACB, EurClinChem

náměstek ředitele pro rozvoj, vědu a výuku

hlavní řešitel MZMOÚ2005 FUNDIN.....

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc

ředitel MOÚ

předseda České onkologické společnosti ČLS JEP.....

v Brně, dne 7.1. 2010

1. ÚVOD

Vědecko-výzkumná práce je statutárně zakotvenou a strategicky významnou součástí práce Masarykova onkologického ústavu (www.mou.cz). Tento statutární závazek i přirozený zájem našich odborných týmů se dařilo udržovat, kultivovat i dále rozvíjet také v roce 2009 zejména s pomocí prostředků výzkumného záměru FUNDIN MZMOU2005.

1.1. Organizační aspekty činnosti MOÚ v roce 2008

V průběhu roku 2009 nedošlo v činnosti MOÚ k významným organizačním změnám, které by se mohly projevit na vědecké, výzkumné a výukové činnosti ústavu. Jak vyplývá z přiloženého materiálu (publikace, rukopisy, apod.), MOÚ jako genuinně komplexní onkologické klinicko-výzkumné centrum dále těžil a kultivoval svou pozici na vědecké mapě České republiky s nadregionální působností.

1.2. Akademické aspekty práce MOÚ

V rámci dlouhodobé strategie posilování akademického vlivu a vzdělávacích kompetencí ústavu se v roce 2009 podařilo dále posílit chod univerzitních pracovišť MOÚ – Kliniky komplexní onkologické péče a Kliniky radiační onkologie. Zaměstnanci ústavu bylo obhájeno několik disertačních a habilitačních prací. Jelikož o odborné stáže v MOÚ mají zájem již nejen tuzemští, ale také zahraniční specialisté, pokračoval v roce 2008 program udělování grantů pro zahraniční stážisty.

1.3. Mezinárodní aspekty práce MOÚ

Pro upevňování odborné kompetence a autonomie ústavu je mimořádně významná také mezinárodní kooperace. V OECI (Organisation of European Cancer Institutes; www.oeci.eu) je MOÚ již po mnoho let jediným členem z České republiky, neboť naplňuje náročná mezinárodní kritéria komplexity pracoviště v diagnosticko-léčebné péči, v onkologickém výzkumu, v prevenci i v informačních službách veřejnosti. Specialisté ústavu také pracovali formou dlouhodobějších stáží na výzkumných projektech ve Velké Británii, v Německu a v Singapuru. Mezinárodními aktivitami MOÚ v roce 2009 byla spolupráce na projektu OECI týkajícího se evropského translačního výzkumu v onkologii ERA-NET TRANSCAN, kde je ústav z titulu svého dlouhodobého členství a aktivní činnosti jedním z předkladatelů. Těchto jednání se v roce 2009 účastnili za MOÚ doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., náměstek ředitele pro rozvoj, vědu a výuku, a prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., přednosta Kliniky komplexní onkologické péče.

Nejvýznamnější aktivitou MOÚ v roce 2009 v této oblasti byla iniciativa ústavu na poli nově konstituovaných evropských infrastrukturních sítí ESFRI (European Strategy for Research Infrastructure; www.esfri.eu). Tato síť evropského výzkumu sdružuje v současné době deset konsorcií zabývajících se a integrující v rámci Evropy velké výzkumné celky. Ústavu se podařilo zhodnotit dlouhodobou spolupráci s evropskými partnery na poli bankování biologického materiálu pro vědecké účely a v září roku 2009 (biobanka byla na ústavu vybudována s pomocí prostředků výzkumného záměru v roce 2003 a její činnost se pomocí těchto prostředků dále rozvíjí) se ústav stal přidruženým členem konsorcia BBMRI (www.bbmri.eu). Iniciativa ústavu v této oblasti pokračovala koncem roku 2009 a v současné době vyvrcholila podáním žádosti (v podobě projektu) na plné členství MOÚ v konsorciu ESFRI-BBMRI jako první výzkumně-zdravotnické organizace v české republice. Certifikát o členství v BBMRI je přílohou této zprávy.

1.4. Edukační a prezentační aspekty práce MOÚ

MOÚ byl již po třiatřicáté organizátorem třídenních Brněnských onkologických dnů, které jsou největší celostátní onkologickou konferencí s více než tisícovkou lékařů, sester a výzkumných pracovníků a cca 260 odbornými pracemi publikovanými v Edukačním sborníku XXXII. BOD 2009 (<http://www.mou.cz/cz/brnenske-onkologicke-dny/article.html?id=77>).

1.5. Vědecké a výzkumné aspekty činnosti MOÚ

Výzkumná práce Masarykova onkologického ústavu stojí dlouhodobě na čtyřech základních pilířích:

- 1) dlouhodobém - institucionálním výzkumném záměru MZ ČR, MZMOÚ2005
- 2) dílčích grantových projektech podporovaných z účelového financování výzkumu grantovými agenturami,
- 3) kontraktovaném výzkumu formou kontrolovaných klinických studií, které jsou vedeny jednotně v gesci samostatného Oddělení klinických hodnocení,
- 4) vědeckých pracích doktorandských a habilitačních, jež jsou produktem individuálního kvalifikačního růstu zaměstnanců ústavu a jsou přirozenou součástí resp. produktem dílčích výzkumných celků a projektů

Výzkumná práce v MOÚ těží z výhod úzké provozní provázanosti mezi klinikami a odděleními ústavu, čerpá však také ze širší spolupráce tuzemské a mezinárodní. MOÚ připravil v roce 2009 několik náročných projektů pro operační programy EU. Ústavu se zatím

daří udržovat celistvé výzkumné týmy i hlavní programy kombinací vícezdrojového financování výzkumu a provázaností s aplikací výsledků do praxe. Maximální snahou ústavu je získávat a podporovat zejména mladé výzkumníky, což se daří také v propojení na univerzitní doktorandské studijní programy. Přehled výzkumných projektů MOÚ k prosinci roku 2009 je uveden na http://www.mou.cz/mou/section_show.jsp?s=918|1028. K posílení své regionální a národní role na poli aplikovaného výzkumu v biomedicině ústav předložil v rámci prioritní osy II. operačního programu VaVpI projekt Regionálního centra aplikované molekulární onkologie RECAMO, který v řadě ramen činnosti extenduje dílčí výzkumné aktivity doposud budované a realizované institucionálními prostředky na vědu a výzkum poskytnutých zřizovatelem cestou VZ FUNDIN.

Základní kostru výzkumného záměru s názvem Funkční diagnostika zhoubných nádorů, FUNDIN No. 0002080501 MZMOÚ2005 přijatého na léta 2005-2011, tvořily i v roce 2009 program technologické podpory (PTP) pro vývoj a validaci nových diagnostických metodik a technologií, program informační podpory (PIP) zaměřený na archivaci a analýzu dat a digitalizaci obrazu, program aplikovaných studií (PAS) sledující aplikace inovací a jejich výsledky u jednotlivých diagnostických skupin v klinické praxi. Do každého z programů je zařazena řada projektů jako samostatné fungujících nákladových středisek s vlastními dílčími úkoly. Základní struktura FUNDIN zůstala zachována také během celého roku 2009 včetně stanovených řešitelů nebo koordinátorů odpovědných za každý dílčí program i projekt. Účetnictví jednotlivých projektů je nadále vedeno v samostatných nákladových střediscích, což umožňuje vysokou transparentci při posuzování nákladů a efektivity práce jednotlivých výzkumných skupin. Ve programech technologické i informační podpory bylo při řešení výzkumného záměru MOÚ FUNDIN v roce 2009 dosaženo nových prakticky aplikovatelných řešení v oblastech genomické, proteomické i buněčné diagnostiky a bioinformatiky. Dílčí výsledky a výstupy zde specificky nekomentujeme, jelikož jsou uvedeny v kapitole 2 této zprávy a popsány in extenso v přiložených publikacích či manuskriptech.

Jako po všechna předcházející léta předkládáme roční zprávu také veřejné kontrole na webových stránkách MOÚ www.mou.cz v sekci věda a výzkum, kde je tak patrný nejen pokrok v řešení výzkumného záměru dosažený v uplynulém roce, ale i celá kontinuita výzkumných aktivit MOÚ zčásti podporovaných institucionálním grantem Ministerstva zdravotnictví ČR jako výzkumný záměr FUNDIN MZMOU2005.

2. PŘEHLED AKTIVIT V JEDNOTLIVÝCH VÝZKUMNÝCH PROGRAMECH FUNDIN

2.1. PROGRAM TECHNOLOGICKÉ PODPORY /PTP/

NS 57611 Hereditární malignity

řešitel: MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

- 1) Retrospektivní vyšetření genů BRCA1 a BRCA2 u 20 vysoce rizikových pacientek s podezřením na hereditární formu nádoru prsu/ovaria metodou HRM (High Resolution Melting - Vysokorozlišovací analýza křivek tání)

HRM analýzou bylo zpětně analyzováno 20 vysoce rizikových pacientek s podezřením na hereditární formu nádoru prsu a ovaria (kriterium III.C – ženy s nádorem prsu i vaječníků (4) a kriterium I – 3 příbuzní s nádorem prsu a nebo vaječniku diagnostikovaném v mladším věku - 16 probandů). Jednalo se o pacientky, které již byly v roce 2006 analyzovány heteroduplexní analýzou (používaná metoda do konce roku 2006) a metodou protein truncation test (metoda používána do konce roku 2007) s negativním výsledkem – kauzální mutace v genu BRCA1 nebo BRCA2 nebyla zachycena.

Výsledek: U 1 pacientky byla zachycena kauzální mutace v exonu 13 v genu BRCA1: c.4237G>T / p.Glu1413X. Tato mutace nebyla zachytitelná dříve používanou metodou: heteroduplexní analýzou (bylo znovu ověřeno). Jedná se o velmi vzácnou mutaci (z cca 1000 probandů analyzovaných metodou HRM od roku 2007 po 2009 byla zachycena pouze 1x). Tato mutace ještě nebyla popsána v mezinárodní BIC databázi.

- 2) Analýza genu TP53 u pacientů s podezřením na Li-Fraumeni syndrom

- a) Rozšíření vyšetření o metodu MLPA umožňující detekce velkých intragenových přeskupení (rozsáhlé delece a inserce odstraňující celé exony)

Bylo vyšetřeno celkem 45 probandů s podezřením na Li-Fraumeni syndrom bez záchytu mutace v genu TP53 (30 probandů původně vyšetřených v Praze v letech 1999-2007 a 15 probandů vyšetřených v MOÚ v letech 2008-2009)

Výsledek: u jedné rodiny s typickým Li-Fraumeni syndromem byla zachycena delece v genu TP53 v rozsahu exonů 2-11. Takováto mutace zatím nebyla publikována v mezinárodní IARC databázi u rodin s Li-Fraumeni. Ve spolupráci s výzkumným centrem molekulární cytogenetiky (ILBIT Masarykovy univerzity, doc. Kuglík, Dr. Vranová) byla metodou CGH

prokázána delece v oblasti 17p13.1 v rozsahu 10,5 Kb zahrnující kódující sekvenci genu TP53.

b) Ve spolupráci s Ústavem patologie FN Brno (Molekulární patologie, doc. Šmardová) byla metodou FASAY prokázána patogenita TP53 missense mutace: p.Ile254Val, která byla v letošním roce zachycena na našem pracovišti u pacientky s podezřením na Li-Fraumeni syndrom. Jedná se o mutaci, která zatím nebyla publikována v mezinárodní IARC databázi u rodin s Li-Fraumeni, a u které nebyly dostupné informace o dopadu missense záměny na funkci p53 proteinu. Výsledek FASAY potvrdil, že se jedná o plně inaktivující mutaci.

3) Analýza genu CDH1 (E-cadherin) u suspektní hereditární formy difúzního karcinomu žaludku

Během roku 2009 bylo ukončeno vyšetření genu CDH1 u 12 probandů.

Postup vyšetření:

- HRM analýza kompletní kódující sekvence genu a míst sestřihu
- Sekvenování oblastí s aberantním profilem
- MLPA analýza CDH1 genu umožňující detekce velkých intragenových přeskupení

Výsledky:

- Byly podchyceny a charakterizovány oblasti CDH1 genu s frekvenčně častými polymorfismy.
- Byly zachyceny 2 velmi vzácné missense varianty nejasného významu v genu CDH1: c.627A>C / p.Arg209Cys a c.638G>T / p.Trp213Leu, které zatím nebyly publikovány v jiné populaci. Významnost těchto variant je předmětem dalšího výzkumu.

4) Analýza genu CHEK2

V současné době je prováděn screening na přítomnost 2 mutací v CHEK2 genu u vysoce rizikových pacientů s nádorem prsu, u kterých nebyla detekována mutace v BRCA1 nebo BRCA2.

1) delece exonu 9 a 10 v CHEK2 genu – specifická pro Českou populaci: byly zachyceny 4 rodiny s delecí exonu 9 a 10 v CHEK2 genu (zachyceno u 9 rodin).

2) Mutace 1100delC v CHEK2 genu, která je nejčastější mutací popsanou v Evropské populaci (zachyceno u 10 rodin).

3) Byly zachyceny 2 vzácné missense varianty v exonu 10: p.Thr387Asn s pravděpodobně patogenním efektem a varianta s nejasným významem p.Ala392Val.

V současné době bylo ukončeno více než 2200 analýz. Mutace v CHEK2 genu se vyskytuje s frekvencí cca 1% v rizikových rodinách s nádorem prsu.

Publikace je plánována na rok 2010.

5) Analýza genu CDKN2A (transkripční varianty p16/INK4a a p14/ARF) u suspektní hereditární formy maligního melanomu

Rozšíření vyšetření o metodu MLPA umožňující detekce velkých intragenových přeskupení (rozsáhlé delece a inserce odstraňující celé exony)

Bylo vyšetřeno celkem 29 probandů s podezřením na hereditární formu maligního melanomu bez záchytu mutace v genu CDKN2A vyšetřených v MOÚ v letech 2006-2009 bez záchytu bodové mutace. V současné době byla mutace v genu CDKN2A (c.15_20del5insC) zachycena pouze 1 rodiny z 30 vyšetřených.

Výsledek: metodou MLPA nebyl zachycen žádný případ velké intragenové delece/inserce v genu CDKN2A.

6) V rámci studie neznámých variant v genech BRCA1 a BRCA2 a studie modifikačních genů byly publikovány výsledky spolupracujících center.

Klinické studie hereditárních maligních onemocnění

Studie dlouhodobého follow-up BRCA1/2 nosičů

V rámci studie pokračuje kompletace dotazníků pro nosiče mutací se sledování rizikových faktorů, zdravotního stavu, data jsou zadávána do databáze access. Dosud bylo zařazeno do studie 184 probandů

V rámci standardizace péče o rizikové osoby byl vytvořen soubor standardních doporučení kolektivem autorů s názvem „Dispenzarizace nádorových syndromů“. Tento soubor byl po schválení SLG a ČOS ČLS JEP publikován jako supplementum KO, suppl. 2009, ročník 22.

Seznam publikací 2009 s dedikací VZ:

- Antoniou AC,...Foretova L et al. CIMBA. Common variants in LSP1, 2q35 and 8q24 and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Hum Mol Genet. 2009 Nov 15;18(22):4442-56.
- Plevová P, Novotný J, Petráková K, Palácová M, Kalábová R, Schneiderová M, Foretová L. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. Klin Onkol 2009 (Suppl S1): S6-S11.
- Plevová P, Novotný J, Šachlová M, Křepelová A, Foretová L. Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom). Klin Onkol 2009 (Suppl S1): S12-S15
- Plevová P, Štekrová J, Kohoutová M, Novotný J, Šachlová M, Petráková K, Foretová L.
- Familiární adenomatózní polypóza. Klin Onkol 2009 (Suppl S1): S16-S19

- Plevová P, Krutílková V, Petráková K, Palácová M, Foretová L, Novotný J. Syndrom Li-Fraumeni. Klin Onkol 2009 (Suppl S1): S20-S22
- Foretová L, Macháčková E, Šachlová M, Petráková K, Palácová M. Syndrom familiárního melanomu (s dysplastickými naevy či bez nich). Klin Onkol 2009 (Suppl S1): S32-S33
- Plevová P, Krutílková V, Puchmajerová A, Foretová L. Gorlinův syndrom. Klin Onkol 2009 (Suppl S1): S34-35
- Petrák B, Plevová P, Novotný J, Foretová L. Neurofibromatosis von Recklinghausen. Klin Onkol 2009 (Suppl S1): S38-44
- Vrtěl R, Filipová H, Vodička R, Šantavá A, Curtisová V, Foretová L. Tuberosní skleróza. Klin Onkol 2009 (Suppl S1): S50-S53
- Foretová L, Navrátilová M, Macháčková E. Limitace genetického testování v onkologii. Klin Onkol 2009 (Suppl S1): S65-S68
- Hüttelová R, Kleibl Z, Řezáčová J, Krutílková V, Foretová L, Novotný J, Kotlas J, Zikán M, Pohlreich P. Předpoklady pro preimplantační genetickou diagnostiku (PGD) u nosičů mutací v nádorových predispozičních genech. Klin Onkol 2009 (Suppl S1): S69-S74

Seznam publikovaných abstraktů 2009 s dedikací VZ:

- Foretová L, Navrátilová M, Dvořáčková B, Hanousková D, Macháčková E. Možnosti a limitace genetického testování v gynekologii. Onkologie v gynekologii a mammologii. Brno. Leden 2009. S. 81-82.
- Foretová L, Navrátilová M, Hanousková D, Dvořáčková B, Pavlů H, Kuklová J, Kosinová V, Lukešová M, Házová J, Macháčková E. Fenokopie v rodinách s dědičnou etiologií nádorů prsu. XXXIII. Onkologické dny. Brno 2009. Edukační sborník s. 52-53.
- Macháčková E, Lukešová M, Házová J, Pavlů H, Kuklová J, Kosinová V, Navrátilová M, Foretová L. Molekulárně genetická diagnostika hereditárních nádorových syndromů v MOÚ. XXXIII. Onkologické dny. Brno 2009. Edukační sborník s. 58-59.
- Foretova L, Lukesova M, Hazova J, Navratilova M, Plevova P, Machackova E. Two cases of double heterozygotes in families with hereditary cancer. European Journal of Human Genetics. Vol. 17, Suppl. 2, May 2009. p. 173
- Lukesova M, Machackova E, Hazova J, Vasickova P, Navratilova M, Foretova L. Large BRCA1 genomic rearrangements in Czech high-risk breast-ovarian cancer families. European Journal of Human Genetics. Vol. 17, Suppl. 2, May 2009. p. 190

- Macháčková E., Lukešová M., Házová J., Foretová L. Vysokorozlišovací analýza křivek tání (HRM) – efektivní screeningová metoda v onkogenetice. XIII. Celostátní konference DNA diagnostiky. 26-27.11. 2009 Olomouc; Sborník abstrakt str. 24.

NS 57612 - Farmakogenetika

Řešitel: doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D.

Farmakogenetické a metabolické biomarkery terapie antifoláty

Řešitelé: MUDr. D. Valík, Ph.D., prof. MUDr. J. Štěrbá, CSc., MUDr. R. Demlová,

V průběhu roku 2009 jsme dále pokračovali ve farmakodynamických studiích u pacientů s ALL léčených na klinice dětské onkologie tzv. Capizzioho methotrexatem. Jelikož jde o prospektivní studii, je nábor pacientů postupný, v současnosti je analyzováno 23 pacientů, nábor bude pokračovat i v průběhu roku 2010.

Farmakogenetické aspekty terapie fluoropyrimidiny

Řešitelé: MUDr. D. Valík, Ph.D., MUDr. R. Demlová,

V průběhu roku pokračovaly práce na tomto projektu ve všech jeho třech ramenech:

- i) v rameni „stanovení eliminačního fenotypu fluoropyrimidinů“ probíhala další akvizice pacientů léčených 5-FU dle protokolů „de Gramont“ a „FUFA Mayo“. Akvizice bude probíhat dále i v roce 2010. V tomto roce se kolektiv řešitelů také chce pokusit o monitoring hladin aktivního fluoropyrimidiny u dnes stále běžněji podávaného preparátu kapecitabin, který má charakter „prodrug“ a jehož metabolická aktivace může vykazovat interindividuální variabilitu.
- ii) v rameni „stanovení preterapeutické exkrece přirozených pyrimidinů“ jsme pokračovali v akvizici materiálu od pacientů zařazených do ramene (i); v tomto rameni budeme v r. 2010 dále optimalizovat metodu stanovení thyminu pomocí plynové chromatografie s hmotnostní spektrometrií metodou stabilní izotopové diluce.
- iii) v rameni „genotypizace genu pro DPYD“ jsme se soustředili na vyvinutí, resp. modifikaci metody na screening některých mutací v tomto genu pomocí kvantitativní PCR. Hlavní objem této činnosti plánujeme na rok 2010. Tato metoda bude vycházet z předchozích sekvenačních analýz provedených u toho souboru v minulosti.

Farmakogenetické aspekty terapie inhibitory topoisomerázy

Řešitelé: MUDr. D. Valík, Ph.D., MUDr. R. Demlová, RNDr. E. Macháčková, MUDr. M. Bednaříková, doc. RNDr. L. Dušek, Ph.D.

V roce 2009 jsme pokračovali v projektu zaměřeném na identifikaci jedinců v riziku toxické reakce po podání irinotecanu. Tato reakce bývá podmíněna zpomalenou eliminací aktivního metabolitu irinotecanu nazývaného SN-38. Tato látka je eliminována z organismu po konjugaci s glukuronovou kyselinou. U lidí s porušenou glukuronidací dochází ke zvyšování plasmatické koncentrace SN-38 s doprovodnými projevy toxicity – typicky jde o jedince, u nichž se vyskytuje jinak benigní hyperbilirubinemie, Provádíme vyšetření inserce TA sekvence v TATA boxu v promotorové oblasti UGT1A1 genu (UDP-glukuronosyltransferáza 1), která je nejčastější příčinou Gilbertova syndromu v Evropské populaci (90%). U normální „wild type“ alely se vyskytuje repetice 6TA, mutovaná alela s insercí je tvořena repeticí 7TA. Klinické příznaky Gilbertova syndromu se projeví u homozygotů 7TA/7TA, kdy dochází snížení exprese UGT1A1 genu na 20-30%. Snížená exprese UGT1A1 genu může způsobit komplikace u metabolizace některých léčiv podávaných onkologickým pacientům. V průběhu roku 2009 pokračoval nábor pacientů.

Farmakogenetické aspekty terapie thiopuriny u dětské ALL

Řešitelé: MUDr. D. Valík, Ph.D., MUDr. R. Demlová, Ph.D, Mgr. M. Vyskočilová, Ph.D.

V průběhu roku 2010 jsme ve spolupráci s Biochemical Genetics Laboratory, Mayo Clinic, prof. J. O'Brien pokračovali ve finalizaci studie týkající se stanovení aktivity TPMT po korekci na reagenční blank. V MOÚ jsme zavedli genotypizaci sledovaných mutací pomocí real time PCR, která je v současné době k dispozici jako klinický test. V této souvislosti jsme jednali s pediatrickou sekcí výboru ČOS o tom, že OLM MOÚ bude uzlovou laboratoří v České republice pro vyšetření TPMT u dětských ALL pro nový terapeutický protokol.

NS 57613 - Analýza chaperonového systému v nádorech

Řešitel: MUDr. Petr Müller, Ph.D.

Stresové proteiny hrají významnou roli v patogenezi nádorů, jejich exprese a aktivita je zvýšena u všech druhů maligních nádorů. Zejména stresový protein Hsp90 je klíčovým chaperonem umožňujícím stabilizaci řady proteinů podílejících se na maligní transformaci buňky. Mezi nejdůležitější klientní proteiny Hsp90 patří receptory pro růstové faktory, estrogenové receptory, mutantní p53 či proteiny zabraňující apoptóze jako například kinázy AKT a Bcr-Abl. Mnohonásobné zvýšení aktivity Hsp90 u nádorových buněk je důležitou podmínkou pro aktivaci nejrůznějších signálních drah udržujících proliferační potenciál buňky a zabraňující apoptóze. Přestože je dlouhodobě známo, že ATPázová aktivita Hsp90 je u

nádorové buňky v porovnání s buňkou nenádorovou až 100-násobně zvýšena, není přesně znám molekulární mechanismus vedoucí k těmto změnám. Hsp90 je v nádorových buňkách asociován spolu s dalšími chaperony a co-chaperony do multiproteinových komplexů, které zprostředkují účinný folding a stabilizaci klientních proteinů. Lze se domnívat, že exprese co-chaperonů, specifických proteinů podílejících se na kooperaci s Hsp90, může být jedním z důležitých faktorů zodpovědných za zvýšení aktivity Hsp90 v nádorových buňkách.

Protein HOP (Hsp70 Hsp90 organizing protein) je co-chaperon, který umožňuje kooperaci Hsp90 s Hsp70 tím, že se váže současně na oba stresové proteiny. Prostřednictvím svých TPR domén tak umožňuje účinný transport klientního proteinu od Hsp70 k otevřenému Hsp90. Protein HOP je nezbytný pro stabilizaci estrogenového receptoru, umožňuje tak navázání estrogenového ligandu aby mohlo dojít k jeho aktivaci prostřednictvím Hsp90.

Co-chaperon CHIP podobně jako protein HOP obsahuje TPR doménu, která interaguje s c-koncem Hsp90 či Hsp70. Na rozdíl od proteinu HOP však neumožňuje folding proteinů, ale naopak vede k degradaci klientních proteinů Hsp70 a Hsp90. Po navázání proteinu CHIP na c-konec stresových proteinů dochází prostřednictvím jeho U-box domény k ubiquitinaci a následné degradaci proteinu, který je v komplexu s daným stresovým proteinem. Protein CHIP se proto jeví jako kandidátní tumor-supresorický protein, který způsobuje degradaci onkogenních proteinů jako jsou estrogenový receptor, mutantní protein p53, nebo receptory růstových faktorů.

Naším cílem bylo analyzovat expresi proteinů Hsp90, CHIP a HOP u nádorů prsu a určit význam těchto proteinů pro prognózu onemocnění a pro odpověď na terapii založenou na inhibici Hsp90. Za pomoci softwarové analýzy a dat získaných z chromatinové precipitace jsme provedli predikci transkripčních faktorů ovlivňujících expresi proteinů CHIP a HOP. V promotoru genu pro HOP jsme našli několik HSE (heat shock elements), které jsou aktivovány při stresových podmínkách prostřednictvím transkripčního faktoru HSF (heat shock factor). Jako další transkripční faktory ovlivňující expresi genu HOP jsme identifikovali onkogeny c-myc a E2F, jejichž přítomnost poukazuje na význam proteinu HOP pro patogenezi nádorů. Naopak promotor genu pro CHIP vykazoval rysy charakteristické pro house-keeping geny, jejichž exprese je stabilní i v diferencovaných tkáních. V další fázi jsme sledovali expresi mRNA výše zmíněných genů na panelu buněčných linií nádoru prsu a plic. Změnu exprese mRNA genu CHIP, HOP, Hsp90 alfa a Hsp90 beta jsme stanovovali pomocí real-time PCR u buněk proliferujících a u buněk se zablokovaným buněčným cyklem v G1 fázi. Buňky byly dále vystaveny 17AAG (17-(Allylamino)-17-demethoxygeldanamycin), což je specifický inhibitor Hsp90, který je v současné době testován v řadě klinických studií jako protinádorové léčivo. Exprese genu HOP na úrovni mRNA byla zvýšena u buněk proliferujících oproti buňkám se zástavou buněčného cyklu v G1 fázi, což podporuje hypotézu o regulaci tohoto genu prostřednictvím onkogenů E2F a myc. Exprese mRNA HOP

byla dále zvýšena v důsledku inhibice Hsp90 pomocí 17AAG. Inhibice Hsp90 vede obdobně jako tepelný stres k aktivaci HSF, který se váže na HSE v promotoru HOP a zvyšuje jeho expresi. Expresie genu CHIP byla také v souladu s předpovídaným mechanismem regulace a s jeho rolí v nádorové buňce. Hladina exprese mRNA CHIP byla relativně snížena v buňkách proliferujících, oproti buňkách se zástavou buněčného cyklu. Inhibice Hsp90 nevedla na rozdíl od genu HOP ke změně hladiny jeho mRNA. Ve stejném experimentu jsme analyzovali i změny hladin mRNA Hsp90 alfa a Hsp90 beta. Při porovnání hladin Hsp90 jsme zjistili, že v důsledku působení 17AAG dochází k indukci obou jeho isoform, přičemž Hsp90 alfa vykazuje vyšší inducibilitu.

Cílem další fáze projektu byla analýza vlivu exprese HOP a CHIP na proliferační potenciál nádorových buněk a na jejich odpověď na terapii založené na inhibici Hsp90 pomocí 17AAG. K tomuto účelu byly vytvořeny tři různé buněčné klony vycházející z buněčné linie karcinomu plic H1299, lišící se v expresi mutantního proteinu p53 (H1299-175 nese p53 R175H, H1299-273 nese p53 R273H a H1299 neo bez p53). U buněčné linie H1299-175 jsme zjistili vyšší proliferační potenciál a současně zvýšenou expresi HOP jak na úrovni mRNA tak i proteinu. Tyto buněčné linie byly využity jako xenografty pro tvorbu nádorů u athymických myší. Při sledování odpovědi myší na terapii 17AAG jsme zjistili, že vysoká exprese proteinu HOP může vést k rezistenci nádoru vůči 17AAG.

V další fázi projektu bude analýza exprese Hsp90, CHIP a HOP pomocí real time PCR využita ke stanovení hladiny jejich mRNA ve vzorcích izolovaných z definovaného souboru nádorů prsu. Monoklonální protilátky proti proteinům CHIP, HOP a Hsp90 vyvinuté v naší laboratoři pak budou využity ke stanovení hladin těchto proteinů pomocí imunohistochemie. Expresní profil Hsp90 a cochaperonů CHIP a HOP pak bude korelován s klinickými charakteristikami nádoru a s expresí klíčových proteinů Hsp90 (např. estrogenový receptor, mutantní p53, EGFR), které hrají důležitou roli v patogenezi nádorů prsu.

NS 57615 - Banka biologického materiálu MOÚ

Řešitel: MUDr. Rudolf Nenutil, Ph.D.

Banka pokračuje v běžném provozu. V listopadu 2009 se stala přidruženým členem projektu Rámcového programu EU č.7 BBMRI (Biobanking and Biomolecular Research Infrastructure).

Tkáň archivovaná v parách kapalného dusíku (primární nádory, metastázy, zdravá tkáň)

673 pacientů tzn. 2 715 alikvotů tkání

Séra archivovaná v parách kapalného dusíku

494 pacientů tzn. 1432 alikvotů sér

Tkáně archivované v RNA Lateru (primární nádory, metastázy, zdravá tkáň)
692 pacientů tzn. 1361 alikvotů tkání

Složení vzorků dle diagnóz 11/2009

- Nádory prsu - 290 pacientů
- Nádory střev, rekta- 82 pacientů
- Melanomy - 13 pacientů
- Nádory gynekologické - 49 pacientů
- Nádory ledvin - 41 pacientů
- Nádory varlat-10 pacientů

Ostatní - 188 pacientů

Výběr:

- Tkáně 793 vzorků pro 8 studií
- Séra 226 vzorků pro 6 studií

Publikace:

Samostatně ne (vždy viz studie s použitím materiálu biobanky)

NS 57616 - Cirkulující biomarkery

Řešitel: RNDr. Lenka Dubská, Ph.D.

Řešitelský tým:

RNDr. Lenka Dubská, PhD., Mgr. Kristína Greplová, Mgr. Martina Vyskočilová, PhD.,
doc. MUDr. Dalibor Valík, PhD., MUDr. Beatrix Bencsiková, Bc. Kateřina Pilátová

Kapitola „Cirkulující biomarkery“ je řešena na Oddělení laboratorní medicíny ve spolupráci s klinickými onkology a Oddělením onkologické a experimentální patologie.

V oblasti angiogeneze pokračujeme v kvantifikaci cirkulujících endoteliálních buněk (aktivovaných a zralých) a endoteliálních progenitorů u vybraných diagnóz pediatrických malignit a u metastatického kolorektálního karcinomu. Paralelně probíhá sběr CTAD-plazmy pro hodnocení faktorů regulujících anigogenezi a adhezivních molekul v následujícím období. Byla vypracovaná metodika k zjišťování proteomického profilu krevních destiček a byla provedena analýza desítek vzorků trombocytů kontrolní skupiny a pacientů se solidní

malignitou. Předpokládané proteiny, u kterých byla zaznamenána diference mezi skupinami, PF4 a tromboglobulin jsou ověřovány pomocí imunoprecipitace.

V oblasti nádorové imunologie byla dokončena publikace týkající se výskytu přirozených protilátek proti alfa-galaktozylovému epitopu u onkologických pacientů. Dále prospektivně probíhá stanovení T-regulačních lymfocytů u dětských pacientů s metronomickou terapií. Proběhla další měření a analýza dat kvantifikace cytokinů a T-lymfocytárních subpopulací u pacientů na antimykotické terapii pro zjištění prediktoru závažnosti nežádoucí reakce na podání amphotericinuB. Byla shrnuta data týkající se výpovědních hodnot C-reaktivního proteinu, prokalcitoninu a exprese CD64 na neutrofilech jako markeru sepse a zánětu u onkologických pacientů.

Podkapitola nádorové markery je řešena především ve spolupráci s klinickými kooperativními skupinami, které reportují výsledky. Byla průběžně shrnuta data týkající se hodnocení parametrů proliferace a apoptózy zapojením technik laserové mikrodisekce a průtokové cytometrie u nádorových buněk. Průběžně byla zhodnocena data týkající se klinických a analytických parametrů stanovení hemoglobinu ve stolici pro časnou detekci nádorů tlustého střeva.

Publikace in extenso

Greplová K., Pilný R., Budínská E., Lakomý R., Vyzula R., Vojtesek B. When one chip is not enough: augmenting the validity of SELDI-TOF proteomic profiles of clinical specimens. Lab Chip. 2009, 9(7):1014-7. IF – 6,5

Matalova E., Dubska L., Fleischmannova J., Chlastakova I., Janeckova E., Tucker A.S. Primary enamel knot apoptosis evaluated by flow cytometry of laser capture microdissected samples. (submitted to Tissue and Cell)

Sterba J., Pavelka Z., Andre N., Ventruba J., Skotakova J., Bajciova V., Bronisova D., Dubska L., Valik D. Second complete remission of relapsed medulloblastoma induced by metronomic chemotherapy, 2009, Pediatric Blood and Cancer (přijato, Epub ahead of print).

IF – 2,4

Dubská L., Bačíková L., Vyskočilová M., Jelínek P., Valík D. Monitorování infekčních a septických stavů u nemocných se solidní malignitou, 2009, Alergie 4: 264-268.

Foralová R., Múdry P., Dubská L., Kýr M., Weiler S., Bellmann R., Valík D., Štěrbá J. S infúzí spojená akutní nežádoucí reakce různých lékových forem Amphotericinu B. Onkologie 3(4); 219-222.

Bronišová D., Múdry P., Štěrbá J., Bajčiová V., Valík D., Dubská L., Mazánek P., Lokaj P., Zitterbart K. Metronomická léčba v onkologii jako nová léčebná metoda. Onkologie 3(4); 227-229.

Prezentace výsledků - postery:

Greplová K., Baňoch T., Matalová E., Dubská L.: Proliferace a apoptóza buněčných populací získaných laserovou mikrodisekcí a detekovaných průtokovou cytometrií, Edukační sborník XXXIII. Brněnské onkologické dny, Brno 2009, p.40.

Juránková L., Světlíková P., Šachlová M., Valík D.: Kvantitativní stanovení hemoglobinu ve stolici: nová metoda detekce okultního krvácení, Edukační sborník XXXIII. Brněnské onkologické dny, Brno 2009, p.72.

Pilný R., Dubská L., Valík D.: Hemolýza u diagnostických vzorků: analýza četnosti u onkologicky nemocných, dopad na laboratorní stanovení a testování mechanické rezistence erytrocytů, Edukační sborník XXXIII. Brněnské onkologické dny, Brno 2009, p. 73.

Nekulová M., Dubská L., Rampulová I., Šimíčková M., Číhalová M., Pecen L., Pilný R., Valík D.: Chromogranin A, validita u malobuněčného karcinomu plic, Edukační sborník XXXIII. Brněnské onkologické dny, Brno 2009, p. 74.

Vyskočilová M., Slabý O., Knoflíčková D., Bačíková L., Šmerdová T., Nenutil R., Fabian P., Valík D., Dubská L.: Mutační status genu k-ras u kolorektálního karcinomu: metodika

používaná na MOÚ s výsledky, Edukační sborník XXXIII. Brněnské onkologické dny, Brno 2009, p. 277.

Bačíková L., Bodišová E., Mazánek P., Bronišová D., Štěřba J., Valík D., Dubská L.:
Průtoková cytometrie v detekci biologických prognostických znaků a minimální reziduální choroby u neuroblastomu, Edukační sborník XXXIII. Brněnské onkologické dny, Brno 2009, p. 320.

NS 57617 - Proteomika

řešitel: Mgr. Pavel Bouchal, PhD

Okruh 1: Biomarkery metastazování do lymfatických uzlin u low grade karcinomu prsu
V rámci tohoto okruhu jsme se zaměřili na vyhledávání biomarkerů metastazování karcinomu prsu u malých nádorů (T1) s nízkým gradem (G1). V našich dřívějších experimentech provedených různými metodami byla identifikována řada potenciálních markerových proteinů. Pomocí metodiky qRT-PCR byla provedena validace panelu těchto proteinů na souboru 15 pečlivě vybraných reprezentativních nádorů. Nejsignifikantnější korelace s tvorbou metastáz v lymfatických uzlinách byla nalezena u proteinu transgelin, známý svojí úlohou při stabilizaci aktinových filament v buňkách hladké svaloviny. Předpokládáme, že by mohl stejným mechanismem aktivovat cytoskeletální pohybový systém nádorových buněk a umožňovat jejich pohyb v procesu metastazování. Proto jsme zaměřili další pozornost na studium jeho biologické funkce. Ve spolupráci s dr. Petrem Müllerem bylo úspěšně provedeno klonování genu pro transgelin a transfekce nádorové linie MCF-7 za účelem následného studia protein-proteinových interakcí (probíhá) a za účelem funkčních adhezních studií (v přípravě). Dále byla designována nová široce pojatá studie prováděná metodou iTRAQ-2DLC-MS/MS zaměřená na hlubší profilování pečlivě charakterizovaného souboru nádorů prsu, které bude provedeno na malých nádorech (T1) 96 pacientek s karcinomem prsu grade 1 a 3, které se liší jednak v parametru metastazování do lymfatických uzlin (G1 a G3), jednak v klinicko-patologické charakterizaci (ER, PR, Her2/Neu u G3). Byly již připraveny proteinové lyzáty a izoláty RNA, analýza proteinových lyzáků nyní probíhá metodou iTRAQ-2DLC-MS/MS ve spolupráci s laboratoří v Athénách, která bude následně doplněna validačními a funkčními experimenty na našem pracovišti.

Okruh 2: Proteomické studium teorie „gain of function“ mutantních forem proteinu p53
Ověřovací studie provedená metodou iTRAQ-2DLC-MS/MS ve spolupráci s ÚMP FVZ UO HK vedla k identifikaci řady proteinů up-/down regulovaných 17-(allylamino)-17-

demethoxygeldanamycinem (17-AAG) v buněčné linii stabilně transfekované dvěma mutantními formami p53. Jednalo se o několik heatshock proteinů, vimentin a elongation factor 2. Celkový počet identifikovaných a kvantifikovaných proteinů byl 411. Tímto byla zavedena metodika značení a separace tryptických peptidů a jejich MS analýzy, další úsilí bude zaměřeno na zvýšení počtu proteinů kvantifikovatelných touto metodou.

Okruh 3: Studium vlivu cytostatika LA-12 na hladiny proteinů krevní plazmy potkanů
Studie provedená v předchozím období vedla ke zjištění korelace mezi hladinou cytostatika LA-12 a plasma retinol binding proteinem (RBP4). Výsledky počítačového modelování ve spolupráci s doc. Jiřím Damborským (Masarykova univerzita) nenaznačují transportní schopnost RBP4 pro LA-12 ve vazebném místě pro retinol proteinu RBP4. Předběžné výsledky z dalšího experimentu prováděného pomocí western-blottingu naopak ukazují indukce exprese RBP4 cytostatikem LA-12 podobně jak je popsáno u amantadinu, strukturně podobného léčiva na bázi adamantanu. Výsledky jsou připravovány k publikaci.

Okruh 4: Metodika identifikace proteinů ze studií prováděných metodou SELDI-TOF MS
Vzhledem k tomu, že potenciální proteinové markery detekované metodou SELDI-TOF MS jsou charakterizovány pouze jejich efektivní molekulovou hmotností, naše úsilí je zaměřeno na propracování metodiky identifikace potenciálních markerových proteinů, detekovaných v SELDI studiích. Optimalizace prováděné v roce 2008 byly doplněny experimenty na vysokorozlišovacím hmotnostním spektrometru Orbitrap na univerzitě v Ženevě (dr. Alexander Scherl). K dispozici jsou nyní kompletní data pro přípravu publikace srovnávající výhody a nevýhody jednotlivých metodických přístupů.

Publikace:

- BOUCHAL, P., ROUMELIOTIS, T., HRSTKA, R., NENUTIL, R., VOJTESEK, B., GARBIS, S. D. Biomarker discovery in low-grade breast cancer using isobaric stable isotope tags and two-dimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry (iTRAQ-2DLC-MS/MS) based quantitative proteomic analysis. *J Proteome Res*, 2009, 8, 362-373. ISSN: 1535-3893. IF: 5,675
- Poster: BOUCHAL P., HRSTKA R., HERNYCHOVA L., LINK M., TAMBOR V., HOLESINSKA P., VOJTESEK B. Quantitative proteomic analysis of lung carcinoma cell line transfected by mutant p53 gene sequences. Swiss proteomics society meeting, Zurich, 2.-4.12.2009.

CT kolonografie (virtuální kolonoskopie)

Řešitel: MUDr. Petr Opletal

CT kolono - cíle

1. Proveditelnost a hodnotitelnost vyšetření tračníku pomocí CT kolonografie (virtuální kolonoskopie), úskalí metody, falešná negativita, pozitivita
2. Korelace CT kolonograficky zjištěných nálezů s následnou kolonoskopií či operační revizí event. histologií; senzitivita, specificita
3. Možnost zobrazení orálního tračníku od místa maximálního průniku kolonoskopu u stenozujících tumorů, korelace s operační revizí

CT kolono - soubor

Od 3/05 do 11/09 vyšetřeno CT kolonografií 60 vyš. u 59 pacientů (17 - 77 let) pouze u dvou pacientů (3,5%) nebyl nález hodnotitelný z důvodu nedostatečně rozepjatého tračníku - při peritoneální MTS diseminaci s ascitem, při velmi těsném stenotickém Tu rektosigmoidea

- u 7 pacientů (12%) prokázán Tu malig. charakteru, který potvrzen jinými metodami, přičemž 1x zde byla konvenční kolonoskopie negativní (Tu caeca)
- u 7 pacientů solitární či vícečetné polypy
- u 3 pacientů (5%) falešně pozitivní nález :
- vícečetné přisedlé polypy c. caecoascendens
- exofytický Tu v oblasti Bauhinské chlopně, obojí následnou kolonoskopií v celkové anestezii verifikováno jako fekální zbytky
- 2 x nebylo možno rozhodnout o benign. X malig. charakteru stenózy anastomózy
- 1 x lymfadenopatie v mezokolon
- 1 x MTS jaterní
- 1 x incidentální Tu ledviny
- 13 x divertikulóza
- 31 pacientů s prakticky negativním CT kolono nálezem, tito však většinou nebyli dále verifikováni

CT kolono - předběžné závěry

- Metoda je dobře proveditelná a hodnotitelná, má nižší specificitu v pravém tračníku, výhoda v zobrazení okolních struktur

- Cíle (2 a 3) jsou limitovány nízkým počtem provedených vyšetření, CT přístrojem jen s dvěma řadami detektorů a zejména tím, že většina negativních nálezů ale i drobných polypů na CT kolono nebyla verifikována jinou metodou (pac. netolerují konvenční kolonoskopii)
- kontrolní CT kolonografie s časovým odstupem k zpřesnění vyhodnocení senzitivity a specifity primárního vyšetření nejlépe na novém multislice CT přístroji.

MR prsu - výsledky 2009

Řešitel: MUDr. Monika Schneiderová

Záměr a cíle:

- 1) Magnetická rezonance prsu jako screeningová metoda u žen s vysokým rizikem karcinomu prsu
- 2) Magnetická rezonance prsu jako metoda doplňující předoperační staging karcinomu prsu
- 3) Magnetická rezonance prsu MR jako metoda ke sledování charakteru neoangiogeneze karcinomu prsu
- 4) Fysiologické enhancement mléčné žlázy v postkontrastním MR obrazu

Cíl:

Stanovit optimální využití magnetická rezonance prsu.

Stanovit optimální indikace magnetická rezonance prsu.

Základní průběžné výsledky:

Celkem 1 473 MR prsu provedených v období (6/2005 - 11/2009)

- 2005/59
- 2006/275
- 2007/317
- 2008/400
- 2009/422

Rok 2009:

422 MR prsu

230 Dispenzarizace žen s vysokým rizikem ca prsu („heredita“)

86 Dif dg z nálezů UZ a/nebo MG (ženy bez předchozí dg C50)

- 40 Předoperační staging již dg karcinomu prsu
- 18 Po operaci prsu – residuum?
- 22 Dif dg po terapii C50 (dif dg recidiva/změny po terapii)
- 20 Efekt neoadjuvantní chemoterapie
 - 2 Implantáty (ruptura?)
 - 4 Primum ignotum

Výsledky:

1) Magnetická rezonance prsu jako screeningová metoda u žen s vysokým rizikem karcinomu prsu

Potvrzena nejvyšší sensitivita v záchytu karcinomu prsu proti MG a UZ. (přestože v tomto roce bez záchytu Ca v MR obraze a naopak s výskytem intervalového Ca (T1c) – MR před 10 měsíci však byla i retrospektivně zcela negativní.)

2) Magnetická rezonance prsu jako metoda doplňující předoperační staging karcinomu prsu

- 2a.) DCIS high grade – zde potvrzena vyšší sensitivita MR pro stanovení skutečného rozsahu choroby proti MG a UZ.
- 2b.) Lobulární karcinom – potvrzena vyšší sensitivita proti MG a UZ v detekci multicentrického a/nebo druhostranného ILC. Problematická je detekce LCIS – low grade LCIS nemusí být vyjádřen, naopak sycení adenosních nebo fibrocystických může být nadhodnocena za suspekci multifokálního LCIS.
- 3) Magnetická rezonance prsu MR jako metoda ke sledování charakteru neoangiogeneze karcinomu prsu
- 3a.) Lobulární invazivní karcinom při absenci nebo malé desmoplastické (fibrovaskulární) reakci má v MR obraze větší variabilitu sycení než invazivní duktální karcinom. Zaznamenány i obrazy benigního sycení ILC a LCIS, především low grade, bez jednoznačné detekce – především v terénu komplexní hyperplasie.
- 3b.) MR jako metoda, která zobrazí neovaskularizaci karcinomu prsu vykazuje nejvyšší sensitivitu pro zhodnocení efektu léčby neoadjuvantní chemoterapie.
- 4) Basální (fysiologické) sycení mléčné žlázy v postkontrastním MR obraze
- Zřetelně kolísá s menstruačním cyklem, dodržet termín vyšetření v 2. týdnu cyklu zcela zásadní. Mnohdy se však neoplasie demarkuje i proti poměrně výraznému basálnímu vysycení žlázy. Situace, kde pro výrazné a difuzní basální vysycení mléčné žlázy bylo vyšetření zcela nevytěžné se vyskytla pouze dvakrát (2).

Publikace 2008

Presentace:

- Schneiderová M, Magnetická rezonance prsu, Celostátní seminář radiologických asistentů, Brno, březen 2009
- Magnetická rezonance prsu jako screeningová metoda u žen s vysokým rizikem karcinomu prsu.
- Schneiderová M, Belanová R, Lidáková J, Opletal P, Procházková M, Rybníčková S, BOD , Brno, duben 2009 3. Schneiderová M, Vyšetřování (dispenzarizace) žen s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu. Celostátní seminář „Paprsky vysočiny“, Nové Město n.M., květen 2009 4. Schneiderová M, Magnetická rezonance prsu, „Den onkologických technologií“, Medical Fair Brno, říjen 2009

Publikace:

- Plevová P, Novotný J, Petráková K, Palácová M, Kalábová R, Schneiderová M, Foretová L
- Syndrom hereditárního karcinomu prsu a karcinomu ovarií, Supplementum Klinická onkologie 2009
- Schneiderová M, Belanová R, Lidáková J, Opletal P, Procházková M, Rybníčková S, Magnetická rezonance prsu jako screeningová metoda u žen s vysokým rizikem karcinomu prsu. (Rukopis připravený k odeslání do tisku)
- Schneiderová M, Belanová R, Lidáková J, Opletal P, Procházková M, Rybníčková S, Magnetic Resonance Imaging in Surveillance of Women at High Risk of Breast Cancer. (Poster přijatý na Evropský radiologický kongres (ECR), Vídeň, březen 2009)

NS 57621 - Genomika

Řešitel: Mgr. Roman Hrstka, Ph.D.

V roce 2009 byla v rámci řešení VZ dokončena pilotní studie probíhající ve spolupráci s FN Brno. Jedním z cílů bylo i stanovení metylace promotoru O6-methylguanin DNA methyltransferázy pro predikci odpovědi při léčbě pacientů s diagnózou „high grade“ gliomu pomocí alkylačních agens jako je např. temodal. Dosažené výsledky ukázaly trend naznačující možnou souvislost mezi citlivostí k léčbě a metylací, avšak vzhledem k malému souboru nebyly statisticky signifikantní. Komplementárně k analýze metylace promotoru O6-

methyguanin DNA methyltransferázy byla provedena analýza exprese miRNA a především exprese rodiny mir-181 se ukázala být významným prediktivním faktorem spojeným s tímto onemocněním.

Byl dokončen projekt, jehož cílem bylo stanovit frekvenci výskytu HPV 16 u pacientek s CIN nebo karcinomem děložního hrdla a porovnat ji s incidencí HPV 16 u asymptomatických žen. Následně u HPV 16 pozitivních vzorků byla stanovena metylace E6 genu HPV 16. Podařilo se prokázat, že se jedná o ukazatel progresu nádorového onemocnění, jenž predikuje individuální riziko pro ženy infikované HPV 16. Metylace promotoru E6 genu byla detekována u 81 % negativních stěrů v porovnání s 31,5 % u skupiny CIN II/III. Naopak demetylace byla pozorována u 68,5 % CIN III a 56,6 % karcinomů oproti 19 % u skupiny asymptomatických žen. Tyto výsledky představují významný rozdíl v zastoupení metylací či demetylací promotorů virových genů během vývoje CIN a neoplastické transformace spojené se vznikem nádoru a potvrzují tak hypotézu klesajícího zastoupení metylací během progresu CIN na statistické úrovni $P < 0.001$; Pearson's chi-square test.

Polymorfismy v řadě genů představují nejen v onkologii významný biologický marker, ať už je spojený s rizikem vzniku onemocnění či efektivitou léčby. V naší práci jsme se zaměřili na analýzu polymorfismů v genu TP53 a dalších signálních drahách regulovaných proteinem p53. Doposud byly analyzovány 3 polymorfismy v TP53 (R72P, PIN3 Ins 16bp a PIN6 G13494A) a polymorfismus „Intron 1 del 73 bp“ v genu TP73. V rámci pilotní studie byly tyto polymorfismy stanoveny u pacientek s diagnózou zhoubného novotvaru prsu a paralelně u kontrolní skupiny bez onkologické diagnózy v době odběru. Výskyt těchto polymorfismů byl statisticky hodnocen vzhledem k dalším klinickopatologickým znakům a riziku onemocnění. Na souboru cca 100 pacientek jsme prokázali signifikantní spojitost mezi zvýšenou incidencí metastáz a přítomností PIN3 Ins 16bp, což vedlo k přípravě mnohem rozsáhlejší studie s cílem potvrdit asociaci této genetické alterace s výrazně agresivnějším klinickým fenotypem tohoto onemocnění.

V návaznosti na předchozí studie zaměřené na studium vlastností roscovitinu (6-(benzylamino)-2(R)-[1-(hydroxymethyl)propyl]amino]-9-isopropylpurine) na našem pracovišti, jsme analyzovali derivát roscovitinu označený jako olomoucín II (6-(2-Hydroxybenzylamino)-2(R)-[1-(hydroxymethyl)propyl]amino]-9-isopropylpurine), kde se předpokládala podobně jako u roscovitinu především schopnost inhibovat cyklin dependentní kinázy. Překvapivě jsme zjistili, že olomoucín II je schopen též inhibovat poměrně široké spektrum lidských virů, jako je herpes virus, adenovirus typu-4 či cytomegalovirus. Především pak schopnost inhibovat replikaci mutovaných virů vakcinie a herpes simplex, jenž jsou rezistentní ke konvenční léčbě

acyklovirem se jeví velice slibnou. Stejně tak i kombinace olomoucínu II s cidofovirem při léčbě adenovirových infekcí.

Seznam publikací v r. 2009

- SLABY, O., LAKOMY, R., FADRUS, P., HRSTKA, R., KREN, L., LZICAROVA, E., SMRCKA, M., SVOBODA, M., VOVAKOVA, J., VALIK, D., VYZULA, R., MICHALEK, J. MicroRNA-181 family predicts response to concomitant chemoradiotherapy with temozolomide in glioblastoma patients. *Neoplasma* 2009 (In press) IF: 1,179
- HUBLAROVA, P., HRSTKA, R., ROTTEROVA, P., ROTTER, L., COUPKOVA, M., BADAL, V., NENUTIL, R., VOJTESEK, B. Prediction of human papillomavirus 16 e6 gene expression and cervical intraepithelial neoplasia progression by methylation status. *Int J Gynecol Cancer*, 2009 Apr, vol. 19, no. 3, p. 321-5. ISSN: 1048-891X IF: 1,932
- HRSTKA, R., COATES, P.J., VOJTESEK, B. Polymorphisms in p53 and the p53 pathway: Roles in cancer susceptibility and response to treatment. *J Cell Mol Med*, 2009, vol. 13, no. 3, p. 440–453. ISSN: 1582-1838 IF: 5.114
- BOUCHAL, P., ROUMELIOTIS, T., HRSTKA, R., NENUTIL, R., VOJTESEK, B., GARBIS, S. D. Biomarker discovery in low-grade breast cancer using isobaric stable isotope tags and two-dimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry (iTRAQ-2DLC-MS/MS) based quantitative proteomic analysis. *J Proteome Res*, 2009, vol. 8, no. 1, p. 362-373. ISSN: 1535-3893 IF: 5,684
- HOLCAKOVA, J., TOMASEC, P., BUGERT, J.J., WANG, E.CY., WILKINSON, GW., HRSTKA, R., KRYSTOF, V., STRNAD, M., VOJTESEK, B. The inhibitor of cyclin-dependent kinases, olomoucine II, exhibits potent antiviral properties. *AVVC*. (In press) IF: 4,194

NS 57623 - Využití mikroRNA

Řešitel RNDr. O. Slabý, Ph.D.

MikroRNA ve výzkumu kolorektálního karcinomu

MikroRNA (miRNA) tvoří velkou skupinu krátkých nekódujících RNA post-transkripčně regulujících genovou expresi. Na základě schopnosti miRNA regulovat translaci onkogenů a nádorových supresorů lze předpokládat jejich funkční zapojení do procesů kancerogeneze. Ve výzkumu nádorů tlustého střeva a konečníku (CRC) již byly zveřejněny práce definující profily exprese miRNA odlišující nádorovou tkáň od zdravé střevní sliznice či schopnost vybraných miRNA vykazovat funkci nádorového supresoru nebo onkogenu. Naše předchozí

práce prokázala význam miR-21 v progresi CRC. V naší současné studii jsme se zaměřili na identifikaci miRNA zodpovědných za metastazování CRC do lymfatických uzlin. Do studie jsme zařadili 160 pacientů (80 v klinickém stádiu II – bez postižení regionálních lymfatických uzlin (RLU), 80 v klinickém stádiu III – s postižením RLU). Z nádorové tkáni jsme u tohoto souboru pacientů vyzolovali celkovou RNA bohatou na frakci krátkých RNA (miRNA) a úspěšně provedli kontrolu kvality. U pilotního souboru 20 pacientů jsme provedli profilování exprese miRNA (miRNA TaqMan expression assays – Real-Time PCR detekce – 700 miRNA) za účelem detekce miRNA zodpovědných za metastazování do RLU. Surová data jsou v současné době vyhodnocována. Identifikované miRNA by v budoucnosti mohly sloužit ke zpřesnění stagingu pacientů s CRC. Problematiku významu miRNA u CRC jsme zpracovali do podoby přehledové práce, kterou jsme publikovali v časopise s impact faktorem.

Publikace:

Slaby O, Svoboda M, Michalek J, Vyzula R. MicroRNAs in colorectal cancer: translation of molecular biology into clinical application. *Mol Cancer*. 2009 14;8:102. (IF=5,36)

Prediktivní význam vybraných mikroRNA u pacientů s multiformním glioblastomem
Dřívější studie ukázaly změny na úrovni exprese mikroRNA u glioblastoma multiforme. V naší studii jsme stanovili hladiny exprese 8 miRNA u souboru 22 pacientů s glioblastomem a 6 vzorků kontrol dospělé mozkové tkáně metodou Real-Time PCR. Jako referenci, jsme stanovili metylační status promotoru genu pro MGMT pomocí metylačně specifické PCR, který byla dříve prokázán jako účinný prediktivní faktor odpovědi na léčbu temozolomidem. Na našem souboru jsme nepozorovali vztah metylačního stavu MGMT s chemoradioterapií s temozolomidem (RT/TMZ). Hladiny miR-221 ($p=0,016$), miR-222 ($p=0,038$), miR-181b ($p=0,036$), miR-181c ($p=0,043$) a miR-128a ($p=0,001$) byla signifikantně sníženy v glioblastomové tkáni ve srovnání s mozkovou tkání. Nejvýznamnější změna byla pozorována v případě miR-21, jejíž hladiny v tkáni glioblastomu zvýšené ($p<0,001$). miR-181b a miR-181c byly statisticky významně sníženy u pacientů, kteří odpovídali na léčbu RT/TMZ ($p=0,016$; $p=0,047$) ve srovnání s pacienty s progresivním onemocněním. V naší práci, jsme jako první popsali asociaci hladin exprese miR-181b a miR-181c a jejich potenciální využití jako prediktivních markerů RT/TMZ terapie u pacientů s GBM. Naše práce je přijata k tisku v časopise s impact faktorem.

Seznam publikací v r. 2009

Slaby O, Lakomy L, Fadrus P, Hrstka R, Kren L, Lzicarova E, Smrcka M, Svoboda M, Novakova J, Valik D, Vyzula R, Michalek J. MicroRNA-181 family predicts response to concomitant chemoradiotherapy with temozolomide in glioblastoma patients. *Neoplasma*, 2009, in press (IF=1,247)

Novakova J, Slaby O, Vyzula R, Michalek J. MicroRNA involvement in glioblastoma pathogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Aug 14;386(1):1-5. (IF=2,7)

Využití DNA čipů za účelem identifikace nových prognostických markerů CRC
Kolorektální karcinom (CRC) patří v České republice k nejčtenějším nádorovým onemocněním. Léčebný plán je pacientům indikován na základě stratifikace do klinických stádií vycházející z TNM klasifikace. Zatímco u I. a IV. klinického stádia je prognostický význam klasifikace jednoznačný, u skupiny pacientů ve II. (bez postižení regionálních lymfatických uzlin RLU) a III. klinickém stádiu (s diseminací do RLU) tomu tak není. Příčinou je časté podhodnocení N stádia lymfatických uzlin z důvodu nedostatečného počtu odebraných a/nebo vyšetřených uzlin. Předpokládáme, že molekulární charakterizace nádorů metastazujících do RLU pomocí profilů genové exprese umožní detekci postižení RLU tam, kde selhávají konvenční diagnostické metody. Do studie bylo zahrnuto 20 pacientů s histologicky potvrzeným sporadickým CRC (10 pacientů ve stádiu II, 10 ve stádiu III). V tumorech jsme stanovili relativní expresi 440 genů s významem v nádorové biologii pomocí nízkohustotních oligonukleotidových čipů SuperArray. Validace výsledků byly provedeny na nezávislé skupině 29 pacientů s CRC (I.stádium-7, II.stádium-13, III.stádium-4 a IV.stádium 5 pacientů) pomocí kvantitativní Real-Time PCR. VÝSLEDKY: Pomocí t-testu ($\alpha = 0,05$) a metody SAM byly identifikovány 3 geny (HSP110 - Heat shock protein 110, HYOU1 - Hypoxia up-regulated 1, TCTP - Translationally controlled tumor protein) s více než dvojnásobnou expresí u pacientů s diseminací do uzlin. Gen pro Hsp110 jsme podrobili důkladnějšímu ověření. Poprvé jsme identifikovali statisticky významné zvýšení hladin Hsp110 na úrovni mRNA v CRC oproti párovým kontrolním sliznicím ($p < 0,0001$). Podařilo se rovněž potvrdit trend ve změnách exprese genu pro Hsp110 mezi skupinami pacientů s lokalizovaným a diseminovaným onemocněním pozorovaný při čipových analýzách ($p = 0,03$). Up-regulace genu Hsp110 byla dle Kaplan-Meierovy analýzy spojena také s kratším celkovým přežitím pacientů s CRC. Veškerá tato pozorování byla u CRC učiněna poprvé. V současné době provádíme bioinformatické analýzy za účelem identifikace mikroRNA schopných regulovat hladiny proteinových produktů identifikovaných genů. Tato dříve anotovaná práce byla letos opublikována v časopise s impact factorem.

Seznam publikací v r. 2009

Slaby O, Sobkova K, Svoboda M, Garajova I, Fabian P, Hrstka R, Nenutil R, Sachlova M, Kocakova I, Michalek J, Smerdova T, Knoflickova D, Vyzula R.
Significant overexpression of Hsp110 gene during colorectal cancer progression.
Oncology Reports 2009; 21(5):1235-41. (IF=1,524)

Souvislost somatostatinových receptorů SSTR1-SSTR5 a odpovědi pacientů s karcinoidy na léčbu somatostatinovými analogy

Somatostatin je polypeptidový hormon účinkující jako inhibitor hypofyzární, pankreatické a gastrointestinální sekrece. Somatostatinových analog je proto s úspěchem využíváno v klinické praxi k léčbě pacientů s hormonální hypersekrecí spojenou s rozvojem neuroendokrinních tumorů (NET). Účinek somatostatinu a současně i jeho analog (SA) je ovlivněn především typem receptoru, přes který je uskutečňován. Pro somatostatin bylo doposud identifikováno pět typů specifických membránových receptorů SSTR1 až SSTR5. V naší studii jsme se rozhodli stanovit hladiny mRNA pro všech pět typů somatostatinových receptorů metodou Real-Time PCR na souboru 25 pacientů s NET s vyjádřenou hormonální hyperserkeci, léčených (n=19 – octreotid; n=6 – lanreotid) a dispenzarizovaných na Masarykově onkologickém ústavu v Brně. Odpověď byla vyhodnocována po šesti měsících léčby a to jak na úrovni biochemické (pokles nebo stabilizace chromograninu A v séru a 5-HIOK v moči u 80% případů), symptomatické (efekt na vyjádřené symptomy pozorován u 83% případů), tak radiologické – efekt na měřitelné léze (v 48% pozorována objektivní odpověď – SD, PR, CR). Medián terapie analogy činí ke dnešnímu datu 14 měsíců. Výsledky naší studie se zaměřením na vliv rozložení exprese jednotlivých typů somatostatinových receptorů na radiologickou odpověď a parametry přežití pacientů s NET léčených SA budou prezentovány v rámci našeho sdělení. Pomocí metodiky Real-Time PCR jsme u pacientů stanovili expresi 5 podtypů somatostatinových receptorů (SSTR1-SSTR5). Veškerá měření byla provedena v trojím opakování. Nepozorovali jsme očekávaný význam exprese receptorů SSTR2, SSTR3 a SSTR5 pro predikci objektivní odpovědi na léčbu SA. Poprvé jsme identifikovali silný prediktivní potenciál (TTP, radiologická odpověď) hladin mRNA pro SSTR4, přičemž nízká nebo nulová exprese SSTR4 byla spojena s lepší objektivní odpovědí po 6 měsících léčby (p=0,05) a významně delším časem do progresu onemocnění (p=0,0015). Rozšiřujeme soubor a plánujeme validaci našich pozorování na proteinové úrovni pomocí IHC. Pomocí bioinformatických analýz se snažíme identifikovat skupinu mikroRNA s nejsilnějším potenciálem regulovat SSTR1-SSTR5, jako další potenciální

prediktivní markery v léčbě SA. Dříve prezentovaná data byla letos přijata k tisku v časopise s impact factorem.

Seznam publikací v r. 2009

Slaby O, Sachlova M, Bednarikova M, Fabian P, Svoboda M, Vytopilova S, Valik D, Vyzula R. Gene expression of SSTR4 predicts clinical outcome of patients with metastatic neuroendocrine tumors treated with somatostatin analogs. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2009, in press (IF=1,73)

NS 57624 - Funkční hodnocení léčebné odpovědi renálního karcinomu pomocí MRI
řešitel: MUDr. Michal Standara, Ph.D.

Cíl:

Účelem práce je prozkoumat možnosti stanovení léčebné odpovědi renálního karcinomu v průběhu biologické terapie na podkladě funkčních změn tumoru zobrazených pomocí dynamiky kontrastu ložiska v průběhu vyšetření, metodou DCE-MRI.

Metoda:

Pacienti zařazení do studie budou po nasazení terapie sledováni standardním způsobem dle RECIST kritérií pomocí CT, do protokolu bude zařazeno DCE-MRI vyšetření v šestitýdenním intervalu a vyšetření biochemických indikátorů neoangiogeneze ve shodném intervalu. Dynamická kontrastní MR využívá kontinuální akvizice s aplikací paramagnetické kontrastní látky. Ze záznamu průběhu intenzity signálu v jednotlivém voxelu lze, s využitím matematického modelování na úrovni kompartmentů tkáně, odvodit parametry popisující perfúzi, kapilární permeabilitu nebo objemy jednotlivých tkáňových frakcí. Vypočtené ukazatele mohou být markerem odpovědi na antiangiogenní protinádorovou terapii a v literatuře jsou popsány i korelace s patologickým gradingem některých tumorů. Dle spektra fyziologických parametrů vybraných k hodnocení je nutné zvolit odpovídající kvantitativní případně semikvantitativní model. Většina kvantitativních modelů na svém vstupu vyžaduje trojí data: informaci o nativním T1 zobrazovaných voxelů, dynamickou postkontrastní sérii T1 vážených obrazů a časový průběh koncentrace kontrastní látky v krevní plazmě. K získání dat je nutno s ohledem na očekávaný přínos modelu zvolit odpovídající techniku.

Výsledky:

Technika vyšetření a následné zpracování dat není dle dostupné literatury standardizována, což vyplývá z komplexní povahy užitých matematických modelů a vysokých nároků na přístrojové vybavení. Na našem pracovišti byly na fantomech vyzkoušeny dostupné akviziční sekvence, následně bylo provedeno 5 pilotních vyšetření k jejich ověření. Vyhodnocení dat v komerčně dostupných softwarových nástrojích nepřineslo očekávané výsledky, slibné výstupy přináší metoda slepé dekonvoluce vyvinutá na pracovišti ÚPT AV ČR, se kterým jsme zahájili spolupráci.

Byly dokončeny specifikace sledovacího protokolu v MOÚ a zahájen nábor pacientů.

Závěr:

Metoda DCE-MRI má dle našich předpokladů velký klinický potenciál, ale její praktické nasazení vyžaduje multioborovou spolupráci.

Publikace:

- Standara M, První zkušenosti s metodou dynamického kontrastního MR zobrazení (DCE-MRI), abstrakt, Česká radiologie – přijato k publikaci (předpoklad: 2010, vol. 64, n

NS 57625 - Funkční adaptovaná RT

Řešitel: prof. MUDr. Pavel Šlampa, Ph.D.

Algoritmus výpočtu dávkové distribuce konformní radioterapie v objemu s nehomogenní strukturou

Plánované období: XII/2007 - XII/2010

Řešitel: Ing. Jan Garčic (ORF) Spoluřešitelé (ORF a KRO): RNDr. Jiří Šimíček, ing. Martin Steiner, MUDr. Petr Čoupek, MUDr. Tomáš Novotný, MUDr. Irena Čoupková, Dana Tůmová

Cíl projektu

Hlavní cíl projektu: Zavedení nového výpočetního algoritmu AAA (Analytical Anizotropic Algorithm) do klinické praxe a nahrazení staršího algoritmu PBC (Pencil Beam Convolution) se záměrem přesnějšího výpočtu dávkové distribuce konformní radioterapie v oblasti nehomogenit.

Vedlejší cíle projektu: Srovnání algoritmu AAA se starým algoritmem PBC a zjištění přínosů nového algoritmu a zjištění jejich klinického dopadu

Ověření přínosů přesnějšího výpočtu AAA nejen pro oblast nehomogenit, ale i v oblastech, kde starší algoritmus PBC selhává: oblast build-up, oblast s nedostatečným bočním

rozptylem, polostín polí. Zjištění limitů algoritmu AAA ověřením proti měření na urychlovači, jinými výpočetními algoritmy (Monte Carlo) a proti údajům v literatuře

Současný stav řešení

instalace nové verze algoritmu AAA do plánovacího systému Eclipse v rámci instalace a zprovoznění nového verifikačního a plánovacího systému Aria/Vision

- kompletní ověření nové verze výpočetního algoritmu
- provedeno srovnání výpočtu pomocí algoritmu AAA s výpočtem pomocí algoritmu PBC pro tkáněkvivalentní fantom v řadě referenčních i nereferenčních podmínek
- bylo zpracováno rozsáhlé srovnání obou algoritmů pro nejčastější typy klinických plánů, potvrzeny rozdíly ve výsledcích výpočtů obou algoritmů
- prezentovány srovnávací na odborné konferenci, příprava publikace do odborného časopisu

Výsledky

Pořizování položek:

- algoritmus AAA a jeho instalace – konec roku 2007 a začátek roku 2008
- samovyvolávací gařchromické filmy (1 balení, určeny pro ověřování dávkové distribuce) – listopad 2008
- skener Epson Perfection V700 Photo – listopad 2008 (určen pro digitalizaci samovyvolávacích gařchromických filmů)
- CT fantom s nehomogenitami – plán nákupu na r. 2010
- speciální fantom pro ověřování – plán nákupu na r. 2010

Publikace

- Garčic J., Šimíček J., Steiner M.: Naše první zkušenosti s výpočetním algoritmem AAA plánovacího systému Eclipse, Sborník přednášek, 5. ročník symposia o radiační onkologii, 3. -4. 10. 2008, Nový Jičín
- Garčic J., Šimíček J., Procházka T., Dvořák D., Müllerová K.: Srovnání výpočetních algoritmů plánovacích systémů pro výpočet v nehomogenním prostředí, Sborník přednášek, 6. ročník symposia o radiační onkologii, 25.-26. 9. 2009, Nový Jičín

NS 57626 - Výzkum a vývoj nových PET radiofarmak a jejich aplikací

řešitel: Ing. et Ing. Jan Adam

V roce 2009 bylo pokračováno v práci na stávajících projektech výzkumu radiofarmak ve spolupráci s Ústavem jaderného výzkumu Řež. V oblasti radiofarmak značených fluorem F-18 se pozornost zaměřila na fluoro-L-thymidin, marker proliferační aktivity, a fluorid sodný, využívaný zejména k identifikaci a diagnostice kostních nádorů. V oblasti radiofarmak značených uhlíkem C-11 probíhal dále projekt zaměřený na C-11 methionin. Přehledový článek popisující perspektivy a projekt výzkumu nových radiofarmak pro pozitronovou emisní tomografii byl publikován v časopise Klinická onkologie, projekt byl prezentován i ve formě posteru na XXXIII. Brněnských onkologických dnech. Fluoro-L-thymidin (FLT) je markerem proliferace, schopným efektivně vizualizovat místa v organismu, kde probíhá intenzivní buněčné dělení. V roce 2009 byla provedena studie zahrnující 11 pacientů, u kterých byl proveden PET scan s tímto radiofarmakem, v návaznosti na klasický FDG PET scan. Radiofarmakum bylo pro tento účel zakoupeno z Radiomedic Řež a.s. V rámci studie byla komplexně hodnocena přidaná informační hodnota tohoto radiofarmaka, jakož i celková ekonomická, logistická a organizační náročnost využívání tohoto radiofarmaka na ONM MOÚ. V této studii bylo prokázáno, že imaging pomocí FLT disponuje potenciálem zejména v kategorii hodnocení odpovědi pacienta na léčbu či detekce nádorových ložsek v mozku. Výsledky této studie byly shrnuty do přehledového článku, který byl zaslán k recenznímu řízení do časopisu Klinická onkologie (viz publikace). Fluorid sodný (NaF) je v rámci onkologických aplikací PET používán k vizualizaci kostních nádorů. V roce 2009 byla podobně jako u FLT provedena na MOÚ studie zahrnující 10 pacientů, kde byly hodnocena vizualizační schopnost a doprovodné aspekty vyšetření analogicky k výše uvedenému FLT. Radiofarmakum bylo opět dodáno externím subjektem. Výsledky studie budou publikovány v roce 2010.

C-11 methionin (MET) je ze své podstaty markerem proteosyntézy, jeho pomocí lze tedy vizualizovat zejména oblasti, kde tato činnost probíhá ve zvýšené míře, případně lze omezeně využít jako marker hypoxie. V rámci roku 2009 byly na PET centru ÚJV a MOÚ zprovozněny syntézní moduly pro přípravu C-11 značených radiofarmak a úspěšně provedena syntéza methyljodidu, značeného prekursoru pro syntézu C-11 MET. V posledním kvartálu 2009 byly provedeny první zkušební syntézy radiofarmaka na PET centru MOÚ. Syntézy a preklinické studie budou realizovány v první polovině roku 2010.

- Adam J.; Andres P.; Bolčák K.; Čermáková M.; Demlová R.; Dubská L.; Sedláčková Š.; Valík D. Nová radiofarmaka a aplikace pozitronové emisní tomografie na Masarykově onkologickém ústavu v Brně, *KLINICKÁ ONKOLOGIE*, 22, 2009, 3, 94 – 97, 4 s., ISSN: 0862-495X

- Adam J.; Bolčák K.; Valík D. : Fluoro-L-thymidin jako marker proliferace pro pozitronovou emisní tomografii – zhodnocení prvních zkušeností na Masarykově onkologickém ústavu, zaslán k recenzi do Klinické onkologie

Poster:

- Adam J.; Andres P.; Bolčák K.; Čermáková M.; Demlová R.; Dubská L.; Sedláčková Š.; Valík D. Výzkum nových radiofarmak pro pozitronovou emisní tomografii a jejich aplikací na Masarykově onkologickém ústavu v Brně, In Edukační sborník XXXIII. Brněnské onkologické dny a XXIII. Konference pro sestry a laboranty. 2009. vyd. Brno : Masarykův onkologický ústav, 2009. od s. ??, 1 s. ISBN 978-80-86793-12-2.

2.2. PROGRAM INFORMAČNÍ PODPORY /PIP/

NS 57631 - Fúze obrazů NM s CT-MR-PT

Řešitel: Ing. Jiří Bartl

Vyřešené úkoly:

- Úprava archivačního skriptu k automatické opravě kontrastu a jasů prohlížečského okna archivovaných obrazových dat s využitím SW (X)medcon.
- Úprava archivačního skriptu k automatické kontrole a opravě ručně vkládaných
- patientských dat při výpadku DMWL serveru.
- Automatické zastavení archivace z vyhodnocovací WS při chybě v patientských datech
- a zobrazení chybové zprávy na vyhodnocovací WS a současně její odeslání administrátorovi TMP PACS.
- Ztráta plánovaného pacienta z DMWL serveru u vyšetření s radioizotopy 111-In a 67-Ga.

Řešené úkoly:

Skript k načtení nedokončených vyšetření (111-In a 67-Ga) v DMWL akvizitní stanici Picker. Oprava chybně generovaných patientských dat z DMWL serveru u již provedeného vyšetření.

Fúze PT s CT-MR pro RT

Vyřešené úkoly:

- Nalezena chyba v datové hlavičce formátu DICOM RT (tag „3006,0002 - StructureSetLabel” obsahuje více jak 16 znaků) u starších verzí TrueD fúzovacího SW Leonardo (upgrade neakceptovatelně zpomaluje systém). Chyba bránila importu ROI do plánovací konzoly Eclipse Varian.

Řešené úkoly:

Povolení archivace obrazového formátu DICOM RT a automatická oprava jeho chybného tagu archivačním skriptem.

SW úprava archivačního skriptu – odmítnutí archivace nesprávně fúzovaných dat (CT nebo MR z externí studie změni identifikaci studie u fúzovaných obrazových dat) a zobrazení chybové zprávy na vyhodnocovací WS a současně její odeslání administrátorovi TMP PACS.

Měření kvality PET systému

Vyřešené úkoly:

- Úprava již dříve navrženého DICOM Modality Worklistu (DMWL) pro PET systém Ecat
- Accel, v podobě intranetové aplikace, pro:
 - odstranění nepovolených znaků, zadaných v NIS, ze jména pacienta
 - zobrazení a přenos informací o titulech pacienta
 - zrychlení výpisu záznamů a jejich třídění podle lokálních proměnných
 - lepší vizuální orientaci obsluhy.

Řešené úkoly:

Úprava archivačního skriptu k automatické opravě údaje o výšce pacienta, chybou WS Esoft při exportu do formátu DICOM (např. 1,83 -> 1,8300000429153).

Převody postupů pro zpracování dalších výsledků měření kvality PET systému k rychlejšímu vyhodnocení a zobrazení v intranetové aplikaci.

SUV v PET – intranetová aplikace

Metoda:

Podle nejnovějších literárních údajů, pracujících již s většími soubory pacientů, se pohybuje fyziologická fluktuace SUV u maligních nádorů v rozmezí 20%. Z toho vyplývá, že na biologickou povahu ve smyslu diferenciální diagnózy lze usuzovat pouze až po překročení této hranice (při sledování dynamiky v průběhu léčby je progresse popisována jako 25 a více procentní nárůst a naopak odezva na léčbu po více cyklech chemoterapie jako 25 a více procentní pokles SUV).

Faktory nepříznivě ovlivňující hodnotu SUV - malá velikost léze (ve srovnání s rozlišovací schopností PET závislou na poloze léze v zorném poli skeneru), malá hustota

nádorových buněk, rozdílný systémový čas (nelze kontrolovat od 14.7. 2009 po upgradu rozplňovacího poloautomatu FDG (bezrozměrná hodnota ukazatele SUV závisí na čase, v kterém byla změřena aktivita aplikované FDG)).

Výsledky:

Získány 2 soubory (benigní a maligní) dat po 7 pacientech s různou diagnózou. Statisticky potvrzena benignita v 1 případě (pokles SUV o 25%), malignita ve 2 případech (nárůst SUV nejméně o 25%).

Řešené úkoly:

On/Off-line import hodnot SUV z NIS/MIS k vyhodnocení Dual-Time vyšetření v intranetové aplikaci. Pro jednoduchý export hodnot SUV je vhodná parametrická dokumentace výsledků vyšetření v NIS.

Publikace (souhrn + abstrakta):

Přednáška:

- Standardizace identifikace pacienta na modalitách NM - praktické zkušenosti, J. Bartl
- Elektronický sborník - V. Mezinárodní kongres informačních technologií ve zdravotnictví, TELEmedicína BRNO2009, Brno 30-31.3. 2009
- Elektronický sborník - Seminář sekce pro fyziku, elektroniku a výpočetní techniku ČSNM ČLS JEP, Opava 23-24.4. 2009

Poster:

- How to Solve Loss of Scheduled Patient & Study Identification on Imaging Modality, J. Bartl
- Sborník XLVI. Dnů nukleární medicíny - Olomouc 16-18.9. 2009
- Sborník EANM 2009 - Barcelona, Španělsko 10-14.10. 2009

Standardizace identifikace pacienta na modalitách NM – praktické zkušenosti

J. Bartl, ORF, Masarykův onkologický ústav Brno

Cíl:

Standardizace identifikace pacienta u „nestandardizovatelných“ modalit.

Materiál:

HW – WS

SW – Linux, DCMTK, dcm4che

Metoda:

Standardizace identifikace pacienta podle oblastí datových zdrojů:

- Export dat NIS -> DMWL:
 - PatientsName (Prijmeni^Jmeno)
 - PatientsID (RČ - 123456/7890)
 - AccessionNumber (propojení NIS & PACS – NM2009123456)

- Import dat DMWL -> modalita:
 - řešení neexistence identických položek v DMWL a modalitě
 - řešení identifikace doplňujících studií

- Export dat modalita -> PACS:
 - řešení standardizace u nestandardní identifikace pacienta (nefunkční DMWL server)

- Standardizace identifikace studií u fúzovaných modalit
 - problematika přiřazení AccessionNumber (zdrojová/cílová data)

Výsledky:

Návrh a praktická realizace standardizace identifikace pacienta/studie u zobrazovací modality.

Závěr:

Řešení s uvedenými prostředky nejsou vždy jednoduchá, někdy však jediná možná. V některých případech jsou také nejlevnější.

Podpořeno:

VZ MZ0MOU2005 How to Solve Loss of Scheduled Patient & Study Identification on Imaging Modality

J. Bartl

ONM & PET Centre, Masaryk Memorial Cancer Institute Brno

Purpose: 1) Loss of scheduled patient from DICOM Modality Work List (DMWL) on some SPECT image modalities in case of an In-111 or Ga-67 examination. 2) Default setting of image fusion creates loss of the study identification on some PET or PET/CT image modalities.

Aim: 1) Automatic rescheduling of patient examination for the SPECT Picker workstation (WS) Odyssey. 2) Archiving rejection of wrong fused images from the PET or PET/CT Siemens WS Syngo.

Material: OS Linux, SW Virtualbox OSE, DCMTK.

Method: 1) Scheduling of a patient examination is usually done on a day of radioisotope application. Because most of DMWL can see only a scheduled patient for the current and following day(s) the scheduled patient is lost in the time of examination (24h or more after In-111 or Ga-67 application) from DMWL. Manual patient data pre-loading from DMWL in the time of radioisotope application for an examination in next day(s) is very depended on human factor. A simple possible solution is by daemon to resend the opened record from DMWL server for previous day(s) to the scheduled modality.

2) Initial modality for an image fusion with PT is default CT or MR and fused images have always "Accession Number" and "Study ID" of the initial modality. CT or MR images from another than the current study create that way loss of the study identification.

A possible solution is to start a fusion with PT images and after validation of this fusion rule on temporary (TMP) PACS then resend fused images to target PACS.

Results: Proposed solutions allow to obtain backwards automatically the scheduled patient data for an unfinished examination on the WS Odyssey and presentation of all patient image data from PACS for given examination after the query from HIS. Archiving of wrong fused images is rejected with immediate notice to the WS Syngo. All presented solutions have been realized with SW DCMTK (daemon, TMP PACS) and are running under OS Linux on a virtual (SW Virtualbox OSE) intranet server.

Conclusion: Patient rescheduling is ordinarily done by a RIS but in case e.g. of one SPECT modality and relatively a few of In-111 or Ga-67 examinations is it very expensive solution. Solutions using free SW tools may not be always easy but in some cases are the cheapest. Supported: This project is a part of the research program MZ0MOU2005 "Functional Cancer Diagnostic".

2.3. PROGRAM APLIKOVANÝCH STUDIÍ /PAS/ REALIZOVANÝ PROSTŘEDNICTVÍM KOOPERATIVNÍCH SKUPIN „...KOS“

NS 57651 - MAKOS

Řešitel: MUDr. K. Petráková, Ph.D.

1) Pravděpodobnost postižení dalších axilárních uzlin po pozitivní sentinelové biopsii u karcinomu prsu.

Projekt ukončen, přijata zahraniční publikace: Oldřich Coufal & Tomáš Pavlík & Pavel Fabian & Rita Bori & Gábor Boross & István Sejben & Róbert Maráz & Jaroslav Koča & Eva Krejčí & Iva Horáková & Vendula Foltinová & Pavlína Vrtělová & Vojtech Chrenko & Wolde Eliza Tekle & Mária Rajtár & Mihály Svébis & Vuk Fait & Gábor Cserni. Received: 10 March 2009 / Accepted: 28 April 2009 # Arányi Lajos Foundation 2009

2) Projekt Kostní markery u nemocných s karcinomem prsu (ICTP- C- Telozeptid kolagenu typu I- jako kontrola efektu léčby bisfosfonaty ve spolupráci OLM (Nekulová), KKOP (Petráková, Palácová)

Publikace:

Carboxyterminal pyridinoline cross-linked telopeptide of Type I collagen (ICTP) in diagnosis and monitoring of patients with bone metastasis of breast cancer
Nekulová Mirka, Dubská Lenka, Petráková Katarína, Brančíková Dagmar, Šimíčková Marta, Pecen Ladislav, Pilný Radek, Valík Dalibor. MOÚ, Brno, FN UsA- Brno, UIVT- AV ČR, Praha

3) Prediktivní faktory odpovědi na hormonální léčbu (Petráková, Nenutil, Palácová)

Z pacientek klinického stadia I-III operovaných pro primární karcinom prsu na MOÚ v letech 1998-2000 byly vyhledány případy léčené v adjuvanci tamoxifenem pro dobu 5 let nebo do relapsu onemocnění. Na složených blocích z archivního parafinového materiálu zahrnujících celkem 179 případů byla provedena imunohistologická stanovení estrogenového receptoru alfa (ER), progesteronového receptoru A+B (PR) a Ki67. Dále byla vyšetřena amplifikace Her-2/neu a genu pro cyklin D1. Výsledky: z klasických prognostických parametrů jsou v jednorozměrné regresní analýze bezpříznakového přežití významnými rizikovými faktory přítomnost více než tří uzlinových metastáz (RR=4,5 p<0,001) a grade 3 proti 1+2 (RR=2,3 p=0,035). Z biologických parametrů zvyšují riziko relapsu zejména amplifikace cyklinu D1 (RR=3,06 p<0,001), amplifikace Her-2 (RR=2,4 p=0,002) a negativita PR (RR=2,1 p=0,013). Ve vícerozměrném Coxově regresním modelu však vymizel význam negativity PR (RR=1,6 p=0,128) a vedle klinického stadia III proti I a II (RR=2,6 p=0,003) se uplatnila jen amplifikace cyklinu D1 (RR=2,7 p=0,001) a amplifikace Her-2 (RR=2,1 p=0,014). Pokud byly pacientky s adjuvantní chemoterapií posuzovány odděleně (N=77), žádný z klinickopatologických ani biologických rizikových parametrů nedosáhl statistické významnosti ani v jednorozměrné analýze. Ve vícerozměrné analýze pacientek bez adjuvantní chemoterapie (N=102) se vedle klinického stadia II proti I a II (RR=6,9 p=0,001) uplatnila významně pouze amplifikace Her-2 (RR=4,5 p=0,001). Závěr: Naše výsledky potvrzují prioritní význam klinického stadia jako prediktoru selhání adjuvantní léčby u pacientek s ER pozitivními nádory. Jako významné biologické parametry se jeví amplifikace Her-2 a amplifikace cyklinu D1. Prediktivní hodnota

biologických parametrů však výrazně klesá pokud je pacientkám podána adjuvantní chemoterapie. Je tedy pravděpodobné že tyto souvisí spíše s biologickou agresivitou nádoru a nemusí být specifické pro adjuvantní hormonoterapii tamoxifenem.

Publikace: kongres SABCS 2009 formou abstraktu: Factors, Predicting Failure of Adjuvant Hormonotherapy of Breast Carcinoma. A Study in Tamoxifen Treated Patients
Petrankova K, Nenutil R, Grell P, Palacova M, Vyzula R. Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech, Czech Republic.

4) Genotyp nádoru a charakteristika mozkových metastáz u pacientek s karcinomem prsu – potenciální klinické konsekvence.

Retrospektivně bylo analyzováno 187 pacientka s karcinomem prsu s mozkovými metastázami, zjišťován byl vztah mezi genotypem nádoru a incidencí a charakteristikou mozkového metastatického postižení, odpověď na lokální léčbu a celkové přežití od okamžiku mozkových metastáz (OScns). Medián věku souboru byl 55,3 let, nejčastějším neurologickým symptomem byla cefalea a vertigo. U 12% pacientek byly mozkové metastázy prvním projevem relapsu onemocnění. U 46% žen byly nalezeny 1-3 mozkové metastázy, více jak 10 mozkových metastáz bylo diagnostikováno u 26,7% pacientek. Luminální typ A (ER+, PgR+, HER 2 negativní) se vyskytoval ve 21,5% žen, luminální typ B (ERa/nebo PgR+, HER 2 pozitivní) u 16,7%, HER 2 pozitivní nádor u 19,9%, triple negative tumor byl nalezen u 19,4% žen, triple-negative/basal like u 9,1% pacientek. Nejvýraznější metastatické CNS postižení bylo nalezeno u pacientek HER 2 pozitivních ve srovnání s pacientkami HER 2 negativními. Překvapivě pacientky s triple-negative nádorem měly relativně nevýrazné metastatické postižení (větší výskyt minimálního mozkového MTS postižení – 1-3 metastázy) ve srovnání s pacientkami HER 2 pozitivními, u kterých bylo většinou extenzivní mozkové metastatické postižení. Genotyp nádoru nekoreloval s lokální odpovědí na léčbu a s celkovou dobou přežití od diagnózy mozkových metastáz (OScns). OScns byl signifikantně delší u pacientek léčených neurochirurgicky (medián 13,8 vs 2,4 měsíce, $p < 0,0001$); lepších výsledků dosahovaly pacientky léčené také systémovou terapií ve srovnání s léčbou pouze lokální (6,1 vs 1,9 měsíce, $p < 0,0001$). Naše práce demonstrovala závislost primárního fenotypu nádoru a doby vzniku mozkových metastáz. Pacientky s HER 2 pozitivním onemocněním měly daleko častěji extenzivní (mnohočetné) mozkové metastatické postižení ve srovnání s pacientkami s triple-negative genotypem nádoru. Fenotyp nádoru nekoreloval s odpovědí na lokální léčbu mozkových metastáz.

Publikace: kongres ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2009 formou abstrakta
Tumor phenotype and characteristics of metastatic brain involvement in breast cancer
patients : Potential clinical consequences.

Palacova M, Svoboda M, Fabian P, Ondrova B, Grell P, Vyzula R., Masaryk Memorial Cancer
Institute, Brno, Czech Republic

NS 57652 - DIKOS

řešitel: doc. MUDr. Roman Šefr, Ph.D.

1. Korelace PET/CT s peroperačním a histologickým nálezem pro dg. C 18-20, C 25
Soubor dokončen, výsledky zpracovány ve spolupráci s Institutem biostatistiky a analýz MU
Brno. Publikační výstupem je doktorandská práce MUDr. Ondráka na LF MU, která je
dokončena, před vyvázáním. Po obhajobě dizertace jsou plánovány další publikační aktivity
v roce 2010 v našem a zejména zahraničním písemnictví vycházející ze zpracovaného
souboru a dosažených výsledků.

2. Cirkulující nádorové buňky v periferní krvi a sentinelových mízních uzlinách
Program stagnuje z technických důvodů. V roce 2009 se na MOÚ nicméně obrátily některé
pracovní skupiny zabývající se vývojem detekčních kitů pro vyhledávání cirkulujících
buněčných elementů. Toto poskytuje novou možnost analýzy těchto složitých jevů, o niž se
chceme pokusit v roce 2010. Jde o systémy ADNA pro karcinom kolorekta a také pro
karcinom prsu. Dosavadní skromná data týkající se daného tématu ve světovém písemnictví
jsou zcela inkonzistentní.

3. Chromogranin A u karcinoidu

Program je zaveden do rutinní praxe, hrazen zdravotní pojišťovnou.

NS 57653 - GYKOS

Řešitel: MUDr. Lucie Mouková

Komplexní zhodnocení prognostických faktorů u karcinomu děložního hrdla na základě
histopatologie, proteomiky a genomiky
prim. MUDr. Nenutil, CSc.

Cíl: komplexní zhodnocení prognost. faktorů u Ca děložního hrdla za účelem predikce rizika
šíření onemocnění mimo primární lokalizaci a pravděpodobnosti rekurence onemocnění.
hodnocení histopatologických parametrů, anamnézy, operačního rozsahu, plánováno
došetření proteomiky (zvýšená exprese p21, cdk4, p53, p16 a pokles exprese p27 předp.

špatnou prognózu), soubor: 39 pacientek, prospektivní od 2005; výsledky: 72% spinocel. Ca, 22% adenoCa, 6% neuroendokrinní Ca děl. čípku. Tumory nad 4 cm měly pozitivní LVSI v 60% spinoCa, v 75% adenoCa, ve 100% neuroendokrinoCa.

2. Prediktivní a prognostický význam amplifikace genu hTERT při vývoji Ca děložního čípku ve spolupráci s laboratoří molekulární genetiky FN Brno, doc.Dr.KuglíkCSc., Mgr. Žezulková, Bc.Kantorková

Cíl: detekce amplifikace genu hTERT (3q) pomocí interfázní fluorescenční in situ hybridizace (FISH) prováděné na nátěrech buněk získaných ze stěru z děložního hrdla nebo z děložního čípku.

- použity DNA sondy hybridizující k oblasti genu hTERT (3q26) a dále k oblasti 3q11, což je kontrolní oblast pro určení počtu kopií chromozomu 3
- v souboru: 28 pacientek s dysplazií děložního hrdla a 15 pacientek s Ca děložního hrdla, prospektivní studie od 2008.
- předběžné výsledky: výskyt amplifikace genu hTERT u 50% pacientek s karcinomem děložního hrdla, u dysplazií zatím začínání detekce pomocí specifické HPV DNA sondy.

3. Detekce chromozomových abnormalit u karcinomu děložního čípku pomocí komparativní genomové hybridizace (CGH) ve spolupráci s laboratoří molekulární genetiky FN Brno, doc.Dr.KuglíkCSc., Mgr. Žezulková, Bc.Kantorková

Cíl: zaměření na celogenomový screening chromozomových abnormalit u karcinomu děložního čípku pomocí technik chromozomové CGH a array-CGH prováděné na oligonukleotidových DNA čípech, snaha optimalizovat metodiku vyšetření a získat informace o změnách v počtu kopií jednotlivých genů souvisejících s vývojem toho onemocnění. (např. u Ca děl. čípku prokázány oblasti specifických amplifikací, např. (3q) a delecí (2q33-q37) genů

DNA izolovaná z nádorové tkáně odebírané do tekutého dusíku při vyšetření či operaci souboru: 11 pacientek, prospektivní studie od 2008, 67% prokázána amplifikace

Účast na vědeckých akcích + prezentace

- 1/ 9.1. -10.1.2009 – aktivní účast 14. ročník odborného sympózia pro lékaře a 4. ročníku pro NLZP na téma
- „Onkologie v gynekologii a mammologii“ v Brně
- přednáška: Rychlá progresse yolk sac tumoru vaječníku u mladé ženy (Štefániková L., Feranec R., Mouková L., Bláha M.)

- přednáška: Human papillomavirus a vakcinace
- 3/ 2.4.-4.4.2009 - XXXX. Celostátní konference gynekologie dětí a dospívajících v Klímkovicích
- přednáška: Dvoutelé zkušenosti s HPV vakcinací
- 4/ 16.4.-18.4.2009 XXXIII. Brněnské onkologické dny a XXIII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno
- Význam amplifikace genu pro lidskou telomerázu (hTERC) ve vývoji cervikálních prekanceróz a karcinomu děložního hrdla (Mouková L., Žezulková D., Štrosová N., Vranová V., Kuglík P.)
- Human papillomavirus (HPV) a vakcinace z pohledu onkogynekologie (Mouková L.)
- Význam nádorové lymfangioinvasze a velikosti nádoru u časných stadií karcinomu děložního hrdla (Mouková L., Feranec R., Nenutil R., Krejčí E., Lžičarová E., Zichová I., Fabian P., Štefánková L., Bláha M.)
- Role detekce sentinelové uzliny v managementu léčby karcinomu těla dělohy (Feranec R., Mouková L., Staníček J., Štefánková L., Bláha M.)
- poster spoluautorka: Yolk sac tumor vaječníku – problémy v diagnostice a léčbě (Štefánková L., Feranec R., Mouková L., Bláha M.)
- 5/ 12.5.2009 interní ústavní seminář MOU pro střední zdrav. personál: přednáška: HPV infekce, karcinom děložního hrdla a další související nádory – prevence, léčba
- 6/ 15.5.-17.5.2009 Celostátní konference ČGPS ČLS JEP a SSG ČR, Seminář porodních Asistentek, Brno
- přednáška kazuistika: Plastiky defektu vulvy za účelem zlepšení kvality života u pacientky s karcinomem vulvy po onkologické léčbě (Mouková L., Hýža P., Krejčí E.)
- 7/ 30.6.2009 – natáčení pořadu pro ČT 1 „Alchymie bytí“ o rakovině děložního hrdla
- 8/ 11.10. – 14.11.2009 - 16 th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), Belgrade, Serbia
- poster + electronic presentation + interview: The initial experience with detection of the gene amplification for human telomerase (hTERC) in precancers and carcinoma of the uterine cervix in the Czech Republic (Mouková L., Štrosová N., Kuglík P., Vranová V., Žezulková D.)
- poster: Rapid progression of recurrent chemotherapy – refractive adult granulose cell tumor of the ovary (Feranec R., Mouková L., Štefánková L.)
- 9/ 16.10.- 18.10.2009 – 10. konference o menopauze - Klimakterická medicína ke Světovým dnům menopauzy a osteoporózy, Špindlerův Mlýn
- 10/ 20.10.2009 – Malé doškolovací dny Levret podzim 2009, Brno

- 11/ 4.11.2009 – Roadshow podzim 2009, Sdružení soukromých gynekologů ČR, Brno
- 12/ 8.11.2009 – Kolposkopický kurz II – pokročilý, Praha, UK Praha 2. LF a FN Motol
- 13/ 10.11.2009 – MSD seminář: Principy HPV očkování z pohledu imunologie, Bukovanský Mlýn
- 14/ 12.11.2009 – I. Česko-slovenská konference paliativní medicíny, Olomouc
přednáška: Zlepšení kvality života pacientky plastikou defektu vulvy po onkologické léčbě vulvárního karcinomu (Mouková L., Hýža P., Krejčí E.) .. cena za nejlepší kazuistiku !!
- 15/ 24.11.2009 - odborný seminář: Léčba karcinomu ledvin, Brno
- 16/ 27.11.2009 - odborný seminář pro pediatriy, Pasohlávky, přednáška: HPV z pohledu onkogynekologie
- 17/ 11.12. – 13.12.2009 - 3. konference Sekce kolposkopie a cervikální patologie ČGPS ČLS JEP ve spolupráci se Sekcí ambulantní gynekologie ČGPS ČLS JEP a SSG ČR, Praha
přednáška: Detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria – naše zkušenosti (Feranec, R. Mouková L., Chovanec J.)
přednáška: Kontroverze chirurgického stagingu u karcinomu endometria z pohledu současných dat (Mouková L., Feranec R., Chovanec J.)

Publikace

- 1/ Štefániková L., Feranec R., Mouková L., Bláha M.: Rychlá progresivita tumoru vaječníku u mladé ženy, Sborník přednášek z 14. ročníku symposia Onkologie v gynekologii a mammologii, 1/2009, ISBN: 978-80-87086-10-0
- 2/ Mouková L., Žezulková D., Štrosová N., Vranová V., Kuglík P.: Význam amplifikace genu pro lidskou telomerázu (hTERC) ve vývoji cervikálních prekanceróz a karcinomu děložního hrdla, Edukační sborník, XXXIII. Brněnské onkologické dny, 2009, ISBN 978-80-86793-12-2
- 3/ Mouková L.: Human papillomavirus (HPV) a vakcinace z pohledu onkogynekologie, Edukační sborník, XXXII Brněnské onkologické dny, 2009, ISBN 978-80-86793-12-2
- 4/ Mouková L., Feranec R., Nenutil R., Krejčí E., Lžičarová E., Zichová I., Fabian P., Štefánková L., Bláha M.: Význam nádorové lymfangioinvaze a velikosti nádoru u časných stadií karcinomu děložního hrdla, Edukační sborník, XXXIII. Brněnské onkologické dny, 2009, ISBN 978-80-86793-12-2
- 5/ Feranec R., Mouková L., Staníček J., Štefánková L., Bláha M.: Role detekce sentinelové uzliny v managementu léčby karcinomu těla dělohy, Edukační sborník, XXXIII. Brněnské onkologické dny, 2009, ISBN 978-80-86793-12-2

6/ Štefánková L., Feranec R., Mouková L., Bláha M.: Yolk sac tumor vaječníku – problémy v diagnostice a léčbě, Edukační sborník, XXXIII. Brněnské onkologické dny, 2009, ISBN 978-80-86793-12-2 7/ 11.10. – 14.11.2009 - 16 th International Meetint of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), Belgrade, Serbia, abstrakt: The initial experience with detection of the gene amplification for human telomerase (hTERC) in precancers and carcinoma of the uterine cervix in the Czech Republic (Mouková L., Štrossová N., Kuglík P. Vranová V., Žežulková D.).

Rapid progression of recurrent chemotherapy – refractive adult granulose cell tumor of the ovary (Feranec R., Mouková L., Štefáníková)

Feranec R.,Mouková L., Staníček J., Štefáníková L., Chovanec J. Detekce sentinelové uzliny u pacientek s karcinomem endometria s využitím hysteroskopie, přijato do tisku, KO, 1/2010

Mapování lymfatik a biopsie sentinelové uzliny u pacientek s karcinomem endometria
Řešitel: MUDr. Richard Feranec

Úvod a metodika

Zhoubné nádory těla děložního – nejčastější gynekol. malignita

Incidence 30/100 000

Snaha o využití konceptu sentinelové uzliny

Kombinovaná metoda značení – Patent Blau + 99mTc

Aplikace subendometriálně jehlou pod kontrolou hysteroskopu

Předoperační lymfoscintigrafie

Peroperační detekce SLN ruční gamma sondou

Výsledky

- 21 pacientek doposud hodnoceno
- U všech HSK aplikace Patent Blau + 99mTc Nanocoll
- 17 pacientek (81 %) – úspěšná detekce alespoň 1 SNB lymfoscintigraficky + peroperačně ruční gamma sondou
- Průměrný počet detekovaných SNB – 2 (rozmezí 1 – 5)
- 8 pacientek (47 %) - SNB izolovaně v paraaortální oblasti
- 44 % SNB v paraaortální oblasti nad odstupem a. mesenterica inferior
- 1 pacientka (6 %) - současný výskyt SNB v pánevní a paraaortální oblasti
- 1 případ pozitivní SLN (3 mikrometastázy)
- 100 % senzitivita

- 100 % negativní prediktivní hodnota

Publikace a přednášky

- Feranec R., Otevřel P., Frgala T., Dörr A.: Mapování lymfatik a biopsie sentinelové uzliny u pacientek s karcinomem endometria. Review. Klinická onkologie, 2/ 2007, s. 199 – 204.
- Feranec R., Mouková L., Štefániková L., Bláha M., Staníček J.: Detekce sentinelové uzliny u pacientek s karcinomem endometria. In Edukační sborník: XXXII. Brněnské onkologické dny, Brno 2008, s. 280, ISBN 978-9780-86793-11-5.
- Feranec R., Moukova L., Stanicek J., Blaha M.: Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer (poster), 12th International Gynecologic Cancer Society Meeting, IGCS, Bangkok, Thailand, 2008.
- Feranec R., Mouková L., Staníček J., Štefániková L., Bláha M.: Role detekce sentinelové uzliny v managementu léčby karcinomu těla dělohy. In Edukační sborník: XXXIII. Brněnské onkologické dny, Brno 2009, s. 251, ISBN 978-80-86793-12-2.
- Feranec R., Mouková L., Staníček J., Chovanec J.: Detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria – naše zkušenosti. 3. Konference Sekce cervikální patologie a kolposkopie ČGPS ČLS JEP, Praha 11.-13.12.09.
- Mouková L., Feranec R., Chovanec J.: Kontroverze chirurgického stagingu u karcinomu endometria z pohledu současných dat. 3. Konference Sekce cervikální patologie a kolposkopie ČGPS ČLS JEP, Praha 11.-13.12.09.
- Feranec R., Mouková L., Staníček J., Štefániková L., Chovanec J.: Detekce sentinelové uzliny u pacientek s karcinomem endometria s využitím hysteroskopie. Klinická onkologie (vyjde v 1. čísle 2010)

Závěr

- Slibná metoda
- Potenciál snižování radikality operačního výkonu
- Aplikace radiokoloidu pomocí hysteroskopu respektuje anatomické souvislosti
- Dobrá tolerance pacientkami
- Plán dalšího rozšíření souboru a pokračování v projektu
- Nutná další data

NS 57654 - UKOS

Řešitel: MUDr. J. Doležel, PhD.

1. Radikální prostatektomie – robotická versus retropubická, onkologické výsledky, komplikace.

Projekt je řešen ve spolupráci s robotickým centrem nemocnice sv. Zdislavy Mostiště. Od 1.5.2007 do 1.12.2009 bylo provedeno 340 robotických radikálních prostatektomií pomocí systému da Vinci. Od 13.1.2006 pak v Masarykově onkologickém ústavu 165 retropubických radikálních prostatektomií. Celkově se jedná o 405 operací karcinomu prostaty s kurativním záměrem. Srovnáním předběžných výsledků a vcelku i v souladu s údaji světového písemnictví lze konstatovat, že onkologické výsledky obou užitých metod jsou ekvivalentní, stejně jako výskyt vedlejších účinků léčby ve smyslu erektilní dysfunkce a močové inkontinence. Benefitem robotické radikální prostatektomie je snížení krevních ztrát, kratší doba hospitalizace nemocného, kratší doba zavedení permanentního močového katetru, lepší kosmetický efekt. Ekonomická náročnost metody v aktuálním českém prostředí je vysoká.

2. Staging karcinomu prostaty

Projekt úzce souvisí s výše uvedeným zájmovým okruhem č.1. Srovnáním patologicko anatomického stagingu, získaného na základě vyšetření operačních preparátů, se stagingem klinickým je zřejmé, že relativně nízká senzitivita a specifita dostupných klinických stagingových vyšetření nám často v předléčebném stadiu neumožňuje získat reálný obraz o stadiu choroby, přesněji, odlišit onemocnění lokalizované od lokálně pokročilého. Cholin 11 PET a magnetická rezonance 3T, které by mohly situaci poněkud zlepšit, nejsou rutinně dostupné. Z analýzy stávajících dat vyplývá, že 41% karcinomů prostaty původně klasifikovaných jako cT1c bylo patologem překlasifikováno na pT3. Klinický grading byl podhodnocen ve 49%, nadhodnocen v 9%, identický v 42%. Projekt je součástí doktorandské práce. Probíhá sběr a předběžná analýza dat.

3. Radiační trauma pánve a retroperitonea onkologických pacientů – možnosti a výsledky chirurgické léčby z pohledu urologa.

Projekt je zaměřen na možnosti rekonstrukčního řešení poradiačního poškození močových orgánů po léčbě karcinomu prostaty, močového měchýře, kolorektálního karcinomu, gynekologických malignit, sekundárních malignit retroperitonea. Za předpoklad možnosti chirurgické rekonstrukce v indikaci vezikovaginální, ureterovaginální, intestinourinosní píštěl, retrahovaný močový měchýř a striktura ureteru je považována minimálně 2 letá kompletní remise základního onkologického onemocnění, dobrý performance status a compliance nemocného. Aktuálně je sledováno 51 nemocných, je srovnávána efektivita užitých operačních technik v jednotlivých indikacích (cystektomie, derivace, augmentace,

omentoplastika, interpozice m. gracilis aj.) Projekt je součástí doktorandské práce. Probíhá sběr a předběžná analýza dat.

4. Vliv dlouhodobé paliativní močové derivace onkologických pacientů na renální funkce a kvalitu života

Právě paliativní močová derivace (endoureterální splinting – stenty, nefrostomie) umožňuje zachování renálních funkcí onkologických pacientů s maligní či postterapeutickou obstrukcí ureterů. Je indikována zejména při špatném performance statutu, krátké či nejisté prognóze quod vitam a prioritě kurativní onkologické léčby před chirurgickou rekonstrukcí. Projekt je součástí doktorandské práce, soubor zahrnuje aktuálně 223 pacientů, jsou hodnoceny renální funkce, výskyt symptomatických uroinfektů, tolerance v závislosti na typu a délce zavedení toho kterého druhu paliativní derivace. Probíhá sběr a zpracování dat.

5. Metalické stenty v řešení subrenální obstrukce močových cest onkologických, funkční a ekonomické aspekty.

Metalické stenty jsou alternativou polymerových protetických pomůcek. Výhodou je delší životnost a předpoklad lepší tolerance nemocným, mezi největší nevýhody patří ekonomická náročnost a absence úhrady ze strany ZP. S velmi dobrými výsledky bylo doposud implantováno 6 stentů (4x termoexpandibilní Memocath, 2x metalický JJ). Zavedení je indikováno u pacientů s nízkou tolerancí a životností klasických JJ stentů při ureterální obstrukci, metalické stenty lze užít i k řešení subvezikální obstrukce (hy prostaty, striktura urethry).

6. 18F-FDG-PET v hodnocení viability reziduální retroperitoneální postterapeutické masy testikulárního tumoru.

V roce 2009 byl původní soubor z let 2003-2007 rozšířen na stávajících 37 pacientů s reziduální masou v retroperitoneu po onkologické léčbě, která byla po PET vyšetření resekována a histologicky vyšetřena. V případě neseminomů není PET schopna spolehlivě odlišit fibrotické residuum od zralého teratomu (27 x nálezy PET negativní), s PET pozitivitou (10 x) je nutno počítat jak u zánětlivých změnách ve fibróze tak u seminomu. Není dostatek důkazů k podpoře užití FDG PET ve stagingu testikulárních nádorů, naopak je doporučena ve follow up pacientů s reziduální masou seminomu za 4 týdny po ukončení chemoterapie k podpoře rozvahy retroperitoneální lymfadenektomie. Korelace PET nálezů s výsledky dalších zobrazovacích metod (CT, MR) a vyšetřením markerů je nezbytná.

Publikace

- Doležel J., Tvarůžek J., Staník M., Zachoval R., Šimoník I., Korsa M., Vagunda V. Časné zkušenosti s roboticky asistovanou laparoskopickou radikální prostatektomií – prvních 153 pacientů. Ces Urol 2009; 13(2): 168-177.
- Čapák I., Řehák Z., Doležel J., Miklánek D., Kocák I., Lakomý R., Fabián P., Pacal M., Bolčák K., Staníček J., Penka I. 18F–FDG–PET v hodnocení viability residuálních retroperitoneálních postterapeutických mas testikulárních tumorů. 55. výroční konference České urologické společnosti, Praha 7.-9.10.2009. Ces Urol. 2009; 13(4): 284 (abstrakt 26).
- Miklánek D., Doležel J., Čapák I., Šustr M., Macík D. První zkušenosti s termo-expandibilními Memokath stenty. Ces Urol 2009; 13(3): 211-216.
- Doležel J. Kontrolované vyprazdňování močového měchýře. In: Wendsche P. a kol. (ed). Poranění míchy. Kapitola 18. s.165-176. ISBN 978-80-7013-504-4.
- Doležel J., Tvarůžek J., Zachoval R., Staník M., Chamzin A., Vagunda V., Vagundová M. Naše zkušenosti s roboticky asistovanou laparoskopickou radikální prostatektomií (RARP) v léčbě karcinomu prostaty. In: Abrahámová J. (ed). Vybrané otázky Onkologie XIII. 17. onkologicko-urologické sympozium a 13. mammologické sympozium, Praha 18.-20.11.2009. Praha 2009, Galén. ISBN: 978-80-7262-5.

NS 57655 - MEKOS (C43)

Řešitel: doc. MUDr. Vuk Fait, Ph.D.

Sentinelová biopsie u maligního melanomu (SNB) (V. Fait)

Jedná se o průběžnou analýzu souboru pacientů se sentinelovou biopsií od roku 1994.

Soubor nyní čítá 1531 pacientů, 1536 operací pro 1543 melanomů (12 duplicit)

Z 1536 procedur:

- celková úspěšnost 98%
- úspěšnost za posledních 5 let 99,8%
- SU pozitivní v 338 případech - 22,1%
- Uzlinová metastáza při negativní SNB se prozatím objevila v 31 případech - celková falešná negativita tedy odpovídá 8,4%
- Průběžně dochází k výraznému zlepšování úspěšnosti, příčinou je jak rostoucí zkušenost, tak využívání kombinované metody vyhledávání.
- Při rozdělení souboru dle postupných změn výrazné snížení z původních 23% na současných 0,5% (příliš časně hodnocení - reálná hodnoty bude kolem 5%)

- Za pozitivní považujeme průběžný pokles falešné negativity (stanovené na základě sledování), příčiny jsou jak v zlepšené technice vyhledávání a zkušenostech, tak změněné technice patologického zpracování. Přesnější zhodnocení si bude vyžadovat podrobnou statistickou analýzu.
- Soubor v současné době hodnocen statistikem, závažnější publikační výstup bude zhruba do poloviny roku

Přednáška:

- Fait, V., Chrenko, V., Coufal, O., Lžičarová, E. Sentinelová biopsie u maligního melanomu po 15 letech XXXIII. Brněnské onkologické dny a XXII konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Brno, 16.-18. dubna 2009. Edukační sborník, s. 342.
- Podrobné zhodnocení plánováno do poloviny roku 2010 s publikačním výstupem.

Hledání markerů špatné prognózy u pac. s diseminovaným maligním melanomem a nalezení diferencí v expresi sérových proteinů u pac. s chemosenzitivním a chemoresistentním onemocněním. (R. Lakomý)

Hledání laboratorních markerů špatné prognózy u pac. s maligním melanomem

Cílem práce je jednak sledování známých prognostických faktorů, dále pokus o nalezení nových (flowcytometrie, vyš. exprese sérových proteinů –SELDI TOF hmotnostní spektrometrie)

Předmět zájmu: skupiny pacientů s pokročilým maligním melanomem

- 1) pacienti IV. stádia
- 2) pacienti III. stádia

Cíle IV. stádium:

1. Statisticky zhodnotit vliv klinicko–patologických faktorů na DFS (čas bez známek onem.) a OS (přežití)
2. Rozdělit soubor pac. na podskupinu *relativně chemosenzitivní (CR+PR+SD) a ** skupinu chemoresistentní (PD)
3. U těchto skupin nalézt diference v laboratorních markerech (SELDI viz. níže) a zjistit jejich vliv na TTP (čas do progresu) a OS
4. U SELDI
 - a) vytipovat odlišné proteiny mezi 2 skupinami a srovnání se SELDI zdravých kontrol
 - b) zjistit korelaci mezi stupněm exprese vytipovaných proteinů s odpovědí na I.linii CHT - predikce léčebné odpovědi
 - c) zjistit korelaci mezi stupněm exprese vytipovaných proteinů a vztah k TTP a OS - prognóza pac.

Cíle III. stádium:

1. Statisticky zhodnotit vliv klinicko–patologických faktorů na DFS a OS
2. Rozdělit skupinu pac. na podskupinu s časným relapsem (do 3 let od dg.) a podskupinu bez relapsu
3. U těchto podskupin hledat difference v laboratorních markerech (protein S100b, flowcytometrie a SELDI) v čase operace (dg) a čase relapsu a zjistit jejich vztah k DFS a OS
4. Porovnání PET vyš. a proteinu S100B v době dg. relapsu (senzitivita a specificita odhalení relapsu)
5. Pac. s relapsem pak zařadit do skupiny A a vyš. viz. doporučení výše

Aktuální stav práce

Ukončena statistická analýza vyšetřených profilů nízkomolekulárního proteomového spektra získané pomocí hmotnostní spektrometrie SELDI-TOF v sérech pacientů s diseminovaným maligním melanomem. – Data publikována

Studie s melanomy umožnila dopracování metodiky měření. Výsledky u pacientů s melanomem ovšem dávají natolik heterogenní výsledky, že je v malém souboru nelze zpracovat. Z toho důvodu nepovažujeme za vhodné v této studii u maligního melanomu pokračovat.

Rozpracovaná metodika je však intenzivně využívána u jiných malignit, konkrétně u souboru pacientů s germinálními nádory varlat stadia IIA – IIIC. Soubor nově diagnostikovaných a léčených pacientů od počátku roku 2007, a dále u pacientů s glioblastomem,

Původní práce:

- Lakomý R., Greplová K., Pilný R., Budinská E., Valík D., Poprach A., Němeček R., Vyzula R., Profily nízkomolekulárního proteomového spektra získané pomocí hmotnostní spektrometrie SELDI-TOF v sérech pacientů s diseminovaným maligním melanomem: pilotní studie. Klin onkol 2009; 22(5)

3. LÉKAŘSKÉ VÝSTUPY VZ FUNDIN MZMOU2005

Pro kategorii „Lékařské výstupy“ stručně uvádíme přehled konkrétních a dle našeho názoru významných výstupů již realizovaných v diagnostické a léčebně preventivní péči MOÚ v návaznosti na řešení VZ FUNDIN v jeho dosavadním průběhu. Zcela **mimořádným výstupem** roku 2009 je začlenění Biobanky biologického materiálu do evropské sítě ESFRI-BBMRI; tato afiliace dává možnost designovat studie, jež by nebyly možné bez přístupu k

tomuto biologickému materiálu; o spolupráci je velký zájem ze zahraničních pracovišť cestou sítě ESFRI-BBMRI, ale i amerických pracovišť (např. Mayo Clinic, Moffitt Cancer Center, Dana Farber Cancer Center). Na tomto místě komentář omezíme pouze na tři významné klinickovýzkumné celky, v nichž byla dynamika činnosti v roce 2009 zvláště patrná. První je oblast introdukce nových pozitronových radiofarmak do klinické praxe, kde se podařilo provést pilotní aplikace 18-fluorothymidinu a 18-natrium fluoridu. Obě tyto radiochemikálie představují kvalitativní posun v diagnostice a zejména sledování pacientů s onkologickým onemocněním. Manuskript této pilotní studie je součástí této zprávy v příloze (K. Bolčák, J. Adam, D. Valík). Druhou oblastí je vyšetřování žen se zvýšením rizikem karcinomu prsu vzhledem k rodinné genetické zátěži pomocí magnetické rezonance. Výsledky skutečně velkého a v Evropě ojedinělého klinického souboru jsou v podobě manuskriptu součástí této zprávy v příloze (M. Schneiderová et. Al). Třetím výzkumně-aplikačním celkem je použití robotické mikrochirurgie v onkologické urologii a chirurgické léčbě karcinomu rekta, kde má MOÚ zpracovaný již velký soubor odoperovaných pacientů, jehož zhodnocení je také součástí této zprávy v příloze (Z. Eber). Další výstupy jsou taxativně uvedeny níže:

- Zavedení prediktivního testování genů k-ras u kolorektálního karcinomu
- Zavedení farmakogenetického testování TPMT do klinické praxe, zatím u dětských ALL.
- Zavedení metody HRM do genetické diagnostiky
- Zavedení vyšetřování genů pro E-cadherin
- První použití protokolů Capizzi MTX u dětských pacientů s ALL na KDO LFMU a FN Brno, jejich další testování pomocí farmakodynamických parametrů
- Rutinní použití kvantifikace exprese CD64 na neutrofilech jako markeru sepse.
- Analýza buněčných subpopulací a kvantifikace cytokinů při reakci dětských onkologických pacientů na podání amphotericinu B.
- Diagnostická detekce buněk neuroblastomu v kostní dřeni, sběrech před transplantací
- Analýza DNA ploidie (neuroblastomy, karcinom ledviny)
- Klinická diagnostická proteomika, zavedení
- V průběhu roku 2008 byla zavedena metodika 3D plánování a následně ověřena její proveditelnost - provedeno CT a MR vyšetření s aplikátorem in situ spolu s analýzou DVH pro cílové objemy a kritické orgány
- Uveden do plného provozu cyklotron a v jarních měsících zahájena pravidelná produkce 18F-fluorodeoxyglukosy (FDG) pro PET scany prováděné na PET centru. Byl instalován a do užívání předán syntézni modul TracerLab FX F-N

- Zavedení kontrastní magnetické rezonance prsu, která se ukazuje jako metoda s nejvyšší sensitivitou pro screening (dispenzarizaci) žen s vysokým rizikem karcinomu prsu. Průběžné výsledky ukazují také pozitivní vliv zařazení magnetické rezonance prsu do předoperačního stagingu
- Zprovozněna synchronizace systémového času rozplňovacího poloautomatu FDG se serverem časového normálu MOÚ (bezrozměrná hodnota ukazatele SUV závisí na čase, v kterém byla změřena aktivita aplikované FDG)
- Chromogranin A u karcinoidu: Program je zaveden do rutinní praxe
- Zavedení roboticky asistované laparoskopická radikální prostatektomie provedené pomocí systému Da Vinci (RoRLP); ve srovnání s RRR je understaging a undergrading klinických vyšetření karcinomu prostaty proti patologicko-anatomickému stagingu a gradingu významný.
- V rámci standardizace péče o rizikové osoby byl vytvořen soubor standardních doporučení kolektivem autorů s názvem „Dispenzarizace nádorových syndromů“. Tento soubor byl po schválení SLG a ČOS ČLS JEP publikován jako supplementum KO, suppl. 2009, ročník 22.